

KAM IR KADA TIKSLINGA ATLIKTI PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJĄ

DOC. DR. KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: plaučių transplantacija, indikacijos, kontraindikacijos.

Santrauka. Nuo 1986 metų, kai buvo sėkmingai atlikta pirmoji plaučių transplantacija, domėjimasis šiuo paskutinių stadijų plaučių ligomis sergančių ligonių gydymo būdu didėja. Deja, dėl donorinių organų stygiaus dalis pacientų miršta, nesulaukę transplantacijos. Taigi laiku įtraukti ligonį į laukiančiųjų plaučių transplantacijos sąrašą itin svarbu. Straipsnyje aptariamos indikacijos bei kontraindikacijos atlikti plaučių transplantaciją.

Plaučių transplantacija – tai gyvenimą pailginantis bei gyvenimo kokybę pagerinantis gydymo metodas, kuris gali būti taikomas gerai atrinktiems pacientams, sergantiems paskutinių stadijų plaučių ligomis. Deja, dėl donorų organų stygiaus transplantacijos laukimo laikas daugelyje šalių ilgėja. Taigi būtina laiku siųsti ligonį į transplantacijos centrą ir, esant indikacijų, įtraukti į laukiančiųjų transplantacijos sąrašą.

Pirmąją pasaulyje vieno plaučio transplantaciją 1963 m. JAV atliko Džeimsas Hardis 58 m. vyrui, sergančiam kairiojo pagrindinio broncho vėžiu, komplikuoju plaučio atelektaze (1 pav.). Po transplantacijos recipientas išgyveno 18 dienų ir mirė nuo inkstų nepakankamumo bei plaučių uždegimo. Autopsijos metu nustatyta, kad donoro plaučio atmetimo reakcija buvo minimali (imunosupresijai buvo taikytas tuo laikotarpiu pažangus gydymas azatioprinu, prednizonu bei tarpuplaučio švitinimas).

Nuo 1963 iki 1986 m. buvo atlikta dar 40 plaučių transplantacijų, tačiau visos jos buvo nesėkmingos dėl ūmių plaučių atmetimo reakcijų. Tik pradėjus vartoti stiprų imunosupresinį vaistą ciklosporiną A plaučių atmetimo reakcijų dažnumas gerokai suretėjo, o patobulėjus operacijoms, susidomėjimas plaučių transplantacija išaugo ir atliekamų operacijų skaičius pra-

dėjo didėti (2 pav.). Pirmą sėkmingą vieno plaučio ir abiejų plaučių transplantacijas 1983 m. ir 1986 m. Toronte (Kanada) atliko Džoelas Kuperis. Lietuvoje pirmą abiejų plaučių transplantaciją 2007 m. sėkmingai atliko prof. R. Benetis 43 m. moteriai, sergančiai limfangioleiomiomatoze su ryškiu kvėpavimo nepakankamumu.

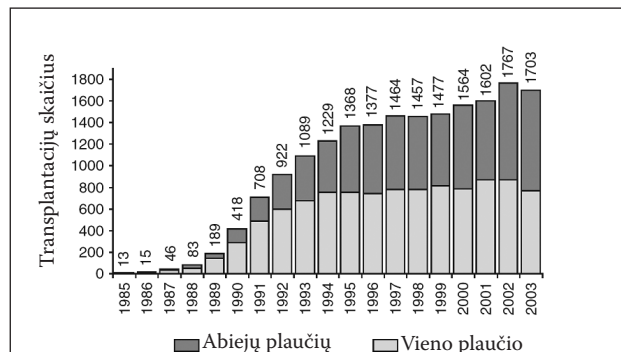
Pastaraisiais metais kasmet pasaulyje atliekama daugiau nei 1 400 plaučių transplantacijų. Vienerių metų išgyvenamumas dabar jau siekia 84,9 proc., 5 metų – 51,6 proc., 10 metų – 25,6 proc. (3 pav.).

Šiuo metu JAV plaučių transplantacijos laukia daugiau nei 3 800 žmonių. Nors per vienerius metus JAV atliekama apie 1000 transplantacijų, 400–600 pacientų numiršta neoperuoti. Ilga donoro laukimo trukmė – rimta netransplantuotų pacientų praradimo priežastis (4 pav.).

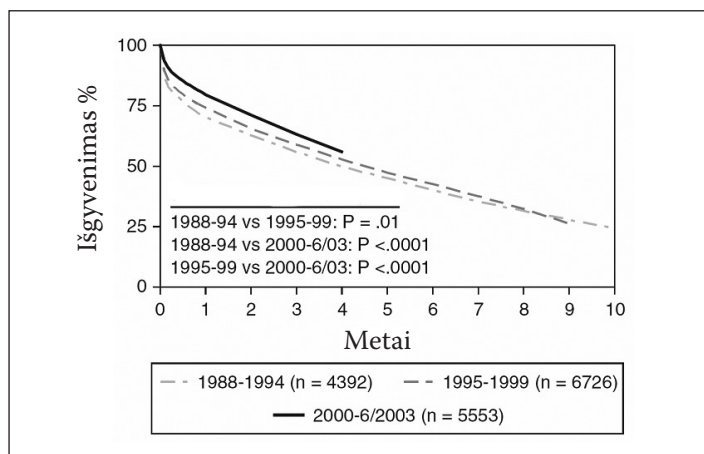
Atsižvelgiant į etines problemas bei donorų trūkumą, pacientų, kuriems transplantacija pailgintų gyvenimo trukmę, atranka yra pagrindinis plaučių transplantacijos klausimas. Tuo tikslu ligonį reikia laiku nusiųsti į plaučių transplantacijos centrą konsultuoti, kad būtų įvertintos indikacijos, absoliučiosios bei santykinės kontraindikacijos atlikti transplantaciją bei pacientas įtrauktas į laukiančiųjų transplantacijos sąrašą. Operacijos laukimo laikas neturi viršyti numanomos ligonio gyvenimo trukmės.



1 pav. Pacientas po pirmosios plaučių transplantacijos 1963 m.



2 pav. Plaučių transplantacijų skaičiaus augimas pasaulyje 1985–2003 m.



3 pav. Išgyvenamumo po plaučių transplantacijos augimas atskirais periodais

Bendrosios indikacijos atlikti plaučių transplantaciją

Plaučių transplantacija taikytina paskutinių stadijų lėtinėmis plaučių ligomis sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant optimalaus gydymo, liga progresuoja, negalima taikyti alternatyvių gydymo būdų, o liga lemia blogą gyvenimo kokybę bei prognozę (1 lentelė).

Idealu, jei potencialus recipientas serga tik plaučių liga ir nėra gretutinių ligų, psichosocialinių problemų. Vis dėlto dažnam pacientui nustatomi kelių organų sutrikimai, todėl svarbu, kad gydantysis gydytojas laiku siųstų pacientą konsultuoti dėl galimybės transplantuoti plaučius į transplantacijos centrą.

Laikotarpis tarp kreipimosi į transplantacijos centrą bei paciento įtraukimo į laukiančiųjų transplantacijos eilę turi būti skirtas koreguoti kitoms esančioms ar galimoms ligoms: osteoporozei, lėtinei infekcijai,

cukriniam diabetui, arterinei hipertenzijai, mitybos, psichologiniams sutrikimams.

Nuorodos, kada tikslinga siųsti konsultuoti į plaučių transplantacijos centrą (2 lentelė). Įtraukimo į laukiančiųjų plaučių transplantacijos sąrašą bendrosios nuorodos:

- prognozuojama tikimybė, kad ligonis be plaučių transplantacijos išgyvens 2–3 metus, mažesnė nei 50 proc.
- pacientas būklė atitinka 3–4 funkcinę klasę pagal Niujorko širdies asociacijos (NŠA) klasifikaciją.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – dažniausia plaučių transplantavimo priežastis: dėl jos pasaulyje atliekama daugiau nei pusė plaučių transplantacijų. Tačiau laukiančiųjų transplantacijos LOPL ligonių gyvenimo trukmė yra ilgesnė nei sergančių kitomis plaučių ligomis, taigi ilgesnio išgyvenimo nauda po transplantacijos yra santykinai mažesnė. Pacientą siųsti į transplantacijos centrą tikslinga, kai nepaisant taikomo optimalaus medikamentinio bei chirurginio gydymo (metimas rūkyti, maksimali bronchodilatacinė terapi-

1 lentelė. BENDRIEJI PACIENTO TINKAMUMO ATLIKTI PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJĄ KRITERIJAI

Su liga susiję kriterijai:

- Lėtinė, progresuojanti, paskutinės stadijos plaučių liga
- Taikomas optimalus gydymas
- Smarkiai pablogėjusi gyvenimo kokybė
- Bloga prognozė (prognozuojama vidutinė gyvenimo trukmė nesiekia 2–3 metų)
- Prognozuojama gyvenimo trukmė po transplantacijos daugiau kaip 6 mėn.

Su pacientu susiję reikalavimai:

- Stabili psichosocialinė būklė
- Alkoholio, narkotikų nevartojimas, nerūkytas ilgiau kaip 6 mėn.
- Amžius < 65 m.
- Gebėjimas priimti ir suvokti gaunamą informaciją apie numatomą transplantaciją
- Nėra kontraindikacijų transplantuoti

2 lentelė. BODE INDEKSO VERTĖS APSKAIČIAVIMAS

Rodikliai	BODE indekso balai			
	0	1	2	3
FEV ₁ (proc. normos)	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
Atstumas, nueitas per 6 min. (metrai)	≥ 350	250–349	150–249	≤ 149
Dusulio intensyvumas (nuo 0 iki 4)	0–1	2	3	4
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

3 lentelė. NUORODOS, KADA TIKSLINGA SIŪSTI KONSULTUOTI Į PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJOS CENTRĄ

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

- BODE indeksas pasiekė 5 balus.

Idiopatinė plaučių fibrozė

- Histologiniai ar radiologiniai idiopatinės plaučių fibrozės požymiai, nepriklausomai nuo gyvybinės plaučių talpos.

Cistinė fibrozė

- FEV₁ < 30 proc. normalios ar spartus FEV₁ mažėjimas, ypač jauniems (< 20 metų) moterims.
- Ligos paūmėjimai, kuriuos reikia gydyti intensyviosios terapijos skyriuje.
- Dažnėja paūmėjimai, kurių gydymui reikalingi antibiotikai.
- Refrakterinis ar kartotinis pneumotoraksas.
- Kartotinis kraujavimas iš plaučių, nekontroliuojamas embolizacija.

Plautinė arterinė hipertenzija

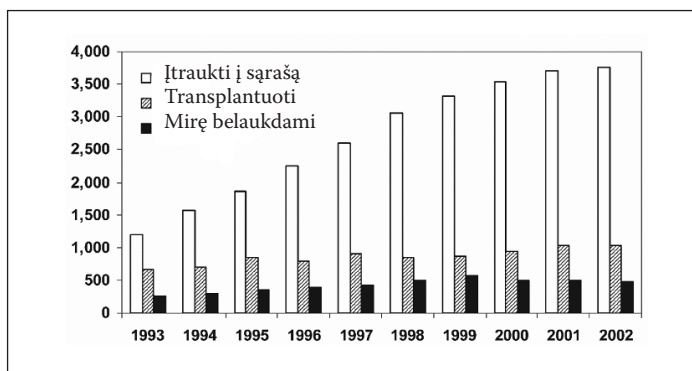
- III, IV funkcinė klasė pagal NŠA klasifikaciją, nepaisant gydymo.
- Greitai progresuojanti liga.

Sarkoidozė

- III, IV funkcinė klasė pagal NŠA klasifikaciją.

Limfangioleiomiomatozė

- III, IV funkcinė klasė pagal NŠA klasifikaciją.



4 pav. Laukiančiųjų plaučių transplantacijos, pacientų, kuriems atlikta plaučių transplantacija, ir jos nesulaukusių mirusiųjų skaičius atskirais periodais

ja, reabilitacija, ilgalaikė oksigenoterapija, plaučių tūri mažinanti operacija) liga progresuoja. Mirties rizikai įvertinti rekomenduojama skaičiuoti BODE indeksą. Šis indeksas balais apskaičiuojamas įvertinus forsuito iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (FEV_1), atstumą, nueitą per 6 min., dusulio intensyvumą bei kūno masės indeksą (3 lentelė).

Idiopatinė plaučių fibrozė yra antra pagal dažnumą liga, dėl kurios atliekama plaučių transplantacija.

Gyvenimo trukmės mediana siekia tik 2,5–3,5 metus, o transplantacijos laukiančių ligonių mirštamumas yra didžiausias. Ligoniai, sergantys idiopatine plaučių fibroze, anksti, praktiškai tik nustčius ligos diagnozę turi būti siunčiami į transplantacijos centrą konsultuoti bei įtraukti į eilę laukti plaučių transplantavimo.

Cistinė fibrozė – trečia pagal dažnumą liga, kuria sergantiems atliekama plaučių transplantacija. Jos atveju dažna kvėpavimo takų infekcija, sukeliama antibiotikams atsparių patogenų. Nors kai kurie patogenai, pavyzdžiui, *Pseudomonas aeruginosa*, oksacilinui atsparus *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, gali būti susiję su blogesne baigtimi po transplantavimo, užsikrėtimas jais (nesant sepsio požymių) nėra kontraindikacija transplantuoti plaučius. Esant sunkiam kepenų pažeidimui, reikia spręsti dėl plaučių ir kepenų transplantavimo kartu.

Plautinė arterinė hipertenzija, kol nebuvo šiuolaikinių vazodilatorių, lemdavo greitą mirtį – gyvenimo trukmės mediana tesiekė tik 2,8 metų. Dabar, prieš svarstant paciento tinkamumą transplantuoti plaučius, tikslinga gydyti vazodilatoriais ir tik tada, kai gydymas neveiksmingas, spręsti transplantavimo klausimą.

Sarkoidozė ir limfangioleiomiomatozė lemia tik atitinkamai 3 ir 1 proc. visų pasaulyje atliekamų plaučių transplantacijų.

Specialiosios indikacijos atlikti plaučių transplantaciją

4 lentelėje nurodomos indikacijos transplantuoti plaučius, atsižvelgiant į plaučių ligą.

4 lentelė. INDIKACIJOS ATLIKTI PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJĄ

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

- BODE indeksas nuo 7 iki 10 balų.

Arba bent vienas iš šių kriterijų:

- Stacionarizavimas dėl paūmėjimo, susijęs su ūmine hiperkapnija $PaCO_2 > 50$ mm Hg.
- Plautinė hipertenzija ir/ar plautinė širdis, nepaisant nuolatinio gydymo deguonimi.
- FEV_1 vertė po bronchodilacinio mėginio < 20 proc. normalaus ar $D_{L,CO} < 20$ proc. normalaus, ar yra homogeninė emfizema.

Cistinė fibrozė

- Nuolat deguonimi gydomas kvėpavimo nepakankamumas.
- Hiperkapnija.
- Plautinė hipertenzija.

Idiopatinė plaučių fibrozė

- Histologiniai ar radiologiniai idiopatinės plaučių fibrozės požymiai ir *bet kuris iš šių kriterijų:*

- $D_{L,CO} < 39$ proc. normalaus.
- FVC mažėjimas ≥ 10 proc. per 6 stebėjimo mėnesius.
- SaO_2 sumažėjimas < 88 proc. 6 min. ėjimo mėginio metu.
- Krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje matomas korėtas plautis (fibrozės skalė > 2).

Plautinė arterinė hipertenzija

- III, IV funkcinė klasė pagal NŠA klasifikaciją, nepaisant skiriamo stipriausio gydymo.
- 6 min. ėjimo mėginio metu nueinama mažiau kaip 350 m arba šis atstumas laikui bėgant trumpėja.
- Neefektyvus gydymas intraveniniu epoprostenoliu ar kitais analogiškais vaistais.
- Širdies indeksas < 2 L/min./m².
- Slėgis dešiniajame prieširdyje > 15 mm Hg.

Sarkoidozė

- III, IV funkcinė klasė pagal NŠA klasifikaciją ir *bet kuris iš šių kriterijų:*

- Hipoksemija ramybėje.
- Plautinė hipertenzija.
- Slėgis dešiniajame prieširdyje > 15 mm Hg.

Limfangioleiomiomatozė

- Sunkus plaučių funkcijos pažeidimas ir fizinio krūvio toleravimo sumažėjimas ($VO_{2max} < 50$ proc. normalaus).
- Hipoksemija ramybėje.

$D_{L,CO}$ – plaučių difuzinis pajėgumas; FVC – forsuita gyvybinė plaučių talpa; VO_{2max} – maksimalus deguonies suvartojimas.

Kontraindikacijos atlikti plaučių transplantaciją

Esama klinikinių situacijų, kai peri- ir/ar potransplantaciniu laikotarpiu komplikacijų pasireiškimo rizika yra didesnė. Taigi išskiriamos absoliučiosios ir santykinės kontraindikacijos atlikti plaučių transplantaciją.

Absoliučiosios kontraindikacijos:

- Onkologinė liga per paskutinius 2 metus (išskyrus odos skvamozinių ir pamatinių ląstelių navikus). Pageidautina 5 metų remisija.
- Kitų gyvybiškai svarbių organų (kepenų, inkstų, širdies) veiklos sunkus sutrikimas.
- Negydoma lėtinė ekstrapulmoninė infekcija, įskaitant ir lėtinį aktyvų B, C hepatitą ar ŽIV.
- Ryški stuburo, krūtinės ląstos deformacija.
- Dokumentuotas nesilaikymas ar negalėjimas laikytis gydymo ir ambulatorinio stebėjimo režimo.
- Nepagydomi psichikos ar psichologiniai sutrikimai, dėl kurių nebus užtikrintas bendradarbiavimas ir vaistų vartojimas.
- Nepalankios socialinės sąlygos.
- Tabako rūkymas, narkomanija ar alkoholizmas (aktyvus ar paskutinius 6 mėn.).

Santykinės kontraindikacijos:

- Recipiento amžius > 65 metai.
- Kritinė ar nestabili paciento klinikinė būklė (pvz., šokas, mechaninė ventiliacija ar ekstrakorporinė membraninė oksigenacija).
- Bloga funkcinė paciento būklė ir menkas reabilitacinis pajėgumas.
- Užsikrėtimas atspariomis ar patogeniškoms bakterijomis, grybeliais ar mikobakterijomis.
- Nutukimas – kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30 kg/m².
- Sunki ar simptomatinė osteoporozė.
- Mechaninė ventiliacija (kruopščiai atrinktiems mechanškai ventiliuojamiems pacientams, kuriems nėra kitų ūmių ir lėtinių organų funkcijos sutrikimų ir kurie galės aktyviai dalyvauti reabilitacijos programoje, gali būti sėkmingai transplantuoti plaučiai).
- Kitos ligos, nesąlygojančios sunkių organų pažeidimo: cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga, skrandžio opaligė ar gastroezofaginis refluksas. Šios ligos turi būti optimaliai gydomos iki plaučių transplantacijos.

IŠVADOS

- Plaučių transplantacija yra visuotinai pripažintas veiksmingas gydymo metodas gerai atrinktiems pacientams, sergantiems paskutinių stadijų plaučių ligomis, ir pagerinantis ligonių gyvenimo kokybę bei gyvenimo trukmę.
- Pacientai turi būti laiku siunčiami konsultuoti dėl plaučių transplantacijos į transplantacijos centrą.
- Per laikotarpį iki plaučių transplantacijos turi būti optimaliai gydoma pagrindinė ir gretutinės ligos, keičiama mityba, sprendžiamos psichosocialinės problemos.

Dėl konsultacijos plaučių transplantacijos klausimais kreiptis į Kauno medicinos universiteto klinikų Pulmonologijos ir imunologijos kliniką.

FOR WHAT AND WHEN PURPOSEFUL LUNG TRANSPLANTATION

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: lung transplantation, indications, contraindications.

Summary. Since 1986, lung transplantation has enjoyed increasing success and has become the mainstay of therapy for most end-stage lung diseases. Due to a shortage of donor organs, time on the waiting list is increasing in most transplant programmes and, hence, the timing of referral and listing is crucial. This review will focus on the different aspects that should be considered when advising potential lung transplant recipients. Particular focus is given to the appropriate time of referral, indications and contraindications for lung transplantation.

LITERATŪRA

1. Boe J, Estenne M, Weder W. Lung transplantation. Eur Respir Mon 2003 26: 1-300.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350:1005-1012.
3. DeMeo DL, Ginns LC. Lung transplantation at the turn of the Century. Annu Rev Med 2001; 52: 185-201.
4. Irani S, Boehler A. Lung transplantation: who, when? Breathe 2006; 2: 221-230.
5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update - A Consensus Report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 745-755.
6. Taylor JL, Palmer SM. Critical Care Perspective on Immunotherapy in Lung Transplantation. J Intensive Care Med 2006; 21: 327-344.
7. Wilkes DS, Egan TM, Reynolds HY. Lung Transplantation: Opportunities for Research and Clinical Advancement. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 944-955.