

DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2015

Л.А. Балькова<sup>1</sup>, Е.И. Науменко<sup>1</sup>, Н.В. Ивянская<sup>2</sup>, Ю.А. Петрушкина<sup>3</sup>, Е.А. Власова<sup>1</sup>, Н.Н. Урзьева<sup>3</sup>, И.В. Леонтьева<sup>4</sup>, А.Н. Урзьева<sup>1</sup><sup>1</sup> Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница, Саранск, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

# Трансплантация сердца как метод лечения рефрактерной сердечной недостаточности вследствие постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии: клинический случай

125

## Контактная информация:

Балькова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарёва»

Адрес: 430005, Саранск, ул. Советская, д. 50-14, тел.: +7 (8342) 32-19-83, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Статья поступила: 07.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

**Обоснование.** Внедрение в клиническую практику устройств механической поддержки кровообращения и технологий трансплантации сердца у детей меняет подходы к диагностике и терапии сердечной недостаточности (СН) у детей. В Российской Федерации опыт проведения подобных операций крайне ограничен, поскольку до настоящего времени отсутствуют юридические механизмы фиксации волеизъявления граждан относительно возможности посмертного использования органов для трансплантации. **Описание клинического случая.** Представлен редкий случай ребенка с рефрактерной к комбинированной терапии (включающей кардиотоническую поддержку и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора) хронической СН, вызванной постмиокардитической дилатационной кардиомиопатией, требовавшей пересадки сердца. Описаны течение послеоперационного периода, специфические и неспецифические осложнения, подходы к их диагностике и коррекции. **Заключение.** В отсутствии корректного анализа неспецифических слабовыраженных симптомов миокардит может прогрессировать до дилатационной кардиомиопатии и осложняться развитием рефрактерной СН. Единственным методом сохранения жизни ребенка в этом случае будет трансплантация сердца, которая сопряжена с высоким риском развития многочисленных, в том числе жизнеугрожающих, осложнений. **Ключевые слова:** дети, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, трансплантация сердца, диагностика, лечение, механическая поддержка кровообращения, осложнения, кардиовертер-дефибриллятор, риск, клиническое наблюдение.

**(Для цитирования:** Балькова Л.А., Науменко Е.И., Ивянская Н.В., Петрушкина Ю.А., Власова Е.А., Урзьева Н.Н., Леонтьева И.В., Урзьева А.Н. Трансплантация сердца как метод лечения рефрактерной сердечной недостаточности вследствие постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (2): 125–133. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2015)

## ОБОСНОВАНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) — клиническое состояние, лечение которого представляет одну из наиболее актуальных проблем современной медицины вследствие высокой заболеваемости [1] и смертности [2]. Распространенность СН среди детей широко варьирует: по разным данным, от 0,97 до 7,4 на 100 000 [2] в зависимости от выбранных критериев диагностики и обсуждаемой нозологии. Ожидается, что в США к 2030 году более 8 млн человек (1 из 33) будут иметь СН, а прогнозируемые прямые затраты на лечение пациентов составят 160 млрд долларов [3]. В Соединенных Штатах стационарное лечение по причине СН ежегодно получают

10–14 тыс. детей [4], а расходы на госпитализацию детей в последние 10 лет выросли в 2 раза [5]. По Российской Федерации подобные сведения отсутствуют.

Тактика ведения и исход СН у детей существенно отличаются от взрослых [6], что вызвано типичными для детского возраста причинами сердечной дисфункции неишемического генеза (врожденные пороки сердца, кардиты, кардиомиопатии, нарушения ритма и внесердечные заболевания) и особенностями течения СН (быстрая декомпенсация на фоне мнимого благополучия в раннем возрасте и в критические периоды детства) [7]. Успехи хирургии врожденных пороков сердца позволили существенно снизить распространенность

и тяжесть СН в детской популяции [8]. Однако лечение детей с кардиомиопатиями по-прежнему представляет серьезную проблему. Такие пациенты нуждаются в постоянной медикаментозной терапии, а при ее неэффективности — в имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов и ресинхронизаторов, а также устройств механической поддержки кровообращения [4, 7, 9]. При несостоятельности этих процедур показана трансплантация сердца [10]. Основными показаниями к проведению операции у детей являются хроническая СН, резистентная к комплексной медикаментозной терапии и требующая непрерывной инфузии инотропных агентов (стадия D); прогрессирующая вторичная легочная гипертензия при недостаточности левого желудочка; фульминантная жизнеугрожающая аритмия при отсутствии эффекта от фармакотерапии и других методов лечения; комбинированные врожденные пороки сердца, неподдающиеся коррекции [11].

В подавляющем большинстве случаев (до 80%) поводом для педиатрической трансплантации сердца являются терминальная СН вследствие дилатационной кардиомиопатии и врожденные пороки сердца [12]. Несмотря на относительно высокую распространенность врожденных пороков сердца, потребность в трансплантации сердца у этих пациентов уменьшилась с 81% в 1990 г. до 54% в 2013 [13]. Параллельно в последнее время возросла доля детей, в частности старшего возраста, нуждающихся в пересадке сердца по причине дилатационной кардиомиопатии [14]. Расширение показаний для трансплантации сердца обусловлено высокой летальностью больных в этой группе: в течение первого года наблюдения умирает 26–30% детей с дилатационной кардиомиопатией, в течение 5 лет — 35–40%, главным

образом от хронической СН, тромбозомболии или нарушений ритма сердца [2, 7, 15].

Цель представленного ниже клинического наблюдения — продемонстрировать малосимптомное быстро прогрессирующее течение постмиокардитической кардиомиопатии, осложненной рефрактерной СН, потребовавшей трансплантации сердца у ребенка. Представленный пример призван привлечь внимание педиатров к проблеме ранней диагностики и лечения СН в соответствии с международными рекомендациями и продемонстрировать возможность трансплантации сердца при рефрактерности к комплексной терапии, а также опасности осложнений, связанных с пересадкой сердца.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик Р., возраст 9 лет, русский, проживает в г. Саранске (Республика Мордовия).

Из анамнеза. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне преэклампсии, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3050 г, длина — 50 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Период новорожденности осложнился кефалогематомой правой теменной области (удалена на 12-е сут жизни), неонатальной желтухой. Физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. На грудном вскармливании до 2 мес, далее на искусственном. Профилактические прививки — по национальному календарю. Из перенесенных заболеваний: перинатальная постгипоксическая энцефалопатия; синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости; гастроэзофагеальный рефлюкс 1-й ст.; дуоденит; острые респираторные

Larisa A. Balykova<sup>1</sup>, Elena I. Naumenko<sup>1</sup>, Nataliya V. Ivyanskaya<sup>2</sup>, Yulia A. Petrushkina<sup>3</sup>, Ekaterina A. Vlasova<sup>1</sup>, Nadezhda N. Urzjaeva<sup>3</sup>, Irina V. Leontieva<sup>4</sup>, Anna N. Urzjaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mordovia State University n.a. Ogarev, Saransk, Russian Federation

<sup>2</sup> Mordovia Republic Children's Hospital, Saransk, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Heart Transplantation as a Treatment Method for Refractory Heart Failure due to Post-myocarditis Dilated Cardiomyopathy: a Clinical Case

**Background.** Implementation of mechanical circulatory support and heart transplantation technologies in paediatric clinical practice is changing approaches of diagnostics and treatment of heart failure (HF) in children. The experience of carrying out such operations in Russian Federation is extremely limited until recently due to absence of legal mechanisms of people declaration of intention recording about postmortal use of organs for transplantation. **Clinical Case Description.** The rare clinical case of drug-refractory (cardiotonic agents and cardioverter defibrillator implantation) chronic cardiac failure caused by post-myocarditis dilated cardiomyopathy (DCM) which demanded heart transplantation. Postoperative course, specific and non-specific complications, diagnostics and correction approaches are described. **Conclusion.** In the absence of proper analysis of non-specific slight symptoms myocarditis can progress to DCM and be complicated by development of refractory HF. The only method of sustaining child's life in such case is heart transplantation which is connected with high risk of numerous and life-threatening complications.

**Key words:** children, myocarditis, dilated cardiomyopathy, heart failure, heart transplantation, diagnostics, treatment, MCS, mechanical circulatory support, complications, cardioverter defibrillator, risk, clinical case.

**(For citation:** Balykova Larisa A., Naumenko Elena I., Ivyanskaya Nataliya V., Petrushkina Yulia A., Vlasova Ekaterina A., Urzjaeva Nadezhda N., Leontieva Irina V., Urzjaeva Anna N. Heart Transplantation as a Treatment Method for Refractory Heart Failure due to Post-myocarditis Dilated Cardiomyopathy: a Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 125–133. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2015)

вирусные инфекции; ринофарингит; внебольничная левосторонняя пневмония средней степени тяжести (2012); atopический дерматит; вираж туберкулиновых проб (2012), снят с учета в 2013 г.; трахеобронхит, лимфаденопатия шейно-подчелюстной области (2015).

Нарушения сердечной деятельности в виде частой экстрасистолии впервые были выявлены педиатром в сентябре 2014 г. в возрасте 4 лет 10 мес после перенесенной острой респираторной инфекции неустановленной этиологии. По электрокардиограмме (ЭКГ) частота сердечных сокращений 75–90/мин, низкий вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях, частые одиночные и групповые полиморфные желудочковые экстрасистолы. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. В общем анализе крови от октября 2014 г. выявлен лимфоцитоз. Через 1 мес ребенок был осмотрен кардиологом: назначены противовоспалительные, метаболические средства и дообследование для исключения миокардита с поражением проводящей системы сердца. Холтеровское мониторирование ЭКГ выявило склонность к брадикардии днем (средняя частота сердечных сокращений 93 уд./мин); частые (более 22 тыс. за сутки) одиночные желудочковые экстрасистолы по типу аллоритмии; парные (около 2 тыс. за сутки), групповые (79 за сутки) экстрасистолы и пробежки неустойчивой (по 4–7 QRS) желудочковой тахикардии (9 за сутки). При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по Teichholz до 54% (норма, N, > 60%) и увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ до 40 мм (N 27–36 мм). Однако по причине отсутствия манифестных клинических признаков и хорошего самочувствия на повторный осмотр к кардиологу с результатами обследования мама с ребенком не явились.

В марте 2015 г. (через полгода от момента манифестации симптомов) в связи с нарастанием интенсивности аритмии, которая была установлена врачом-педиатром при аускультации после повторно перенесенной острой респираторной инфекции, впервые госпитализирован в кардиологическое отделение Детской республиканской клинической больницы. При поступлении объективно отмечались утомляемость и небольшая одышка при физической нагрузке, эмоциональная лабильность, плохой аппетит, редкие боли в животе, периодически кашель. По данным ЭхоКГ: конечный диастолический размер ЛЖ 46 мм, конечный систолический размер ЛЖ 38 мм, фракция выброса по Teichholz 46%. Диагностированы «миокардит с поражением проводящей системы сердца типа желудочковой экстрасистолии, тахикардии. Из группы риска по дилатационной кардиомиопатии. Хроническая СН IIA–I ст., II функциональный класс по NYHA». Биопсия миокарда для верификации диагноза не выполнялась.

Назначение антиаритмических (амиодарон, Аллапинин), противовоспалительных (преднизолон, затем гидроксихлорохин), иммуностропных и противовирусных (внутривенный человеческий иммуноглобулин, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b) средств, а также метаболических препаратов (калия и магния аспарат, L-карнитин, фосфокреатин) и средств для коррекции СН (Верошпирон, фуросемид, дигоксин, эналаприл, карведилол), антикоагулянтов (варфарин) позволило достичь значительного улучшения состояния, в частности снижения числа одиночных желудочковых экстрасистол с ~36 тыс.

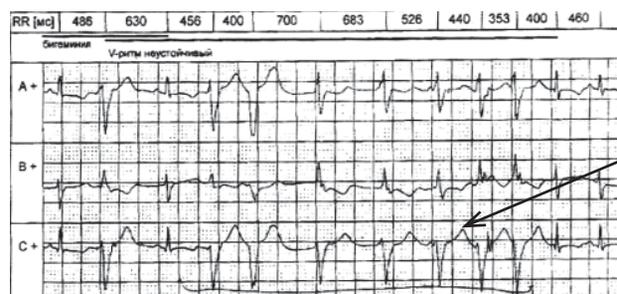
при поступлении в стационар (рис. 1) до < 2,5 тыс.; парных и групповых желудочковых экстрасистол с 69 до 21 и с 27 до 7 в сутки соответственно, уменьшения частоты дыхания в покое с 23 до 18/мин; повышения переносимости физической нагрузки. Мальчик на поддерживающих дозах эналаприла, Верошпилона, дигоксина, амиодарона, Аллапинина, варфарина, карведилола и гидроксихлорохина был направлен в Научный центр здоровья детей (НЦЗД; в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва) для верификации диагноза и уточнения тактики ведения.

В НЦЗД проведена **перфузионная сцинтиграфия миокарда** (от 05.10.15). На серии сцинтиграмм визуализируется включение препарата в область миокарда ЛЖ. Полость ЛЖ расширена, миокард визуально неравномерно утолщен. Сократительная способность умеренно снижена (фракция выброса 45%). Определяются гипокинез апикальных отделов в области межжелудочковой перегородки, небольшие по площади, но глубокие дефекты перфузии в средне-апикальном отделе передней стенки и апикальных отделах нижней стенки ЛЖ. Участки гипоперфузии не совпадают с зоной гипокинеза. Заключение: «Косвенные признаки воспалительных изменений миокарда (?)».

**Магнитно-резонансная терапия сердца с контрастированием** (от 10.10.15). Раннее контрастирование: МР-признаки воспалительных изменений не определяются. Позднее отсроченное контрастирование: определяются множественные участки гиперинтенсивного сигнала, преимущественно интрамиокардиального и эпикардиального расположения в стенках ЛЖ, с вовлечением в патологический процесс до 70–90% толщи стенки. Также определяется гиперинтенсивный сигнал миокарда правого желудочка области границы боковой и задней стенок в базальном сегменте. Заключение: «Умеренное увеличение конечного диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, ударного объема ЛЖ, фракция выброса ЛЖ снижена. Участки замедления перфузии миокарда не определяются. Множественные участки нарушения нормальной структуры миокарда ЛЖ и локально правого желудочка (характер сигнала соответствует постмиокардическим фиброзным изменениям).

**Рис. 1.** Пациент Р., возраст 5 лет: результаты холтеровского мониторирования от 18.02.2015 г.

**Fig. 1.** Boy R., 5 years old (18.02.2015)



**Примечание.** Частые желудочковые экстрасистолы (до 36 тыс./сут), пробежки желудочковой тахикардии (отмечено стрелкой и подчеркнуто).

**Note.** Rapid premature ventricular contraction (up to 36 thd per day), runs of ventricular tachycardia (shown with arrow and underlined) according to Holter monitoring

ям/хроническому миокардиту). Нельзя исключить другие системные заболевания».

В октябре 2015 г., во время лечения в НЦЗД, при попытке смены терапии (отмены или снижения дозы лекарственных средств для лечения СН, антикоагулянтов и замены амиодарона и Аллапинина на Пропанорм и Дилатренд) в связи с усугублением аритмии и пересмотром диагноза в пользу аритмогенной кардиопатии отмечалось первое синкопальное состояние по типу остановки кровообращения. После проведения реанимационных мероприятий и стабилизации состояния пациент переведен в отделение кардиологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» (Москва).

### Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка средней степени тяжести. Физическое развитие соответствует возрасту. Кожный покров обычной окраски. Частота дыхания в покое 21–24/мин, при нагрузке — до 28/мин. Границы сердца значительно расширены в поперечнике, верхушечный толчок разлитой, тоны сердца приглушены, аритмичны. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое 88–92/мин, экстрасистолия 10–12/мин, артериальное давление (АД) 90/55 мм рт. ст. Живот мягкий, печень +1 см от края реберной дуги, небольшая пастозность голеней.

### Предварительный диагноз

С учетом данных анамнеза и объективного обследования выставлен диагноз «Дилатационная (постмиокардитическая) кардиомиопатия. Синдром некомпактного миокарда. Желудочковая тахикардия/экстрасистолия. Аритмогенное синкопальное состояние. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Митральная недостаточность +1. Трикуспидальная недостаточность. Хроническая СН IIA ст. Функциональный класс III–II по NYHA». После дополнительного обследования и коррекции терапии (отмены карведилола, гидроксихлорохина, замены эналаприла на каптоприл, фуросемида на торасемид, амиодарона и Аллапинина на Анаприлин и Финлепсин, варфарина на ацетилсалициловую кислоту) ребенок выписан для наблюдения и лечения по месту жительства.

### Динамика и исходы

За время пребывания по месту постоянного проживания, несмотря на проводимую терапию (соталол в дозе 120 мг/сут, метопролол по 18,75 мг/сут, капто-

прил по 25 мг/сут, верошпирон по 25 мг/сут, диувер по 5 мг/сут, карбамазепин по 300 мг/сут, ацетилсалициловая кислота по 50 мг/сут), состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться: 7.03.16 повторилось синкопальное состояние с судорогами, вновь значительно увеличилась доля эктопических комплексов (до 30–55% в суточном объеме кардиоциклов), снизилась толерантность к физической нагрузке. После компенсации состояния (инфузии кардиотоников, эскалация проводимой терапии СН), коррекции антиаритмической терапии ребенок направлен в НИКИ педиатрии для решения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора, где после очередной остановки сердца 14.03.16 мальчику был имплантирован бивентрикулярный кардиостимулятор Protecta DR D364DRG с функцией имплантации кардиовертера-дефибриллятора, назначена иммуносупрессивная терапия азатиоприном. Затем пациент еще дважды госпитализировался в НИКИ педиатрии (23.05–05.06 и 29.08–10.09 2016 г.) для динамического обследования, контроля работы имплантации кардиовертера-дефибриллятора и коррекции терапии.

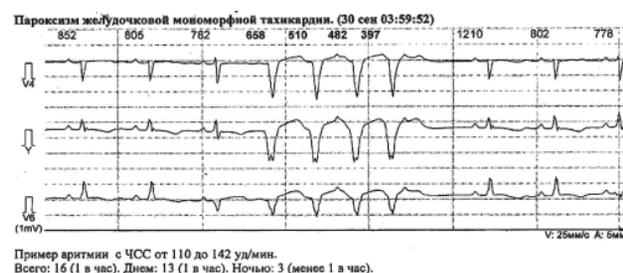
Несмотря на проводимую комплексную медикаментозную терапию (включающую  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты алдостерона, петлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты, антиаритмические и метаболические средства), функция сердца прогрессивно ухудшалась. 26.12.16 ребенок госпитализирован в больницу по месту жительства с клинической картиной отека легких. На ЭхоКГ — снижение фракции выброса до 14% по Teicholz (8% по Simpson), конечно-диастолический размер 62 мм (N 30–39), конечно-систолический размер 57 мм (N 17–28), ударный объем 26 мл (N 26–36). На ЭКГ — низкоамплитудный уширенный, деформированный QRS, брадиаритмия до 76–84/мин. Концентрация натрий-уретического пептида (NT-pro-BNP) превысила 24 тыс. пг/мл. При холтеровском мониторинге — эпизоды предсердной стимуляции, ригидный ритм (циркадный индекс, отношение среднесуточной к среднечасовой ЧСС — 109% при норме 121–144%), количество полиморфных желудочковых экстрасистол 7–17 тыс./сут, эпизоды желудочковой тахикардии (рис. 2).

Назначение негликозидных кардиотоников (допамин, левосимендан), креатинфосфата, а также эскалация проводимой традиционной терапии СН позволили временно стабилизировать состояние, однако оно оставалось тяжелым. Отмечался дефицит веса (20,1 кг, что соответствует 10-му центилю при росте 128 см, соответствующему 75-му центилю для данного пола и возраста; индекс массы тела был снижен до 12,8 кг/м<sup>2</sup>, что соответствовало -2,58 SD); атрофия мышц конечностей, значительное снижение толерантности к физической нагрузке; ортопноэ, тахипноэ с частотой дыхания в покое до 29–32/мин, ЧСС 84–88/мин, ритм нарушен экстрасистолами до 20/мин, артериальная гипотензия (АД 82–76/54–52 мм рт. ст.). Функциональный класс СН — III–IV по NYHA. По заключению телемедицинского консилиума специалистов трех ведущих федеральных центров были определены показания к проведению педиатрической трансплантации сердца за пределами РФ.

В течение полугода (сентябрь 2017–январь 2018) мальчик находился под наблюдением специалистов госпиталя г. Ченнай (Индия). После перелета у мальчика

**Рис. 2.** Пациент Р., возраст 7,5 лет: холтеровское мониторирование

**Fig. 2.** Boy R., 7.5 years old (11.05.2017)



**Примечание.** Короткий пароксизм желудочковой тахикардии.

**Note.** Short paroxysm of ventricular tachycardia according to Holter monitoring.

были выявлены клиническая картина инфекции нижних дыхательных путей и высокие титры антител к цитомегаловирусу и *Toxoplasma gondii*. Проведена компьютерная томография, диагностирована двусторонняя пневмония, по поводу которой получал 3 курса антибактериальной терапии. Клиническая картина СН проявлялась одышкой и симптомами диспепсии (тошнота, рвота, диарея), по поводу которой продолжал получать поддерживающую терапию мочегонными, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокатором, а также инфузии негликозидного кардиотоника милринона. На фоне терапии, по данным ЭхоКГ, сохранялась тяжелая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса менее 20%; 04.01.18 было зарегистрировано несколько следующих друг за другом остановок сердца, после чего ребенок был экстренно подключен к аппарату центральной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), на которой находился в течение 3 нед, на протяжении которых был найден донор с зафиксированной смертью мозга. Из-за высокого риска внезапной смерти пациента было использовано сердце первого подходящего донора в возрасте 46 лет, несмотря на существенные различия в массе тела. 17.01.18 в возрасте 8 лет 2 мес мальчику была проведена пересадка сердца.

Сразу после пересадки сердца пациенту была назначена индукционная терапия базиликсимабом и комплексная иммуносупрессивная терапия комбинацией глюкокортикостероидов, ингибитора кальциневрина такролимуса и цитостатика микофенолата мофетила (продолжается по настоящее время). В послеоперационном периоде в течение 3 ч сохранялись выраженная артериальная гипотензия, высокий уровень лактата, по данным ЭхоКГ — тяжелая дисфункция ЛЖ. В отделении интенсивной терапии проводились инотропная поддержка адреналином, милриноном в комбинации с закисью азота, периферическая ЭКМО. Вследствие обеднения кровотока ниже области канюляции отмечалось снижение пульсации на артериях нижних конечностей. На 3-и сут после операции улучшилась сократительная функция имплантата, реципиент был отключен от ЭКМО и экстубирован. 22.01.18 г. у ребенка остро развилась фебрильная лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, лейкоцитоз и бактериемия, что потребовало назначения антибактериальной, противовирусной и противогрибковой терапии, но функция желудочков оставалась сохранной, поэтому после стабилизации состояния пациент переведен в общую палату.

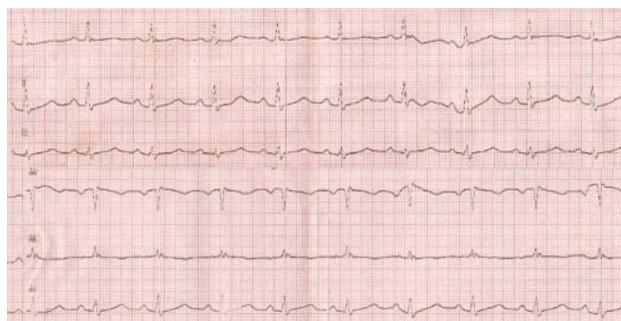
15.02.18, во время пребывания в стационаре (спустя почти месяц после трансплантации) у ребенка внезапно развилась фибрилляция желудочков. В ходе реанимационных мероприятий проведена повторная интубация, мальчик переведен на искусственную вентиляцию легких. По данным ЭхоКГ определялась дисфункция ЛЖ в сочетании с клиническими проявлениями СН, что потребовало исключения реакции острого отторжения и васкулопатии трансплантата. Сразу была назначена пульс-терапия глюкокортикостероидами и проведена коронарная ангиография, при которой выявлено трехсосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. По экстренным показаниям проведена чрескожная транслюминальная ангиопластика правой коронарной артерии и передней нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Во время операции произошли резкое падение АД и остановка сердца, потребовавшая сердечно-легочной реанимации. Изменения сегмента ST на ЭКГ послужили основанием для повторной диагностической ангиокардиографии. Был выявлен тромб в стенке правой коронарной артерии, проведен системный тромболизис. Посредством медикаментозной терапии не удалось добиться адекватного повышения АД, поэтому пациент вновь был подключен к ЭКМО и переведен в отделение интенсивной терапии. По результатам эндомикардиальной биопсии предположения об отторжении и васкулопатии трансплантата не подтвердились.

В течение 16 сут ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. Постепенно устанавливалась стабильная гемодинамика, состояние ребенка улучшилось, он был переведен в палату. По данным ЭхоКГ отмечалась нормальная бивентрикулярная функция. Однако послеоперационный период осложнился значительным подавлением когнитивных функций, двумя эпизодами судорог, кровотечением (в области канюляции аппарата ЭКМО), артритом правого коленного сустава, явлениями депрессии. На фоне проводимой комплексной терапии — состояние с заметной положительной динамикой: стал самостоятельно передвигаться по палате, ориентироваться во времени и пространстве, постепенно восстановилась речь, установились стабильные гемодинамические показатели (ЧСС 90/мин, АД 120/70 мм рт.ст., периферический пульс хорошего наполнения,

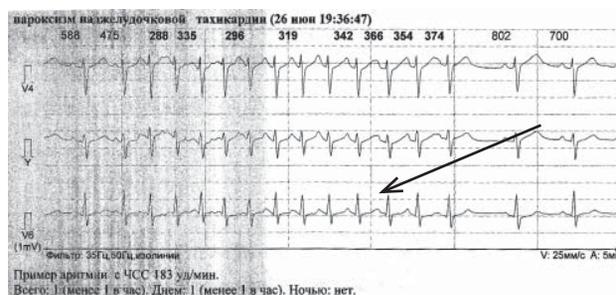
**Рис. 3.** Пациент Р, возраст 8,5 лет: электрокардиограмма через 4 мес (23.05.18 г.) после трансплантации сердца

**Fig. 3.** Boy R., 8.5 years old. ECG in a 4 months (23.05.2018) after heart transplantation



**Рис. 4.** Пациент Р, возраст 8,5 лет: холтеровское мониторирование ЭКГ через 4 мес (23.05.18 г.) после трансплантации сердца

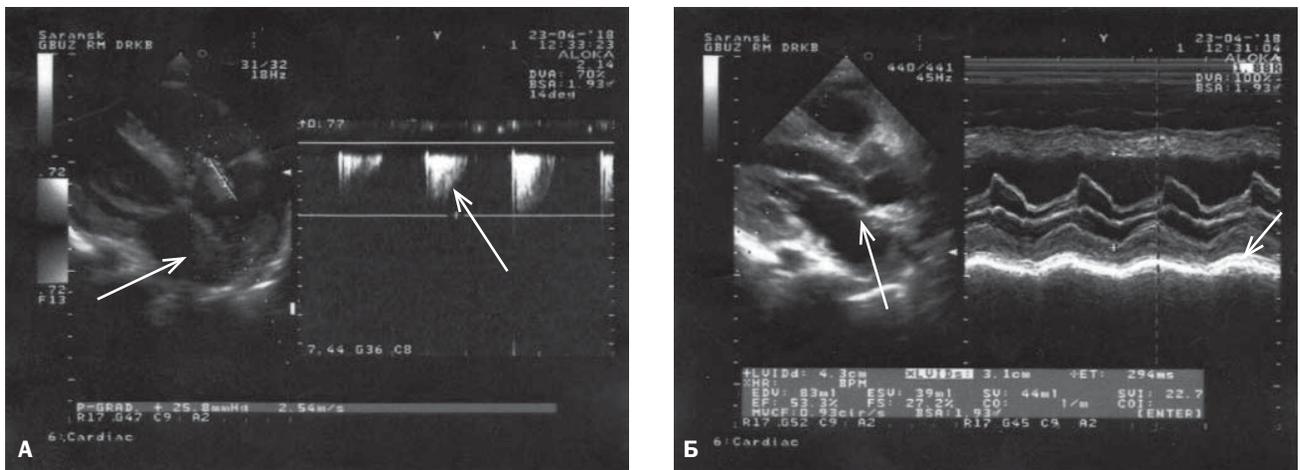
**Fig. 4.** Boy R., 8.5 years old: daily monitoring of ECG in a 4 months after heart transplantation (23.05.2018)



**Примечание.** Эпизод наджелудочковой тахикардии (1 в сутки, отмечен стрелкой).

**Note.** Episode of supraventricular tachycardia (1 per day, shown with arrow)

**Рис. 5.** Пациент Р., возраст 8,5 лет: ЭхоКГ через 4 мес (23.05.18 г.) после трансплантации сердца  
**Fig. 5.** Boy R., 8.5 years old, echocardiography in a 4 months (23.05.2018) after heart transplantation



*Примечание.* А — легкая дилатация левых отделов сердца (стрелка) и регургитация на трикуспидальном клапане 1–2-й степени (стрелка); Б — уплотнение створок митрального клапана, фиброзного кольца аортального клапана, листков перикарда, умеренная гипертрофия задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (стрелка).  
*Note.* А — slight dilatation of left heart and regurgitation on tricuspid valve 1–2; Б — sclerosis of mitral valve leaflet, aortic valve fibrous ring, pericardial layers, moderate hypertrophy of left ventricle posterior wall and interventricular septum.

адекватный диурез). В марте 2018 г. мальчик вернулся в Россию по месту постоянного проживания.

При выписке было рекомендовано продолжить прием преднизолона, иммунодепрессантов такролимуса и микофенолата мофетила, аспирина в комбинации с клопидогрелем, ивабрадина, силденафила, а также валганцикловира и ко-тримоксазола, Ноотропила, Магне В6. В период наблюдения по месту жительства через 2 мес после операции на ЭКГ синусовый ритм, ЧСС 103/мин, неполная блокада левой ножки пучка Гиса, метаболические нарушения в миокарде (рис. 3).

Через 4 мес, по данным холтеровского мониторинга (23.05.18), ЧСС в пределах возрастной нормы, основной ритм синусовый, в ночное время — миграция водителя ритма, циркадный индекс 130%, вариабельность ритма снижена, желудочковые экстрасистолы 1123 (из них парных 1), наджелудочковых экстрасистол 2855 (из них парных 886, групповых — 90), пароксизм наджелудочковой тахикардии — 1 (рис. 4). ЭхоКГ (23.05.18): фракция выброса ЛЖ 52% (по Simpson), умеренная дилатация левых отделов сердца и гипертрофия миокарда ЛЖ (рис. 5). Через 6 мес (18.07.18) фракция выброса увеличилась до 56%.

По данным компьютерной томографии головного мозга, через 4 мес после трансплантации сердца: участки

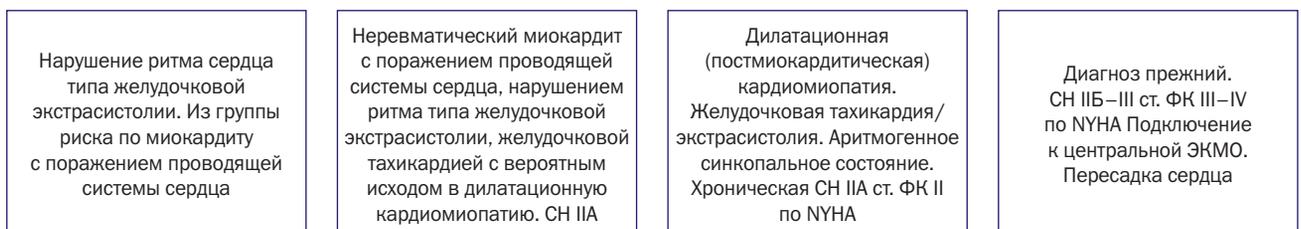
кистозной трансформации в бассейне левой средней мозговой артерии (вероятно, как последствие перенесенного ишемического инсульта) и легкая диффузная церебральная атрофия.

Трансплантологами госпиталя г. Ченнай рекомендовано измерять АД 1 раз/нед; контролировать уровни мочевины, креатинина, электролитов ежемесячно, затем — 1 раз в 3 мес, определять концентрацию такролимуса 1 раз/нед в течение 1 мес, затем 1 раз в 2 нед — 2 мес, 1 раз/мес — в течение 3 мес, 1 раз в полгода — в течение 6 мес (целевые значения 8–12 нг/мл), проводить эндомиокардиальную биопсию и ангиокардиографию для диагностики отторжения и васкулопатии трансплантата (1–2 раза в год и по показаниям).

### Прогноз

Через год после трансплантации сердца у ребенка отмечены улучшение функциональной способности миокарда, исчезновение признаков СН, отсутствие желудочковых тахикардий, нормализация показателей физического развития, неврологического статуса, повышение толерантности к физической нагрузке и существенное улучшение качества жизни. Однако представляет опасность риск прогрессирования васкулопатии аллографта.

### Временная шкала. Пациент Р.: хронология течения болезни, ключевые события



## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует типичное малосимптомное течение постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии, осложненной СН, функциональный класс которой в течение 3 лет прогрессировал с I–II до IV. Возможно, определенную негативную роль сыграло недостаточное внимание как врачей, так и матери к изменениям состояния ребенка в дебюте болезни. Безусловно, впервые возникшая после острой вирусаторной инфекции желудочковая экстрасистола высоких градаций в сочетании со снижением вольтажа зубцов и блокадой левой ножки пучка Гиса на стандартной ЭКГ, с нарушением систолической функции и дилатацией ЛЖ сердца на ЭхоКГ должны были потребовать от педиатра и кардиолога более активных действий по диагностике/исключению миокардита. К сожалению, в условиях дефицита оборудования и специалистов по проведению магнитно-резонансной томографии сердца детям в большинстве регионов России и отсутствия опыта проведения биопсии миокарда педиатрическим пациентам для верификации миокардиального повреждения (за исключением 2–3 крупных специализированных центров РФ) это является проблематичным. Своевременная диагностика миокардита должна способствовать раннему (в первые 3 мес болезни) назначению адекватного лечения, что улучшает прогноз, хотя до настоящего времени эффективность противовирусной, иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии в лечении миокардитов у детей не доказана [16]. В терминальной стадии СН (стадия D), находясь в листе ожидания трансплантации сердца, на фоне использования комплексной терапии с постоянной инфузией кардиотоников у ребенка отмечались крайне низкая толерантность даже к минимальным физическим нагрузкам, нарушение функции желудочно-кишечного тракта в сочетании с застойными явлениями в легких и развитие жизнеугрожающей аритмии. Это потребовало подключения ЭКМО как «моста» к операции по пересадке сердца, хотя известно, что ее использование повышает риск смерти после трансплантации [17].

Наиболее значимыми посттрансплантационными осложнениями, определяющими 5-летнюю выживаемость после трансплантации сердца, остаются дисфункция трансплантата, отторжение и васкулопатия трансплантата, а также инфекции [18]. У нашего пациента имели место все указанные осложнения, кроме реакции отторжения. Посттрансплантационный период осложнился недостаточностью донорского сердца с преимущественной дисфункцией ЛЖ (выраженная гипотензия с явлениями гипоксии и ацидоза), что потребовало кратковременного подключения к аппарату ЭКМО с периферическим веноартериальным доступом.

По разным данным, у 20–25% реципиентов в раннем периоде после трансплантации сердца выявляется бивентрикулярная недостаточность [17, 18], которая является обратимой и может развиваться вследствие микроциркуляторных и метаболических нарушений. Последние обусловлены длительной ишемией миокарда (более 4 ч), недиагностированной коронарной патологией сердца донора («трансмиссивный» атеросклероз), различными периоперационными причинами (инфекционными осложнениями, электролитными сдвигами)

и иммунологическим повреждением миокарда (сверхострое или острое отторжение). Тяжелая дисфункция сердечного трансплантата, рефрактерная к медикаментозной терапии, по данным разных центров, развивается в 5–20% случаев [19]. Отсутствие регресса дисфункции желудочков более 4 сут при веноартериальной ЭКМО (в нашем случае — 3 сут) имеет неблагоприятный прогноз для жизни пациента и является показанием для ретрансплантации сердца или имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения (искусственного сердца) [20].

К концу 2-й нед после пересадки сердца у мальчика был отмечен эпизод инфекции (лихорадка, интоксикация, лейкоцитоз и бактериемия). Инфекции (особенно в течение первого месяца после пересадки) занимают второе место по частоте среди осложнений после ЭКМО, и регистрируются, по разным данным, в 21–30% случаев [21]. Предполагается возможная роль цитомегаловирусной инфекции в развитии острого отторжения, недостаточности и васкулопатии трансплантата, хотя в анализе Регистра по изучению педиатрической трансплантации сердца (Pediatric heart transplantation study, PHTS) этого не было показано [17, 22].

Реакция отторжения была заподозрена из-за внезапного развития фибрилляции желудочков с переходом в брадикардию в сочетании с дисфункцией левого желудочка по данным ЭхоКГ [23]. Биопсия исключила реакцию отторжения трансплантата. Вместе с тем выявленные на ангиограмме трехсосудистое поражение коронарных артерий, а затем и тромбоз стента правой коронарной артерии позволили диагностировать поражение коронарных артерий (васкулопатию) трансплантационного сердца, что потребовало экстремного вмешательства и тромболитической терапии. Васкулопатия трансплантата — ведущая причина смерти в течение первых 3 лет после трансплантации сердца, этиопатогенез которой во многом остается неясным [17, 18, 24]. Высказываются предположения о склонности коронарных артерий к рефлекторному спазму и генетической предрасположенности реципиентов к тромбообразованию вследствие мутации в гене протромбина, роли иммуносупрессивной терапии в развитии васкулопатии трансплантата [25, 26]. Факторами риска васкулопатии являются возраст донора и реципиента, курение донора, реакции отторжения, отсутствие индукционной терапии и др. [27]. Проведение ангиопластики коронарных артерий позволяет добиться временного улучшения состояния у больных, но даже при использовании стентов с антипролиферативным покрытием и статинов имеется высокий риск рестенозов, требующих повторных операций [28, 29]. Частота васкулопатий увеличивается со временем: в первый год обнаруживается у 14–15%, через 10 лет — у 34% больных, перенесших трансплантацию сердца. У младенцев после трансплантации сердца васкулопатии развиваются редко, вероятно, вследствие возрастных особенностей иммунной системы [30]. Предполагалось, что так называемая индукционная иммуносупрессивная терапия, особенно с использованием антилимфоцитарного глобулина или базиликсимаба, снижает риск развития васкулопатии, хотя в недавно опубликованных обзорах этого не продемонстрировано, возможно, вследствие влияния дополнительных факторов [31, 32].

Считается, что иммуносупрессивная терапия (высокие дозы стероидов и цитостатики) может вносить свой вклад в развитие васкулопатии. В настоящее время в детской трансплантологии наметилась тенденция к ограничению применения высоких доз и длительных курсов глюкокортикостероидов из-за многочисленных побочных эффектов и отсутствия доказанного влияния на прогноз [31]. После трансплантации сердца мальчику сразу была назначена комбинация преднизолона (доза которого быстро снижена до поддерживающей), такролимуса и микофенолата мофетила, которая используется при выписке из стационара у 85–92% детей, перенесших пересадку сердца, тогда как в дальнейшем увеличивается доля детей, получающих ингибиторы пролиферации сиролимус и эверолимус [33].

Помимо вышеперечисленных осложнений, у ребенка развились 2 эпизода судорог, вероятно, вследствие локального ишемического повреждения головного мозга во время операции и/или ЭКМО, что было подтверждено результатами магнитно-резонансной терапии через 4 мес после пересадки. Свой вклад могли внести токсическое побочное действие ингибиторов кальциневрина, дефицит магния и артериальная гипотония [34]. Снижение кровотока в артериях нижних конечностей на фоне периферической ЭКМО, также отмечавшееся у нашего пациента, создает угрозу ишемии нижних конечностей в 12–23% случаев, а у 2–9% реципиентов может быть причиной ее ампутации [35]. С другой стороны, геморрагические осложнения (гематома верхней трети правого бедра) у нашего пациента также являются типичными для веноартериальной ЭКМО вследствие использования антикоагулянтов, а также механического и ишемического повреждения стенки бедренной артерии.

В целом, прогноз для жизни после пересадки сердца у большинства пациентов благоприятный. В мировой практике зарегистрирован случай, когда ребенок, которому трансплантация сердца проводилась в период новорожденности, прожил 28 лет. Подавляющее большинство пациентов, «перешагнувших» 15-летний барьер после трансплантации, продолжило образование, занятия физической культурой и даже спортом [36].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность у детей» (утв. Минздравом России) [интернет]. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Басаргиной Е.Н., и др. — М.: Союз педиатров России; Ассоциация детских кардиологов России; 2016. — 16 с. [*Klinicheskie rekomendatsii «Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u detej»* (utv. Minzdravom Rossii) [Internet]. Ed by Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, i dr. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii; 2016. 16 p. (In Russ.) Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=326053&fld=134&dst=100001,0&nd=0.24511092809802348#03927419651004245>. Ссылка активна на 12.01.2019.
2. Das BB. Current state of pediatric heart failure. *Children (Basel)*. 2018;5(7). pii: E88. doi: 10.3390/children5070088.
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States. A policy statement

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При терминальной СН единственным методом сохранения жизни ребенка становится пересадка сердца. В РФ опыт проведения подобных операций крайне ограничен. Однако развитие медицинской науки и совершенствование законодательства в недалеком будущем сделают эти операции реальными. Большинство педиатров и детских кардиологов недостаточно осведомлены о показаниях, опасностях и осложнениях, связанных с трансплантацией сердца у детей, поэтому демонстрация подобных клинических наблюдений является чрезвычайно актуальной. Нашему пациенту трансплантация сердца позволила вернуться к привычной жизни и значительно улучшить ее качество. Мальчик социально адаптирован, обучается (на дому по индивидуальной программе) и развивается соответственно своему возрасту и интересам.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 24.01.2019 г.).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

Л. А. Балыкова

<http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3): 606–619. doi: 10.1161/HNF.0b013e318291329a.

4. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*. 2012;18(6):459–470. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.001.

5. Nandi D, Lin KY, O'Connor MJ, et al. Hospital charges for pediatric heart failure related hospitalizations admissions in the United States from 2000 to 2009. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(3):512–518. doi: 10.1007/s00246-015-1308-0.

6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975. doi: 10.1002/ehf.592.

7. Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(4):303–312. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001.
8. Hinton RB, Ware SM. Heart failure in pediatric patients with congenital heart disease. *Circ Res.* 2017;120(6):978–994. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308996.
9. Rhee EK, Canter CE, Basile S, et al. Sudden death prior to pediatric heart transplantation: would implantable defibrillators improve outcome? *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(5):447–452. doi: 10.1016/j.healun.2007.02.005.
10. Schweiger M, Stiasny B, Dave H, et al. Cardiac transplantation in a neonate — first case in Switzerland and European overview. *Clin Transplant.* 2017;31 Issue 5: e12935. doi: 10.1111/ctr.12935.
11. Goldfarb SB, Levvey BJ, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1196–1205. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.019.
12. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, et al. Changing prevalence of severe congenital heart disease: results from the national register for congenital heart defects in Germany. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(6):787–793. doi: 10.1111/chd.12515.
13. Kirklin JK. Current challenges in pediatric heart transplantation for congenital heart disease. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015; 20(5):577–583. doi: 10.1097/MOT.0000000000000238.
14. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):31–55. doi: 10.21037/acs.2018.01.07.
15. Caviedes Bottner P, Cordova Fernandez T, Larrain Valenzuela M, et al. [Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians. (In English, Spanish).] *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):e421–e428. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e421.
16. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
17. Almond CS, Hoen H, Rossano JW, et al.; Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) Group Registry. Development and validation of a major adverse transplant event (MATE) score to predict late graft loss in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(4):441–450. doi: 10.1016/j.healun.2017.03.013.
18. Becker P, Besa S, Riveros S, et al. [Results of a national program of pediatric heart transplantation: strengths and weakness. (In Spanish).] *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):367–376. doi: 10.4067/S0370-41062017000300009.
19. Raissadati A, Pihkala J, Jahnukainen T, et al. Late outcome after pediatric heart transplantation in Finland. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(1):18–25. doi: 10.1093/icvts/ivw086.
20. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International society for heart and lung transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(10):985–995. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.002.
21. Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(9):996–1003. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.009.
22. Mahle WT, Fourshee MT, Naftel DM, et al. Does cytomegalovirus serology impact outcome after pediatric heart transplantation? *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(12):1299–1305. doi: 10.1016/j.healun.2009.07.011.
23. Трансплантация сердца. Национальные клинические рекомендации (утв. решением Координационного совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» 29 ноября 2013 г. [интернет]. / Под ред. Готье С.В., Хомякова С.М., Арзуманова С.В., и др. — Российское трансплантологическое общество; 2013. [Transplantatsiya serdtsa. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii (utv. resheniem Koordinatsionnogo soveta obshcherossijskoj obshchestvennoj organizatsii transplantologov «Rossijskoe transplantologicheskoe obshchestvo» 29 noyabrya 2013 g. Ed by Got'e SV, Khomyakov SM, Arzumanov SV, i dr. Rossijskoe transplantologicheskoe obshchestvo; 2013. (In Russ.)] Доступно по: <https://freedocs.xyz/pdf-483241234>. Ссылка активна на 12.01.2019.
24. Zablaj JE, Everitt MD, Wilson N. Accelerated cardiac allograft vasculopathy after pediatric heart transplantation. *Am J Transplantat.* 2017;17:2983–2985. doi: 10.1111/ajt.14475.
25. Miriuka SG, Langman LJ, Evrovski J, et al. Thromboembolism in heart transplantation: role of prothrombin G20210A and factor V Leiden. *Transplantation.* 2005;80(5):590–594. doi: 10.1097/01.tp.0000170545.42790.6f.
26. Clemmensen TS, Holm NR, Eiskjær H, et al. ST elevation infarction after heart transplantation induced by coronary spasms and mural thrombus detected by optical coherence tomography. *Case Rep Transplant.* 2016;2016:1863869. doi: 10.1155/2016/1863869.
27. Kobayashi D1, Du W, L'ecuyer TJ. Predictors of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013;17(5):436–440. doi: 10.1111/petr.12095.
28. Mahle WT, Vincent RN, Berg AM, Kanter KR. Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(1):63–66. doi: 10.1016/j.healun.2003.10.013.
29. Greenway SC, Butts R, Naftel DC, et al. Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(4): 457–465. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.040.
30. Fenton M, Mahmood A, Burch M, et al. Comparative study of pediatric coronary allograft vasculopathy between single centers in North America and United Kingdom. *Transplant Proc.* 2018;50(10): 3705–3709. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.06.022.
31. Castleberry C, Pruitt E, Ameduri R, et al. Risk stratification to determine the impact of induction therapy on survival, rejection and adverse events after pediatric heart transplant: A multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(4):458–466. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.010.
32. Carlo WF, Bryant R, Zafar F. Comparison of 10-year graft failure rates after induction with basiliximab or anti-thymocyte globulin in pediatric heart transplant recipients — the influence of race. *Pediatr Transplant.* 2019;8:e13366. doi: 10.1111/petr.13366.
33. Rossano JW, Jefferies JL, Pahl E, et al. Use of sirolimus in pediatric heart transplant patients: A multi-institutional study from the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(4):427–433. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.009.
34. Morgan CT, Manlhiot C, McCrindle BW, et al. outcome, incidence and risk factors for stroke after pediatric heart transplantation: an analysis of the international society for heart and lung transplantation registry. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5): 597–602. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1226.
35. Vanderlaan RD, Manlhiot C, Edwards LB, et al. Risk factors for specific causes of death following pediatric heart transplant: an analysis of the registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015 Dec;19(8):896–905. doi: 10.1111/petr.12594.
36. Sehgal S, Shea E, Kelm L, Kamat D. Heart transplant in children: what a primary care provider needs to know. *Pediatr Ann.* 2018;47(4):e172–e178. doi: 10.3928/19382359-20180319-01.