

**Общероссийская общественная организация трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»**

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ

Национальные клинические рекомендации

2013 год

«Трансплантация легких» Национальные клинические рекомендации

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по трансплантологии Минздрава России на заседании 31 мая 2013 года в составе:

Готье С.В. (Москва), Хомяков С.М. (Москва), Арзуманов С.В. (Москва), Астраков С.В. (Новосибирск), Борзенко С.А. (Москва), Быков А.Ю. (Новосибирск), Ваганов Н.Н. (Москва), Валов А.Л. (Москва), Галеев Р.Х. (Казань), Галеев Ш.Р. (Казань), Григоров Е.В. (Барнаул), Губарев К.К. (Москва), Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), Колсанов А.В. (Самара), Курбангулов Э.Р. (Уфа), Минина М.Г. (Москва), Мойсюк Я.Г. (Москва), Перлин Д.В. (Волгоград), Пинчук А.В. (Москва), Платонов В.С. (Воронеж), Полтораки Е.А. (Челябинск), Попов В.А. (Кемерово), Попцов В.Н. (Москва), Поршенников И.А. (Новосибирск), Резник О.Н. (Санкт-Петербург), Россоловский А.Н. (Саратов), Сапожников А.Д. (Волгоград), Семченко С.Б. (Омск), Солошенко А.В. (Белгород), Томилина Н.А. (Москва), Чернявский А.М. (Новосибирск)

Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» 29 ноября 2013 года

Состав Координационного Совета

Академик РАМН, проф. Готье С.В. (Москва), проф. Мойсюк Я.Г. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Гранов Д.А. (Санкт-Петербург), академик РАМН, проф. Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург), к.м.н. Минина М.Г. (Москва), Быков А.Ю. (Новосибирск), д.м.н. Валов А.Л. (Москва), проф. Ватазин А.В. (Москва), проф. Галеев Р.Х. (Казань), к.м.н. Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), к.м.н. Загайнов В.Е. (Нижний Новгород), к.м.н. Климушева Н.Ф. (Екатеринбург), проф. Колсанов А.В. (Самара), проф. Корнилов Н.Г. (Иркутск), проф. Перлин Д.В. (Волжский), к.м.н. Платонов В.С. (Воронеж), член-корр., проф. Порханов В.А. (Краснодар), к.м.н. Сальмайер А.А. (Кемерово), проф. Семеновский М.Л. (Москва), к.м.н. Солошенко А.В. (Белгород), член-корр. РАМН, проф. Хубутия М.Ш. (Москва), проф. Чернявский А.М. (Новосибирск), проф. Шевченко О.П. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Шумаков Д.В. (Москва)

Оглавление

Введение.....	4
Классы рекомендаций.....	4
Степени доказанности	5
Отбор пациентов для трансплантации лёгких.....	5
Критерии включения пациентов в лист ожидания.....	7
Обследование потенциального реципиента.....	10
Предоперационная подготовка	12
Выбор варианта трансплантации.....	13
Хирургическая техника билатеральной трансплантации лёгких	14
Ведение пациента в послеоперационном периоде после трансплантации лёгких	16
Ведение пациентов в отдалённом посттрансплантационном периоде	19
Первично нефункционирующий трансплантат.....	22
Диагностика ПНТ.....	22
Факторы риска развития ПНТ.....	23
Рекомендации по консервации и холодовой перфузии лёгочного трансплантата	24
Рекомендации по лечению ПНТ	25
Облитерирующий бронхиолит.....	26
Рекомендации по диагностике ОБ.....	27
Классификация ОБ.....	28
Классификация облитерирующего бронхиолита.	28
Факторы риска развития ОБ.....	28
Иммуносупрессивная терапия	29
Принципы дозирования и лекарственного мониторинга такролимуса.....	33
Замена ингибитора кальциневрина	34
Выбор дополнительного компонента иммуносупрессии	34
Рекомендации по выявлению побочных действий иммуносупрессивной терапии.....	35
Рекомендации по минимизации иммуносупрессивной терапии	38
Остеопороз.....	39

Факторы риска развития остеопороза после трансплантации лёгких.....	39
Рекомендации по профилактике остеопороза после трансплантации лёгких.....	39
Рекомендации по беременности у пациентов после трансплантации лёгких	42
Рекомендации по контрацепции у пациентов после трансплантации лёгких	44
Рекомендации по профилактике и лечению болезней, передающихся половым путем	45
Рекомендации по применению программ лечебной физкультуры и физической реабилитации у пациентов после трансплантации лёгких.....	45
Рекомендации по социальной реабилитации пациентов после трансплантации лёгких	46
Принципы мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов после трансплантации лёгких	47
Список литературы	48

Введение

На сегодняшний день трансплантация лёгких является признанным методом лечения терминальных стадий болезней лёгких у ряда пациентов, с исчерпанным медикаментозным ресурсом лечения. По данным различных авторов летальность пациентов в листе ожидания трансплантации лёгких составляет 20-30% ввиду того, что ряд больных не дожидаются трансплантации, так как обращаться за помощью слишком поздно. Учитывая тот факт, что число ожидающих пациентов существенно превышает количество выполняемых трансплантаций, становится очевидной необходимость оптимизации использования донорского ресурса путём тщательной селекции кандидатов на хирургическое лечение. Следовательно, необходимо ориентироваться на критерии позволяющие отобрать перспективных кандидатов на трансплантацию лёгких и вовремя выставить показания к ней.

Классы рекомендаций

Класс I: По данным клинических исследований и/или по общему мнению данный метод лечения или вмешательство полезны и эффективны.

Класс II: Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности предлагаемого метода лечения или вмешательства

Класс IIa: Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства

Класс IIb: Польза/эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно

Класс III: По данным клинических исследований или общему мнению метод лечения или вмешательство бесполезны / неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредны.

Степени доказанности

Степень А: доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах.

Степень В: доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных нерандомизированных исследованиях.

Степень С: в основе рекомендации лежит общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Отбор пациентов для трансплантации лёгких

Класс I (абсолютные показания к трансплантации лёгких)

Показаниями к трансплантации лёгких являются следующие наиболее распространённые нозологии:

- хроническая обструктивная болезнь лёгких;
- идиопатический фиброзирующий альвеолит;
- муковисцидоз;
- эмфизема лёгких, обусловленная недостаточностью α 1-антитрипсина;
- первичная лёгочная гипертензия;

а также ряд более редких болезней лёгких:

- саркоидоз;
- лимфангиолейомиоматоз;
- гистиоцитоз;
- болезни соединительной ткани;
- интерстициальный пневмонит;
- ретрансплантация лёгких.

Степень доказанности: С.

Класс IIb (относительные противопоказания):

- возраст старше 65 лет;

- нестабильное состояние (шок, искусственная вентиляция лёгких, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО));
- низкий реабилитационный потенциал;
- индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, $<18 \text{ кг/м}^2$;
- тяжёлый остеопороз;
- сопутствующие болезни: артериальная гипертония, эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет*, ишемическая болезнь сердца.

* Сахарный диабет, при наличии повреждения органов-мишеней (нейропатия, нефропатия, но не ретинопатия), является относительным противопоказанием к трансплантации лёгких. Одноцентровые исследования подтверждают, что тщательно отобранные больные с сахарным диабетом на инсулине или лекарственной терапии могут перенести успешную трансплантацию с аналогичными осложнениями и смертностью, как и больные без диабета. По данным UNOS подтверждается сравнимая выживаемость у больных с неосложненным сахарным диабетом. У больных с ренальной дисфункцией показана комбинированная трансплантация лёгких и почки.

Степень доказанности: B.

В индивидуальном порядке, некоторые абсолютные противопоказания могут быть отнесены к относительным, также как и некоторые относительные могут стать причиной отказа пациенту в трансплантации.

Степень доказанности: C.

Рекомендуется ставить пациента в лист ожидания когда вероятность его 2-3 летней предположительной продолжительности жизни составляет менее 50%, или больной относиться к III или IV функциональному классу по NYHA (New York Heart Association).

Степень доказанности: B.

Необходимо также учитывать предполагаемую продолжительность ожидания трансплантата, которая может зависеть от группы крови и уровня развития донорства в конкретном регионе. Так, время ожидания может быть продолжительнее при группе крови, отличной от АВ(IV), а также у женщин с «маленькой» грудной клеткой и у высоких пациентов.

Класс III (абсолютные противопоказания):

- наличие злокачественных новообразований за последние 2 года (безрецидивный период < 5 лет);
- некорректируемые болезни других органов и систем (включая неподдающуюся хирургическому лечению ишемическую болезнь сердца, если невозможна трансплантация сердечно-лёгочного комплекса);
- инкурабельные хронические внелёгочные инфекции, включая активные гепатиты В,С и ВИЧ;
- значимые деформации грудной клетки и позвоночника;
- неспособность чётко следовать медицинским предписаниям;
- не поддающееся лечению психическое и/или психологическое расстройство;
- социальная дезадаптация;
- курение, алкогольная и наркотическая зависимости;
- туберкулёз.

Степень доказанности: С.

Критерии включения пациентов в лист ожидания

Для оптимизации отбора кандидатов для трансплантации всемирное общество по трансплантации сердца и лёгких (International Society of Heart and Lung Transplantation) утвердило критерии включения пациентов в лист ожидания для наиболее распространённых болезней, являющихся показанием к трансплантации лёгких.

Ниже приведены подобные критерии для:

хронической обструктивной болезни лёгких:

- индекс BODE ≥ 7 (таблица 1);
- + хотя бы 1 из следующих критериев:
- наличие лёгочной гипертензии и/или хронического лёгочного сердца;
 - объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) < 20%;
 - DLCO (diffusing capacity for CO) < 20%;
 - равномерно распространённая эмфизема лёгких;

- госпитализации по поводу обострений гиперкапнии $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm/Hg}$.

Таблица 1.

Шкала для расчета BODE-индекса

Показатель		Баллы			
Bodymassindex	ИМТ, кг/м^2	0	1	2	3
Obstruction	ОФВ1, % от должных значений	>21	<21		
Dyspnoea	Выраженность одышки по шкале MRC, баллы	>65	50-64	36-49	<35
ExerciseCapacity	Дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, м	>350	250-349	150-249	≤ 149

Степень доказанности: В.

идиопатического фиброзирующего альвеолита:

- радиологически, или гистологически подтверждённый диагноз;
- + хотя бы 1 из следующих критериев:
 - $\text{DLCO} < 39\%$;
 - снижение функциональная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) до 10% и более за последние 6 месяцев;
 - снижение SpO_2 ниже 88% при тесте с 6-минутной ходьбой.

Степень доказанности: В.

муковисцидоза:

- $\text{ОФВ1} < 30\%$, и/или быстрое снижение (особенно у женщин младше 20 лет)
- обострения болезни лёгких с необходимостью нахождения в отделении реанимации;
- увеличение частоты обострений, требующих антибактериальной терапии;
- рефрактерный и/или рецидивирующий пневмоторакс;
- рецидивирующие кровохарканья;
- **гиперкапния;**

- **лёгочная гипертензия.**

Степень доказанности: В.

первичной лёгочной гипертензии:

- III или IV ФК по NYHA, несмотря на терапию вазодилататорами;
- низкий (<350м) результат при тесте с 6-минутной ходьбой;
- сердечный индекс < 2 л/мин/м²;
- давление в правом предсердии > 15 mm/Hg;
- **неэффективность терапии вазодилататорами.**

Степень доказанности: В.

саркоидоза:

- III или IV ФК по NYHA;
- + хотя бы 1 из следующих критериев:
- гипоксемия в покое;
 - лёгочная гипертензия;
 - давление в правом предсердии > 15 mm/Hg.

Степень доказанности: В.

лимфангиолейомиоматоза, гистиоцитоза:

- III или IV ФК по NYHA;
- выраженная дыхательная недостаточность и низкая толерантность к физической нагрузке ($VO_2 \max < 50\%$);
- гипоксемия в покое.

Степень доказанности: В.

Обследование потенциального реципиента

Оценка потенциального реципиента должна проводиться в многопрофильном стационаре, с участием хирургов-трансплантологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, психиатра, невролога и анестезиолога-реаниматолога. Также могут быть необходимы консультации других специалистов.

Сбор антропометрических данных:

- рост;
- масса тела;
- измерение поперечных (на уровне подмышечных впадин, сосков, мечевидного отростка) и продольного (расстояние от ключицы до рёберной дуги по средне ключичной линии) размеров грудной клетки.

Лабораторные исследования включают:

- определение группы крови;
- исключение гемоконтактных инфекций, таких как вирус иммунодефицита человека, вирусного гепатита, бледной трепонемы;
- общий анализ крови;
- развернутый биохимический анализ крови;
- кислотно-щелочное состояние (КЩС);
- газы артериальной крови (PaO_2 , $PaCO_2$);
- развернутую коагулограмму;
- определение цитомегаловирусной инфекции и вируса Эпштейн-Бар методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- бактериологические посевы крови, мочи, мокроты (на рост микроорганизмов, грибов, микобактерий), бронхо-альвеолярного лаважа, зева, кала;
- HLA-типирование.

Степень доказанности: С.

*При муковисцидозе колонизация антибиотико-резистентными *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans* и *Aspergillus fumigatus* не является противопоказанием к трансплантации лёгких;*

*Инфицированность *Burkholderia cenocepacia* является противопоказанием во многих трансплантационных центрах.*

Степень доказанности: С.

При получении позитивных результатов клинико-лабораторного обследования у реципиентов оцениваются структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем с помощью рентгенологических, спирометрических, ультразвуковых и эндоскопических методов. Наряду с этим, клинический минимум включает в себя консультации врачей других специальностей: стоматолога, офтальмолога, гинеколога и отоларинголога.

Инструментальные методы обследования:

- рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях;
- компьютерная томография головы, органов грудной клетки и брюшной полости;
- электрокардиография;
- эхокардиография;
- функция внешнего дыхания;
- пневмосцинтиграфия;
- скintiграфия миокарда;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- в возрасте ≥ 45 лет: ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, почечных, сонных артерий;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- бронхоскопия;
- коронарография;
- денситометрия костей;
- по показаниям выполняются рентгенография внутричерепных пазух и панортограмма.

Во время нахождения пациента в листе ожидания необходимо регулярно (не реже одного раза в месяц) проводить контроль состояния пациента, уделяя особое внимание любому изменению медицинского статуса, в том числе прогрессированию дыхательной недостаточности и лёгочной гипертензии. Также, при условии нахождения подобного пациента на стационарном лечении требуется тщательный уход за центральным венозным доступом с целью профилактики катетер-ассоциированной инфекции и тромбозов.

Предоперационная подготовка

Основной целью подготовки к реципиента к трансплантации является профилактика возможных осложнений в интра- и послеоперационном периоде. Важнейшими задачами подготовки к операции является:

- санация очагов инфекции;
- поддержание адекватного нутритивного статуса;
- отсутствие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ;
- наличие центрального венозного доступа;
- подбор вазодилатационной терапии, направленной на снижение давления в лёгочной артерии с использованием силденафила и бозентата;
- лечение гипоксии путём оксигенотерапии в ночные часы, а при необходимости постоянно;
- профилактика правожелудочковой недостаточности путём подбора адекватной диуретической терапии и при необходимости кардиотонической терапии (Допамин, Добутамин), ингаляционной окиси азота и применения препарата Иллопрост. При резистентности к мочегонной терапии требуется увеличение дозы или частоты применения петлевых диуретиков, замены на петлевой диуретик с лучшей биодоступностью, добавление тиазидных диуретиков или начала внутривенного введения (болюса или непрерывной инфузии) петлевых диуретиков;
- лечение гиперкапнии может быть осуществлено при использовании неинвазивной вентиляции лёгких, а при необходимости самопоточной системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (Novalung) и искусственной вентиляцией лёгких;
- терапия глюкокортикостероидами должна быть по возможности минимизирована. Предпочтительно использовать дозу $< 0,1$ мг/кг/сут;
- проведение антикоагулянтной терапии в том числе Варфарином под контролем международного нормализованного отношения не противопоказано;
- психологическая подготовка, определение его способности неукоснительно следовать назначениям и рекомендациям медицинского персонала клиники.
- непосредственно перед хирургическим вмешательством проводится деконтаминация кишечника и лаваж кишечника до чистых вод (возможно использование осмотических слабительных препаратов на основе полиэтиленгликоля).

Соответствие размера трансплантата объёму грудной клетки реципиента имеет важное, но не решающее значение. Сопоставление производят, измеряя прямую

рентгенограмму, или ориентируясь на обычные антропометрические измерения грудной клетки. Чрезмерно большой трансплантат может быть скорректирован путём краевой резекции лёгочной паренхимы или лобэктомией. Сложнее ситуация, когда пересаживаемый орган мал и его объём недостаточен для того, чтобы полностью занять всю плевральную полость. В этих случаях резко возрастает риск послеоперационной эмпиемы остаточной плевральной полости.

Выбор варианта трансплантации

Существует 3 варианта трансплантации лёгких: односторонняя, двусторонняя и комплекс «сердце-лёгкие». Выбор варианта операции часто определяется не только медицинскими показаниями, но и тем, какими органами может располагать трансплантолог в ближайшее время.

Трансплантация сердечно-лёгочного комплекса показана лишь при невозможности достичь клинического эффекта изолированной пересадкой какого-либо одного органа.

Степень доказанности: В.

В настоящее время основным показанием к трансплантации сердечно-лёгочного комплекса является синдром Эйзенменгера с хирургическим инкурабельным состоянием сердца или конечной стадией лёгочной болезни с выраженной дисфункцией миокарда, прежде всего правого желудочка.

Степень доказанности: В.

В то же время правожелудочковая недостаточность или хроническое лёгочное сердце не является противопоказанием к изолированной трансплантации одного лёгкого при условии, что миокард способен реагировать на медикаментозную терапию.

В настоящее время наиболее принято выполнять трансплантацию двух лёгких. Трансплантация одного лёгкого допустима при эмфиземе лёгких и идиопатическом фиброзирующем альвеолите.

Степень доказанности: С.

Хирургическая техника билатеральной трансплантации лёгких

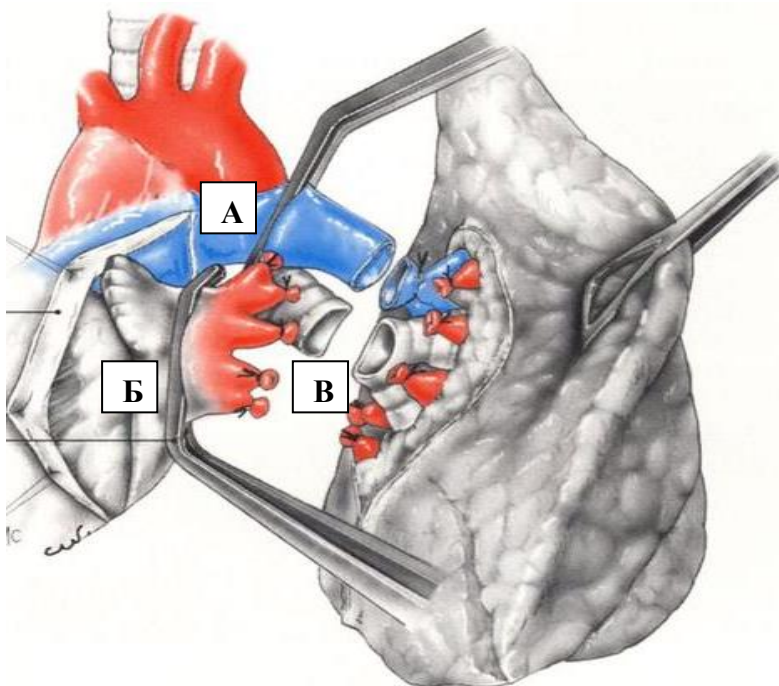
- Переднебоковые торакотомии слева и справа;

*при планировании выполнения трансплантации лёгких в условиях искусственного кровообращения выполняется поперечная торакостернотомия (clam-shell).

Предпочтительно первоначально удалять лёгкое, вносящее меньший вклад в оксигенацию по данным предоперационной вентиляционной перфузионной сцинтиграфии.

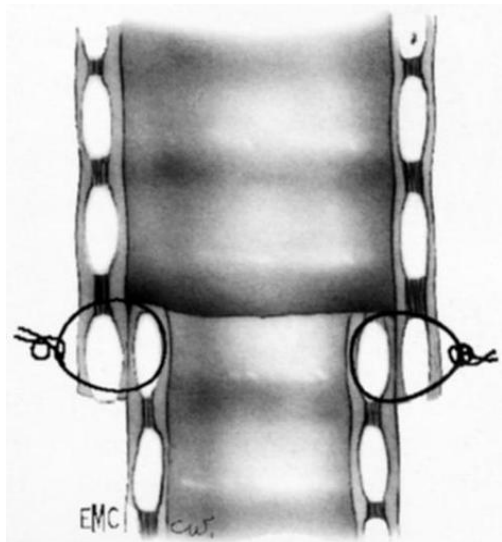
- Мобилизация лёгкого и его корня;
- Проведение пробы с отключением оперируемого лёгкого от искусственной вентиляции лёгких. При устойчивой гипоксемии пережимают лёгочную артерию для устранения патологического шунта крови через нефункционирующее лёгкое. Гемодинамическая нестабильность и сохранение рефрактерной гипоксемии являются показанием к использованию вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации или в крайнем случае искусственного кровообращения.
- На протяжении выделяются лёгочная артерия (с отдельной перевязкой и пересечением переднего и нисходящего стволов лёгочной артерии), нижняя и верхняя лёгочные вены и главный бронх с клипированием бронхиальных артерий. При выделении лёгочных вен необходимо вскрыть перикард над левым предсердием. Лёгочные вены пережимаются вместе с участком предсердия как показано на рис. 1;

Рисунок 1. Пневмонэктомия слева. А - пережата левая лёгочная артерия; Б – зажим на левом предсердии; В – культя левого главного бронха.



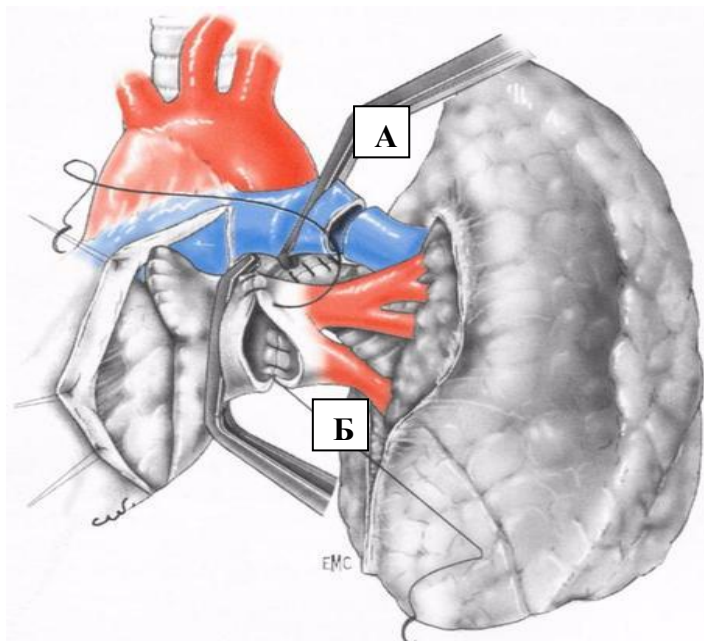
- Имплантация лёгкого начинается с наложение телескопического бронхиального анастомоза конец-в-конец атравматической нитью PDS3-4/0 (рис. 2).

Рисунок 2. Схематическое изображение телескопического бронхиального анастомоза.



- Проверяется герметичность бронхиального анастомоза под уровнем жидкости с повышением давления в дыхательном контуре до 20-30см водного столба.
- Следующим накладывается венозный анастомоз (рис. 3), предварительно подготовив вены реципиента созданием единого соустья. Анастомоз накладывается при боковом отжатии левого предсердия между венозным соустьем реципиента и участком предсердия вокруг вен трансплантата атравматической нитью Prolene4/0.
- Артериальный анастомоз накладывается по типу конец-в-конец атравматическим шовным материалом 3/0. Швы на сосудистых анастомозах сразу не затягивают до удаления воздуха из кровеносного русла.

Рисунок 3.Имплантация левого лёгкого. А - пережата левая лёгочная артерия; Б – анастомоз между площадкой лёгочных вен трансплантата и левым предсердием.



- После профилактики воздушной эмболии приступают к реперфузии и ревентиляции трансплантата.

Прежде чем приступить к имплантации второго лёгкого необходимо удостовериться в адекватности оксигенирующей функции имплантированного первого лёгкого. В противном случае (при выраженной гипоксемии, подтверждённой падением сатурации кислорода и артериальной гипоксемией) прибегают к постановке периферической системы артерио-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации бедренным доступом.

- Удаление контралатерального и имплантация второго лёгкого осуществляется аналогичным первому лёгкому образом.
- Операция заканчивается дренированием обоих куполов плевральной полости и реберно-диафрагмального синуса с обеих сторон и ушиванием послеоперационной раны.

Ведение пациента в послеоперационном периоде после трансплантации лёгких

Первые несколько суток послеоперационного периода пациенту, перенесшему трансплантацию лёгких необходимо находиться в палате интенсивной терапии и реанимации с осуществлением комплексного мониторинга жизненно важных систем:

рисунка ЭКГ, частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, периферической температуры тела, центрального венозного давления, давления в лёгочной артерии, пульсоксиметрии и темпа диуреза.

Степень доказанности: С.

В период пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации необходимо продолжать щадящую искусственную вентиляцию лёгких в режиме VolumeControl с дыхательным объёмом 8-10 мл/кг, положительным объёмом на выдохе 5 см водного столба и нетоксичной фракцией кислорода во вдыхаемой смеси.

Вентиляционная поддержка проводится с учётом некоторых особенностей у отдельных больных. Так, при односторонней трансплантации по поводу хронической обструктивной болезни лёгких нецелесообразно использовать режимы с повышенным положительным давлением на выдохе. Они могут приводить к осложнениям со стороны оставшегося собственного лёгкого, его гипервентиляции. У реципиентов с первичной лёгочной гипертензией вентиляционные и гемодинамические нарушения могут возникать в любое время в течение первых нескольких дней, что может требовать продлённой искусственной вентиляции лёгких и седативной терапии и даже экстракорпоральной мембранной оксигенации как в течение первых 24-48 часов, так и в более поздние сроки.

Трансплантированные лёгкие имеют склонность к развитию отёка, что связано с повышенной проницаемостью лёгочных сосудов и нарушением лимфатического дренажа. В основе этих нарушений лежит ишемическое и реперфузионное повреждение трансплантата и его травма во время операции. С целью предупреждения отёка трансплантата необходимо ограничение инфузионной, трансфузионной и проведение диуретической терапии.

Инфузионная терапия проводится в условиях контроля центрального венозного давления и строгого учета баланса между введенной и выделенной жидкостью. Она включает в себя адекватную гидратацию в условиях полного голода из расчета 50-60 мл/кг, энергетическое восполнение за счет углеводов и коррекцию электролитных нарушений. С этой целью используются официальные растворы глюкозы, калия хлорида, КМА (аспаргинат калия и магния), NaCl - 0,9% и т.д., дозы и режим введения которых варьируется в зависимости от индивидуальных особенностей организма пациента и показателей кислотно-щелочного состояния крови. Данный вид лабораторного контроля проводился по мере необходимости, в среднем 1 раз в 3-4 часа.

Объем трансфузионной терапии пропорционален тяжести оперативного вмешательства и объёму кровопотери. Потребность в трансфузии свежемороженой

плазмы и альбумина лабораторно определяется уровнем общего белка, альбумина в биохимическом анализе крови, а также величиной протромбинового индекса и уровня антитромбина III в коагулограмме.

На протяжении всего периода пребывания в отделении реанимации у реципиента сохраняются центральный венозный катетер, катетер swan-gans, назогастральный зонд, мочевого катетер Фолея, эластичные бинты на нижних конечностях обязательное применение которых входит в протокол анестезиологического обеспечения. Некоторые пациенты требуют проведения заместительной почечной терапии в различные сроки после хирургического лечения.

Медикаментозная терапия включает:

- адекватную анальгезию;
- комплексную пролонгированную антибактериальную терапию, с учётом особенностей основной болезни. Критерии эффективности: клиническая картина, температура тела, количество лейкоцитов в крови и лейкоцитарная формула, СОЭ, уровень фибриногена в крови;
- противогрибковую терапию;
- противовирусную терапию;
- гастропротективную терапию;
- противорвотное средство (отменяется через сутки после удаления назогастрального зонда);
- антикоагулянтную терапию (низкомолекулярный гепарин), назначается в профилактической дозировке с конца первых 24 часов при отсутствии данных за кровотечение и перманентной гепаринизации при продолжении экстракорпоральной мембранной оксигенации и заместительной почечной терапии;
- поддержание нутритивного статуса (парентеральное/энтеральное питание).

Степень доказанности: С.

В течение первой недели после операции состояние реципиента оценивается путем комплексного обследования, включающего:

- подробный общий осмотр с физикальным обследованием не менее двух раз в сутки с оценкой качества и количества плеврального экссудата, а также поступления воздуха по плевральным дренажам;
- термометрию не менее четырех раз в сутки;

- мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений;
- мониторинг оксигенирующей функции лёгочного трансплантата по показателям газового состава крови и сатурации кислорода;
- измерение центрального венозного давления;
- лабораторные методы обследования (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, развернутый биохимический анализ крови, коагулограмма);
- рентгенографию органов грудной клетки ежедневно в течение первых 7 суток послеоперационного периода;
- спирометрию (когда она становится выполнимой);
- бронхоскопию с бронхо-альвеолярным лаважом и последующим бактериологическим и цитологическим исследованием материала.

Степень доказанности: С.

Кроме того ранняя постепенная активизация (с первых послеоперационных суток), и дыхательная гимнастика ускоряет реабилитацию пациентов. Также показана общая лечебная диета со вторых послеоперационных суток (при отсутствии гастростаза). В течение четырех-пяти месяцев после операции рекомендуется ограничение физических нагрузок, а на протяжении всей жизни ограничение инсоляции, пребывания в местах скопления людей и регулярные явки на контрольные обследования в стационар.

Больные, перенесшие трансплантацию лёгких, нуждаются в психологической, физической и социальной реабилитации, направленной на лечение и профилактику депрессивных расстройств, социализацию, развитие дисциплинированности в соблюдении врачебных рекомендаций по приему лекарственных средств и образу жизни, а также стимулирование самостоятельности и независимости.

Ведение пациентов в отдалённом посттрансплантационном периоде

Класс I:

Пожизненное наблюдение всех больных после трансплантации лёгких необходимо в связи с:

- наличием риска острого или хронического отторжения трансплантата;
- необходимостью в подборе дозировок, мониторинге эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии;
- высоким риском развития инфекционных осложнений и новообразований;

- развитием сопутствующих заболеваний и осложнений, требующих вмешательства или коррекции терапии.

Степень доказанности: С.

При длительном наблюдении больных после трансплантации требуется мультидисциплинарный подход с участием врачей-хирургов, пульмонологов, физиологов, диетологов, психотерапевтов и др.

Частота повторных визитов зависит от особенностей послеоперационного периода и времени, прошедшего после вмешательства.

При неосложненном течении послеоперационного периода повторные посещения врача следует выполнять раз в неделю в течение первого месяца после выписки из стационара, каждые 2 недели в течение 2-го месяца, ежемесячно в течение 1-го года и каждые 3-6 месяцев в последующее время после трансплантации.

Повторные консультации и обследования могут проводиться чаще в случае развития осложнений или при наличии особенностей клинического или психосоциального статуса больного.

Наблюдение больных в отдаленном периоде после трансплантации лёгких осуществляется специалистами центра трансплантации в сотрудничестве с местными органами здравоохранения и социальной поддержки.

Местные органы здравоохранения должны проинформировать центр трансплантации в случаях:

- любой госпитализации больного в лечебное учреждение;
- изменений медикаментозной терапии, включая назначение любых антибактериальных, противогрибковых или противовирусных лекарственных средств;
- развития дыхательной недостаточности или артериальной гипотонии или снижения уровней систолического АД более чем на 20 мм рт.ст. по сравнению с прежними уровнями;
- появления одышки при физической нагрузке или сухого кашля;
- появления цианоза носогубного треугольника или акроцианоза;
- увеличения ЧСС более чем на 10 мин-1;
- подъема температуры до 38 °С в течение 2 суток;
- снижения веса более чем на 0.9-1.0 кг в неделю или на 2-2.5 кг в течение неопределенного периода времени;
- выполнения любых хирургических вмешательств;
- пневмонии или любых инфекционных заболеваний органов дыхания;

- появления боли в грудной клетке;
- снижения показателя объема форсированного выдоха за 1 сек более чем на 10%;
- боли в животе;
- появления тошноты, рвоты или диарреи;
- клинических признаков нарушения мозгового кровообращения, обморока или изменений когнитивного (ментального) статуса.

Степень доказанности: С.

Класс Па:

Помимо плановых амбулаторных визитов реципиенты лёгких должны быть в плановом порядке госпитализированы для проведения детального клинического обследования каждые 1 -2 года.

Степень доказанности: С.

Основными задачами регулярной плановой госпитализации больных после трансплантации лёгких являются выявление признаков отторжения трансплантата и возможных нежелательных событий. План обследования должен включать:

- полное физикальное обследование;
- анализ изменений в клинических назначениях и выявление возможной связи изменений в назначениях с изменением клинического статуса больного;
- общий и биохимический анализы крови;
- эхокардиографическое исследование;
- исследование функции внешнего дыхания;
- проведение трансбронхиальной биопсии согласно графику, представленному в таблице 2;
- проведение образовательных программ для больных, их родственников и медицинских работников разных специальностей, работающих с пациентом.

Степень доказанности: В.

Таблица 2.

Примерный план проведения трансбронхиальной биопсии у пациентов после трансплантации лёгких.

Исследование	Периодичность
Биопсии №№ 1, 2, 3, 4, 5	еженедельно
Биопсии №№ 6, 7, 8	каждые 14 дней

Биопсии №№ 9, 10	каждые 3 недели
Биопсии №№ 11, 12, 13	каждые 4 недели
Последующие биопсии в течение 1 -го года	каждые 5- 6 недель

Помимо плановых обследований, больным настоятельно рекомендуется обращаться в центр трансплантации по всем вопросам, связанным с состоянием здоровья.

Степень доказанности: С.

Первично нефункционирующий трансплантат

Первично нефункционирующий трансплантат (ПНТ) по-прежнему остаётся основной причиной смерти пациентов после трансплантации лёгких.

Степень доказанности: В.

Состояние имеет различные названия, встречающиеся в литературе: ишемическое и реперфузионное повреждение, первичная дисфункция трансплантата, ранняя дисфункция трансплантата, постреперфузионный отёк лёгких и острое отторжение лёгочного трансплантата. Чаще это состояние развивается в период от первых часов после реперфузии до 3 дней после операции и имеет разные степени тяжести. ПНТ характеризуется интерстициальным или альвеолярным отёком, появлением инфильтратов на рентгенограмме лёгких, повышением лёгочного сосудистого сопротивления, появлением внутрилёгочных шунтов, что сопровождается снижением оксигенирующей функции лёгких и требует расширения режимов вентиляции, применения ЭКМО и в некоторых случаях ретрансплантации лёгких.

Диагностика ПНТ

Тяжесть ПНТ оценивается исходя из следующих диагностических данных: уровень оксигенации (уровень PaO_2), степень вентиляционной поддержки (уровень FiO_2) индекс оксигенации, наличие инфильтратов лёгочной ткани с или без отёка (Табл.3), а также дыхательный ацидоз.

Таблица 3.

Стадии ПНТ по данным (ISHLT)

Стадия	Показатели
Стадия 0	$PaO_2 / FiO_2 > 300$; отсутствие инфильтратов на рентгенограмме
Стадия 1	$PaO_2 / FiO_2 > 300$; наличие инфильтратов на рентгенограмме
Стадия 2	$PaO_2 / FiO_2 200-300$; наличие инфильтратов на рентгенограмме
Стадия 3	$PaO_2 / FiO_2 < 200$; наличие инфильтратов на рентгенограмме

Степень доказанности: С.

Однако, прежде чем стадировать ПНТ рекомендуется в течение 48 часов исключить следующие патологические состояния:

- Сверхострое отторжение;
- Обструкция венозного анастомоза;
- Кардиогенный отёк лёгких;
- Пневмонию (как бактериальную так и вирусную).

Степень доказанности: С.

Факторы риска развития ПНТ

Существует ряд факторов риска развития ПНТ, присущих как посмертному донору так реципиенту, выявление которых в некоторых случаях позволяет предупредить развитие ПНТ.

Доказано, что донорские факторы риска играют большую роль в развитии ПНТ в первые 24 часа после реперфузии, в то время как факторы риска у реципиента отягощают отдалённый прогноз после трансплантации.

Донорские факторы риска развития ПНТ:

- Возраст доноров младше 21 года и старше 45 лет;

- Курение (>10 пачка-лет ведёт к более продолжительной ИВЛ и более низкому уровню индекса оксигенации у реципиента после трансплантации);
- Повреждение лёгких в результате смерти головного мозга (смерть головного мозга ведёт к развитию системной воспалительной реакции, ведущей к развитию нейрогенного отёка лёгких);
- Нарушение алгоритмов перфузии трансплантата консервирующим раствором (вызывает нарушение оксигенирующей функции лёгких в разные сроки после трансплантации);
- Продолжительное время холодовой ишемии трансплантата.

Степень доказанности: С.

Рекомендации по консервации и холодовой перфузии лёгочного трансплантата

1. Гипотермическая перфузия лёгких осуществляется на этапе изъятия донорских органов в объёме 50-60 мл/кг. Такого объёма раствора достаточно для «очистки» сосудистого русла от крови и адекватного охлаждения лёгочной ткани;
2. Перфузия осуществляется во время продолжающейся ИВЛ. Дыхательный объём не должен превышать 50% от ёмкости лёгких реципиента с давлением в дыхательном контуре не более 10-15 мм/Н₂О. Фракция кислорода во вдыхаемой смеси должна быть 0.30-0.50;
3. Консервирующий раствор нагнетается в лёгочную артерии под давлением не более 25 мм.рт.ст.
4. В качестве консервирующего раствора для лёгких рекомендуется использовать низкокалийный раствор;
5. После антеградного введения консервирующего раствора рекомендуется дополнительно выполнять ретроградную перфузию (около 1 литра перфузирующего раствора) лёгких через лёгочные вены, так как это позволяет лучше отмыть микроциркуляторное лёгочное русло;
6. Продолжительность холодовой ишемии не должно превышать 8 часов.

Степень доказанности: С.

Рекомендации по лечению ПНТ

1. Искусственная вентиляция лёгких при ПНТ осуществляется в протективных режимах с низким дыхательным объёмом (6-8 мл/кг), высоким положительным давлением в конце выдоха.

Степень доказанности: С.

2. Окись азота способна снижать давление в лёгочной артерии не влияя на системное артериальное давление, в связи с чем часто используется в лечении пациентов страдавших высокой лёгочной гипертензией с ПНТ. В некоторых случаях ингаляционное применение окиси азота позволяет не прибегать к постановке системы ЭКМО.

Степень доказанности: С.

3. Простагландин E₁ успешно использовался в лечении ПНТ в эксперименте. Однако рандомизированные исследования о его применении в клинической практике отсутствуют.

4. Ишемическое и реперфузионное повреждение лёгких вызывает нарушение синтеза сурфактанта, синтезирующегося пневмоцитами II порядка. Введение сурфактанта способно стабилизировать альвеолярные мембраны на выдохе, предупреждать ателектаз и альвеолярный отёк лёгких, что способствует улучшению газообмена.

Степень доказанности: С.

5. ЭКМО является жизнеспасительной процедурой, используемой у пациентов с тяжёлым синдромом ПНТ и неэффективностью других методов поддерживающей терапии. Используется в качестве «моста» к ретрансплантации лёгких.

Степень доказанности: В.

Существует 3 разновидности ЭКМО, показания к которым представлены в табл.3.

Таблица 3.

Показания к ЭКМО.

	Novalung	Вено-венозное ЭКМО	Вено-артериальное ЭКМО
pCO ₂	↓	↓	↓
pO ₂	-	↑	↑
Давление в лёгочной артерии	-	-	↓
Показания	pCO ₂	pCO ₂ / pO ₂	pCO ₂ / pO ₂ /Давление в лёгочной артерии
Продолжительность применения	>месяца	Недели	Дни

6. Ретрансплантация лёгких показана пациентам с тяжёлой формой ПНТ, находящихся на ЭКМО.

Степень доказанности: В.

Облитерирующий бронхиолит

Хроническая дисфункция лёгочного трансплантата, или хроническое отторжение, гистологически подтверждаемое как облитерирующий бронхиолит (ОБ), остаётся основной причиной летальных исходов пациентов в отдалённом посттрансплантационном периоде и обуславливает более 30% смертности в период от 3 до 5 лет после операции.

Клинически ОБ проявляется прогрессирующим снижением объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ФЕВ₁) при условии, что другие причины исключены, а также одышкой и сухим кашлем. Снижение ФЕВ₁ в течение первых двух недель достигает плато (снижение на 25-75% от должных величин) и далее остаётся на низком уровне, обеспечивая развитие стойкой обструкции дыхательных путей и дыхательной недостаточности II-III степени и развитие инфекционных осложнений.

Триггерным механизмом развития ОБ являются инфекции верхних дыхательных путей (ЦМВ-пневмония или пневмония другого генеза) и очередной эпизод острого отторжения.

Наиболее часто присоединяющейся инфекцией дыхательных путей, сопутствующей хроническому отторжению, являются вызванными микроорганизмами: *Pseudomonas aerogenosa* и *Aspergillus fumigatus*. В таком случае при компьютерной томографии диагностируется соответствующая рентген-семиотика.

Аускультативная картина при ОБ может оставаться неизменной.

Рекомендации по диагностике ОБ

1. Основным критерием в диагностике ОБ является спирометрия.

Степень доказанности: В.

2. Исходным уровнем ОФВ₁ рекомендуется считать наибольшее из 2-х значений, полученных спустя 3 недели после трансплантации лёгких/сердечно-лёгочного комплекса.

Степень доказанности: В.

3. Диагноз ОБ должен устанавливаться только после исключения других причин, способных компромитировать функцию лёгочного трансплантата: эпизод острого отторжения, рецидив основной болезни, несостоятельность бронхиального анастомоза, а также нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу.

Степень доказанности: С.

4. Основными диагностическими критериями для ОБ является снижение ОФВ₁ $\geq 20\%$ от исходного значения и снижение показателя FEF₂₅₋₇₅.

Степень доказанности: С.

5. Для более ранней диагностики ОБ снижение ОФВ₁ на 10-20% расценивается как 1 стадия ОБ.

6. Диагноз ОБ может быть подтверждён при обнаружении фиброзной ткани, выполняющей просвет бронхиол.

Степень доказанности: С.

7. Обнаружение только лимфоидной инфильтрации подслизистого слоя бронхов не является патогномоничным признаком ОБ.

Степень доказанности: С.

8. Нейтрофилия в бронхиальном смыве и повышенный уровень цитокинов в нём считаются ранними признаками развития ОБ.

Степень доказанности: С.

Классификация ОБ

Таблица 4.

Классификация облитерирующего бронхолита.

Стадия BOS	ОФВ ₁ /FEF ₂₅₋₇₅
BOS0	ОФВ ₁ >90% FEF ₂₅₋₇₅ >75% от исходных значений
Потенциальный BOS	ОФВ ₁ 81-90% FEF ₂₅₋₇₅ ≤75% от исходных значений
BOS 1	ОФВ ₁ 66-80% от исходных значений
BOS 2	ОФВ ₁ 51-65% от исходных значений
BOS 3	ОФВ ₁ ≤50% от исходных значений

BOS – bronchiolitis obliterans syndrome.

Факторы риска развития ОБ

К факторам развития хронического отторжения, которые делятся на потенциальные и абсолютные, по данным ретроспективных исследований можно отнести:

Потенциальные факторы риска:

1. Острое отторжение.
2. Хронический бронхит.
3. ЦМВ-пневмонит.
4. Несоблюдение рекомендаций медицинского персонала.

Абсолютные факторы риска:

1. ЦМВ-инфекция (без пневмонита).
2. Бактериальная, вирусная или грибковая инфекция.
3. Возрастной донор.
4. Продолжительное время холодовой ишемии трансплантата.
5. HLA-мисматч.
6. Гастроэзофагеальный рефлюкс с аспирацией.

Степень доказанности: С.

Иммуносупрессивная терапия

Успех трансплантации лёгких во многом зависит от развития эффективных стратегий иммуносупрессивной терапии. Внедрение в клиническую практику ингибиторов кальциневрина было ключевым моментом в снижении частоты острого отторжения трансплантата и улучшении показателей ранней выживаемости. Препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы пролиферативного сигнала продемонстрировали возможность еще большего снижения частоты эпизодов острого отторжения, лимитирующего отдаленную выживаемость реципиентов. Комбинированная терапия современными иммуносупрессантами с одновременным применением тактики минимизации дозы ингибиторов кальциневрина позволили уменьшить негативное влияние длительной медикаментозной иммуносупрессии на прогноз и качество жизни реципиентов. К настоящему времени наиболее безопасным и эффективным протоколом иммуносупрессии у реципиентов лёгких, по данным рандомизированных клинических научных исследований, является терапия такролимусом и препаратами микофеноловой кислоты, которая по сравнению с другими протоколами сопровождается меньшей частотой и числом осложнений. Тем не менее, остаются актуальными проблемы лечения гуморального отторжения.

Подходы к начальной иммуносупрессии включают глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина, дополнительные препараты (трехкомпонентный протокол), и, возможно, индукцию антителами.

Таблица 5.

Компоненты иммуносупрессивного протокола начальной иммуносупрессии

Класс препарата	Варьируемые параметры
Ингибитор кальциневрина	Препараты: циклоспорин, такролимус
Глюкокортикоиды	Дозы и режимы применения
Дополнительные компоненты иммуносупрессии	Препараты: микофенолаты, ингибиторы пролиферативного сигнала, азатиоприн
Препараты антител для индукции	Лимфоцит-истощающие поликлональные (антитимоцитарные глобулины) или лимфоцитнеистощающие моноклональные антитела (базиликсимаб)

Среди широкого круга пациентов с различными уровнями иммунологического риска и режимами иммуносупрессии были получены данные о том, что по сравнению с базиликсимабом использование антитимоцитарного глобулина снижает частоту острого отторжения, но увеличивает риск возникновения инфекций и злокачественных новообразований. В последствии индукция истощающими антителами показана пациентам с высоким иммунологическим риском.

Факторы высокого иммунологического риска:

- несовместимость по HLA-DR;
- молодой возраст реципиента;
- пожилой возраст донора;
- PRA (панель-реактивные антитела) >20%, текущие или в анамнезе;
- наличие донорспецифических антител;
- время холодовой ишемии >6 ч.

Степень доказанности: C.

Примеры протоколов начальной иммуносупрессии на основе такролимуса и циклоспорина с индукцией базиликсимабом приведены в табл. 6 и 7

Таблица 6. Протокол начальной иммуносупрессии с циклоспорином и индукцией базиликсимабом

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции,	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин

	затем на 4-е сутки	
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 250 мг до реперфузии каждого лёгкого
	0-7-й день после операции	Внутривенно, по схеме 80-60-60-60-60-60-60 мг
	7-21 день	Внутрь, 8-12 мг
	22-42-й день	Внутрь, 8-10 мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 8-10 мг
Циклоспорин	1-й день	Внутрь, 6-10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)*
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации (табл. 3)
Микофенолатамофетил (микофеноловая кислота)	1-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки*
	Поддерживающая доза	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки (коррекция дозы по переносимости)

*В зависимости от восстановления функции желудочно-кишечного тракта

Таблица 7. Протокол начальной иммуносупрессии с такролимусом и индукцией базиликсимабом

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 250мг перед реперфузией каждого лёгкого
	0-7 - й день после операции	Внутривенно по схеме 80-60-60-60-60-60-60 мг
	7-21 день	Внутрь, 8-12 мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 8-10 мг
Такролимус	1-й день	Внутрь, 0,1-0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)

	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации в зависимости от срока после трансплантации (табл. 3)
Микофенолатамофетил (микофеноловая кислота)	1–14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки

Таблица 8. Целевые концентрации иммунодепрессантов в зависимости от схемы иммуносупрессии и срока после трансплантации лёгких

Схема терапии	Концентрация препарата, нг/мл						
	Препарат		1 мес	2–3 мес	3–12мес	6–12 мес	>12 мес
Циклоспорин + глюкокортикоиды + микофенолаты	Циклоспорин	0	200–300	180–200	180–200	180–200	180–200
		2	1000–1400	800–1000	800–1000	600–800	600–800
Такролимус + глюкокортикоиды + микофенолаты	Такролимус	0	8–15	8–12	8–10	8–12	8–10
Такролимус + микофенолаты	Такролимус	0	10–15	10–12	9–10	8–10	8–10
Циклоспорин + эверолимус + глюкокортикоиды	Циклоспорин	0	150–200	100–150	80–100	50–70	5–70
		2	800–1000	600–800	450–650	350–450	300–400
	Эверолимус	0	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8
Такролимус + эверолимус + глюкокортикоиды	Такролимус	0	8–10	6–8	4–6	4–6	3–5
	Эверолимус	0	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8

Принципы дозирования и лекарственного мониторинга такролимуса

Существуют два наиболее распространенных подхода к начальной трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса.

Первый подход:

- не обязательно, но возможно применение индукционной терапии;
- целевая концентрация такролимуса 10–15 нг/мл на фоне приема суточной начальной дозы 0,1–0,2 мг/кг. С целью предсказуемости абсорбции такролимус принимается натощак (за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи). При появлении нежелательных реакций или осложнений в этот период допускается снижение целевой концентрации (<10 нг/мл). При этом следует учитывать, что без надлежащей коррекции доз сопутствующих иммунодепрессантов в сторону увеличения риска отторжения трансплантата возрастает;
- микофенолатамофетил: стартовая суточная доза после операции 2 г в течение 2 нед, начиная с 3-й недели постепенное или одномоментное снижение дозы в 1,5–2 раза (1–1,5 г в сутки).

Второй подход:

- индукционная терапия (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин);
- целевая концентрация такролимуса 8–10 нг/мл, рекомендуемая начальная доза такролимуса составляет 0,1–0,15 мг/кг в сутки;
- микофенолатамофетил 2 г в сутки.

Необходимо тщательно мониторировать количество лейкоцитов в крови, поскольку сочетание такролимуса, антитимоцитарного глобулина и полной дозы микофенолатов способно вызвать тяжелую лейкопению и даже панцитопению.

Степень доказанности: В.

Может потребоваться снижение дозы микофенолатов или их временная полная отмена.

Степень доказанности: С.

Протоколы с применением базиликсимаба редко вызывают выраженную лейкопению.

Циклоспорин в суточной дозе 6–10 мг/кг (в зависимости от качества трансплантата и его функции, наличия или отсутствия индукционной терапии, функции печени) назначается 2 раза в сутки внутрь, начиная с 1-го дня после трансплантации. Пациентам,

получающим индукцию истощающими антителами, пероральный циклоспорин обычно назначается за несколько дней до окончания курса терапии антителами, с тем, чтобы уровни препарата достигали терапевтических к моменту последнего введения антител. Затем дозы корректируются по концентрации в крови для достижения рекомендованного уровня (см. табл. 3). Используемые дозы и целевые уровни зависят от применения дополнительных препаратов и анамнеза отторжений. Спустя 3 мес после трансплантации большинство пациентов получают циклоспорин в дозе 3–5 мг/кг в сутки.

Замена ингибитора кальциневрина

Если на фоне приема одного из ингибиторов кальциневрина развиваются отторжение или побочные эффекты, целесообразно рассмотреть возможность конверсии на другой препарат. Чаще всего поводом для ранней замены такролимуса циклоспорином становится его нейротоксичность. Основанием могут стать косметические соображения: при потере волос целесообразен переход с такролимуса на циклоспорин. Наоборот, оправдана замена циклоспорина на такролимус при гирсутизме и патологической гиперплазии десен. Начальная доза, выбранная на момент конверсии, должна подбираться индивидуально. Безусловно оправдан переход с циклоспорина на такролимус в случаях раннего тяжелого отторжения. Нет необходимости перекрестного назначения препаратов, а также обычно не требуется «прикрытие» глюкокортикоидами при конверсии. Развитие нефротоксичности ингибиторов кальциневрина не является основанием для замены одного препарата другим. После конверсии концентрацию всех препаратов следует тщательно мониторировать.

Выбор дополнительного компонента иммуносупрессии

В данном контексте термин «дополнительный компонент» используется для обозначения иммуносупрессивных препаратов, применяемых в комбинации с ингибиторами кальциневрина и глюкокортикоидами в раннем посттрансплантационном периоде с целью усиления иммуносупрессии для снижения частоты эпизодов острого отторжения. Комбинация микофенолатов с такролимусом применяется у большинства пациентов. Большинство таких протоколов предполагают использование комбинированной терапии и позднее, в качестве поддерживающей на протяжении всей жизни реципиента.

Микофенолаты в сочетании с циклоспорином или такролимусом должны быть назначены в максимальной суточной дозе — 1440 мг для микофеноловой кислоты и 2000 мг для микофенолатамофетила. В случаях, когда это оказывается невозможным из-за

побочных эффектов или плохой переносимости, в качестве дополнительного компонента иммуносупрессии может быть рекомендован азатиоприн в начальной дозе 2 мг/кг.

Степень доказанности: С.

Дозы микофенолатов не зависят от начальной функции трансплантата и контролируются по количеству лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови с учетом появления и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов. При сочетании с такролимусом доза микофенолатов может быть снижена в 1,5–2 раза уже через 2 нед.

Рекомендации по выявлению побочных действий иммуносупрессивной терапии

У больных после трансплантации лёгких целесообразно проводить мониторинг эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии. При развитии специфических побочных действий целесообразно производить снижение дозы и замену лекарственных средств при поддержании адекватного уровня иммуносупрессии.

Степень доказанности: С.

Специфические побочные действия иммуносупрессивных лекарственных средств представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Побочные действия иммуносупрессивных лекарственных средств

Лекарственные средства	Побочные действия
Ингибиторы кальцинейрина: циклоsporин А и такролимус	<p>Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертония, отёки</p> <p>Нервная система: головные боли, тремор, бессонница, потеря слуха, обратимый лейкоэнцефалопатический синдром с поражением задних отделов мозга (PRES-синдром), паркинсонизм, центральная и периферическая нейропатия, обмороки, эпилептоидные припадки</p> <p>Кровь: анемия, лейкопения, тромботическая ангиопатия, эозинофилия</p> <p>Кожа: фибронососудистые полипы, алоpecia, гирсутизм, гиперплазия языка</p> <p>Желудочно-кишечный тракт: тошнота, диаррея, стеатогепатит, холестатическая желтуха, малакоплакия</p>

	<p>толстой кишки, эозинофильный гастроэнтероколит, villous atrophy, различные виды непереносимости продуктов питания</p> <p>Эндокринная система и метаболические нарушения: гипофосфатемия, гипомагниемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гиперлипидемия</p> <p>Почки: почечная недостаточность/нефропатия</p> <p>Инфекции</p>
<p>Кортикостероиды</p>	<p>Желудочно-кишечный тракт: пептические язвы, эзофагит</p> <p>Мышцы и скелет: остеопороз, переломы на фоне остеопороза, снижение мышечной массы, стероидная миопатия</p> <p>Центральная нервная система: психоэмоциональная лабильность</p> <p>Кожа: гематомы, нарушение заживления ран</p> <p>Эндокринная система и метаболические нарушения: синдром гиперкортицизма (синдром Кушинга), сахарный диабет, гиперлипидемия, задержка жидкости, задержка роста и развития у детей, гипoadренальный синдром, нарушения менструального цикла, гиперхолестеринемия, синдром гипокортицизма (синдром Нельсона), отсутствие адекватной реакции организма на стресс</p> <p>Органы зрения: глаукома, катаракта</p>
<p>Ингибиторы пролиферативного сигнала: сиролимус и эверолимус.</p>	<p>Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертония, отеки</p> <p>Нервная система: головные боли, прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия, невропатия зрительного нерва</p> <p>Кровь: анемия, тромбоцитопения, тромботическая микроангиопатия, венозные тромбозы</p> <p>Органы дыхания: одышка, pulmonary toxicity, интерстициальные пневмонии, альвеолярный протеиноз</p>

	<p>(гиалиноз?), альвеолярные геморрагии</p> <p>Эндокринная система и метаболические нарушения: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия</p> <p>Кожа: акне, язвенная сыпь, перфорирующие коллагенозы, нарушение заживления ран, лейкокистокластические васкулиты</p> <p>Мышцы и скелет: лимфэдема конечностей (одно- и двухсторонняя), ангиоэдема языка, нарушение заживления ран</p> <p>Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, диаррея, гастродуоденальные язвы, гепатотоксичность</p> <p>Мочеполовая система: инфекции мочевых путей, бесплодие (олигоспермия)</p>
<p>Препараты микофеноловой кислоты</p>	<p>Инфекции (например, вирус простого герпеса, цитомегаловирусная инфекция)</p> <p>Желудочно-кишечный тракт: тошнота, запоры, диаррея, рвота, диспепсия, дискомфорт и боли в эпигастрии, эзофагит</p> <p>Эндокринная система и метаболические нарушения: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, подагра</p> <p>Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертония, периферические отеки</p> <p>Кровь: лейкопения, тромбоцитопения</p> <p>Нервная система: головные боли, тремор</p> <p>Органы дыхания: одышка, инфекции дыхательных путей, кашель</p> <p>Почки: повышение уровней азота мочевины и/или креатинина в крови</p> <p>Кожа: сыпь</p>
<p>Азатиоприн</p>	<p>Общие: повышение температуры тела</p> <p>Инфекции (например, вирус простого герпеса, цитомегаловирусная инфекция)</p> <p>Желудочно-кишечный тракт: тошнота, запоры,</p>

	<p>диаррея, рвота, диспепсия, дискомфорт и боли в эпигастрии, эзофагит, повышение уровней печеночных ферментов, гепатотоксичность, развитие острого панкреатита</p> <p>Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертония, периферические отеки</p> <p>Кровь: лейкопения, тромбоцитопения, лимфопролиферативные заболевания</p> <p>Нервная система: головные боли, тремор</p> <p>Органы дыхания: одышка, инфекции дыхательных путей, кашель</p> <p>Кожа: алопеция, сыпь, опухоли кожи (плоскоклеточный рак)</p> <p>Мышцы и скелет: артралгия, миалгия</p>
--	---

Рекомендации по минимизации иммуносупрессивной терапии

Отмена кортикостероидов может быть успешно достигнута в течение 3-6 месяцев после трансплантации лёгких у больных с низким риском отторжения трансплантата (больные без циркулирующих анти-HLA антител, нерожавшие женщины, больные без отторжения в анамнезе, больные старшего возраста).

Степень доказанности: С.

Использование ингибиторов кальцинейрина в комбинации с микофенолатамофетилом, в отличие от комбинации с азатиоприном, позволяет использовать более низкие дозы ингибиторов кальциневрина.

Степень доказанности: В.

Данная комбинация безопасна, на фоне ее применения отмечается низкий риск развития отторжения трансплантата, меньше страдает почечная функция.

С целью снижения риска развития нежелательного нефротоксического действия спустя 6 месяцев после операции трансплантации лёгких могут быть заменены на ингибиторы пролиферативного сигнала.

Степень доказанности: В.

Лекарственные средства, относящиеся к группе ингибиторов пролиферативного сигнала могут потенцировать нефротоксическое действие ингибиторов кальцинейрина, в связи с чем замена микофенолатамофетила на ингибиторы пролиферативного ответа с целью уменьшения дозы ингибиторов кальциневрина для профилактики нефротоксического действия последних не показана.

Замена микофенолатамофетила ингибиторами пролиферативного сигнала ранее, чем спустя 3 месяца после пересадки лёгких не рекомендовано вследствие более высокого риска развития отторжения трансплантата и замедления заживления операционной раны.

Степень доказанности: В.

Остеопороз

Факторы риска развития остеопороза после трансплантации лёгких

Остеопороз часто выявляется у больных, ожидающих трансплантацию лёгких. Факторами риска развития остеопороза у таких больных, являются кахексия, связанная с дыхательной недостаточностью, сниженная подвижность/физическая активность, низкие уровни 25-гидроксивитамина D в плазме крови, гипогонадизм, длительное назначения гепарина, длительный прием диуретиков, почечная недостаточность, вторичный гиперпаратиреозидизм.

Бисфосфанаты являются лекарственными средствами первой линии для лечения постменопаузального остеопороза у мужчин и остеопороза, развившегося на фоне приема кортикостероидов. У этих больных назначение бисфосфанатов существенно повышает минеральную плотность кости и снижает риск развития переломов.

Рекомендации по профилактике остеопороза после трансплантации лёгких

Класс I:

У всех больных, ожидающих трансплантацию лёгких, следует проводить первичный скрининг/обследование с целью выявления существующих заболеваний костной ткани. Целесообразно выполнять денситометрическое исследование с оценкой минеральной плотности костной ткани в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости.

Степень доказанности: С.

Выявление снижения минеральной плотности костной ткани или компрессионного перелома позвонков предполагает тщательное клиническое обследование и выявление

вероятных причин. Лечение остеопороза следует начинать до трансплантации лёгких. Бисфосфанаты являются наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения остеопороза.

Степень доказанности: С.

Все больные, ожидающие трансплантацию лёгких и реципиенты должны потреблять адекватное количество кальция (1000-1500 мг/сут в зависимости от возраста и наличия менопаузы) и витамина D (400-1000 МЕ/сут для поддержания концентрации 25-гидроксивитамина D в крови выше 30 нг/мл или 75 нмоль/л).

Степень доказанности: С.

Больным после трансплантации лёгких целесообразно назначить физические тренировки с отягощениями, которые способствуют укреплению мышечной и костной ткани и снижают риск падений и переломов.

Степень доказанности: В.

Всем пациентам после трансплантации лёгких в течение года показан профилактический прием бисфосфанатов на протяжении, как минимум, первого года после операции.

Степень доказанности: В.

Лекарственные препараты бисфосфанатов в комбинации с препаратами кальция и витамина D предотвращают потерю костной ткани и снижают риск развития переломов у больных после трансплантации лёгких.

Степень доказанности: С.

Класс Па:

Рентгеновское исследование позвоночника показано всем больным, ожидающим трансплантацию с целью выявления травматических переломов костей конечностей и компрессионных переломов позвоночника.

Степень доказанности: С.

Если через год после трансплантации кортикостероиды отменены, минеральная плотность костной ткани в пределах нормальных значений (значение показателя $T > 1.5$), препараты бисфосфанатов могут быть отменены.

Степень доказанности: С.

Длительность непрерывного приема препаратов бисфосфонатов не должна превышать 5 лет.

Степень доказанности: С.

Денситометрия минеральной плотности костной ткани показана всем реципиентам через год после трансплантации. Дальнейшее ежегодное обследование с оценкой минеральной плотности костной ткани показано больным, получающим кортикостероиды, имеющими признаки остеопороза и принимающим бисфосфонаты. В дальнейшем, денситометрическое исследование следует повторять через каждые два-три года.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

Назначение лекарственных препаратов активных метаболитов витамина D (кальцидиол, альфакальцидиол и кальцитриол) целесообразно в качестве средства первой линии у больных со сниженной минеральной плотностью костной ткани. В случае назначения этих лекарственных средств показано регулярное измерение содержания уровней кальция в крови и моче (кальциемия, кальциурия - побочное действие этой группы лекарственных средств).

Степень доказанности: В.

Класс III:

Препараты кальцитонина в качестве средства для профилактики остеопороза не показаны больным после трансплантации лёгких.

Степень доказанности: В.

Рекомендации по беременности у пациентов после трансплантации лёгких

Класс I:

Для ведения и наблюдения беременности у больных, перенесших трансплантацию лёгких, используется мультидисциплинарный подход с привлечением врачей-специалистов: гинекологов, акушеров, неонатологов, кардиологов, трансплантологов, психологов и генетиков.

Степень доказанности: C

.Тактика ведения беременности и разрешения родов разрабатывается с учетом индивидуальных особенностей матери и состояния трансплантированного органа.

Степень доказанности: C

При планировании беременности учитываются индивидуальные факторы: риск отторжения трансплантата, риск развития инфекционных осложнений, особенности назначаемых лекарственных средств, которые могут обладать токсическим или тератогенным действием, а также особенности пересаженного органа. При выявлении риска неблагоприятного исхода или осложнения предстоящей беременности, ее следует предотвратить.

Степень доказанности: C

Беременность не следует планировать в течение 1 -го года после трансплантации лёгких в связи с повышенным риском отторжения трансплантата.

Степень доказанности: C

У потенциальной матери, планирующей беременность, план обследования должен включать электрокардиографическое, эхокардиографическое и спирометрическое (если не было выполнено в предыдущие 6 месяцев) исследования, а в случае клинических показаний - трансбронхиальную биопсию.

Степень доказанности: C

У беременных реципиентов следует осуществлять регулярный мониторинг функции печени и почек, измерение уровней артериального давления, посевы мочи, а также необходимые диагностические мероприятия для выявления ранних признаков преэклампсии и гестационного диабета.

Степень доказанности: С

Прием лекарственных препаратов ингибиторов кальцинейрина и кортикостероидов беременным реципиентам должен быть продолжен, препараты микофенолатамофетила следует отменить.

Степень доказанности: С

В течение беременности должен проводиться тщательный мониторинг уровней ингибиторов кальцинейрина в крови в связи с высокой вариабельности фармакодинамики этих лекарственных средств на фоне обусловленных беременностью изменений объема плазмы крови и интерстициальной жидкости, а также функции печени и почек.

Степень доказанности: С

Частые обследования для выявления возможного отторжения трансплантата у беременных необходимы. При проведении трансбронхиальной биопсии предпочтение отдается ультразвуковому контролю, при необходимости рентгеновского контроля - необходимо тщательное экранирование всех участков тела для защиты плода от рентгеновского облучения.

Степень доказанности: С

Класс IIb:

Имеются противоречивые данные о безопасности азатиоприна у беременных в качестве альтернативы микофенолатамофетилу. При назначении как микофенолатамофетила, так и азатиоприна следует учитывать как риск отторжения трансплантата у матери, так и неблагоприятное воздействие этих лекарственных средств на плод.

Степень доказанности: С

Класс III:

Грудное вскармливание младенцев не показано в связи с тем, что безопасность применяемых препаратов не изучена.

Степень доказанности: С

Рекомендации по контрацепции у пациентов после трансплантации лёгких

Класс I:

Комбинированные гормональные контрацептивы назначаются после оценки факторов риска возможных тромботических осложнений (тромбоэмболии в анамнезе или у близких родственников).

Степень доказанности: C

Мониторирование концентрации препаратов иммуносупрессивной терапии в крови необходимо у больных, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию в связи с тем, что комбинированные пероральные контрацептивы оказывают ингибирующее действие на CYP3A4.

Степень доказанности: C

Барьерные методы контрацепции не обеспечивают адекватного уровня предохранения от нежелательной беременности. Вместе с тем, они рекомендованы всем больным после пересадки лёгких, ведущих активную половую жизнь как средство профилактики заражения инфекциями, передающимися половым путем.

Степень доказанности: C

Класс IIb:

Внутриматочные средства контрацепции не рекомендованы для использования у больных после трансплантации, особенно у нерожавших женщин в связи с возможным риском воспалительных и инфекционных осложнений и бесплодия.

Степень доказанности: C

Класс III:

Использование депонированной формы медроксипрогестерона ацетата может сопровождаться уменьшением минеральной плотности костной ткани, и в связи с этим, не рекомендуется у больных после трансплантации лёгких.

Степень доказанности: C

Пероральные гормональные контрацептивы противопоказаны больным после трансплантации сердца с артериальной гипертонией, БКАПС, эстроген-зависимыми опухолями или заболеваниями печени.

Степень доказанности: C

Рекомендации по профилактике и лечению болезней, передающихся половым путем

Класс 1.

Врачи, наблюдающие больных после трансплантации лёгких, должны обладать полной информацией о половой жизни больных и, в том числе, перенесенных половых инфекциях.

Степень доказанности: C

У больных после трансплантации лёгких, ведущих активную половую жизнь и имеющие нескольких сексуальных партнеров следует регулярно проводить исследование на наличие инфекций, передающихся половым путем, включающее аногенитальное исследование с целью выявления кондилом, моллюсков, или признаков заболевания вирусом простого герпеса.

Степень доказанности: C

При выявлении типичных урогенитальных симптомов болезней, передающихся половым путем, следует начинать эмпирическую антимикробную терапию до получения результатов анализов.

Степень доказанности: C

Вакцинирование при помощи квадριвалентной вакцины против вируса папилломы человека может снизить риск заражения вирусом простого герпеса, и генитальных кондилом. Женщинам показано введение всех трех доз вакцины до трансплантации лёгких. Противопоказаний к назначению вакцины после трансплантации лёгких нет, однако доказательств ее эффективности при таком введении получено не было.

Степень доказанности: C

Рекомендации по применению программ лечебной физкультуры и физической реабилитации у пациентов после трансплантации лёгких

Класс I:

Всем больным после трансплантации лёгких показаны физические тренировки с аэробной нагрузкой. Физические тренировки улучшают адаптацию к физическим нагрузкам и способствуют модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и артериальная

гипертония. Влияние физических тренировок на отдаленный прогноз и смертность у больных после трансплантации лёгких не изучено.

Степень доказанности: В

Тренировки с отягощениями показаны больным с признаками снижения минеральной плотности костной ткани, а также с целью профилактики остеопороза и нежелательного действия на мышечную ткань препаратов кортикостероидов и ингибиторов кальцинейрина. Тренировки с утяжелениями являются частью комплексной терапии по профилактике потери минеральной плотности костной ткани и атрофии скелетной мускулатуры.

Степень доказанности: В

Рекомендации по социальной реабилитации пациентов после трансплантации лёгких

Класс Па:

Возобновление трудовой деятельности больными после трансплантации лёгких возможно при поддержке органов социальных служб.

Степень доказанности: С

Возобновление социальной активности и трудовой деятельности после трансплантации является основной задачей программ реабилитации.

Степень доказанности: С

Больным рекомендуется по возможности дольше оставаться на основном месте работы в период ожидания трансплантации, так как это стимулирует возобновление социальной и трудовой активности после трансплантации лёгких.

Степень доказанности: С

В программах социальной реабилитации больных после трансплантации лёгких должны, помимо врачей, принимать участие работники социальных служб.

Степень доказанности: С

Принципы мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов после трансплантации лёгких

Класс I:

Врачи-трансплантологи должны предоставить необходимую контактную информацию врачам, наблюдающим реципиента трансплантированных лёгких по месту жительства, позволяющую связаться с центром трансплантологии в любое время и гарантировать адекватную помощь, связанную с наблюдаемым больным.

Степень доказанности: C

Врачи, наблюдающие больного по месту жительства, должны иметь полную информацию о необходимых плановых консультациях и госпитализациях в центр трансплантологии.

Степень доказанности: C

Врачам, наблюдающим реципиента лёгких, необходимо предоставлять информацию о результатах обследования больного и дальнейших планах по наблюдению и лечению.

Степень доказанности: C

Список литературы

1. Yusen R.D., Christie J.D., Edwards L.B., et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report-2013; focus theme: age. *J HeartLungTransplant* 2013; p.32:965.
2. ISHLT Stadarts and Guidelines Committee. ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. UniversityofAlabamaatBirminghamDivisionofCardiothoracicsurgery, 2012.
3. Kilic A., Merlo C.A., Conte J.V., Shah A.S. Lung transplantation in patients 70 years old or older: have outcomes changed after implementation of the lung allocation score? *J ThoracCardiovascSurg* 2012; 144:1133.
4. Stehlik J. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report—2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Oct; 31(10): 1052-1064.
5. Constanzo M.R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. *TheJournalofHeartandLungTransplantation*. 2010; 29(8): p914-956.
6. Uber P.A., Ross H.J., ZuckermannA.Sweet S.C. et al. Generic Drug Immunosuppression in Thoracic Transplantation: An ISHLT Educational Advisory. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2009. Volume 25. Issue 9. P. 1043-1056; 28:655-60.
7. Mahidhara R., Bastani S., Ross D.J., et al. Lung transplantation in older patients? *J ThoracCardiovascSurg* 2008; 135:412.
8. Tuppin M.P., Paratz J.D., Chang A.T., et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J HeartLungTransplant* 2008; 27:729.
9. Трансплантология: Руководство для врачей. Под редакцией академика В.И. Шумакова – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006 - 544 с. ISBN 5-89481-453-7.
10. Dauriat G., Mal H., Thabut G., et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; p.81:746.
11. Gronda E., Bourge R.C., Costanzo M.R., Deng M. et al. Heart Rhythm Considerations in Heart Transplant Candidates and Considerations for Ventricular Assist Devices: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates, 2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Volume 25. Issue 9. P. 1043-1056.

12. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S., et al. 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 HeartLungTransplant* 2006; 25:745.
13. Arcasoy S.M., Fisher A., Hachem R.R., Scavuzzo M., Ware L.B. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part V: Predictors and Outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. Volume 24. Issue 10. p.1483-1488.
14. Christie J., Raemdonck D.V., Perrot M., Barr M., Keshavjee S., Arcasoy S., Orens J. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part I: Introduction and Methods. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. Volume 24. Issue 10. p. 1451-1453.
15. Christie J., Raemdonck D.V., Perrot M., Barr M., Keshavjee S., Arcasoy S., Orens J. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part II: Definition. A Consensus Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. Volume 24. Issue 10. p. 1454-1459.
16. Perrot M., Bonser R.S., Dark J., Kelly R.F., McGiffin D., Menza R., Pajaro O., Schueler S., Verleden G.M. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part III: Donor-Related Risk Factors and Markers. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. Volume 24. Issue 10. p.1460-1467.
17. Shargall Y., Guenther G., Ahya V.N., Ardehali A., Singhal A., Keshavjee S. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part VI: Treatment. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2005. Volume 24. Issue 10. P. 1489-1500.
18. Kpodonu J., Massard M.G., Chaer R.A., et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1247.
19. Nathan S.D. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127:1006.
20. Glanville A.R., Estenne M.. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *EurRespir J* 2003; 22:845.
21. Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; p.124:922.
22. Baumgartner W.A., Reitz B., Kasper E., Theodore J.. Heart and lung transplantation. Second edition., 2002, ISBN:0-7216-7363-5, 598p.

23. Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2002; p.122:233.
24. Baz M.A., Palmer S.M., Staples E.D., et al. Lung transplantation after long-term mechanical ventilation : results and 1-year follow-up. *Chest* 2001; 119:224.
25. Meyers B.F., Lynch J.P., Battafarano R.J., et al. Lung transplantation is warranted for stable, ventilator-dependent recipients. *Ann ThoracSurg* 2000; 70:1675.
26. Denton M.D., Magee C.C., Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353(91 58): 1 083-1 091.
27. O'Brien G., Criner G.J. Mechanical ventilation as a bridge to lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:255.
28. Bhabra M.S., Hopkinson D.N., Shaw T.E., Hooper T.L. Low dose nitric oxide inhalation during initial reperfusion enhances rat lung graft function. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63:339–344
29. Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M., et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteenth official report—1997. *J. Heart Lung Transplant.* 1997;16:691–712.
30. Trulock E.P. Lung transplantation. *Am J RespirCrit Care Med* 1997; 155:789.
31. Aris R.M., Neuringer I.P., Weiner M.A., et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109:1176–1183.
32. 1996 annual report of the U.S. scientific registry for transplant recipients and the organ procurement and transplantation network—transplant data 1988–1995. UNOS, Richmond, VA, and the Division of Transplantation, Bureau of Health Resources Development, Health Resources and Services Administration, U.S. Dept of Health and Human Services, Rockville, MD.
33. Fein A.M., Braman S.S., Casaburi R., et al. Lung volume reduction surgery: official statement of the American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1151–1152.
34. Shumway S.J., Shumway N.E. *Thoracic transplantation*, 1995, ISBN: 0-86542-285-0, 482 p.
35. Zaltzman J.S., Pei Y., Maurer J., et al. Cyclosporine nephrotoxicity in lung transplant recipients. *Transplantation* 1992;54:875–878.

