

Федьків С. В.^{1,2}, д-р мед. наук, завідувач відділення променевої діагностики, професор кафедри променевої діагностики

Поташев С. В.¹, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу променевої діагностики

Руденко К. В.¹, д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи

Захарова В. П.¹, д-р мед. наук, завідувач відділу патології з патологічною анатомією

Чижевська О. О.¹, лікар-кардіолог відділу хірургічного лікування серцевої недостатності та механічної підтримки серця і легень

¹Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Клінічний випадок клітинного відторгнення після трансплантації серця

Резюме. Відторгнення трансплантата є одним з найважливіших ускладнень після трансплантації органа. У перші роки впровадження трансплантації серця це ускладнення було основною перешкодою. Значне клінічне поширення трансплантації серця викликало бурхливий розвиток та розробку нових імуносупресантів, зокрема інгібіторів кальцинеурину. Завдяки успіхам у цій галузі використовувані сьогодні комбінації значно знизили частоту клітинних форм (КВ) відторгнення. Апоптоз є ключовою ланкою патофізіології різних форм кардіальної патології. Гостре клітинне відторгнення (ГКВ) призводить до захворюваності після кардіотрансплантації. Для його діагностики потрібні інвазивні технології, які є не завжди доступними. Ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) є рутинною процедурою для моніторингу стану донорського серця. Гостре клітинне відторгнення розвивається найчастіше та характеризується наявністю запальних клітин у міокарді, а діагноз значно залежить від результатів патогістології. Терапія лишається здебільшого емпіричною. Гостре клітинне відторгнення є детально описаним на сьогодні феноменом, а застосування імуносупресантів дозволяє значно знизити його частоту. У роботі розглянуто подібний клінічний випадок в одного з наших пацієнтів з оглядом наявних рекомендованих критеріїв діагностики ГКВ та потенційних схем його лікування з фокусом на існуючі обмеження та потреби подальших досліджень та інновацій.

Ключові слова: кардіотрансплантація, гостре клітинне відторгнення, ендоміокардіальна біопсія, ехокардіографія, МРТ серця.

Вступ. Відторгнення трансплантата є одним з найважливіших ускладнень після трансплантації органа [1]. У перші роки впровадження трансплантації серця (ТС) це ускладнення було основною перешкодою. Значне клінічне поширення методу ТС викликало бурхливий розвиток та розробку нових імуносупресантів, зокрема інгібіторів кальцинеурину. Завдяки успіхам у цій галузі використовувані сьогодні комбінації значно знизили частоту клітинних форм (КВ) відторгнення.

Трансплантація серця є одним з рекомендованих сьогодні методів лікування термінальної серцевої недостатності (СН) [2]. Так, згідно з Реєстром Міжнародного товариства кардіальної та легеневої трансплантації за 2010 рік у світі було проведено 3892 ТС [3]. Тому при веденні таких пацієнтів найбільш складною задачею для кардіологів та кардіохірургів є постійний моніторинг можливих ушкоджень донорського серця після ТС та під час розвитку відторгнення. Сьогодні використовують багато методів для моніторингу процесу

відторгнення, причому неінвазивні методи, такі як ехокардіографія (ЕхоКГ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця демонструють недостатню чутливість і специфічність згідно з літературними даними [2]. Також як біомаркери відторгнення трансплантата пропонувалися певні циркулюючі в сироватці молекули, такі як анти-HLA антитіла, антикардіальний міозин або антиендотеліальні антигени, а також фрагменти комплементу плазми C4d або C5b-9. Утім, чітких асоціацій між цими молекулами та відторгненням донорського серця підтверджено не було [2, 4]. До сьогодні ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) лишається найчастіше рутинно застосованою процедурою для моніторингу морфології та прогнозу трансплантованого серця [2].

Гостре клітинне відторгнення (ГКВ) є найчастішим різновидом відторгнення, що характеризується наявністю запальних клітин у міокарді. Його класифікують на 4 ступені: 0R, 1R, 2R та 3R [2, 5]. Ступені 2R та 3R

вимагають додаткового імуносупресивного лікування. Гостре клітинне відторгнення є детально описаним сьогодні феноменом, а застосування імуносупресантів дозволяє значно знизити його частоту.

Таким чином, діагностика значною мірою залежить від даних біопсії. Але дані засобів серцево-судинної візуалізації, зокрема ЕхоКГ та МРТ серця, також є дуже важливими, тому що надають клініцисту цінну інформацію, що допомагає при правильній інтерпретації встановити прижиттєвий діагноз з можливістю інтенсивної медикаментозної терапії. Наведено клінічний випадок з нашого досвіду, коли дані ЕхоКГ та МРТ серця дозволили встановити прижиттєвий діагноз у молодого чоловіка після кардіотрансплантації, що, за сподіваннями авторів, дало змогу його врятувати та покращити прогноз. На цьому важливо наголосити, тому що більшість описаних у літературі випадків відторгнення трансплантованого серця є прикладами тяжкої захворюваності, високого рівня смертності та несприятливого прогнозу в таких пацієнтів. У клінічному випадку детально описані характерні візуалізаційні критерії відторгнення трансплантованого серця, зокрема систолічна дисфункція шлуночків, розвиток картини, подібної до дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) та локальних порушень скоротливості шлуночків за даними тканинної доплерографії (ТД) та спекл-трекінг ЕхоКГ (СТЕ), раптове формування рестриктивної гемодинаміки в лівих (підвищення тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ), рестриктивне наповнення ЛШ) та правих (висока легенева гіпертензія, рестриктивне наповнення правого шлуночка (ПШ), застійна нижня порожниста вена (НПВ) з характерним профілем потоку в печінкових венах (ПВ) з інспіраторною реверсією потоку як ознака різкого підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) за даними ЕхоКГ, а також характерні зміни за даними МРТ серця.

Клінічний випадок. Пацієнту Д., 1990 року народження, було виконано ортотопічну ТС з приводу термінальної рефрактерної ДКМП в Республіці Білорусь 30.04.2017. У січні 2018 року пацієнт переніс гострий тромбоз лівої підколінної та суральних вен. Було призначено ксарелто 20 мг, однак у зв'язку з виникненням гемороїдальних кровотеч пацієнт самостійно перестав приймати препарат. 30.12.2018 у пацієнта розвинулися симптоми застуди із субфебрильною температурою тіла протягом 3 днів. Стан різко погіршився 07.01.2019, коли почала раптово та швидко наростати задишка, з'явився біль у грудній клітці. Пацієнта госпіталізували в районну лікарню за місцем проживання, де виникла підозра щодо тромбоемболії гілок легеневої артерії (ТЕЛА), та 08.01.2019 був проведений тромболізис «Актилізе». Тромбоемболія гілок легеневої артерії була підтверджена за даними позитивних результатів аналізу на D-димер і мультиспіральної комп'ютерної томографії. Після того пацієнта переведено в обласну лі-

карню, де призначене лікування: клексан 0,4 мл 2 рази на день, кардіомагніл 75 мг на добу, преднізолон 5 мг 2 рази на день, аторвастатин 10 мг на добу, еплеренон 25 мг на добу, бісопролол 2,5 мг на добу, юперію (валсартан/сакубітрил) 50 мг 2 рази на день, мікофенолова кислота 720 мг 2 рази на день та програф (такролімус) 2 мг 2 рази на день. Призначену медикаментозну терапію продовжує отримувати до сьогодні.

У Національний інститут серцево-судинної хірургії (НІССХ) імені М. М. Амосова хворий був направлений та поступив 21.01.2019 з метою уточнення діагнозу: реакція відторгнення трансплантата?

Результати додаткових досліджень. ЕКГ: ритм синусовий, регулярний. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 92 за 1 хв. АВ-провідність 0,16 с. Переднь-верхній лівий геміблок. Помірна гіпертрофія ПШ та помірна гіпертрофія лівого передсердя (ЛП).

Загальний аналіз крові: Нb – 117 г/л; еритроцити – $4,2 \times 10^{12}$ /л; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 7 мм/год; тромбоцити – 389×10^9 /л; лейкоцити – $5,3 \times 10^9$ /л; еозинофіли – 0 %, паличкоядерні – 4 %, сегментоядерні – 68 %, лімфоцити – 34 %, моноцити – 1 %.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 71,6 г/л, калій – 5,2 ммоль/л, натрій – 143 ммоль/л, глюкоза – 8,5; сечовина – 16,2 ммоль/л, креатинін – 166 мкмоль/л, білірубін загальний – 30 мкмоль/л, холестерин загальний – 3,5 ммоль/л, тригліцериди – 1,1 ммоль/л, протромбіновий індекс – 69 %, фібриноген – 4,75 г/л.

NT-proBNP – > 9000 пг/мл.

Такролімус – 13,2 нг/мл (останній раз пацієнт контролював у травні 2017 року – 7,2 нг/мл).

ЕхоКГ від 21.01.2019, основні показники представлені в таблиці 1.

Функція ПШ помірно знижена. Рестриктивна гемодинаміка в лівих відділах серця з підвищенням тиску наповнення ЛШ за даними показників трансмітрального потоку та TDI мітрального кільця. Мітральний клапан органічно неушкоджений з рухом тип Пb за Carpentier (систолю-діастолічна рестрикція) з невеликим симетричним тентінгом 0,5 см та помірною відносною мітральною недостатністю (МН) (ефективний регургітуючий отвір (ЕРО) 0,2 см²; об'єм регургітації (ОР) 20 мл). Інші клапани – без порушень функції (мінімальний зворотний потік на ТК). Тяжка легенева гіпертензія (АсСт на КЛА 80 мс; розрахункові середній та систолічний тиск у ЛА 40 та 60 мм рт. ст. відповідно). Перикард без особливостей, даних за випіт немає. Помірний гідроторакс справа (до кута лопатки) та невеликий – зліва (синус). Центральний венозний тиск значно збільшений > 20 мм рт. ст. (діаметр НПВ 2,7 см, інспіраторний колапс 0 % із вираженим феноменом спонтанного контрастування (ФСК)). Діастолічна функція ЛШ – незворотна рестрикція. Дифузний гіпокінез стінок ЛШ візуально та за даними тканинної

Таблиця 1

Дані основних структурних і функціональних показників ЕхоКГ пацієнта

Стінка ПШ (діастола), см	0,4
Базальний розмір ПШ в А4С, см	3,8
TAPSE, см	1,3
ФЗП ПШ, %	40 %
S_{TK} , см/с	8
ПП в систолу в А4С, см	5,2×6,0
Об'єм ПП в А4С	93
ВТЛШ / корінь Ао, см	1,8/3,0
Передньозадній розмір ЛП, см	4,1–6,0
Об'єм ЛП та його індекс, мл / мл / м ²	122 / 63
КДР ЛШ, см	5,4
КСР ЛШ, см	4,6
КДО ЛШ за Simpson, мл	116
КСО ЛШ за Simpson, мл	74
УО ЛШ, мл	42
ФВ ЛШ, %	36
Е/А на мітральному клапані, у. о.	2,08
Е/Е'	13,35
DTE, мс	82
IVRT	60
АсСт на КЛА, мс	80
САТ в ЛА, мм рт. ст.	60

Примітка. ПП – праве передсердя; ФВ – фракція викиду; ЛА – легенева артерія; ФЗП – фракційна зміна площі; TAPSE – систолічна екскурсія трикуспідального кільця в М-режимі; ВТЛШ – виносний тракт ЛШ; УО – ударний об'єм; Е/А – співвідношення швидкостей раннього та передсердного наповнення ЛШ; Е/Е' – співвідношення швидкостей раннього трансмітрального потоку та ранньо-діастолічних швидкостей септального та латерального мітрального кільця; DTE – час сповільнення раннього піку наповнення ЛШ; IVRT – час ізвольомічної релаксації ЛШ; АсСт – час прискорення систолічного потоку в легеневій артерії.

доплерографії (ТД) – тяжке зниження систолічних швидкостей мітрального кільця в усіх сегментах у межах 4–5 см/с. Висновок: Ехо-ознаки трансплантованого серця: поперечні шви середини стінок передсердь із залишковою дилатацією реципієнтного «даху» передсердь. Фракція викиду ЛШ 36 % за Simpson – помірно виражена систолічна дисфункція ЛШ (рисунок 1). Наочне стоншення та гіперехогенність задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ). Дифузна виражена дисфункція міокарда шлуночків за даними ТД (рисунок 2). Помірна дилатація ЛП. Відносна МН 2 ст. (помірна). Тяжка гіпертензія малого кола кровообігу. Помірна дисфункція ПШ (рисунок 3). Помірна дилатація ПП. Центральний венозний тиск різко підвищений з рестриктивним профілем потоку в печінкових венах (ПВ) з вираженою інспіраторною реверсією кровотоку.

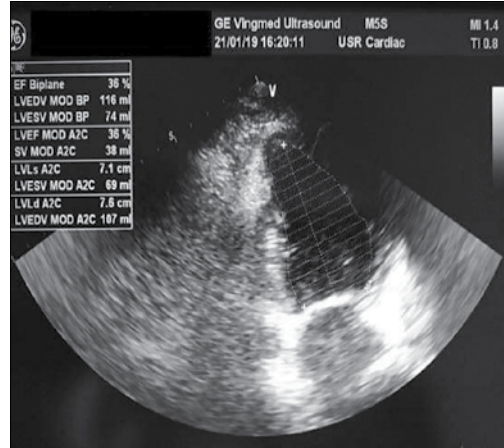


Рисунок 1. Виражена систолічна дисфункція ЛШ (ФВ 36 %) та ознаки трансплантованого серця у вигляді поперечних швів середини стінок передсердь і залишкової дилатації реципієнтних «дахів» передсердь

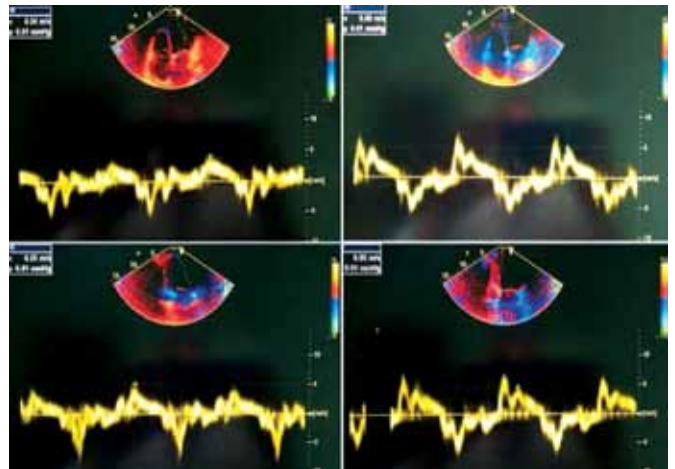


Рисунок 2. Виражена дисфункція міокарда ЛШ за даними ТД у вигляді дифузного зниження систолічних швидкостей мітрального кільця в усіх сегментах та латерального трикуспідального кільця (СТК) з падінням його амплітуди в М-режимі (TAPSE)

Спекл-трекінг ЕхоКГ (СТЕ): глобальний повздовжній стрейн (GLS) = –4,5 % – тяжке зниження внаслідок значного падіння деформації (стрейну) дифузно в усіх сегментах, більше за рахунок «вільних» передньої, бокової та задньої стінок (стрейн міжшлуночкової перегородки (МШП) відносно збережений із легким зниженням) – патерн ДКМП (постзапального генезу?). Стрейни ПШ знижені незначно (рисунок 4).

ЕхоКГ-ознаки ДКМП (постміокардитичної або реакція відторгнення трансплантата?). Рекомендована верифікація за допомогою МРТ серця.

МРТ серця проведено в НІССХ імені М. М. Амосова 24.01.2019 у два етапи до в/в контрастування та з в/в

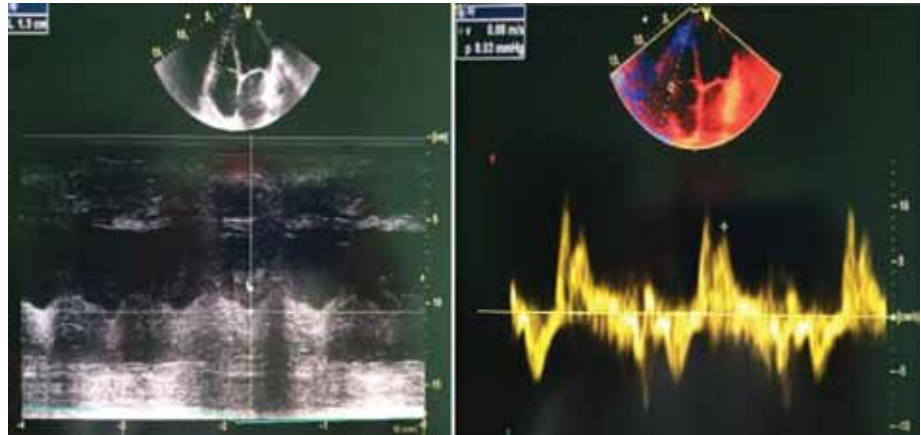


Рисунок 3. Виражена дисфункція міокарда ПШ за даними ТД у вигляді зниження систолічної швидкості латерального трикуспідального кільця (STK) < 11 см/с (справа) з падінням його амплітуди в М-режимі (TAPSE) < 1,7 см (зліва)

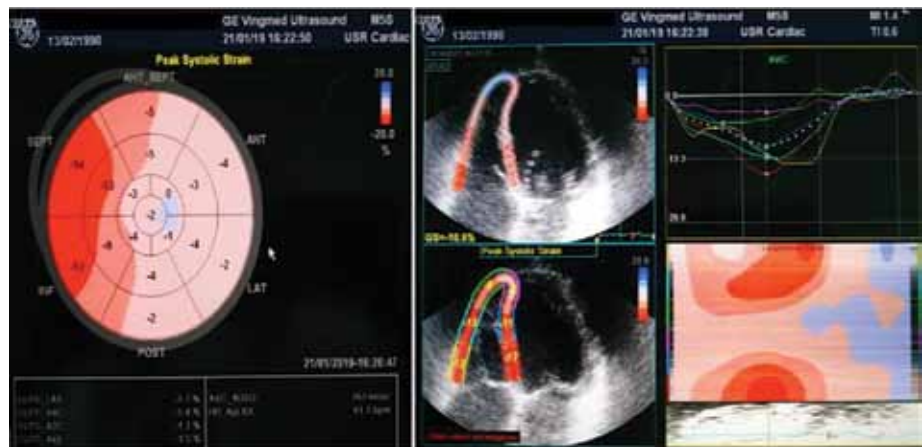


Рисунок 4. СТЕ з визначенням GLS. Патерн ДКМП з тяжким зниженням деформації (стрейну) дифузно в усіх сегментах, більше за рахунок «вільних» передньої, бокової та задньої стінок (стрейн МШП відносно збережений із легким зниженням). Стрейни ПШ знижені незначно – GLS вільної стінки ПШ = -10,3 % (-10,5 % разом із стрейном МШП)

болосним контрастуванням 10 мл сполук гадолінію (рисунки 5–9).

МРТ морфометричні характеристики серця: розміри дифузно збільшені, переважно за рахунок перед-

сердь – ЛП до 55 × 78 мм, ПП – 66 × 73 мм, ЛШ – помірно збільшені 54 × 80 мм, МШП – 9 мм, в середній третині – 10 мм. Бокова та задня стінки міокарда ЛШ: в апікальних і середніх відділах – 11–12 мм, дещо по-

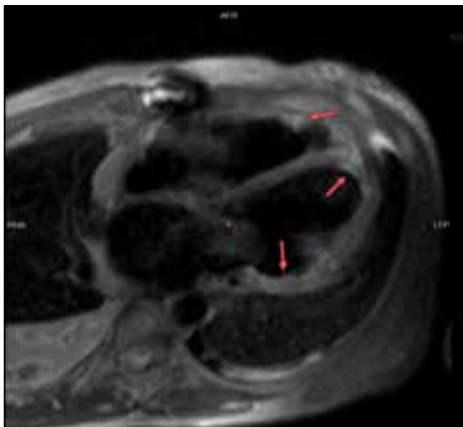


Рисунок 5. На T2-зважених зображеннях (до в/в контрастування): підвищений МР-сигнал субендокардіально на рівні верхівки ЛШ та частково ПШ, з переходом на нижню третину МШП, а також по всій товщі міокарда на рівні задньобочкової стінки ЛШ, найімовірніше за рахунок набряку та/або інфільтрації міокарда ЛШ та частково ПШ

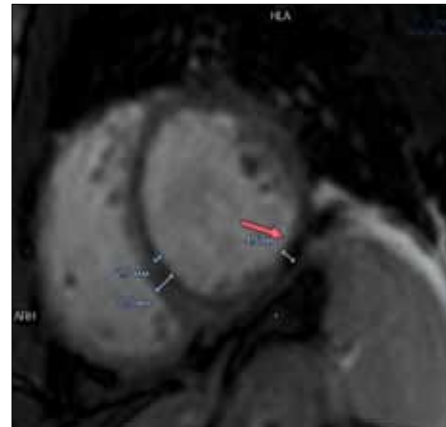


Рисунок 6. При МР-дослідженні перфузії міокарда ЛШ відзначається частковий дефект перфузії у вигляді субендокардіального зниження МР-сигналу на рівні МШП та частково апікальних відділів та локально по задньобочковій стінці ЛШ, що поширюється з глибиною ураження міокарда на 25 %

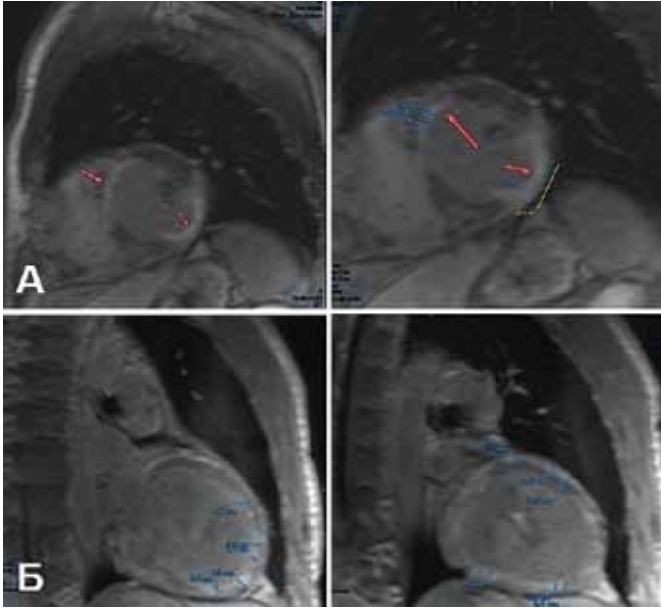


Рисунок 7. МРТ серця з в/в болюсним контрастуванням: А – 2-камерна проекція по короткій осі; Б – 2-камерна проекція по довгій осі. Раннє контрастування (інтенсивність МР-сигналу на 3–5-й хвилині): очевидні зони затримки виведення контрасту субендокардіально уздовж МШП з переходом на верхівку ЛШ, глибиною ураження на 25–50 % та по задньобоковій стінці ЛШ, з глибиною дифузного гіперінтенсивного трансмурального контрастування на ≥ 75 %

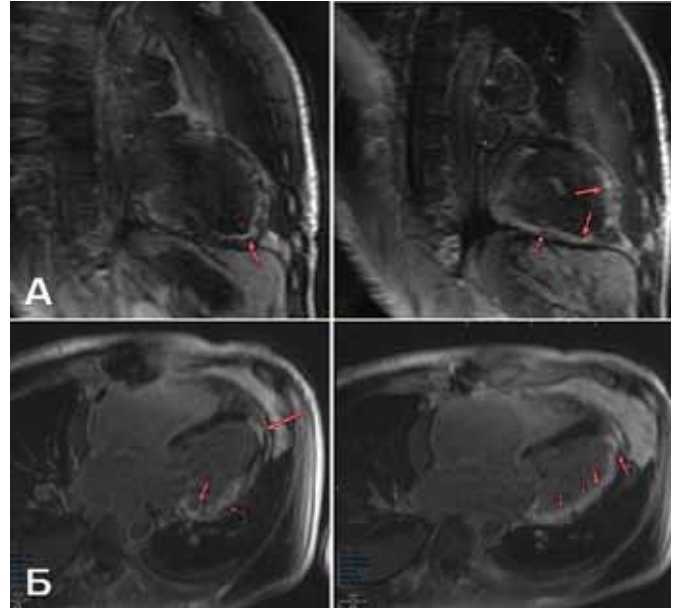


Рисунок 8. А – 2-камерна проекція. Б – 4-камерна проекція. На пізньому контрастному підсиленні сполуками гадолінію (на 15-20-25-й хвилині) визначаються ділянки затримки вимивання контрасту – гіперінтенсивного МР-сигналу, переважно дифузного характеру, у субендокардіальних відділах МШП, верхівці ЛШ та по задньобоковій стінці ЛШ, більш виражено, ніж при ранньому контрастуванні, а також по передній стінці ЛШ поодинокими вогнищами розмірами 2–4 та до 6 мм

товщена, імовірно за рахунок інфільтративних змін міокарда. У перикарді – виявлено локальний випіт по правій боковій стінці до 18 мм, а також відносно підвищений – гіперінтенсивний сигнал від перикарду дифузно. У плевральній порожнині – виявлено випіт справа до 45 мм, зліва до 10 мм (рисунок 9).

Висновок МРТ: стан після операції трансплантації серця від 30.04.2017 р. МР-ознаки хронічного відторгнення та змін міокарда ЛШ на рівні МШП, верхівки ЛШ з переходом на задньобокову стінку ЛШ дифузного характеру та вогнищево по передній стінці ЛШ та частково ПШ; які можуть також відповідати ознакам васкулопатії трансплантата. Дилатаційна кардіоміопатія, зі значним збільшенням у розмірах обох передсердь. Зниження систолічної функції міокарда ЛШ. Локальний випіт у перикарді, помірний правобічний і незначний лівобічний гідроторакс.

31.01.2019 було проведено біопсію 5 ендоміокардіальних фрагментів ПШ: 2 (I та II) – із ділянки верхівки та по одному – з МШП (III), виносного тракту (IV) та передньої стінки (V). В обох зразках, які отримані з ділянки верхівки, відзначали ознаки лейкоцитарної інфільтрації з деструкцією кардіоміоцитів (рисунок 10, 11). У фрагменті виносного тракту спостерігали

вогнище фіброзу на місці зруйнованих кардіоміоцитів (КМЦ) (рисунок 12), а також невеликий фокус фіброзу та лейкоцитарної інфільтрації ендокарда. У двох інших препаратах, які були дуже дрібними, патологічних змін не виявлено.

Висновок. Зміни, які виявлені у I, II і III зразках, дають підстави для діагнозу: відторгнення трансплантата 2R ступеня.

ЕхоКГ-контроль від 06.02.2019: ЕхоКГ-ознаки трансплантованого серця, ДКМП та реакції відторгнення трансплантата (див. висновок від 21.01.2019). Від 21.01.2019 – без суттєвої позитивної динаміки (невелике зниження тиску в ЛП і субнормалізація розмірів та об'єму ПП). Відносна МН 2 ст. (помірна). Тяжка гіпертензія малого кола кровообігу. Помірна дисфункція ПШ. Помірна дилатація ПП. Центральний венозний тиск різко підвищений з рестриктивним профілем потоку в ПВ з вираженою інспіраторною реверсією кровотоку.

СТЕ: GLS = $-5,8$ % – патерн ДКМП (від 21.01.2019 помірно позитивна динаміка – приріст глобального стрейну $+1,3$ % за рахунок субнормалізації значень стрейну базальної МШП). Стрейни ПШ знижені помірно: GLS ПШ = $-10,7$ % (рисунок 13).

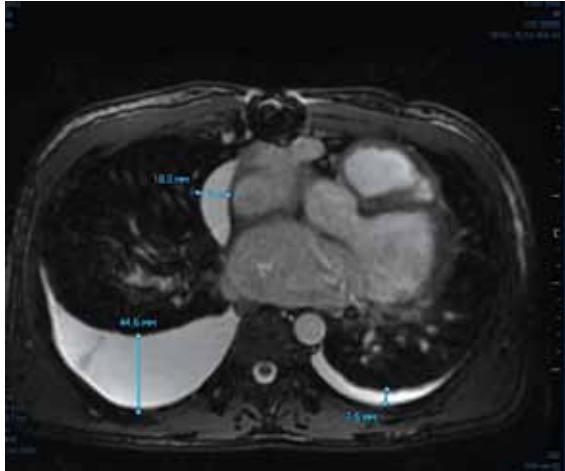


Рисунок 9. МРТ-поперечний зріз органів грудної клітки. Візуалізується локальний екссудат у перикарді по боковій стінці ПШ, правобічний гідроторакс, незначна кількість екссудату в плевральній порожнині зліва

На сьогодні пацієнт продовжує отримувати призначену медикаментозну терапію із суб'єктивним та об'єктивним покращенням стану.

Обговорення та огляд літератури. Відторгнення трансплантата лишається однією з головних причин смертності після ТС [6]. Надгостре та гостре відторгнення може бути обумовлене реакцією клітинного або гуморального імунітету. Унаслідок того, що симптоматика відторгнення трансплантата часто є розпливчастою, рутинне тестування на відторгнення сьогодні в світі є стандартною практикою. На відміну від трансплантатів нирок або печінки, у разі трансплантації серця не існує специфічних лабораторних маркерів відторгнення, а ЕМБ лишається наріжним каменем діагностики.

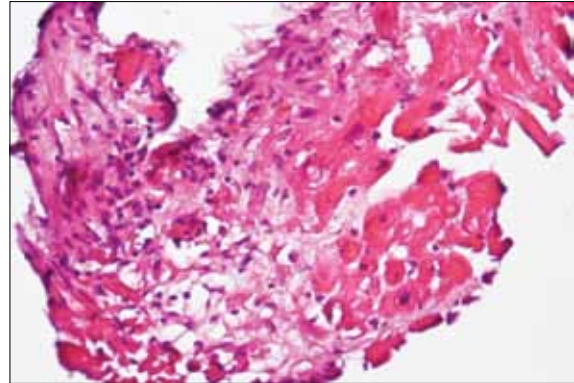


Рисунок 10. Ендоміокардіальна біопсія, зразок I: фрагмент трабекули з лейкоцитарною інфільтрацією та деструкцією кардіоміоцитів (КМЦ) на значній площі

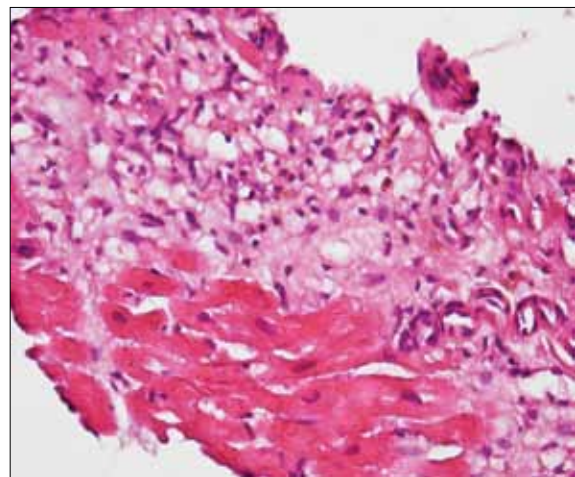


Рисунок 11. Ендоміокардіальна біопсія, зразок II: лейкоцитарна інфільтрація з деструкцією КМЦ

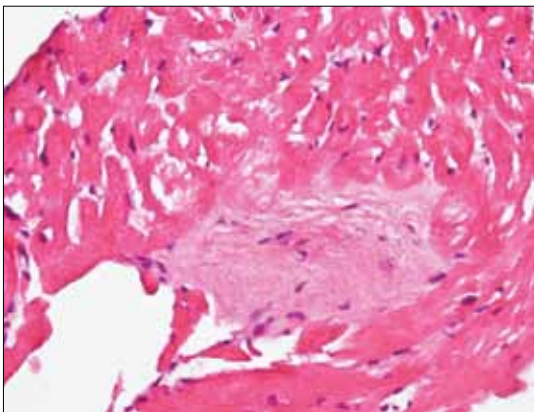


Рисунок 12. Ендоміокардіальна біопсія, зразок III: мікровогище фіброзу на місці зруйнованих КМЦ

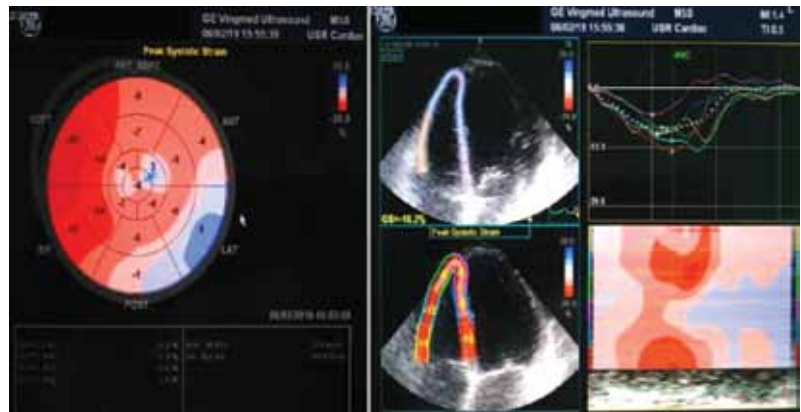


Рисунок 13. Помірний приріст GLS ЛШ +1,3% за рахунок субнормалізації значень стрейну базальної МШП на фоні лікування. Стрейни ПЖ знижені помірно: GLS ПШ = -10,7% (-10,2% разом із стрейном МШП) з невеликим приростом стрейну верхівки ПШ

Незважаючи на її обмеження (помилки при взятті матеріалу, оператор-залежна варіабельність та інвазивність) [6, 7], ЕМБ залишається «золотим стандартом» діагностики гострого відторгнення алотрансплантата. Її виконують через праву внутрішню яремну або стегонову вену із взяттям біоптату в ПШ (від 3 до 5 зразків ендоміокарда, типово – з МШП) [6, 8].

Новим горизонтом у скринінгових технологіях діагностики відторгнення після ТС є експресія профілю генів (GEP) [6, 9]. Сьогодні вже розроблені профілі експресії генів периферичної крові, що є введеними в Рекомендації ISHLT [6, 10]. Тести є валідованим саме для ГКВ, але не підходять для пацієнтів з гострим гуморальним відторгненням (ГГВ).

Надгостре відторгнення. Розвиток надгострого відторгнення був найстрашнішим ускладненням до розробки проспективного підбору донорів та ефективної імуносупресивної терапії, але нині трапляється дуже рідко [2, 5, 6, 11]. Медіаторами надгострого відторгнення є вже сформовані антитіла реципієнта до алотрансплантата. Подібна реакція маніфестує тяжкою недостатністю донорського серця протягом перших годин і хвилин навіть після трансплантації. Без інотропних засобів, плазмаферезу та інтенсивної імуносупресії реципієнти зазвичай не виживають.

Гостре ГКВ. Гостре ГКВ, представлене в нашому клінічному випадку, є найпоширенішою формою відторгнення трансплантованого серця та характеризується переважно Т-опосередкованою клітинною відповіддю з інфільтрацією трансплантата макрофагами та лімфоцитами, що в свою чергу може призводити до некрозу КМЦ [6, 10].

Діагноз ГКВ встановлюють за даними ЕМБ. Найсучасніша класифікація, запропонована Міжнародним товариством трансплантації серця і легень (International Society of Heart and Lung Transplantation – ISHLT), розрізняє ГКВ легкого (1R), помірного (2R) або тяжкого (3R) ступеня й дозволяє стандартизувати формулювання висновку. Головною перевагою цієї класифікації є те, що вона в поєднанні з клінічним оцінюванням стану пацієнта дозволяє краще визначати тактику та стратегію лікування таких хворих. Так, легкі ступені відторгнення (1R за ISHLT) не потребують посилення імуносупресивної терапії, тому що більшість таких епізодів завершуються спонтанно без підвищення ризику несприятливого прогнозу, у той час як більш тяжкі ступені ($\geq 2R$) однозначно вимагають агресивної додаткової імуносупресії.

Гостре клітинне відторгнення може розвинути в будь-який час після ТС, але найчастіше спостерігається в перші 6 місяців після трансплантації. Початковий ризик відторгнення зростає в перші 1–3 місяці після ТС, а потім швидко падає з досить низькою константою ризику відторгнення через 1 рік. Для ГКВ встановлені певні фактори ризику, а саме: молодший вік

пацієнтів, жіноча стать (як донорів, так і реципієнтів), більша кількість незбіжностей за системою HLA, негроїдна раса реципієнта та застосування індукційної терапії. Розвиток гострого клітинного відторгнення, що вимагає підсилення імуносупресії, призводить до більш високого ризику ускладнень та смертності [6, 10].

Ведення таких станів є покроковим та базується на ступені тяжкості відторгнення за даними ЕМБ та клінічного статусу пацієнта [6, 8].

Висновки

Клінічні зусилля при веденні пацієнтів після кардіо-трансплантації включають три базові цілі: запобігання відторгненню, профілактика інфекційних ускладнень та мінімізація можливих побічних ефектів імуносупресивної терапії. Сьогодні діагностика відторгнення значно залежить від патоморфологічних доказів за даними ЕМБ. Утім, сучасні методи візуалізації, зокрема ЕхоКГ з ТД та СТЕ та МРТ серця, є цінними засобами, що дозволяють запідозрити діагноз відторгнення до проведення ЕМБ або якщо вона не є доступною, що було продемонстровано в нашому клінічному випадку.

Список використаних джерел

References

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden Ch, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report – 2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:996–1008. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.003>
2. Li L, Duan X, Wang H, Wang Q. Acute cellular rejection and antibody-mediated rejection in endomyocardial biopsy after heart transplantation: a retrospective study from a single medical center. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(4):4772–9.
3. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI; International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th official adult heart transplant report – 2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1052–64. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.002>
4. Strecker T, Rosch J, Weyand M, Agaimy A. Endomyocardial biopsy for monitoring heart transplant patients: 11-years-experience at a german heart center. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6:55–65.
5. Marboe CC, Billingham M, Eisen H, Deng MC, Baron H, Mehra M, et al. Nodular endocardial infiltrates (quilty lesions) cause significant variability in diagnosis of ISHLT grade 2 and 3A rejection in cardiac allograft recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015; 24(7):S219–S226. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.04.001>
6. Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. *Korean Circ J.* 2018 Jul;48(7):565–90. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0189>

7. Kim IC, Oh J, Lee CJ, Kim JY, Youn YN, Kang SM. Biopome perforation at superior vena cava anastomosis site in transplanted heart. *Korean Circ J.* 2017;47:538–9. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0015>
8. Kittleson MM, Patel JK, Kobashigawa JA. Chapter 72: cardiac transplantation. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, editors. *Hurst's the Heart.* 14th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2017.
9. Weber BN, Kobashigawa JA, Givertz MM. Evolving areas in heart transplantation. *JACC Heart Fail.* 2017;5:869–78. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.009>
10. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:914–56. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.034>
11. Kobashigawa J, editor. *Clinical Guide to Heart Transplantation.* Los Angeles (CA): Springer; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43773-6>

Clinical Case of Cellular Rejection after Heart Transplantation

Fedkiv S. V.^{1,2}, Potashev S. V.¹, Rudenko K. V.¹, Zakharova V. P.¹, Chizhevskaya E. A.¹

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Abstract. Transplant rejection is one of the most important complications after organ transplantation. It was the main obstacle during the first years after heart transplantation implementation. Wide clinical spread of heart transplantation induced rapid development and implementation of many new immunosuppressants. Further success in this field was due to the use of immunosuppressant combinations which allowed to significantly decrease the incidence of cellular heart transplant rejection. Apoptosis has been implicated in the pathophysiology of various forms of heart disorders. Acute cellular rejection (ACR) causes post-heart transplantation morbidity; invasive techniques are needed for its diagnosis, however, these are not generally available. Endomyocardial biopsy (EMB) is a routine procedure aimed to monitor transplanted heart morphology and outcome. ACR occurs most commonly and is characterized by the presence of inflammatory cells in the myocardium, with diagnosis being significantly dependent from pathohistological examination results. The therapy still remains mainly empirical. ACR has been described precisely, and the advent of immunosuppressants significantly lowered its frequency. This paper describes such a clinical case in one of our patients with the review of contemporary criteria for diagnosis as well as treatment options focusing at existing limitations and need for further studies and innovations. Clinical efforts in managing the patients after heart transplantation include three basic goals: prevention of rejection, prevention of infectious complications and minimization of potential side effects of immunosuppressive therapy. Today the diagnosis of rejection strongly depends on pathomorphologic findings of EMB. However, up-to-date methods of cardiovascular visualization, namely EchoCG with TDI and STE and cardiovascular MRI, are also a valuable instrument for diagnosis. These investigations allow for high suspicion of heart transplant rejection earlier than EMB or in case it is not available, which was demonstrated in the described clinical case. For now management of such patients remains mainly empirical, and we hope that advances in molecular biology will help us to improve our capabilities in managing such patients.

Keywords: *cardiac transplantation, acute cellular rejection, endomyocardial biopsy, echocardiography, heart MRI.*

Стаття надійшла в редакцію 07.05.2019 р.