

## ABSTRAKT

**Úvod:** V posledním desetiletí se mechanické srdeční podpory staly nedílnou součástí léčby pacientů v terminálním stádiu chronického srdečního selhání v rámci tzv. přemostění k transplantaci srdce. Jedním z popisovaných vedlejších účinků dlouhodobé mechanické srdeční podpory je zvýšená tvorba autoprotilátek, které mohou na podkladě komplexních imunologických interakcí negativně ovlivnit výsledek následné transplantace.

**Cíl:** Hlavním cílem naší experimentální prospektivní studie bylo posoudit účinek pozitivity autoprotilátek vůči novějším typům sledovaných receptorů na výsledky chirurgické léčby pokročilého srdečního selhání (implantace mechanické podpory a navazující transplantace srdce).

**Metodika:** Úvodní část práce tvoří literární přehled současných poznatků o možných mechanismech vedoucích k tvorbě protilátek u pacientů po implantaci mechanické podpory, nové metody detekce protilátek a nejnovější publikace pojednávající o možném negativním vlivu těchto protilátek na výsledky transplantace. Součástí experimentální práce bylo zavedení a praktické osvojení nové metodiky detekce autoprotilátek (Luminex). V první části experimentu jsme nejdříve stanovovali hladiny protilátek proti Angiotensin II Typ 1 Receptoru (AT1R) u 96 pacientů, kterým byla implantována dlouhodobá mechanická srdeční podpora Heart Mate II (HMII) v období 2008-2012. Přežívání na podpoře a morbidita byla porovnána u pacientů s pozitivní a negativní hladinou protilátek. V závěrečné části práce jsme porovnávali vliv hodnoceného primárního parametru na morbiditu, mortalitu a výskyt rejekce vůči kontrolní skupině 64 pacientů, kteří podstoupili transplantaci bez nutnosti přemostění mechanickou srdeční podporou.

**Výsledky:** Anti AT1R protilátky se vyskytovaly u 13/83 (16%) pacientů již před implantací HMII (AT1R+). Čtyři pacienti (6%) byli rovněž senzitivizováni proti HLA antigenům. Během podpory se sekundárně imunosenzitivizovalo dalších 50 pacientů (71%), kteří původně vykazovali negativní AT1R titr protilátek (AT1R+/-). 20 pacientů (29%) zůstalo negativních (AT1R-). Dvouleté přežívání na mechanické srdeční podpoře bylo  $78 \pm 12\%$  u AT1R-,  $60 \pm 23\%$  u AT1R+ a  $92 \pm 6\%$  u AT1R+/- pacientů ( $p=0.409$ ). Podíl pacientů, u kterých se ve dvouletém sledování nevyskytla žádná z uvedených nežádoucích příhod (selhání mechanické srdeční podpory, infekční, krvácivé a neurologické komplikace) dosáhl ve skupinách s AT1R-, AT1R+ a AT1R+/- hodnot  $49 \pm 14\%$ ,  $53 \pm 16\%$  a  $41 \pm 11\%$  ( $p=0.875$ ). Jedno a pětileté přežívání po transplantaci u AT1R- bylo  $88 \pm 8\%$  a  $76 \pm 10\%$  a  $87 \pm 5\%$  a  $81 \pm 7\%$  u AT1R+ pacientů ( $p=0.582$ ). Nepřítomnost akutní celulární rejekce 1 rok po transplantaci dosáhla  $68 \pm 12\%$  u AT1R- a  $75 \pm 6\%$  u AT1R+ ( $p=0.218$ ); u protilátkami zprostředkované rejekce dosáhla 100% u AT1R- a  $98 \pm 2\%$  u AT1R+ ( $p=0.198$ ).

**Závěr:** V analýze jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl v přežívání po implantaci HMII u pacientů mezi pacienty s negativním titrem AT1R autoprotilátek oproti skupinám primárně i sekundárně senzitivizovaných pacientů na mechanické srdeční podpoře. Rovněž výskyt komplikací během srdeční podpory nevykazoval signifikantní rozdíly. Navazující srovnání vůči kontrolní skupině neprokázalo statisticky významný rozdíl ve výsledcích po transplantaci a incidenci akutních rejekcí u pacientů s pozitivitou pozorovaných protilátkami oproti pacientům bez jejich přítomnosti. Naše studie podporuje závěr, že u léčby mechanickou srdeční podporou představuje dynamika vzniku sledovaných protilátek biomarker, který je disociovaný s klinickými parametry morbidity, mortality a výskytu rejekce během napojení i po transplantaci srdce.