

Общероссийская общественная организация трансплантологов

«Российское трансплантологическое общество»

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-
ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА**

Национальные клинические рекомендации

2013 год

«Трансплантация сердечно-легочного комплекса» 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.....	3
Классы рекомендаций.....	3
Степени доказанности	4
Отбор пациентов для трансплантации сердечно-лёгочного комплекса	4
Обследование потенциального реципиента.....	6
Предоперационная подготовка	8
Рекомендации для диагностической катетеризации правых отделов сердца	10
Хирургическая техника трансплантации сердечно-лёгочного комплекса	11
Ведение пациента в послеоперационном периоде после трансплантации сердечно-легочного комплекса.....	14
Ведение пациентов в отдалённом посттрансплантационном периоде	17
Первично нефункционирующий трансплантат.....	20
Диагностика ПНТ.....	20
Факторы риска развития ПНТ.....	21
Рекомендации по консервации и холодовой перфузии трансплантата.....	22
Рекомендации по лечению ПНТ	23
Облитерирующий бронхиолит.....	25
Рекомендации по диагностике ОБ.....	26
Классификация ОБ.....	27
Иммуносупрессивная терапия после трансплантации СЛК	29
Принципы дозирования и лекарственного мониторинга такролимуса.....	32
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 СЛК.....	39
Рекомендации по профилактике остеопороза после трансплантации СЛК	39
Рекомендации по беременности у пациентов после трансплантации СЛК.....	42
Рекомендации по контрацепции у пациентов после трансплантации СЛК	44
Рекомендации по применению программ лечебной физкультуры и физической реабилитации у пациентов после трансплантации СЛК.....	45
Рекомендации по социальной реабилитации пациентов после трансплантации СЛК.....	45
Принципы мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов после трансплантации СЛК....	46

Введение

На сегодняшний день трансплантация сердечно-лёгочного комплекса (СЛК) является признанным методом лечения терминальных стадий болезней сердца, сопровождающимися развитием высокой лёгочной гипертензии у ряда пациентов, с исчерпанным медикаментозным ресурсом лечения.

Показанием к одномоментной трансплантации сердца и легких является терминальная стадия болезни и возможность восстановления у реципиента функций кровообращения и дыхания после операции. Конкретная группа больных, которой предполагается выполнить операцию трансплантации сердца, стоит перед угрозой несостоятельности донорского сердца из-за наличия у них высокой легочной гипертензии. Правый желудочек донорского сердца теряет нагнетательную функцию в связи с препятствием току крови по малому кругу кровообращения. В другой группе больных, находящихся в терминальной стадии болезни, поражение легких может сочетаться с легочным сердцем. Лечение таких больных оказывается более успешным, если одновременно с легким пересадить и сердце.

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 сердечно-лёгочного комплекса

Класс I (абсолютные показания к трансплантации СЛК)

- некорригируемый порок сердца с необратимой лёгочной гипертензией (синдром Эйзенменгера);
- болезни лёгких (первичная лёгочная гипертензия, идиопатический фиброзирующий альвеолит, муковисцидоз, эмфизема лёгких, обусловленная недостаточностью α 1-антитрипсина, саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз, интерстициальный пневмонит), повлекшие за собой развитие дисфункции миокарда.

Степень доказанности: С.

Класс IIb (относительные противопоказания):

- возраст старше 65 лет;
- нестабильное состояние (шок, искусственная вентиляция лёгких, экстракорпоральная мембранная оксигенация);
- низкий реабилитационный потенциал;
- индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, $<18 \text{ кг/м}^2$;
- тяжёлый остеопороз;
- нелеченные сопутствующие болезни: эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет*.

Сахарный диабет, при наличии повреждения органов-мишеней (нейропатия, нефропатия, но не ретинопатия), является относительным противопоказанием к трансплантации СЛК. 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 СЛЖ и почки.

Степень доказанности: С.

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: С.

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: С.

Необходимо также учитывать предполагаемую продолжительность ожидания трансплантата, которая может зависеть от группы крови и уровня эффективности донорства в конкретном регионе. Так, время ожидания может быть продолжительнее при группе крови, отличной от 0(I) и АВ(IV), а также у женщин с «маленькой» грудной клеткой и высоких пациентов.

Класс III (абсолютные противопоказания):

- наличие злокачественных новообразований за последние 2 года (безрецидивный период < 5 лет);
- некорригируемые болезни других органов и систем;
- 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.

Степень доказанности: С.

Обследование потенциального реципиента

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

Степень доказанности: С.

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.

Степень доказанности: С.

Лабораторные исследования включают:

- определение группы крови;
- исключение гемоконтактных инфекций, таких как вирус иммунодефицита человека, вирусных гепатитов, бледной трепонемы;
- общий анализ крови;
- развернутый биохимический анализ крови;
- КЩС;
- газы артериальной крови;
- развернутую коагулограмму;
- определение цитомегаловируса и вируса Эпштейн-Бар методом ПЦР;
- бактериологические посевы крови, мочи, мокроты (на рост микроорганизмов, грибов, микобактерий), бронхо-альвеолярного лаважа, зева, кала;
- HLA-типирование.

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;
- сцинтиграфия миокарда (при отсутствии коронарографических данных);
- 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 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. 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;
- все больные с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса правого желудочка должны получать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (если нет противопоказаний);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), должны использоваться в качестве альтернативы ингибиторов АПФ у больных с их непереносимостью (кашель и др.);
- больным с застойной сердечной недостаточностью должны быть назначены гепарин или непрямые антикоагулянты, если в анамнезе есть признаки тромбоэмболий, признаки тромбоза левого желудочка, фибрилляция предсердий;
- у больных в терминальной стадии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, могут применяться антагонисты альдостерона. Необходим частый мониторинг калия в сыворотке крови и функции почек;
- при низких значениях сердечного выброса (<1.8 л/мин/м²), артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление <90 мм.рт.ст), давлении в правом предсердии >15 мм.рт.ст., фракции изгнания правого желудочка $<20\%$ показано применение препаратов с положительным инотропным действием (Допамин, Добутамин, адреналин);

- у больных с застойной сердечной недостаточностью, рефрактерной к диуретической терапии показано применение гемофильтрации или диализа;
- при сердечной недостаточности у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка, показано применение блокаторов рецепторов ангиотензина II в комбинации с максимально переносимой дозой ингибиторов АПФ и бета-блокаторов;
- у больных со стойкой, тяжелой сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка, которые находятся на терапии ИАПФ, β -блокаторами и диуретиками, целесообразно использовать дигоксин для снижения симптомов сердечной недостаточности или контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий;
- у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности и нормальными показателями артериального давления возможно применение внутривенных вазодилататоров до начала инотропной терапии;
- 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).

Рекомендации для диагностической катетеризации правых отделов сердца

Класс I:

Катетеризация правых отделов сердца должна быть проведена всем кандидатам при постановке в лист ожидания трансплантации СЛК и повторяться ежегодно до трансплантации.

Степень доказанности: C.

Сосудорасширяющие препараты следует использовать тогда, когда систолическое давление в легочной артерии > 50 мм рт.ст. и, либо, транспульмональный градиент (ТПГ) составляет > 15 мм.рт.ст., либо легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) составляет > 5 единиц Вуда, при этом систолическое артериальное давление должно быть > 85 мм рт.ст.

Степень доказанности: C.

В случае неэффективности вазодилаторной терапии требуется дальнейший мониторинг гемодинамики с назначением диуретиков, инотропных и вазоактивных препаратов, таких как ингаляционный оксид азота.

Степень доказанности: C.

Необратимое легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 15 единиц Вуда - является абсолютным противопоказанием к трансплантации. Больные с повышенным ЛСС или транспульмональным градиентом (среднее легочное артериальное давление минус среднее ДЗЛК) выше 15 мм.рт.ст. имеют повышенный риск ранней дисфункции сердечного трансплантата и, в частности, правожелудочковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде, поэтому подобные пациенты должны быть рассмотрены в качестве кандидатов на трансплантацию СЛК.

Степень доказанности: C.

Легочная гипертензия у большинства больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью обусловлена нейрогуморальной вазоконстрикцией, неструктурными изменениями в легочных сосудах.

Применение селективных легочных вазодилаторов и имплантация систем левожелудочкового обхода позволяет добиться уменьшения давления в легочной артерии у большинства реципиентов.

Степень доказанности: C.

Больные с повышенным ЛСС должны пройти последовательную терапию с применением милринона, легочных вазодилататоров (силденафил или бозентан (4-8 недель) с периодической катетеризацией правых отделов сердца и коррективкой лечения.

Хирургическая техника трансплантации сердечно-лёгочного комплекса

Трансплантация сердечно-легочного комплекса включает следующие оперативные этапы:

- Выполняется срединная стернотомия;
 - Вилочковая железа удаляется, щадя диафрагмальные нервы;
 - Перикард вскрывается продольным разрезом (не иссекая его);
 - Отступя 3-4 см кпереди от диафрагмальных нервов широко вскрываются плевральные полости;
 - При ревизии плевральных полостей необходимо выполнить пневмолиз в случае наличия спаек, опережая гепаринизацию пациента;
 - Последовательно выделяют нижнюю и верхнюю полые вены.
 - Высоко канюлируют восходящую аорту. Полые вены канюлируются ближе к устьям. Искусственное кровообращение начинают за 1-1.5 часа до доставки донорских органов в операционную;
 - Гепаринизация выполняется из расчета 300 ед. на 1 кг массы тела;
 - При температуре 29-30°C накладывают зажим на аорту;
 - В корень аорты вводят около 50мл 3% раствора калия хлорида, охлажденного до 4°C для кардиopleгии;
 - Иссечение сердца выполняется в следующей последовательности: пересечение аорты над клапаном аорты, легочный ствол отсекается над клапаном легочной артерии. Сердце иссекается с оставлением заднелатеральной области правого предсердия. Левое и правое предсердия отсекаются по предсердно-желудочковым бороздам. Межжелудочковую перегородку пересекают высоко, оставляя заднюю поверхность левого предсердия;
- После выполнения кардиоэктомии приступают к поэтапному иссечению лёгких.
- Пересекается легочная связка;
 - Экстраперикардially, максимально близко к собственной ткани легкого пересекают легочные вены и легочную артерию;

- Перед пересечением главного бронха его дважды клипируют;
- Легкое удаляется;
- Со стороны левой плевральной полости в заднем средостении клипируются бронхиальные артерии;

При выполнении всех манипуляций следует сохранять анатомическую целостность диафрагмальных, блуждающих и возвратных гортанных нервов.

- Разрезом, соединяющим устья легочных вен формируется «окно» в перикарде для раздельного удаления левого и правого легких;
- Справа от аорты, между последней и верхней полой веной вскрывается задняя стенка перикарда для идентификации трахеи. (При мобилизации трахеи не следует ее скелетировать из окружающих тканей);
- Трахея реципиента пересекается непосредственно над кариной;

При наличии опасности инфицирования операционного поля содержимым дыхательных путей, целесообразно выполнять удаление обоих легких единым блоком, то есть только пересекая трахею на уровне карины трахеи.

По этой методике разрезом сразу над левыми легочными венами (над корнем левого легкого) формируют «окно» в перикарде изнутри наружу. Пересекают левую легочно-диафрагмальную связку. Разрезом заднего средостения из клетчатки выделяют легочную ткань до корня легкого. Левый главный бронх освобождается от клетчатки и групп лимфатических узлов спереди и сзади и вместе с левым легким выводят через «окно» в перикарде в переднее средостение. Пересекаются легочные вены, левый ствол легочной артерии. В правой плевральной полости пересекают легочно-диафрагмальную связку. Далее пересекают правые легочные вены и легочную артерию экстраперикардиально. Выделяют правый главный бронх из окружающих тканей, далее правый бронх вместе с легким пропускают через «окно» в переднее средостение позади правого предсердия. Выделяются главные бронхи до бифуркации трахеи. Трахея реципиента пересекается на уровне нижнего кольца, предварительно прошив аппаратным швом уходящую часть трахеи. Бронхиальные артерии раздельно лигируются и пересекаются над кариной. Таким образом, после удаления сердца и лёгких реципиента в грудной полости остаются: часть правого предсердия, дистальная часть трахеи и восходящая аорта.

После удаления сердца и легких реципиента приступают к имплантации донорского сердечно-легочного комплекса.

- Трахея трансплантата пересекается над кариной, оставляя 1-2 хрящевых полукольца;
- Трансплантат погружают в грудную клетку таким образом, что левое легкое пропускается в сформированное «окно» позади левого диафрагмального нерва, а правое легкое – в «окно» позади правого предсердия;
- Накладывается трахеальный анастомоз нитью Prolene или PDS 3-4/0. Мембранозную часть анастомоза выполняется непрерывным швом изнутри чаще нитью Prolene (PDS) 4/0. Допустимо наложение анастомоза непрерывным швом или формировать переднюю стенку отдельными 8-образными швами теми же нитями. Прокол в стенке сшиваемых трахей желателно осуществлять через хрящ;
- Проверка герметичности трахеального анастомоза осуществляется путем осторожной вентиляции легких под давлением, не превышающим 30-40 см водного столба. При необходимости накладываются дополнительные герметизирующие швы;
- Правое предсердия трансплантата вскрывается разрезом от устья нижней полой вены в направлении к основанию ушка, соизмеряя величину разреза с размерами культи правого предсердия реципиента;
- Правые предсердия анастомозируют непрерывным швом Prolene 3/0. Поскольку правое предсердие формируется сшиванием краёв культи правых предсердий реципиента и трансплантата следует учитывать, что дилатированное правое предсердие реципиента всегда больше чем правое предсердие трансплантата. Поэтому при наложении шва предсердия эту разницу следует нивелировать;
- Формируется аортальный анастомоз конец-в-конец двухрядным обвивным швом нитью Prolene 4/0;
- Перед снятием зажима с аорты внутривенно вводят 500мг метилпреднизолона;
- Через восходящую аорту и верхушку левого желудочка эвакуируется воздух;
- Для поддержания сердечного ритма подшиваются временные электроды электрокардиостимулятора к правому предсердию;
- Осуществляется выход из искусственного кровообращения по обычной методике с тщательной профилактикой воздушной эмболии.
- После проведения тщательного гемостаза обе плевральные полости дренируются (по два дренажа сверху и снизу легочных трансплантатов), а также устанавливается дренаж в переднее средостение;
- Послойное ушивание раны.

Ведение пациента в послеоперационном периоде после трансплантации сердечно-легочного комплекса

Первые несколько суток послеоперационного периода пациенту, перенесшему трансплантацию СЛК 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 Volume Control дыхательным объёмом 8-10 мл/кг, положительным объёмом на выдохе 5 см водного столба и нетоксичной фракцией кислорода во вдыхаемой смеси.

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 проведение комбинированной инфузионной, трансфузионной и диуретической терапий.

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 проводится по мере необходимости, в среднем 1 раз в 3-4 часа.

Трансфузионная терапия заключается в назначении 10% или 20% растворов альбумина и свежемороженой плазмы. 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. Уровень альбумина в плазме крови должен быть не менее 40 г/л.

На протяжении всего периода пребывания в отделении реанимации у реципиента сохраняются центральный венозный катетер, катетер типа 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 дынных за кровотечение и перманентной гепаринизации при продолжении экстракорпоральной мембранной оксигенации и заместительной почечной терапии;

- поддержание нутритивного статуса (парэнтеральное/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;
- термометрию не менее четырех раз в сутки;
- мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений;

- мониторингирование оксигенирующей функции 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.

Ранняя постепенная активизация (с первых послеоперационных суток), и дыхательная гимнастика ускоряет реабилитацию пациентов. Также показана общая бессолевая 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 СЛК, 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 центром трансплантации всех больных после трансплантации СЛК необходимо в связи с:

- наличием риска острого или хронического отторжения трансплантата;
- необходимостью в подборе дозировок, мониторинговании 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, кардиологов, физиологов, диетологов, психотерапевтов и др. Сами больные и лечащие врачи должны сознавать, что после трансплантации СЛК требуется пожизненное наблюдение специалистов.

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

При неосложненном течении послеоперационного периода повторные посещения врача следует выполнять через каждые -10 дней (раз в неделю) в течение первого месяца, 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 СЛК 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;
- появления боли в грудной клетке;
- снижения показателя объема форсированного выдоха за 1 сек более чем на 10%;

- боли в животе;
- появление тошноты, рвоты или диареи;
- клинических признаков нарушения мозгового кровообращения, обморока или изменений когнитивного (ментального) статуса.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

Помимо плановых амбулаторных визитов реципиенты СЛК 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 СЛК 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 биопсии миокарда согласно графику, представленному в таблице 2;

- проведение образовательных программ для больных, их родственников и медицинских работников разных специальностей, работающих с пациентом.

Степень доказанности: В.

Таблица1.

Примерный план проведения биопсии миокарда у пациентов после трансплантации СЛК.

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.2), а также дыхательный ацидоз.

Таблица 2. 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 (ведёт к нарушению оксигенирующей функции лёгких в разные сроки после трансплантации);
- Продолжительное время холодовой ишемии трансплантата.

Степень доказанности: С.

Рекомендации по консервации и холодовой перфузии трансплантата

1. Гипотермическая перфузия лёгких осуществляется на этапе изъятия донорских органов в объёме 50-60 мл/кг. Такого объёма раствора достаточно для «очищения» 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 артерию под давлением не более 25 мм.рт.ст.

4. В качестве консервирующего раствора для лёгких рекомендуется использовать низкокалийный раствор (Perfadex);

5. Рекомендуется выполнять ретроградную перфузию лёгких через лёгочные вены, так как это позволяет лучше отмыть микроциркуляторное лёгочное русло;

6. Продолжительность холодной 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 и большей частотой дыхания.

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 ателектазы 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 СЛК.

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 СЛК 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 aeruginosa* 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 объёма форсированного выдоха за 1 секунду (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 бронхиолита.

Стадия BOS	ОФВ ₁ /FEF ₂₅₋₇₅
BOS 0	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 риски:

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.

Рекомендации по диагностике и лечению сердечного трансплантата изложены в клинических рекомендациях по трансплантации сердца.

Иммуносупрессивная терапия после трансплантации СЛК

Успех трансплантации СЛК 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 СЛК, 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.

Современные начальные иммуносупрессивные протоколы состоят из глюкокортикоидов, ингибитора кальциневрина, дополнительного препарата (трехкомпонентный протокол), и, возможно, индукции антителами.

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 (антитимоцитарные глобулины) или лимфоцитнеистощающие моноклональные антитела (базиликсимаб)	поликлональные или
--------------------------------	--	--------------------

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. Впоследствии индукция истощающими антителами абсолютно 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 холодной ишемии >6 ч.

Степень доказанности: C.

Примеры протоколов начальной иммуносупрессии на основе такролимуса и циклоспорина с индукцией базиликсимабом приведены в табл. 5 и 6.

Таблица 5. Протокол начальной иммуносупрессии с циклоспорином и индукцией базиликсимабом

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
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
Метилпреднизолон	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 6. 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
Метилпреднизолон (преднизолон)	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 7. Целевые концентрации иммунодепрессантов в зависимости от схемы иммуносупрессии и срока после трансплантации СЛЖ

Схема терапии	Концентрация препарата, нг/мл						
	Препарат		1 мес	2–3 мес	3–12 мес	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 + эверолимусглюко кортикоиды	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 + эверолимусглюко кортикоиды	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. Протоколы с применением базиликсимаба редко вызывают выраженную лейкопению.

Степень доказанности: С.

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 предполагает 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 СЛК целесообразно проводить мониторинг эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии. При развитии специфических побочных действий целесообразно производить снижение дозы, 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: циклоспорин А и такролимус	Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертония, отёки Нервная система: головные боли, тремор, бессоница, потеря слуха, обратимый лейкоэнцефалопатический синдром с поражением задних отделов мозга (PRES-синдром), паркинсонизм, центральная и периферическая нейропатия, обмороки, эпилептоидные припадки Кровь: анемия, лейкопения, тромботическая ангиопатия, эозинофилия Кожа: фибрознососудистые полипы, алоpecia, гирсутизм, гиперплазия языка Желудочно-кишечный тракт: тошнота,

	<p>диаррея, стеатогепатит, холестатическая желтуха, малакоплакия толстой кишки, эозинофильный гастроэнтероколит, villousatrophy, 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 гипертензия, 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, pulmonarytoxicity, интерстициальные пневмонии, ВООР, альвеолярный протеиноз (гиалиноз?), альвеолярные геморрагии</p> <p>Эндокринная система и метаболические нарушения: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия</p> <p>Кожа: акне, язвенная сыпь, перфорирующие коллагенозы, нарушение заживления ран, dehiscence, 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, диарея, рвота, диспепсия, дискомфорт и боли в эпигастрии, эзофагит, повышение уровней печеночных ферментов, гепатотоксичность, развитие острого панкреатита</p> <p>Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, 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 СЛК 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 микофенолатамофетиллом, в отличие от комбинации с азатиоприном, позволяет использовать более низкие дозы ингибиторов кальцинейрина.

Степень доказанности: С.

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 СЛК ингибиторы кальцинейрина 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 СЛК

Остеопороз часто выявляется у больных, ожидающих трансплантацию СЛК. Факторами риска развития остеопороза у таких больных, являются кахексия, связанная с дыхательной и сердечной 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 СЛК

Класс I:

У всех больных, ожидающих трансплантацию СЛК, 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 СЛК. Бисфосфонаты являются наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения остеопороза.

Степень доказанности: С.

Все больные, ожидающие трансплантацию СЛК 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 СЛК 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 СЛК в течение года показан профилактический прием бисфосфонатов на протяжении, как минимум, первого года после операции.

Степень доказанности: В.

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

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

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 бисфосфонатов 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) в качестве средства первой линии у больных со сниженной минеральной плотностью костной ткани. В случае назначения эти лекарственных средств показано регулярное измерение содержания уровней кальция в крови и моче (кальциемия, кальциурия - побочное действие этой группы лекарственных средств).

Степень доказанности: С.

Класс III:

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

Степень доказанности: С.

Рекомендации по беременности у пациентов после трансплантации СЛК

Класс I:

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

Степень доказанности: С.

Тактика ведения беременности и разрешения родов разрабатывается с учетом индивидуальных особенностей матери и состояния трансплантированного органа. Госпитализация и родоразрешение производится в центре трансплантологии.

Степень доказанности: С.

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: С.

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

Степень доказанности: С.

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 – биопсию миокарда.

Степень доказанности: С.

У беременных реципиенток 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 вариабельностью 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 этом следует избегать проведения эндомиокардиальной биопсии под рентгеновским контролем. При проведении 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 микофенолатамофетила. 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 СЛК

Класс I:

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

Степень доказанности: С.

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 СYP3A4.

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

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: С.

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 СЛК.

Степень доказанности: С.

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

Класс 1.

Всем больным после трансплантации СЛЖ показаны физические тренировки с аэробной нагрузкой.

Степень доказанности: С.

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.

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

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.

Степень доказанности: С.

Тренировки с утяжелениями являются частью комплексной терапии по профилактике потери минеральной плотности костной ткани и атрофии скелетной мускулатуры.

Степень доказанности: С.

Рекомендации по социальной реабилитации пациентов после трансплантации СЛЖ

Класс IIa:

Возобновление трудовой деятельности больными после трансплантации СЛЖ 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 СЛК.

Степень доказанности: С.

Принципы мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов после трансплантации СЛК

Класс I:

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

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

Список литературы

1. Uber P.A., Ross H.J., Zuckermann A.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.
2. Трансплантология: Руководство для врачей. Под редакцией академика В.И. Шумакова – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006 - 544 с. ISBN 5-89481-453-7.]
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. Boucek M.M., Edwards L.B., Keck B.M., Trulock E.P., Taylor D.O., Hertz M.I. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventh official pediatric report—2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 933–947.
11. Goldstein D.R. Toll-like receptors and other links between innate and acquired alloimmunity. *Curr Opin Immunol* 2004; 16:538–544.
12. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O., Boucek M.M., Keck B.M., Hertz M.I. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first official adult lung and heart–lung transplant report—2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:804–815.
13. Hopkins P.M., Aboyoum C.L., Chhajed P.N., et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1022–1026.
14. Yung D., Widlitz A.C., Rosenzweig E.B., Kerstein D., Maislin G., Barst R.J. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004; 110(6):660–665.
15. Chalerraskulrat W., Neuringer L.P., Schmitz J.L., et al. Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Chest* 2003; 123:1825–1831.
16. Gimino V.J., Lande J.D., Berryman T.R., King R.A., Hertz M.I. Gene expression profiling of bronchoalveolar lavage cells in acute lung rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(10):1237–1242.
17. Reichart B., Gulbins H., Meiser B.M., Kur F., Briegel J., Reichenspurner H. Improved results after heart-lung transplantation: a 17-year experience. *Transplantation* 2003; 75(1):127–132.
18. American Thoracic Society/European Respiratory Society International - multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2):277–304.
19. Baumgartner W.A., Reitz B., Kasper E., Theodore J. Heart and lung transplantation. Second edition., 2002, ISBN:0-7216-7363-5, 598p.

20. Charman S.C., Sharples L.D., McNeil K.D., Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:226–232.
21. McLaughlin V.V. Medical management of primary pulmonary hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(2):159–165.
22. Bennett L.E., Keck B.M., Hertz M.I., Trulock E.P., Taylor D.O. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 2001:25–40.
23. Aris R.M., Neuringer I.P., Weiner M.A., et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109:1176–1183.
24. Hosenpud J.D., Novick R.J., Bennett L.E., Keck B.M., Fiol B., Daily O.P. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official report—1996. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:655–674.
25. Reichenspurner H., Girgis R.E., Robbins B.C., et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart–lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1547–1573.
26. Kramer M.R., Marshall S.E., Tiroke A., Lewiston N.J., Starnes V.A., Theodore J. Clinical significance of hyperbilirubinemia in patients with pulmonary hypertension undergoing heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:317–321.
27. Reitz B.A. Heart–lung transplantation. In: Baumgartner W.A., Reitz B.A., Achuff S.C., eds. *Heart and Heart–Lung Transplantation*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1990; 319–346.