

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

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

Национальные клинические рекомендации

2013 год

«Трансплантация сердца» 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

	Стр.
<i>Введение</i>	98
<i>Классификация рекомендаций и степени доказанности</i>	90
<i>Классы рекомендаций</i>	9
<i>Степени доказанности</i>	10
<i>Основные показания к трансплантации сердца</i>	10
<i>Определение конечной стадии поражения сердца</i>	10
<i>Рекомендации для диагностической катетеризации правых отделов сердца</i>	11
<i>Показания к трансплантации сердца</i>	12
<i>Отбор доноров для трансплантации сердца</i>	15
<i>Критерии отбора оптимальных доноров для трансплантации сердца</i>	15
<i>Использование донорских сердец с нарушениями сокращения и проводимости</i>	15
<i>Рекомендации по подбору пары донор-реципиент по массе тела</i>	16
<i>Рекомендации по оптимальному времени ишемии трансплантата</i>	17
<i>Периоперационный период трансплантации сердца</i>	18
<i>Операция ортотопической трансплантации сердца</i>	18
<i>Предсердная методика ортотопической пересадки сердца</i>	18
<i>Кава-кавальная методика ортотопической пересадки сердца</i>	20
<i>Комбинированная методика ортотопической пересадки сердца</i>	19
<i>Диагностические критерии периоперационной дисфункции сердечного трансплантата</i>	19
<i>Медикаментозная терапия в перитрансплантационном периоде</i>	21

<i>Рекомендации по проведению инотропной терапии в перитрансплантационном периоде</i>	23
<i>Механическая поддержка кровообращения в периоперационном периоде трансплантации сердца</i>	23
<i>Особенности механической поддержки кровообращения при бивентрикулярной дисфункции сердечного трансплантата</i>	23
<i>Рекомендации по применению механической поддержки кровообращения в периоперационном периоде трансплантации сердца</i>	24
<i>Рекомендации по экстракорпоральной мембранной оксигенации</i>	25
<i>Особенности механической поддержки кровообращения при правожелудочковом типе дисфункции сердечного трансплантата</i>	27
<i>Ранний послеоперационный период при трансплантации сердца</i>	29
<i>Рекомендации по послеоперационному мониторингу реципиентов пересаженного сердца</i>	29
<i>Рекомендации по лечению нарушений ритма в периоперационном периоде</i>	29
<i>Рекомендации для лечения гипергликемии в периоперационном периоде</i>	30
<i>Рекомендации по лечению больных с недостаточностью трикуспидального клапана сердечного трансплантата</i>	31
<i>Иммуносупрессивная терапия</i>	30
<i>Протокол иммуносупрессивной терапии, применяемый в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им ак. В.И.Шумакова</i>	31
<i>Тактика ведения больных после трансплантации сердца</i>	32
<i>Факторы, определяющие прогноз после трансплантации сердца</i>	32
<i>Регулярные клинические обследования и консультации больных после трансплантации сердца</i>	33
<i>Отторжение трансплантированного сердца</i>	37
<i>Острое клеточное отторжение.</i>	37
<i>Классификация острого клеточного отторжения:</i>	37
	3

<i>Клинические признаки отторжения трансплантата.</i>	37
<i>Рекомендации по лечению острого клеточного отторжения</i>	38
<i>Рекомендации по лечению бессимптомного острого клеточного отторжения</i>	40
<i>Возвратное/резистентное клеточное отторжение</i>	41
<i>Рекомендации по лечению возвратного или резистентного отторжения.</i>	42
<i>Сверхострое отторжение трансплантата</i>	43
<i>Тактика лечения сверхострого отторжения трансплантата</i>	43
<i>Рекомендации по лечению сверхострого отторжения</i>	43
<i>Острое гуморальное отторжение</i>	44
<i>Лечение острого гуморального отторжения</i>	44
<i>Бессимптомное гуморальное отторжение</i>	47
<i>Смешанное отторжение</i>	47
<i>Рекомендации по лечению гуморального отторжения трансплантата</i>	47
<i>Позднее острое отторжение аллотрансплантата.</i>	48
<i>Лечение позднего острого отторжения аллотрансплантата.</i>	49
<i>Рекомендации по лечению позднего острого отторжения трансплантата сердца</i>	49
<i>Васкулопатия сердечного трансплантата</i>	50
<i>Диагностика васкулопатии сердечного трансплантата</i>	50
<i>Классификация васкулопатии трансплантата (ISHLT)</i>	52
<i>Факторы риска и профилактика васкулопатии сердечного трансплантата</i>	52
<i>Статины у больных после трансплантации сердца</i>	53
<i>Особенности иммуносупрессивной терапии и риск развития васкулопатии трансплантата</i>	54
<i>Тактика лечения васкулопатии трансплантата</i>	54
<i>Рекомендации по диагностике и лечению болезни коронарных артерий пересаженного сердца</i>	55
<i>Повторная трансплантация сердца (ретрансплантация)</i>	57
<i>Рекомендации по повторной трансплантации сердца</i>	57

<i>Профилактика инфекционного эндокардита после трансплантации сердца</i>	58
<i>Рекомендации по профилактике инфекционного эндокардита после трансплантации сердца</i>	58
<i>Мониторирование безопасности иммуносупрессивной терапии</i>	59
<i>Рекомендации по выявлению побочных действий иммуносупрессивной терапии</i>	59
<i>Значимые лекарственные взаимодействия иммуносупрессивных лекарственных средств</i>	60
<i>Минимизация иммуносупрессивной терапии</i>	61
<i>Стратегии минимизации иммуносупрессии</i>	61
<i>Снижение дозы кортикостероидов</i>	61
<i>Уменьшение дозы ингибиторов кальциневрина</i>	62
<i>Отмена ингибиторов кальциневрина</i>	63
<i>Назначение ингибиторов кальциневрина в монотерапии</i>	63
<i>Мониторирование терапии ингибиторами кальциневрина</i>	64
<i>Рекомендации по минимизации иммуносупрессивной терапии</i>	65
<i>Новообразования</i>	66
<i>Факторы риска развития новообразований после трансплантации сердца</i>	66
<i>Скрининговые обследования и лечение</i>	66
<i>Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новообразований у больных после трансплантации сердца</i>	67
<i>Функция почек. Профилактика и лечение нефропатии.</i>	68
<i>Распространенность, факторы риска и тактика лечения нефропатии у больных после трансплантации сердца</i>	68
<i>Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению почечной недостаточности у больных после трансплантации сердца</i>	69
<i>Артериальная гипертензия после трансплантации сердца</i>	70
<i>Распространенность и факторы риска АГ после трансплантации сердца</i>	70
<i>Рекомендации по лечению артериальной гипертензии после трансплантации сердца</i>	71

<i>Неврологические нарушения после трансплантации сердца</i>	72
<i>Распространенность и факторы риска неврологических нарушений после трансплантации сердца</i>	72
<i>Рекомендации по лечению неврологических осложнений после трансплантации сердца</i>	73
<i>Сахарный диабет после трансплантации сердца</i>	73
<i>Распространенность и факторы риска развития сахарного диабета после трансплантации сердца</i>	73
<i>Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сахарного диабета у больных после трансплантации сердца</i>	75
<i>Остеопороз</i>	76
<i>Факторы риска развития остеопороза после трансплантации сердца</i>	76
<i>Рекомендации по профилактике остеопороза при трансплантации сердца</i>	76
<i>Репродуктивное здоровье после трансплантации сердца</i>	78
<i>Беременность</i>	78
<i>Рекомендации по беременности у пациентов после трансплантации сердца</i>	78
<i>Рекомендации по контрацепции у пациентов после трансплантации сердца</i>	80
<i>Рекомендации по профилактике и лечению болезней, передающихся половым путем</i>	81
<i>Рекомендации по лечению эректильной дисфункции у больных после трансплантации сердца</i>	82
<i>Физические тренировки и реабилитация после трансплантации сердца</i>	82
<i>Рекомендации по применению программ лечебной физкультуры и физической реабилитации у больных после трансплантации сердца</i>	82
<i>Проведение хирургических вмешательств у больных с трансплантированным сердцем</i>	83
<i>Рекомендации по проведению хирургических вмешательств у больных с трансплантированным сердцем</i>	83
<i>Социальная реабилитация больных после трансплантации сердца</i>	84
<i>Рекомендации по социальной реабилитации больных после трансплантации сердца</i>	84
<i>Вождение автомобиля и управление транспортными средствами</i>	85

<i>Рекомендации по вождению автомобиля и управлению транспортными средствами у больных после трансплантации сердца</i>	85
<i>Психологическая адаптация. Лечение депрессий</i>	85
<i>Рекомендации по профилактике и лечению депрессивных состояний у больных после трансплантации сердца</i>	85
<i>Мультидисциплинарный подход в наблюдении за больными после трансплантации сердца</i>	87
<i>Принципы мультидисциплинарного подхода в ведении больных после трансплантации сердца</i>	87
<i>Список сокращений</i>	89
<i>Список литературы</i>	90

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, трансплантация сердца остается для ряда больных сердечной недостаточностью единственным методом лечения, существенно улучшающим их прогноз и качество жизни.

Ежегодно в мире выполняется более 3800 трансплантаций сердца (по данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, ISHLT), подавляющее большинство - в странах Европы и Северной Америки. В России на протяжении последних лет отмечается значительный рост трансплантации сердца и других органов. Так, в 2012 г в нашей стране было выполнено 132 трансплантации сердца (0,9 на 1 млн. населения), из них 7 - несовершеннолетним, что на 26 трансплантаций (+24,5%) больше, чем в 2011 г. По данным Регистра Российского трансплантологического общества, в 2012 году из 37 центров трансплантации органов, трансплантация сердца осуществлялась в девяти, наибольшее количество операций было выполнено Федеральным научным центром трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России: в 2012 году – 61 трансплантация, за 9 месяцев 2013 года – 76 трансплантаций

Больные после трансплантации сердца находятся под постоянным наблюдением центра трансплантации и получают необходимую медицинскую помощь по месту жительства.

Особенности ведения больных после трансплантации сердца определяются рядом специфических факторов, которые включают взаимодействие организма реципиента и сердечного трансплантата, необходимость в пожизненном приеме иммуносупрессивной терапии, особенность течения основного заболевания, приведшего к терминальной сердечной недостаточности в дотрансплантационном периоде, а также специфические аспекты психологической, физической и социальной адаптации. При этом, следует учитывать и особенности физиологии трансплантированного сердца, являющегося денервированным органом, а именно отсутствие болезненных ощущений при развитии ишемии миокарда, отсутствие вагусного влияния и зависимость сократительной функции левого желудочка от объема притекающей крови (преднагрузки).

Отдаленный прогноз больных после трансплантации сердца в первую очередь определяется особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимися отторжением трансплантата. Будучи максимальным в первые месяцы и снижаясь спустя и более год после операции трансплантации, риск развития отторжения трансплантата сердца сохраняется пожизненно, что определяет необходимость в постоянном приеме иммуносупрессивной терапии. Побочные эффекты действия иммуносупрессивной терапии оказывают негативное влияние на прогноз и качество жизни. Наиболее значимыми побочными действиями являются развитие злокачественных новообразований, риск инфекционных осложнений, нефропатия, сахарный диабет,

артериальная гипертония, неврологические нарушения, остеопороз, влияние на репродуктивное здоровье и др. Для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессией и профилактикой побочных действий необходим тщательный мониторинг иммуносупрессивной терапии, включающий измерение концентрации лекарственных препаратов в крови. У больных, получающих иммуносупрессивную терапию, следует учитывать особенности взаимодействий лекарств, опасность которых заключается как в вероятности развития побочных действий, так и в уменьшении эффективности иммуносупрессии. В связи с этим, любые изменения в назначениях лекарственных средств должны согласовываться с центром трансплантации, к которому прикреплен больной.

Больные, перенесшие трансплантацию сердца, 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.

Настоящие рекомендации предназначены для врачей трансплантологов и врачей широкого профиля; созданы под эгидой Российского трансплантологического общества, находятся в соответствии и не противоречат основным положениям рекомендаций Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation), а также рекомендациям Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества, рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца, рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, рекомендациям по функциональному состоянию почек и прогнозированию сердечно-сосудистого риска, рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, рекомендациям по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств у кардиологических больных, рекомендациям по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ И СТЕПЕНИ ДОКАЗАННОСТИ

При создании данных клинических рекомендаций использовались приведенные ниже классификация рекомендаций и степени доказанности.

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.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Трансплантация сердца является методом лечения больных в конечной стадии сердечной недостаточности. Согласно определению Российского кардиологического общества, конечная стадия (III-я стадия по классификации Василенко-Стражеско) характеризуется выраженными изменениями гемодинамики и тяжелыми (необратимыми) структурными изменениями органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек).

Определение конечной стадии поражения сердца

1. Сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA с клиническими признаками (одышка и/или слабость), проявляющимися в покое или при минимальной физической нагрузке.

2. Клинические признаки задержки жидкости (застойные явления в малом и/или большом кругах кровообращения) и/или клинические признаки сниженного сердечного выброса в покое (признаки периферической гипоперфузии)

3. Объективные свидетельства выраженного снижения сократительной функции миокарда, характеризующиеся наличием как минимум одного из нижеперечисленных:

- ФИ ЛЖ < 30%
- «Псевдонормальный» или рестриктивный тип диастолической дифункции
- Среднее давление заклинивания легочной артерии > 16 мм рт.ст. или давление в полости правого предсердия > 12 мм рт.ст. (измеренное при помощи внутрисердечной манометрии)
- Повышенные уровни натрийуретических пептидов при отсутствии внекардиальных причин для изменения уровней этих маркеров

4. Признаки снижения толерантности к физической нагрузке, характеризующееся хотя бы одним из перечисленного:

- Невозможность выполнения физической нагрузки
- Выраженное нарушение толерантности к физической нагрузке, характеризующееся максимальной дистанцией при тесте 6-минутной ходьбы < 300 м или пиковым $VO_2 < 12-14$ мл/кг/мин

5. Более двух госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности в течение 6 месяцев

6. Наличие вышеперечисленных признаков сердечной недостаточности несмотря на «максимально переносимую» медикаментозную терапию, включающую диуретики (за исключением случаев их непереносимости) и электростимуляционную ресинхронизацию миокарда (если показано).

Катетеризация правых отделов сердца выполняется с целью определения степени нарушения внутрисердечной гемодинамики кровообращения и проводится всем больным перед включением в лист ожидания трансплантации сердца.

Рекомендации для диагностической катетеризации правых отделов сердца

Класс I:

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

Степень доказанности: C.

2. Катетеризация правых отделов сердца должна проводиться с интервалом от 3 до 6 месяцев для больных, поставленных в лист ожидания, с обратимой легочной гипертензией или прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Степень доказанности: C.

3. 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 > 85 мм рт.ст.

Степень доказанности С.

4.Необходимость мониторингирования эффективности медикаментозной терапии вазодилататорами, диуретиками и средствами с инотропным действием.

Степень доказанности: С.

Показания к трансплантации сердца

Класс I (абсолютные показания к трансплантации сердца)

1. Трансплантация сердца выполняются у больных кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца, тяжелыми декомпенсированными заболеваниями клапанов сердца (при невозможности выполнения иных методов хирургического лечения), врожденными пороками сердца, а также другими заболеваниями сердца, которые существенно ограничивают физическую активность и сопровождаются риском смерти в течение года, превышающим 50%.

Степень доказанности: С.

2. Трансплантация сердца показана больным с конечной стадией сердечной недостаточности (III стадия по классификации Василенко-Стражеско) с выраженным ограничением физической активности (III-IV функциональный класс по NYHA) при неэффективности медикаментозной терапии или методов механической поддержки кровообращения, а также невозможности проведения иных методов хирургического лечения, но обладающим потенциалом для достижения ремиссии после трансплантации донорского сердца.

Степень доказанности: С.

3. Объективные критерии неблагоприятного прогноза ТС у больных сердечной недостаточностью:

- фракция выброса левого желудочка менее 20%
- давление заклинивания легочной артерии > 20 мм рт.ст
- содержание норадреналина в плазме крови > 600 пкг/мл
- снижение максимального $VO_2 < 10$ мл/кг/мин. на фоне максимальной медикаментозной поддержки
- признаки тяжелой ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами коронарного шунтирования или чрескожной ангиопластики коронарных артерий

- рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения (катетерная абляция и и(или) имплантация кардиовертера-дефибриллятора);

Степень доказанности: С.

Класс IIb (относительные противопоказания):

1. Возраст >65 лет при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития нежелательных событий в периоперационном периоде.

Степень доказанности: С.

2. Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития периоперационных осложнений:

- язвенная болезнь в стадии обострения
- сахарный диабет с повреждением органов-мишеней (нейропатия, нефропатия или ретинопатия)
- выраженный распространенный атеросклероз периферических сосудов и сосудов головного мозга
- острые инфекционные заболевания (за исключением инфекционных осложнений, связанных с устройствами механической поддержки кровообращения)
- ожирение ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$) или кахексия ($\text{ИМТ} < 18 \text{ кг/м}^2$);
- хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина $> 2,5 \text{ мг/дл}$ или клиренсом креатинина $< 25 \text{ мл /мин}$;
- печеночная недостаточность с уровнем билирубина $> 2,5 \text{ мг/дл}$, повышение уровня трансаминаз более, чем в 3 раза, МНО $> 1,5$ без варфарина;
- нарушение функции внешнего дыхания, характеризующееся величиной показателя ОФВ1 $< 40\%$;
- коагулопатии
- перенесенная инфарктная пневмония в течение предыдущих 6-8 недель
- тяжелые неврологические или нервно-мышечные расстройства

Степень доказанности: С.

3. Состояния и заболевания, которые могут сопровождаться нарушением режима приема лекарственных средств в послеоперационном периоде:

- неблагоприятный социальный статус или психические заболевания при которых возможно достижение ремиссии
- перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения

- эпизоды злоупотребления наркотиками или алкоголем в течение последних 6 месяцев
- неспособность отказаться от курения табака

Степень доказанности: С.

Класс III (абсолютные противопоказания):

1. Возраст старше 80 лет при наличии сопутствующих заболеваний, повышающих периоперационный риск и ограничивающих отдаленный прогноз.

Степень доказанности: С.

2. Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития периоперационных осложнений:

- выраженные нарушения функции внешнего дыхания (напр., тяжелая обструктивная болезнь легких с ОФВ1 <1 л / мин)
- легочная гипертензия с транспульмональным градиентом > 15 мм рт.ст. или легочно-сосудистым сопротивлением > 6 единиц Вуда, рефрактерная к медикаментозной терапии (НО, силденафил) и /или механической поддержке
- выраженные нарушения функции печени и/или почек
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, саркоидоз или системный амилоидоз)
- выраженное ожирение

Степень доказанности: С.

3. Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся риском смерти в течение 5 лет, превышающим 50% (напр., онкологические заболевания с неблагоприятным прогнозом жизни).

Степень доказанности: С.

4. Выраженный атеросклероз сонных, мозговых и периферических артерий , сопровождающийся ишемией органов и тканей при невозможности хирургического лечения.

Степень доказанности: С.

5. Инфицирование ВИЧ

Степень доказанности: С.

ОТБОР ДОНОРОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Критерии отбора оптимальных доноров для трансплантации сердца

Класс IIa:

1. Сердца от доноров моложе 45 лет обладают достаточным резервом для адекватного восстановления даже при условии длительной ишемии.

Сердца от доноров в возрасте от 45 до 55 лет следует использовать, когда прогнозируемое время ишемии составляет ≤ 4 часов и реципиент не имеет сопутствующих заболеваний. Использование сердец от доноров > 55 лет следует рассматривать только в urgentных случаях.

Степень доказанности: B.

2. Использование сердец от доноров, принимавших или продолжающих принимать кокаин, возможно при условии нормальной функции миокарда и отсутствии гипертрофии левого желудочка.

Степень доказанности: C.

3. Использование сердец от доноров, причиной смерти которых была интоксикация окисью углерода, может быть рекомендовано с осторожностью. При этом должны быть удовлетворительные показатели ЭКГ и эхокардиографии, минимальные показатели концентрации сердечных маркеров и невысокая инотропная поддержка, относительно короткое время ишемии, хорошее соотношение веса донора и реципиента и нормальные показатели легочно-сосудистого сопротивления.

Степень доказанности: B.

Использование донорских сердец с нарушениями сокращения и проводимости

Класс I:

1. Не должны использоваться сердца от доноров: в присутствии неразрешимыми желудочковых аритмий, необходимости в чрезмерной инотропной поддержке (допамин в дозе 20 мкг / кг / мин или аналогичных дозах другими адренергическими препаратами несмотря на агрессивную оптимизацию пред- и постнагрузки), нарушений сократимости по данным эхокардиографии или фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 40\%$, несмотря на оптимизацию гемодинамики инотропными препаратами

Степень доказанности: B.

2. Сердце донора с нормально функционирующим двустворчатым аортальным клапаном могут быть использованы при трансплантации. При анатомических и гемодинамических нарушениях функции митрального или аортального клапанов возможно выполнение пластики или полной замены клапана с последующей трансплантацией.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

1. Использование донорского сердца с поражением коронарных артерий следует избегать, если сердце не рассматривается для кандидата, с urgentными показаниями к ТС.

Степень доказанности: С.

2. Представляется возможным использовать сердца от доноров с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) при отсутствии выраженных изменений на ЭКГ и толщине стенки ЛЖ <14 мм.

Степень доказанности: С.

Рекомендации по подбору пары донор-реципиент по массе тела

Класс I:

1. Рекомендуется использование сердца от доноров, чей вес отличается от веса реципиента не более, чем на 30%. Кроме того, мужчин-доноров со средним весом (70 кг) можно безопасно использовать для реципиентов практически любого веса. К использованию сердец от доноров-женщин, вес которых отличается от веса реципиентов-мужчин более чем на 20%, следует отнестись с большой осторожностью.

Степень доказанности: С.

Рекомендации по оптимальному времени ишемии трансплантата

Класс I:

Оптимальное время ишемии трансплантата - менее 4 часов. В ситуации, когда предполагаемое время ишемии может превысить 4 часа, необходимо использование сердец от доноров молодого возраста, с нормальной функцией, и небольшой инотропной поддержкой.

Степень доказанности: С.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Существенное влияние на результат операции имеет выбор оптимальной схемы интенсивной терапии при различных вариантах дисфункции сердечного трансплантата. В тщательном подборе кардиотропной и вазоактивной терапии нуждаются те пациенты, которые имеют исходно повышенный уровень легочного сосудистого сопротивления, что традиционно считается фактором риска, отягощающим течение раннего периода после ТС.

Основной задачей раннего периода после ТС является восстановление адекватной, соответствующей метаболическим потребностям организма реципиента насосной функции сердечного трансплантата. На этом этапе интенсивной терапии необходима комбинация всех современных методов коррекции функций донорского сердца (как медикаментозных, так и с использованием возможностей современных методик вспомогательного кровообращения) на основе постоянного мониторинга параметров центральной гемодинамики, показателей метаболизма, газообменной и кислородтранспортной функции крови, тщательного контроля за состоянием других жизненно важных органов (центральной нервной системы, почек, печени, лёгких и др.).

Резко выраженная степень нарушения насосной функции трансплантата отмечается у 10% реципиентов, в этом случае поддержание системной гемодинамики обеспечивается интенсивной медикаментозной терапией и применением различных методов вспомогательного кровообращения (внутриаортальная баллонная контрпульсация, одно - или бивентрикулярный обход сердца, вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация). В крайних случаях при отсутствии восстановления функции пересаженного сердца требуется повторная трансплантация.

Операция ортотопической трансплантации сердца

В настоящее время при проведении операции ортотопической трансплантации сердца используются три метода: предсердный (Lower R.R, Stofer R.S, Shumway N.N. 1961 г), кава-кавальный (Yacoub M 1990, Dreyfus G 1991г.) и комбинированный.

Класс I:

ПРЕДСЕРДНАЯ МЕТОДИКА ОРТТОПИЧЕСКОЙ ПЕРЕСАДКИ СЕРДЦА

Выполняют срединную стернотомию и перикардиотомию. Перед началом искусственного кровообращения (ИК) разделяют аорту и основной ствол легочной артерии. После начала ИК накладывают зажим на восходящую аорту.

Начинают иссечение сердца. Отсекают правый желудочек от предсердия от верхнего до нижнего края межпредсердной перегородки на 1-2 мм выше предсердно-желудочковой борозды. Правое ушко отсекают для профилактики тромбообразования. Как можно ближе к устьям пересекают аорту и легочную артерию. Левый желудочек отсекают от левого предсердия от верхнего до нижнего края межпредсердной

перегородки с иссечением ушка левого предсердия. Пересекают межпредсердную перегородку. Производят осмотр области овальной ямки. При наличии вторичного межпредсердного дефекта или незаращения овального окна их тщательно ушивают.

Перед пришиванием трансплантата накладывают 2 шва держалки на верхний и нижний стыки левого и правого предсердия с межпредсердной перегородкой.

Первый шов накладывают на левые предсердия в области отсеченного ушка сердца реципиента и левого ушка трансплантата. Одним из концов этой нити выполняют обвивной непрерывный шов нижних краев предсердий изнутри их полостей до нижней держалки на межпредсердной перегородке, при этом нить выкалывают наружу и сшивают с держалкой. Затем другим концом нити шва, наложенного в области ушек левых предсердий, сшивают верхние края левых предсердий. Эту линию шва выполняют снаружи от полостей предсердий. При достижении верхнего шва на межпредсердной перегородке нити связывают. При наличии рыхлых тканей изнутри в обратном направлении накладывают второй ряд обвивного шва. Концом одной из связанных нитей сшивают стенку левого предсердия трансплантата с межпредсердной перегородкой сердца реципиента.

Перед анастомозированием правых предсердий оценивают соответствие их периметров (длина разреза правого предсердия трансплантата должна соответствовать периметру краев правого предсердия сердца реципиента). Сшивают край правого предсердия трансплантата с межпредсердной перегородкой сердца реципиента.

Перед анастомозированием аорты трансплантата и реципиента также оценивают соответствие их диаметров. При соотношении 1:2 выполняют клиновидное иссечение участка верхней стенки аорты большего диаметра с наложением на края разреза обвивного непрерывного шва или рассечение верхней стенки меньшего диаметра на протяжении 1,5-2 см.

После наложения 2 швов-держалок на боковые края срезов аорты сшивают задние стенки аорты донора и реципиента изнутри их просветов. Передние стенки аорты трансплантата и реципиента сшивают снаружи от их просвета. После окончания анастомозирования аорты донора и реципиента выше линии шва для профилактики воздушной эмболии в просвет аорты вводят иглу Дюфо.

Сшивание легочной артерии донора с легочной артерией реципиента выполняют аналогично анастомозированию аорты. Сначала накладывают 2 шва держалки, затем изнутри сшивают задние стенки, после чего снаружи – передние стенки легочных артерий.

После окончания трансплантации переходят на параллельное кровообращение, которое должно продолжаться из расчета каждые 20 минут на каждый час пережатия аорты.

Через несколько минут после восстановления самостоятельных сокращений катетер, введенный через верхушку ушка левого предсердия в левый желудочек, трансплантата удаляют. Ушко у основания перевязывают. Прекращают искусственное кровообращение и удаляют венозные и аортальную канюли.

Перикард не зашивают. Выполняют послойное ушивание раны с оставлением дренажей под задней поверхностью сердца и в переднем средостении.

Степень доказанности: С.

КАВА - КАВАЛЬНАЯ МЕТОДИКА ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ПЕРЕСАДКИ СЕРДЦА

Отличие этой методики заключается в анастомозировании верхней и нижней полых вен, без рассечения правого предсердия.

Использование этой техники позволяет значительно снизить частоту регургитации на трехстворчатом клапане и дисфункции синусового узла пересаженного сердца.

Степень доказанности: С.

КОМБИНИРОВАННАЯ МЕТОДИКА ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ПЕРЕСАДКИ СЕРДЦА

В отличие от описанных выше методик анастомозируется либо узкий «мостик» между полыми венами реципиента с правым предсердием донора, либо латеральный край разреза нижней полых вен донорского сердца с задней стенкой правого предсердия реципиента латеральнее овальной ямки, а противоположный край разреза нижней полых вен донорского сердца с краем реципиента.

Степень доказанности: С.

Диагностические критерии периоперационной дисфункции сердечного трансплантата

Класс I:

1. Критерии удовлетворительной сократительной функции сердечного трансплантата: ДПП 8-12 мм рт. ст., ДЗЛА 12-15 мм рт. ст., СИ $\geq 2,5$ л/мин/м² на фоне применения допамина и/или добутамина в дозировке ≤ 5 мкг/кг/мин; ФИПЖ $\geq 30\%$, индексированный конечно - диастолический объем (ИКДОПЖ) ≤ 130 мл/м² (термодилуционная волюметрия); фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) $\geq 55\%$; отсутствие гипокинезии свободной стенки правого желудочка (ПЖ), амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в направлении верхушки ПЖ $\geq 2,0$ см (по данным транспецевого или трансторакального ЭХОКГ исследования).

Степень доказанности: С.

2. Критерии нарушения сократительной функции сердечного трансплантата: ДПП > 12 мм рт. ст. и/или ДЗЛА > 15 мм рт. ст., необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ $> 2,5$ л/мин/м². Умеренно выраженные нарушения насосной функции (дисфункции) сердечного трансплантата: потребность в допамене и/или добутаме в дозировках от 5 до 10 мкг/кг/мин без или в комбинации с

адреналином (< 75 нг/кг/мин); Значимое нарушение – необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировках 10-20 мкг/кг/мин и адреналина в дозировках 75-200 нг/кг/мин; Выраженное нарушение – дозировка вводимого допамина и/или добутамина > 20 мкг/кг/мин и адреналина > 200 нг/кг/мин и необходимость применения различных методов вспомогательного кровообращения.

Степень доказанности: С.

3. Критерии бивентрикулярного нарушения сократительной функции сердечного трансплантата: ДПП > 12 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ $> 2,5$ л/мин/м², ДПП/ДЗЛА 0,8-1,0; ФИЛЖ $< 55\%$ (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ - исследование); ФИПЖ $< 30\%$, ИКДОПЖ > 130 мл/м² (термодиллюционная волюметрия); гипокинезия свободной стенки ПЖ, уменьшение амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (менее 2,0 см) в направлении верхушки ПЖ (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ исследование).

Степень доказанности: С.

4. Критерии нарушения сократительной функции сердечного трансплантата по правожелудочковому типу: ДПП > 12 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст., ДПП/ДЗЛА $> 1,0$, необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ $> 2,5$ л/мин/м²; ФИЛЖ $\geq 55\%$ (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ исследование); ФИПЖ $< 30\%$, ИКДОПЖ > 130 мл/м²; гипокинезия свободной стенки ПЖ, уменьшение амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (менее 2,0 см) в направлении верхушки ПЖ (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ исследование).

Степень доказанности: С.

5. Критерии сократительной функции сердечного трансплантата по левожелудочковому типу: ДПП < 12 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., ДПП/ДЗЛА $< 0,8$, необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ $> 2,5$ л/мин/м²; ФИЛЖ $< 55\%$ (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ исследование); ФИПЖ $> 30\%$, ИКДОПЖ < 130 мл/м²; отсутствие гипокинезии свободной стенки ПЖ, амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в направлении верхушки ПЖ $\geq 2,0$ см (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ исследование).

Степень доказанности: С.

6. При диагностике гемодинамических вариантов дисфункции сердечного трансплантата необходимо исключать возможные механические причины, приводящие к нарушению функционирования правого и/или левого желудочков сердца и

вызывающие стенозирование (сужение) в области анастомозов верхней и нижней полых вен (при бикавальной методике выполнения ТС), лёгочной артерии, левого предсердия или аорты. В связи с этим при проведении дифференциальной диагностики патогенеза нарушений функционирования сердечного трансплантата необходимо полноценное интраоперационное чрезпищеводное эхокардиографическое исследование для выявления возможных анатомических дефектов.

Степень доказанности: С.

Медикаментозная терапия в перитрансплантационном периоде

Основными направлениями медикаментозного лечения миокардиальной недостаточности сердечного трансплантата являются: инотропная терапия; лёгочная и/или системная вазодилатирующая терапия, направленная на снижение повышенного тонуса сосудов малого и/или большого круга кровообращения; метаболическая терапия; коррекция сосудистой недостаточности с целью повышения коронарного перфузионного давления и улучшения коронарного кровотока.

Выбор схемы кардитонической терапии определяется тяжестью нарушения насосной функции сердца, состоянием легочной и системной гемодинамики, частотой сердечных сокращений, характером сердечного ритма, наличием сопутствующей сосудистой недостаточности и другими факторами. Традиционными препаратами для коррекции нарушений насосной функции трансплантата являются симпатомиметические кардитоники. (Табл. 1). Агонисты бета-адренорецепторов приводят к увеличению содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и кальция внутри клетки за счет стимуляции этих рецепторных структур. Кроме β -адренорецепторов сердца, симпатомиметические кардитоники стимулируют и другие адренорецепторы симпатической нервной системы. При назначении симпатомиметических препаратов необходимо учитывать их влияние на ЧСС (положительное хронотропное действие), также необходимо принимать в расчёт гемодинамические эффекты, связанные с их вазоконстрикторным или вазодилатирующим действием, и проаритмогенное влияние.

Табл. 1. Кардитонические и вазоактивные препараты, применяемые при трансплантации сердца.

	Вазокон- стрикция	Сократи- мость	Вазодила- тация	Хронотро- пизм	Аритмоген- ность
Изопроterenол	0	++++	+++	++++	++++
Добутамин	0	+++	++	+	+
Допамин	++	+++	+	+	+

Адреналин	+++	++++	+	++	+++
Милринон	0	+++	++	++	++
Норадреналин	++++	+++	0	+	+
Мезатон	++++	0	0	0	0
Вазопрессин	++++	0	0	0	0

Рекомендации по проведению инотропной терапии в перитрансплантационном периоде

Класс I:

1. При умеренно выраженных нарушениях сократительной функции миокарда сердечного трансплантата и нормальных значениях показателей, характеризующих состояние сосудистого тонуса, основным препаратом является добутамин, при низком общем периферическом сосудистом сопротивлении – допамин. При гемодинамически значимом нарушении насосной функции сердечного трансплантата базовым препаратом является адреналин (изолированно или в комбинации с другими кардиотониками). Потребность в использовании адреналина возрастает после ТС с длительным сроком ишемии сердечного трансплантата. При использовании адреналина необходимо учитывать потенциальное сосудосуживающее действие на малый круг, что может оказаться нежелательным у реципиентов с преимущественно правожелудочковой недостаточностью сердечного трансплантата.

Степень доказанности: C.

2. При нарушениях сократительной функции миокарда сердечного трансплантата по правожелудочковому типу рекомендуется использование добутамина – β 1-адреномиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы-3 (милринон и др.). Терапия симпатомиметическими аминами прекращается после стабилизации сердечного выброса.

Степень доказанности: C.

3. Назначение вазодилататоров является одним из основных направлений медикаментозной коррекции нарушений насосной функции сердечного трансплантата, системной и лёгочной гемодинамики. Рекомендуется использование изосорбида динитрата, нитропрусида натрия и простагландин Е1, а также ингаляционного оксида азота (иNO) при трансплантации сердца.

Степень доказанности: C.

4. С целью улучшения сократительной функции миокарда сердечного трансплантата и уменьшения доз инотропных лекарственных средств возможно применение сенситизаторов кальция (левосимендан). Гемодинамическими показаниями для терапии левосименданом являются: ДПП > 12 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м² при необходимости в кардиотонической терапии допамином и/или добутамином > 15 мкг/кг/мин и адреналином > 100 нг/кг/мин. С учётом возможного системного вазодилатирующего действия рекомендуется введение левосимендана методом постоянной инфузии (100 нг/кг/мин) без предварительного болюсного введения нагрузочной дозы.

Степень доказанности: С.

Механическая поддержка кровообращения в периоперационном периоде трансплантации сердца

У 5-20% и более реципиентов в раннем периоде после трансплантации развивается тяжелая дисфункция сердечного трансплантата, рефрактерная к комбинированной медикаментозной терапии (кардиотоники, вазодилататоры, метаболическая терапия) и требующая применения различных методов вспомогательного кровообращения (внутриаортальной баллонной контрпульсации, механического обхода левого и/или правого желудочка, экстракорпоральной мембранной оксигенации).

Основными причинами применения механической поддержки кровообращения в посттрансплантационном периоде являются: первичная или отсроченная дисфункция сердечного трансплантата, не связанная с иммунологическим повреждением миокарда; острое или хроническое отторжение сердечного трансплантата; нарушение насосной функции вследствие предсуществующей патологии коронарных сосудов донорского сердца.

Особенности механической поддержки кровообращения при бивентрикулярной дисфункции сердечного трансплантата

Ранняя бивентрикулярная дисфункция сердечного трансплантата, требующая применения механической поддержки кровообращения, чаще всего является следствием повреждения миокарда, развившегося либо до момента возникновения смерти головного мозга, либо вследствие гемодинамических, микроциркуляторных и метаболических расстройств в миокарде, обусловленных самой смертью головного мозга, длительными сроками холодовой и/или тепловой ишемии миокарда, а также различными периоперационными причинами, способными негативно повлиять на морфофункциональное состояние миокарда пересаженного сердца. Отдельно следует выделить иммунологическое повреждение миокарда, вызванное реакцией сверхострого или острого клеточного или гуморального отторжения миокарда, сопровождающееся тяжёлыми гемодинамическими нарушениями. Значимыми

факторами возникновения тяжелой бивентрикулярной дисфункции сердечного трансплантата считаются длительные сроки (более 4 ч) ишемии сердечного трансплантата, а также использование сердец от доноров с расширенными критериями. Одной из важных причин развития ранней бивентрикулярной дисфункции может явиться наличие недиагностированной коронарной патологии трансплантата (трансмиссивный атеросклероз).

Выраженная бивентрикулярная недостаточность сердечного трансплантата развивается в среднем у 20-25% реципиентов в раннем периоде после трансплантации. При этом только у одной трети этих пациентов требуется применение механической бивентрикулярной поддержки кровообращения. При наличии морфологических и функциональных резервов для восстановления сократительной способности миокарда бивентрикулярная дисфункция сердечного трансплантата является обратимой. В этих условиях адекватная кардиотоническая и вазоактивная терапия без или в сочетании со вспомогательным кровообращением обеспечивают поддержание системной гемодинамики на этапе её разрешения. При отсутствии возможности восстановления сердечного трансплантата прогноз неблагоприятен, если не будет во время и успешно произведены ретрансплантация сердца или имплантация системы длительной поддержки кровообращения, прежде всего искусственного сердца.

Рекомендации по применению механической поддержки кровообращения в периоперационном периоде трансплантации сердца

Класс I:

1. Показаниями для бивентрикулярной поддержки кровообращения в раннем посттрансплантационном периоде являются первичное отсутствие функции трансплантата или выраженные гемодинамические проявления нарушения насосной функции правого и левого желудочков пересаженного сердца, сопровождающиеся неэффективностью кардиотонической терапии или невозможностью отключения от искусственного кровообращения, метаболическими, полиорганными и другими нарушениями: АД сист. < 90 мм рт. ст., АД среднее < 60 мм рт. ст., ДПП > 14 мм рт. ст., ДЗЛА > 18 мм рт. ст., СИ < 2,0 л/мин/м², допамин/добутамин > 20 мкг/кг/мин, адреналин > 200, ВЕа > - 5 ммоль/л, лактат крови > 5 ммоль/л, олиго/анурия. Показания могут быть расширены, если прогнозируется дальнейшее ухудшение насосной функции пересаженного сердца.

Степень доказанности: B.

2. Показанием к прекращению механической поддержки является восстановление функции трансплантата. Если функция трансплантата не восстанавливается в течение

3 - 4 дней, при отсутствии сверхострой реакции отторжения, возможна повторная трансплантация сердца.

Степень доказанности: C.

3. Запоздывание с началом механической поддержки кровообращения может вызвать развитие грубых и необратимых органных нарушений, что приведёт к последующей гибели реципиента от полиорганных расстройств, несмотря на восстановление системного кровообращения.

Степень доказанности: C.

4. Использование малоинвазивных (чрескожных) методов вспомогательного кровообращения может уменьшить риск возникновения различных осложнений и улучшить результативность бивентрикулярного обхода у реципиентов с выраженной дисфункции сердечного трансплантата. Одним из гибридных методов механической поддержки трансплантированного сердца является сочетанное применение катетерного осевого насоса Impella 2,5 с целью обхода левого желудочка и системы вспомогательного кровообращения TandemHeart для обхода правого желудочка. Одномоментное применение катетерных осевых насосов Impella 2,5 (обход левого желудочка) и Impella Recovery RD (обход правого желудочка) (Abiomed), устанавливаемых пункционным, чрескожным методом, может сделать проведение бивентрикулярной механической поддержки целиком малоинвазивной и малотравматичной методикой вспомогательного кровообращения при выраженной дисфункции сердечного трансплантата.

Степень доказанности: C.

Эффективность применения механической поддержки кровообращения трансплантата предопределяется тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента, выраженностью развивающихся полиорганных расстройств и временным интервалом между возникновением гемодинамических нарушений и началом экстракорпорального кровообращения.

Рекомендации по использованию экстракорпоральной мембранной оксигенации

Класс I:

1. Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) должна применяться при тяжёлых проявлениях расстройств системной гемодинамики, обусловленных бивентрикулярной дисфункцией сердечного трансплантата, резистентной к медикаментозной терапии. Предлагается использование ВА ЭКМО не только при бивентрикулярной, но и преимущественно правожелудочковой дисфункции сердечного трансплантата. По сравнению с бивентрикулярным обходом применение ВА ЭКМО при тяжёлой дисфункции сердечного трансплантата

представляется менее травматичным методом циркуляторной поддержки. В случаях её интраоперационного развития, при невозможности прекращения ИК, предпочтение отдается центральной методике канюляции, при начале проявлений дисфункции сердечного трансплантата в послеоперационном периоде (в ОРИТ) – периферической методике. Периферическая методика ВА ЭКМО позволяет у многих больных произвести окончательное закрытие грудной клетки, уменьшить периоперационную кровопотерю, объём трансфузионной терапии, успешно прекратить использование механической поддержки без необходимости повторного открытия грудной клетки, что существенно уменьшает травматичность манипуляций, риск возможных инфекционных и других осложнений.

Степень доказанности: С.

2. При проведении ВА ЭКМО у реципиентов сердца через периферический доступ принципиальным является обеспечение профилактики ишемии нижней конечности, что достигается её изолированной перфузией.

Степень доказанности: С.

3. Отсутствие стойкого регресса тяжёлой дисфункции сердечного трансплантата в течение 4 суток считают фактором неблагоприятного прогноза при ВА ЭКМО.

Степень доказанности: С.

Особенности механической поддержки кровообращения при правожелудочковом типе дисфункции сердечного трансплантата

При выраженных гемодинамических расстройствах, когда значимая кардиотоническая терапия не обеспечивают должного улучшения насосной функции правого желудочка и сердечного трансплантата в целом, показано применение: обход правого желудочка (ОПЖ), бивентрикулярный обход (БВО) или вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО).

Класс I:

1. Гемодинамическими показаниями для ОПЖ при правожелудочковой дисфункции сердечного трансплантата являются: визуальные и эхокардиографические признаки выраженного нарушения сократительной способности правого желудочка (гипоакинез свободной стенки, увеличение объёмных характеристик правого желудочка, отсутствие или низкая амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, наличие трикуспидальной регургитации, ФИ ПЖ <15%); АДср. <60 мм рт. ст., ДПП > 18-20 мм рт. ст., ДЗЛК < 15 мм рт. ст., СИ < 1,8-2,0 л/мин/м²

не смотря на применение допамина/добутамина > 15-20 мкг/кг/мин и/или адреналина > 150-200 нг/кг/мин, неэффективность ингаляционного оксида азота (иNO) и внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК). Показания к ОПЖ могут быть расширены, если прогнозируется дальнейшее усугубление насосной функции правого желудочка.

Степень доказанности: С.

2. В случае наличия сопутствующего нарушения насосной функции левого желудочка применение ОПЖ может привести к её усугублению (увеличение притока крови к левым отделам сердца), что может потребовать перехода на бивентрикулярную механическую поддержку кровообращения методом бивентрикулярного обхода или ВА ЭКМО.

Степень доказанности: С.

3. Возможно сочетанное использование обхода правого желудочка и ВАБК, применение которой направлено на улучшение кровоснабжения правого желудочка и ускорение разрешения правожелудочковой недостаточности. Кроме того, после прекращения использования обхода правого желудочка ВАБК обеспечивает поддержку кровообращения на этапе окончательного восстановления насосной функции правого желудочка.

Степень доказанности: С.

4. Для осуществления обхода правого желудочка у реципиентов сердца возможно использование осевого насоса Impella Recovere RD (Abiomed) обеспечивающего нагнетание крови из дренажной канюли, установленной в правое предсердие, через канюлю в легочную артерию. При этом снижается риск инфекционных осложнений со стороны операционной раны (полости перикарда, средостения, грудины), отсутствие в необходимости системной гепариназации уменьшает периоперационную кровопотерю. Недостатком является необходимость проведения повторного оперативного вмешательства по извлечению устройства из полости перикарда.

Степень доказанности: С.

5. Возможно применение ВА ЭКМО вместо ОПЖ при острой правожелудочковой недостаточности сердечного трансплантата, что обеспечивает более качественную поддержку кровообращению и может способствовать улучшению результатов лечения реципиентов с тяжёлой дисфункцией сердечного трансплантата.

Степень доказанности: С.

6. Основными причинами неблагоприятного исхода у реципиентов сердца с правожелудочковым обходом являются: развитие синдрома полиорганной недостаточности, сепсиса, коагулопатии; трансформация изолированной или преимущественно правожелудочковой недостаточности в бивентрикулярную.

Запаздывание с началом применения вспомогательного кровообращения при выраженной недостаточности сердечного трансплантата рассматривается в качестве одного из ведущих факторов неудовлетворительных результатов.

Степень доказанности: С.

РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Рекомендации по послеоперационному мониторингу реципиентов пересаженного сердца

Класс I:

1. Периперационный мониторинг реципиентов сердца должен включать в себя непрерывный мониторинг ЭКГ, послеоперационные ЭКГ в 12 отведениях, инвазивный мониторинг артериального давления, давления в правом предсердии или центрального венозного давления; давления заклинивания легочной артерии, периодическое измерение сердечного выброса, измерение сатурации O₂; интраоперационная чреспищеводная эхокардиография, постоянная оценка диуреза.

Степень доказанности: С.

Рекомендации по лечению нарушений ритма в периперационном периоде

Класс I:

1. Для увеличения ЧСС рекомендовано применение хронотропных препаратов (изопротеренол, теofilлин и др.) в периперационном периоде.

Степень доказанности: В.

2. Предсердная или желудочковая временная стимуляция должна быть налажена интраоперационно даже при наличии собственного синусового ритма.

Степень доказанности: В.

3. После трансплантации сердца, временная стимуляция должна быть начата при ЧСС менее 90 уд / мин.

Степень доказанности: В.

4. Имплантация постоянного водителя ритма возможна при неэффективности хронотропной терапии в течение 3 недель после ТС.

Степень доказанности: С.

5. Лечение нарушений ритма должно проводиться под строгим контролем ЧСС и мониторингом нарушений ритма.

Степень доказанности: В.

6. В случае наличия стойких или персистирующих предсердных либо желудочковых тахикардий показано проведение эндомиокардиальной биопсии, в случае отсутствия отторжения – проведение электрофизиологического исследования.

Степень доказанности: В.

7. При наличии стойкой желудочковой тахикардии показано проведение эндомиокардиальной биопсии и ангиографии.

Степень доказанности: В.

Класс IIa:

1. Соталол и амиодарон могут быть безопасно использованы после ТС.

Степень доказанности: С.

2. Недигидропиридиновые антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы могут применяться для контроля ЧСС.

Степень доказанности: В.

Рекомендации для лечения гипергликемии в периоперационном периоде

Класс I:

1. Пероральные сахароснижающие препараты должны быть отменены до операции.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

1. Продленная инфузия инсулина должна проводиться с целью поддержания уровня глюкозы крови ниже 5,2 ммоль/л (200 мг/дл).

Степень доказанности: В.

Рекомендации по лечению больных с недостаточностью трикуспидального клапана сердечного трансплантата

Класс I:

1. Регургитация 2 и более степени на трехстворчатом клапане, выявленная во время операции, должны быть повторно оценены с помощью трансторакальной или чрезпищеводной эхокардиографии в течение 24 часов после ТС. В дальнейшем необходимо руководствоваться клиническими и гемодинамическими проявлениями.

Степень доказанности: C.

Класс IIa:

Возможно выполнение аннулопластики трикуспидального клапана по методу ДеВега для нормализации размеров фиброзного кольца.

Степень доказанности: C.

Иммуносупрессивная терапия

Протокол иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантата сердца претерпел ряд изменений за последние два десятилетия. Успех трансплантации сердца во многом зависит от развития эффективных стратегий иммуносупрессивной терапии. Внедрение в клиническую практику ингибиторов кальциневрина было ключевым моментом в снижении частоты острого отторжения трансплантата сердца и улучшении показателей ранней выживаемости. Препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы пролиферативного сигнала продемонстрировали возможность еще большего снижения частоты эпизодов острого отторжения, а также снижения заболеваемости васкулопатией трансплантата сердца, которая считается основным фактором, лимитирующим отдаленную выживаемость реципиентов сердца. 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 сердца. К настоящему времени наиболее безопасным и эффективным протоколом иммуносупрессии у реципиентов сердца, 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. Дополнительное применение статинов также позволило улучшить результаты выживания реципиентов сердца, благодаря их метаболическим и иммуномодулирующим свойствам. Тем не менее, остаются актуальными проблемы лечения гуморального отторжения и болезни коронарных сосудов пересаженного сердца.

Целью комбинированной иммуносупрессивной медикаментозной терапии у больных после трансплантации сердца является профилактика острого отторжения

трансплантата, васкулопатии, инфекционных и неинфекционных осложнений послеоперационного периода. Современный трехкомпонентный подход к иммуносупрессивной терапии вошел в клиническую практику с появлением в 80-х годах прошлого столетия циклоспорина.

В настоящее время при ТС используются те же иммунодепрессанты, что и при трансплантациях других солидных органов,:

- глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон)
- ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус)
- цитостатики (азатиоприн, микофенолатамофетил, микофеноловая кислота)
- антилимфоцитарные моно- и поликлональные антитела (муромонаб-CD⁺, антилимфоцитарный, антитимоцитарный глобулин)
- антитела к рецептору интерлейкина-2 (даклизумаб, базиликсимаб)
- ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус)

ПРОТОКОЛ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЙ В ФНЦ ТРАНСПЛАНТАЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМ АК. В.И. ШУМАКОВА

Класс I

1. В операционной больному вводится базиликсимаб внутривенно болюсно или в виде 20–30-минутной инфузии. Первое введение: 20 мг за 2 ч до трансплантации сердца. Второе введение: 20 мг через 4 суток после операции.

Степень доказанности: С.

2. Интраоперационно назначается метилпреднизолон 1000 мг внутривенно перед снятием зажима с аорты.

Степень доказанности: С.

3. В течение первых суток назначается метилпреднизолон по 125 мг внутривенно через каждые 8 часов. После экстубации продолжается пероральный прием метилпреднизолона начиная с 0,5 мг/кг с постепенным снижением к концу 6 -й недели после ТС до 0,05-0,1 мг/кг. Доза преднизолона снижается до 0,2 мг/кг/сутки с последующим снижением до 0,05 мг/кг к 4 неделе после ТС. Прием такролимуса начинают со 2-3 - го дня после операции. В течение 1-й недели, контролируя под контролем клиренса креатинина, дозу такролимуса повышают с 0.05 до 0.1-0.2 мг/кг сутки поддерживая в последующем концентрацию такролимуса в крови 10-15 нг/мл в течение первого года после операции. Через год после трансплантации сердца дозу такролимуса подбирают таким образом, чтобы концентрация препарата в крови составляла 5-10 нг/мл. Такролимус назначается в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил («Селлсепт»)) в дозе 2000 мг/сут, или натрия микофенолат («Майфортис») в дозе 1440 мг/сут).

Степень доказанности: С.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

По данным регистра ISHLT [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], 50%-ная выживаемость больных после трансплантации сердца составляет 10 лет, а для больных, переживших первый год после операции - 13 лет. У больных, переживших 1 -й год после трансплантации сердца, вероятность прожить 10 лет составляет 6 3%, 20 лет - 2 7 %. По данным Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова, 5-летняя выживаемость больных, у которых трансплантация сердца была выполнена в 2006-2013 годах (n=223), составила 80%.

Основные причины смерти после трансплантации сердца - острое отторжение трансплантата, сердечная недостаточность, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (васкулопатия трансплантата), инфекции, почечная недостаточность, онкологические заболевания. Отторжение трансплантата и инфекции являются ведущими причинами смерти в течение первых трех лет после трансплантации сердца, в то время как злокачественные новообразования и БКАПС - в последующем периоде.

Факторы риска нежелательных событий в течение первого года после трансплантации сердца:

- возраст и вес донора
- причина сердечной недостаточности реципиента (у больных неишемической кардиомиопатией прогноз лучше)
- длительность ишемии трансплантата
- ретрансплантация
- необходимость механической поддержки кровообращения в предоперационном и периоперационном периодах
- возраст реципиента (отмечается U- образная зависимость, наименьший риск у 40- летних реципиентов)
- индекс массы тела реципиента
- уровни билирубина и креатинина в крови
- легочная гипертензия
- почечная недостаточность
- инфекции

Факторы риска нежелательных событий в течение 5 лет после трансплантации сердца, помимо указанных выше, включают:

- количество трансплантаций, выполняемых трансплантологическим центром
- развившийся сахарный диабет
- наличие беременностей в анамнезе
- несовместимость трансплантата по HLA антигенам и группе крови.

Анализ выполненных в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова трансплантаций сердца за период с 1987 по 2006 г (n=71), показал, что степень совместимости по HLA-A-B-DR не оказывает достоверного негативного влияния на прогноз отдаленной выживаемости. Наилучший прогноз отдаленной выживаемости ассоциируется с мужским полом реципиентов и принадлежностью к возрастной группе старше 40 лет. Принадлежность реципиентов к возрастной группе менее 40 лет обуславливает более раннее развитие васкулопатии трансплантата, в патогенезе которой важную роль играет хроническое гуморальное отторжение.

При анализе влияния предтрансплантационной патологии на частоту развития эпизодов острого отторжения у реципиентов с дилатационной кардиомиопатией, ишемической кардиомиопатией, активным миокардитом получены неблагоприятные результаты только при активном миокардите, что проявляется возможностью развития в посттрансплантационном периоде персистирующего острого отторжения.

Регулярные клинические обследования и консультации больных после трансплантации сердца

Класс I:

1. Пожизненное наблюдение центром трансплантации всех больных после трансплантации сердца необходимо в связи 1) с наличием риска острого или хронического отторжения трансплантата; 2) необходимостью в подборе дозировок, мониторинговании эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии; 3) высоким риском развития инфекционных осложнений и новообразований; 4) развитием сопутствующих заболеваний и осложнений, требующих вмешательства или коррекции терапии.

Степень доказанности: C.

2. При длительном наблюдении больных после трансплантации сердца требуется мультидисциплинарный подход с участием врачей-хирургов, кардиологов, физиологов, диетологов, психотерапевтов и др. Сами больные и лечащие врачи должны сознавать, что после трансплантации сердца требуется пожизненное наблюдение специалистов.

Степень доказанности: C.

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

Степень доказанности: C.

4. 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.

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

7. 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 артериальной гипотонии или снижения уровней систолического АД более чем на 20 мм рт.ст. по сравнению с прежними уровнями;
- 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 жалоб на одышку;
- пневмонии или любых инфекционных заболеваний органов дыхания;
- появления болей в грудной клетке;
- снижения показателя объема форсированного выдоха за 1 сек более чем на 10%;
- боли в животе;
- появления тошноты, рвоты или диареи;
- клинических признаков нарушения мозгового кровообращения, обморока или изменений когнитивного (ментального) статуса.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

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

Степень доказанности: B.

2. Основными задачами регулярной плановой госпитализации больных после трансплантации сердца 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;
- коронароангиографическое исследование с внутрикоронарным ультразвуковым исследованием (каждые 1 -2 года);
- проведение эндомиокардиальной биопсии согласно графику, представленному в таблице;
- проведение обучения в рамках образовательных программ для больных, их родственников и медицинских работников разных специальностей, работающих с пациентом.

Степень доказанности: B.

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

Степень доказанности: C.

Табл. 2. Примерный план проведения эндомиокардиальной биопсии у пациентов после трансплантации сердца.

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
Биопсии спустя более года после трансплантации	ежегодно, либо по показаниям*

*Использование неинвазивных методов оценки позволяет сократить количество биопсий, в ряде случаев больше ориентироваться на показания при их проведении.

Отторжение трансплантированного сердца

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца. Являясь проявлением защитной реакции организма донора против чужеродных клеток, реакция отторжения включает механизмы врожденного, клеточного и антителоопосредованного гуморального иммунного ответа. Выделяют сверхострое отторжение, острое клеточное отторжение, острое гуморальное отторжение и хроническое отторжение, проявляющееся васкулопатией трансплантата, или болезнью коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС).

ОСТРОЕ КЛЕТОЧНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Острое клеточное отторжение чаще всего развивается в течение первых месяцев после трансплантации сердца и обусловлено, в основном, активированными Т-лимфоцитами. По данным Patel JK и соавт. [5], в течение первого года после трансплантации сердца острое клеточное отторжение развивается у 20-40% реципиентов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ:

Степень 1R - мононуклеарная инфильтрация миокарда с наличием или отсутствием единичного очага повреждения кардиомиоцитов.

Степень 2R - мононуклеарная инфильтрация миокарда с множественными очагами повреждения кардиомиоцитов.

Степень 3R - мононуклеарная инфильтрация с диффузным повреждением кардиомиоцитов и/или признаками отека, кровоизлияний или васкулита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

У большинства больных отторжение трансплантата на ранних стадиях не имеет клинических проявлений. Это обуславливает необходимость проведения регулярных плановых биопсий миокарда с целью раннего выявления признаков отторжения и своевременного начала лечения.

Воспаление и гибель клеток, сопровождающие острое отторжение трансплантата, вначале приводят к интерстициальному отеку и снижению эластичности миокарда, что

в свою очередь проявляется нарушением диастолической функции. В дальнейшем, при отсутствии адекватного лечения и прогрессировании патологического процесса развивается нарушение систолической функции и развитие сердечной недостаточности со снижением фракции выброса.

Вначале острое отторжение может проявляться неспецифическими симптомами - общим недомоганием, утомляемостью, слабостью, тошнотой, рвотой, повышением температуры. В дальнейшем появляются признаки, патогномоничные для сердечной недостаточности. Правожелудочковая недостаточность может развиваться как вторично, на фоне левожелудочковой недостаточности, так и являться следствием острого клеточного или гуморального отторжения.

Синкопальные состояния у больных с острым отторжением трансплантата могут быть следствием артериальной гипотонии, развивающейся на фоне нарушений ритма сердца (фибрилляция желудочков) или на фоне острой ишемии миокарда. У ряда больных первым клиническим проявлением отторжения может быть внезапная смерть.

Острое отторжение трансплантата может также проявляться развитием брадиаритмий и атриовентрикулярной блокады. При развитии перикардита может выслушиваться шум трения перикарда, в полости перикарда может выявляться жидкость.

На фоне прогрессирования отторжения появляются клинические признаки низкого сердечного выброса или истинного кардиогенного шока.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ

Класс I:

1. При подозрении на острое отторжение трансплантата эндомиокардиальная биопсия должна быть выполнена как можно раньше.

Степень доказанности: C.

2. Больные с клинической картиной криза отторжения должны быть госпитализированы, а при наличии сопутствующих гемодинамических нарушений должны быть переведены в отделение интенсивной терапии.

Степень доказанности: C.

3. Внутривенная пульс-терапия кортикостероидами в высоких дозах является средством первого выбора при наличии клинических симптомов острого клеточного отторжения независимо от степени тяжести отторжения (1R, 2R или 3R).

Степень доказанности: C.

4. Цитолитическая терапия антитимоцитарными антителами должна быть добавлена к пульс-терапии кортикостероидами, если сохраняются гемодинамические нарушения или отсутствует улучшение через 12-24 часа от начала внутривенного введения кортикостероидов.

Степень доказанности: С.

5. Внутривенная терапия инотропными препаратами и вазопрессорами должна проводиться для поддержания адекватного сердечного выброса и системного артериального давления до восстановления адекватной сократительной функции трансплантата сердца.

Степень доказанности: С.

6. Одновременно с пульс-терапией кортикостероидами и цитолитической терапией должна проводиться профилактическая антибактериальная терапия.

Степень доказанности: С.

7. С целью снижения риска рецидива отторжения должна быть назначена адекватная поддерживающая иммуносупрессивная терапия. Возможные варианты коррекции поддерживающей иммуносупрессивной терапии включают увеличение доз принимаемых иммуносупрессантов, добавление нового компонента или замену одного препарата на другой. Также необходимо оценить соблюдение больным режима приема лекарственных средств.

Степень доказанности: С.

8. Следующая эндомикардиальная биопсия должна быть выполнена через 1-2 недели от начала лечения острого клеточного отторжения.

Степень доказанности: С.

9. Для оценки эффективности терапии у больных с острым отторжением может быть использовано трансторакальное эхокардиографическое исследование сократительной функции трансплантата сердца.

Степень доказанности: С.

10. У пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности и легкой степенью острого клеточного отторжения, оцененного по результатам гистологического исследования, следует подозревать острое гуморальное (антителозависимое) отторжение.

Степень доказанности: С.

11. Антагонисты рецептора интерлейкина-2 не следует применять для лечения острого клеточного отторжения трансплантата сердца.

Степень доказанности: С.

Бессимптомное острое клеточное отторжение.

Большинство эпизодов острого клеточного отторжения диагностируется на основании результатов гистологического исследования биоптатов миокарда, забираемых в плановом порядке у больных с отсутствием клинических признаков

недостаточности сердечного трансплантата. Целесообразность лечения бессимптомного острого клеточного отторжения заключается в предотвращении прогрессирования отторжения и сопутствующих ему гемодинамических нарушений. Вероятность прогрессирования отторжения зависит от особенностей пациента, длительности периода времени, прошедшего после трансплантации сердца, и наличия эпизодов отторжения в анамнезе, а также их количества. Единственный бессимптомный эпизод острого клеточного отторжения может самостоятельно разрешиться без лечения. Выбор тактики лечения бессимптомного острого клеточного отторжения определяется соотношением пользы и риска различных вариантов лечения. Острое клеточное отторжение тяжелой степени (3R) без гемодинамических нарушений следует лечить с помощью пульс-терапии кортикостероидами (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно, в течение 3 дней). В дальнейшем, дозы кортикостероидов можно уменьшать как постепенно, так и быстро. Добавление цитолитических иммуносупрессивных лекарственных средств терапии, как правило, не требуется, однако они могут быть назначены при сохранении гистологических признаков отторжения после пульс-терапии кортикостероидами или наличии любых клинических признаков нарушения сократительной функции трансплантата.

Лечение бессимптомного острого клеточного отторжения умеренной степени (2R) может включать либо внутривенную пульс-терапию кортикостероидами (метилпреднизолон 125-1000 мг/сут в течение 3 дней) или пероральную пульс-терапию кортикостероидами (преднизолон 1-3 мг/кг/сутки в течение 3-5 дней, с последующим быстрым или медленным снижением дозы). Необходимость лечения бессимптомного острого клеточного отторжения легкой степени (1R) определяется риском прогрессирования патологических изменений. Большинство эпизодов бессимптомного острого клеточного отторжения легкой степени, развившихся в течение первого года после трансплантации сердца, могут самостоятельно регрессировать. Бессимптомное отторжение 1R степени с более выраженной диффузной инфильтрацией может потребовать коррекции поддерживающей иммуносупрессивной терапии и целевых уровней концентрации иммуносупрессантов в крови. Повторную биопсию после выявления острого клеточного отторжения следует проводить спустя 2-4 недели.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БЕССИМПТОМНОГО ОСТРОГО КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ

Класс I:

1. При выявлении во время проведения плановой биопсии гистологических признаков тяжелого острого клеточного отторжения (3R) лечение требуется, несмотря на отсутствие симптомов отторжения или дисфункции трансплантата.

Степень доказанности: C.

2. При тяжелом бессимптомном остром клеточном отторжении (3R) следует проводить внутривенную пульс-терапию кортикостероидами.

Степень доказанности: С.

3. При бессимптомном остром клеточном отторжении средней тяжести (2R) возможен выбор между внутривенной или пероральной пульс-терапией кортикостероидами.

Степень доказанности: С.

4. При тяжелом и умеренном бессимптомном остром клеточном отторжении (3R и 2R) необходима коррекция поддерживающей иммуносупрессивной терапии (увеличение дозы принимаемых иммуносупрессантов, добавление нового компонента или замена на другой лекарственный препарат).

Степень доказанности: С.

5. Медикаментозная терапия при лечении отторжения должна включать профилактическое назначение антимикробных лекарственных средств.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

1. Повторную эндомиокардиальную биопсию следует выполнять через 2-4 недели от начала лечения тяжелого или умеренного бессимптомного острого клеточного отторжения.

Степень доказанности: С.

2. Цитолитическая иммуносупрессивная терапия может быть назначена при отсутствии гистологического регресса острого клеточного отторжения.

Степень доказанности: С.

3. Бессимптомное острое клеточное отторжение легкой степени (1R) в большинстве случаев не требует лечения.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

Бессимптомное острое клеточное отторжение умеренной степени (1R) в сроки более года после ТС также может самостоятельно регрессировать без лечения, но в таком случае необходим тщательный мониторинг, включающий оценку клинической картины, эхокардиографию, повторные эндомиокардиальные биопсии.

Степень доказанности: С.

ВОЗВРАТНОЕ/РЕЗИСТЕНТНОЕ КЛЕТОЧНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Проведение повторной пульс-терапии метилпреднизолоном показано, если после первого трехдневного курса в суммарной дозе 3 г, по результатам контрольной биопсии на 5 сутки острое отторжение остается прежней степени или усиливается. Отторжение классифицируется как стероидорезистентное, если второй курс пульс-терапии кортикостероидами не дает положительного эффекта. Острое отторжение,

выявляемое по результатам двух или более последовательных эндомиокардиальных биопсий, несмотря на проводимое лечение, расценивается как возвратное, или персистирующее отторжение. В этом случае возможно дополнение средств терапии с учетом представленных ниже положений:

- Назначение дополнительного курса цитолитической терапии. Поликлональные анти- тимоцитарные антитела предпочтительнее ОКТ3 в связи с тем, что появление антител против ОКТ-3 может усиливать прогрессирование острого отторжения трансплантата.
- Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение фотофереза может сопровождаться снижением риска развития гемодинамических нарушений у больных с возвратным или резистентным отторжением трансплантата. Фотоферез назначается 2 раза в неделю с повторением курса через 1 -3 недели.
- В связи с появлением новых эффективных и безопасных методов медикаментозной терапии тотальная лимфоидная иррадиация в последние годы используется гораздо реже, чем ранее.
- Пульс-терапия метотрексатом в дозе 2.5-20 мг один раз в неделю может способствовать ремиссии отторжения у больных, резистентных к получаемой терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ВОЗВРАТНОГО ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОГО ОТТОРЖЕНИЯ .

Класс I:

1. При возвратном или стероидорезистентном остром клеточном отторжении рекомендуется проводить цитолитическую терапию антитимоцитарными антителами.

Степень доказанности: С.

2. При развитии у больного возвратного или стероидорезистентного криза клеточного отторжения схему поддерживающей иммуносупрессивной терапии следует пересмотреть.

Степень доказанности: С.

3. Независимо от наличия и выраженности клинических признаков недостаточности трансплантата сердца, больным с возвратным или резистентным к терапии клеточным отторжением показано проведение регулярных повторных эхокардиографических исследований с целью мониторингирования сократительной функции трансплантата.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

1. Дополнительные методы лечения при развитии возвратного или стероидорезистентного отторжения могут включать пульс-терапию метотрексатом, а также фотоферез или тотальное лимфоидное облучение.

Степень доказанности: В.

2. Рекомендуется проводить дополнительное гистологическое исследование на наличие гуморального компонента отторжения и определять наличие в крови реципиента анти-HLA антител.

Степень доказанности: С.

СВЕРХОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Сверхострое отторжение трансплантированного сердца развивается в течение первых минут и до нескольких часов после реперфузии трансплантата. Причиной этого вида отторжения является наличие у донора анти-ABO антител в случае несоответствия донорского органа по группе крови, а также антител против антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA 1-го класса, которые экспрессированы на поверхности эндотелиоцитов сосудов донорского органа.

Сверхострое отторжение инициируется связыванием большого количества антител, присутствующих в крови реципиента, с антигенами донора, что ведет к привлечению и фиксации комплемента на поверхности клеток сосудистой стенки донорского органа, в результате чего наступает гибель клеток, инфильтрация воспалительными клетками, активация тромбоцитов и развитие тромбоза. В результате в течение короткого времени развиваются диффузная ишемия и некроз трансплантата, имеющие фатальные последствия.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ СВЕРХОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Лечение, которое должно быть начато немедленно при сверхостром клеточном отторжении, включает поддержку насосной функции сердца внутривенными инотропными препаратами и вазопрессорами, внутривенную пульс-терапию кортикостероидами, курс сеансов плазмафереза, цитолитическую терапию антителами. Ингибиторы кальциневрина и антиметаболические препараты (микофенолаты, циклофосфамид) должны быть назначены как можно раньше. Может потребоваться временная механическая поддержка насосной функции сердца (бивентрикулярный обход с помощью искусственных желудочков), поскольку положительный эффект от проводимой иммуносупрессивной терапии может наступить не ранее, чем через несколько часов или дней. Если вышеперечисленные меры оказываются недостаточными, требуется срочное принятие решения об экстренной ретрансплантации сердца (при этом следует помнить о крайне высокой летальности при ретрансплантации сердца, выполняемой ранее чем через 1 год после первой трансплантации).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ СВЕРХОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ.

Класс I:

1. Лечение сверхострого отторжения должно быть начато незамедлительно с момента выявления, желательно, еще в операционной. Лечение может включать: 1) внутривенную пульс-терапию кортикостероидами, 2) плазмаферез, 3) внутривенное введение иммуноглобулина, 4) цитолитическую терапию, 5) внутривенное введение ингибиторов кальциневрина (циклоспорина, такролимуса и микофенолатов), внутривенное введение инотропных препаратов и вазопрессоров, 6) механическую поддержку кровообращения.

Степень доказанности: С.

2. Для подтверждения диагноза сверхострого отторжения должна быть выполнена интраоперационная биопсия миокарда.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

1. При неэффективности вышеуказанных методов лечения, показана экстренная ретрансплантация сердца. При этом следует учитывать, что летальность у больных со сверхострым отторжением трансплантата достаточно высока.

Степень доказанности: С.

ОСТРОЕ ГУМОРАЛЬНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Острое гуморальное (антителозависимое) отторжение трансплантата встречается реже, чем острое клеточное отторжение, примерно у 10% больных, сопровождаясь, как правило, признаками гемодинамической нестабильности (симптомами сердечной недостаточности). Острое гуморальное отторжение сердечного трансплантата в первую очередь обусловлено действием антител реципиента против антигенов сосудистого эндотелия донорского органа. Кроме этого, активированные Т-лимфоциты могут стимулировать В-лимфоциты, способствуя их активации, пролиферации и дифференциации в плазматциты, продуцирующие антитела.

Иммуногистохимически диагноз острого гуморального отторжения основывается на выявлении иммуноглобулинов (IgG, IgM или IgA), фрагментов системы комплемента (C3d, C4d, C1q), макрофагов (CD 68 - позитивных клеток), а также новых циркулирующих антител против донорских молекул главного комплекса гистосовместимости HLA.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ

Риск развития острого гуморального отторжения можно снизить при помощи мер профилактики. Сенсibilизация, или контакт с аллоантигенами больного, ожидающего трансплантацию сердца, должен быть сведен к минимуму. Следует избегать

неоправданных переливаний крови, а при необходимости их проведения следует использовать только очищенную эритроцитарную массу, не содержащую маркеров цитомегаловирусной инфекции. Обязательно проводить перекрестную лимфоцитотоксическую пробу.

Лечение острого гуморального отторжения предполагает удаление циркулирующих антител и подавление образования новых антител к антигенам системы HLA и другим антигенам реципиента.

Независимо от природы антител, индуцирующих повреждение трансплантата, тактика лечения острого гуморального отторжения подразумевает следующее:

- Подавление Т-клеточного звена (глюкокортикоиды, антилимфоцитарные антитела, микофенолаты, ингибиторы кальциневрина).
- Удаление циркулирующих анти-HLA антител (плазмаферез, плазмаферез с диафильтрацией и плазмаферез с иммуноадсорбцией).
- Связывание/опсонизация аутоантител (внутривенно иммуноглобулин).
- Подавление или лизис В-клеток (анти-CD20 моноклональные антитела - ритуксимаб).

Выбор средств лечения острого гуморального отторжения и продолжительности их применения зависит от степени выраженности клинических проявлений отторжения. У больных с острым гуморальным отторжением и клиническими признаками сердечной недостаточности отмечается наиболее неблагоприятный прогноз, им требуется проведение незамедлительного лечения.

Лечение острого гуморального отторжения, особенно при наличии гемодинамических нарушений, следует начинать с пульс-терапии кортикостероидами (метилпреднизолон внутривенно 1000 мг/сут в течение 3 дней) и цитолитической терапии поликлональными антителами (применение ОКТ3 нежелательно в связи с тем, что появление антител против ОКТ-3 может усиливать прогрессирование острого отторжения трансплантата). Плазмаферез, иммуноадсорбция и внутривенное введение препаратов иммуноглобулинов уменьшают повреждающее действие циркулирующих в крови антител. Как правило, проводится от 1 до 5 сеансов плазмафереза в неделю в течение 1-4 недель. Плазмаферез остается в настоящее время самым быстрым и эффективным методом удаления антидонорских антител. Иммуноадсорбция является более селективным методом, чем плазмаферез, при котором используются специальные адсорбирующие мембраны для удаления антител с помощью гидрофобных и электростатических реакций, или реакций антиген-антитело. По сравнению с плазмаферезом, иммуноадсорбция менее эффективно удаляет циркулирующие цитокины, но она связана с меньшим риском гемодинамических нарушений.

Для лечения острого гуморального отторжения трансплантата сердца также используется внутривенное введение препаратов иммуноглобулина, действие которого

сопровождается уменьшением образования новых антител и снижением активности циркулирующих антител.

Ритуксимаб является препаратом моноклональных анти-CD20 антител и в настоящее время также применяется для лечения острого гуморального отторжения. Ритуксимаб назначается в комбинации с внутривенным введением иммуноглобулина, кортикостероидов и плазмаферезом (табл, 3).

Табл. 3. Медикаментозная терапия острого гуморального отторжения трансплантата сердца.

Средство лечения	Режим назначения	Частота применения	Продолжительность назначения
Плазмаферез	Замещение 1-2 объемов циркулирующей плазмы	Ежедневно	3-5 дней
		Через день	1-2 недели
		3 раза в неделю	1-4 недели
		Один раз в неделю	1-4 недели
Внутривенный иммуноглобулин	100-1000 мг/кг	1-3 раза в неделю, как правило, после сеансов плазмафереза	1-4 недели
Ритуксимаб	375 мг/м ²	Один раз в неделю	1-4 недели

Введение поли- или моноклональных антилимфоцитарных антител, внутривенного иммуноглобулина или ритуксимаба не следует проводить перед сеансом плазмафереза или иммуноадсорбции, т.к. последние удаляют вышеперечисленные препараты из плазмы реципиента. Если острое гуморальное отторжение осложняется гемодинамическими нарушениями, может потребоваться поддержка внутривенными инотропными препаратами и вазопрессорами, временная механическая поддержка сократительной функции трансплантата сердца. С целью предотвращения развития тромбоза коронарных артерий трансплантата во время острого гуморального отторжения назначаются антикоагулянты.

Эффективность методов профилактики рецидивов острого гуморального отторжения путем коррекции поддерживающей иммуносупрессивной терапии изучена недостаточно. Тем не менее, целесообразным считается усиление поддерживающей иммуносупрессивной терапии у реципиентов сердца, перенесших эпизод острого гуморального отторжения (увеличение дозы принимаемых иммуносупрессантов, добавление дополнительного иммуносупрессанта или конверсия одного на другой).

Эффективность терапии острого гуморального отторжения трансплантата оценивается при помощи повторной биопсии миокарда, которая проводится через 2-4 недели после начала лечения, а также мониторинга содержания в крови донор-специфических антител.

БЕССИМПТОМНОЕ ГУМОРАЛЬНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Признаки гуморального отторжения могут быть обнаружены при гистологическом исследовании материала плановой эндомикардиальной биопсии при отсутствии каких-либо клинических симптомов. Бессимптомное гуморальное отторжение способствует прогрессированию васкулопатии трансплантата и является фактором риска смерти. При выявлении признаков бессимптомного гуморального отторжения у больных следует оценить эффективность поддерживающей иммуносупрессивной терапии и при необходимости скорректировать дозы лекарственных препаратов.

СМЕШАННОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Термин «смешанное отторжение» используется в случаях, когда при гистологическом исследовании эндомикардиального биоптата одновременно выявляются признаки клеточного и гуморального отторжения. При наличии признаков гемодинамических нарушений используется агрессивная тактика лечения, включающая внутривенное введение кортикостероидов и цитолитических средств. При легких формах смешанного отторжения без гемодинамических нарушений лечение такое же, как и при остром клеточном отторжении.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Класс IIa:

1. С целью уменьшения повреждающего действия антител на трансплантат сердца используются: 1) внутривенное введение кортикостероидов в высоких дозах; 2) цитолитическая иммуносупрессивная терапия.

Степень доказанности: C.

2. Для удаления циркулирующих анти-HLA антител или снижения их активности используются: 1) плазмаферез; 2) иммуноадсорбция; 3) внутривенное введение препаратов иммуноглобулина.

Степень доказанности: C.

3. Для поддержания адекватного сердечного выброса и артериального давления назначают: 1) инотропные и вазопрессорные лекарственные средства, 2) используют вспомогательное кровообращение

Степень доказанности: C.

4. При подозрении на гуморальное отторжение гистологическое исследование биоптатов миокарда должно дополнительно включать иммуногистохимические методы для выявления компонентов системы комплемента и специфических антител

Степень доказанности: С.

5. Необходимо провести исследование на наличие в крови реципиента анти-HLA антител, определить их количество и специфичность в отношении антигенов донора

Степень доказанности: С.

6. Повторную эндомиокардиальную биопсию с иммуногистохимическим исследованием следует проводить через 1 -4 недели после начала лечения гуморального отторжения.

Степень доказанности: С.

7. При необходимости следует провести коррекцию поддерживающей иммуносупрессивной терапии: увеличить дозу принимаемых лекарственных препаратов, добавить новый или заменить один препарат на другой.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

1. Антикоагулянтная терапия назначается с целью снижения риска развития тромбоза сосудов трансплантата сердца.

Степень доказанности: С.

2. При неэффективности терапии у больных с острым гуморальным отторжением решается вопрос об экстренной ретрансплантации.

Степень доказанности: С.

ПОЗДНЕЕ ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА.

Частота и периодичность плановых биопсий миокарда трансплантата сердца в разных центрах трансплантации могут отличаться. В связи с этим, частота выявления позднего острого отторжения может быть различной. В то же время, как показали результаты проведенных исследований, более частое проведение плановых биопсий миокарда и связанное с этим более частое выявление бессимптомного острого отторжения аллотрансплантата не сопровождаются увеличением выживаемости больных в течение первых 5 лет после трансплантации сердца. В некоторых исследованиях было показано, что бессимптомное позднее острое отторжение может купироваться самостоятельно без дополнительного лечения.

Факторы риска позднего острого отторжения включают молодой возраст, наличие в анамнезе эпизодов острого отторжения, сенсибилизацию к HLA-антигенам, женский пол, эпизоды отторжения, развившиеся спустя более месяцев после трансплантации сердца.

Недостаточные доза иммуносупрессантов и несоблюдение больными режима назначения лекарственных средств также способствуют развитию позднего острого отторжения.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕГО ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА.

Тактика лечения позднего острого отторжения практически не отличается от таковой при остром отторжении трансплантата сердца в ранние сроки после операции. В данном случае следует принимать во внимание следующие особенности:

- развитие позднего острого отторжения трансплантата сердца может протекать бессимптомно; при проведении биопсии миокарда могут быть ложноотрицательные результаты;
- эхокардиографическое исследование, дополненное методами тканевого доплеровского исследования и оценкой сократительной функции правого желудочка и диастолической функции миокарда левого желудочка, может способствовать улучшению диагностики острого отторжения трансплантата;
- васкулопатия трансплантата может приводить к развитию симптомов застойной или острой сердечной недостаточности или инфаркта миокарда, при этом, поскольку трансплантат сердца является денервированным органом, больные могут не ощущать дискомфорта или болезненности в области сердца, - характерных симптомов стенокардии;
- диагноз инфаркта миокарда у больных после трансплантации сердца подтверждается результатами электрокардиографии, выявлением в крови повышенных уровней маркеров повреждения миокарда (в первую очередь - тропонинов), выявлении зон гипокинеза миокарда по данным неинвазивных методов исследования, а также на основании результатов коронароангиографического исследования.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОЗДНЕГО ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА

Класс I:

1. При выявлении признаков острого отторжения сердечного трансплантата следует оценить адекватность назначений и соблюдение больным режима приема иммуносупрессивных лекарственных средств.

Степень доказанности: C.

Класс IIa:

1. У больных с высоким риском развития острого отторжения трансплантата сердца в отдаленные сроки после операции следует составить индивидуальный график проведения плановой биопсии миокарда.

Степень доказанности: С.

2. Обучение больных выявлению у себя клинических признаков отторжения трансплантата и разъяснение необходимости тщательного соблюдения режима назначений лекарственной терапии и образа жизни способствуют снижению риска нежелательных событий и улучшению отдаленного прогноза.

Степень доказанности: С.

3. Частое проведение повторных биопсий миокарда у больных с низким риском отторжения не способствует улучшению прогноза; следует учитывать риск осложнений при проведении биопсии миокарда.

Степень доказанности: С.

4. У больных с низким риском развития отторжения трансплантата применение неинвазивных функциональных методов диагностики в отдаленном периоде после трансплантации сердца может быть альтернативой частым повторным биопсиям миокарда.

Степень доказанности: С.

Васкулопатия сердечного трансплантата

ДИАГНОСТИКА ВАСКУЛОПАТИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Васкулопатия трансплантата сердца является одним из основных факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз. На фоне улучшения эффективности цитостатической медикаментозной терапии и снижения частоты отторжения сердечного трансплантата, отмечающихся в последние годы, вероятность развития васкулопатии трансплантата остается неизменной. Вследствие того, что сердечный трансплантат является денервированным органом, ишемия миокарда не сопровождается болезненными ощущениями, и больные самостоятельно обращаются за помощью лишь в тех случаях, когда ишемия миокарда приводит к сердечной недостаточности, и это бывает, как правило, уже при значительных изменениях в коронарных артериях пересаженного сердца. В связи с этим, раннее выявление изменений в сосудах трансплантата имеет важное значение. Неинвазивные методы диагностики обладают низкими чувствительностью и специфичностью и в связи с этим, имеют ограниченное применение. Тем не менее при наличии отрицательной динамики показателей диастолической функции ЛЖ, как одного из чувствительных критериев наличия ишемии миокарда, они могут использоваться для назначения внеплановой коронароангиографии.

Основным методом скринингового обследования для выявления изменений в коронарных артериях пересаженного сердца является ангиографическое исследование. Первое коронароангиографическое исследование, как правило, проводят в течение короткого времени после операции трансплантации сердца с целью выявления возможных патологических изменений в донорском сердце, что особенно важно, если возраст донора >35 лет. В дальнейшем, повторные коронароангиографические исследования проводятся с частотой 1-2 раза в год.

В связи с тем, что изменения в коронарных артериях при васкулопатии трансплантата характеризуются развитием диффузных, протяженных, концентрических стенозов, ангиографическая диагностика может быть затруднена в связи с отсутствием «референсных», неизмененных сегментов. Выявление «неровностей» внутреннего просвета коронарных артерий, использование компьютерных программ для количественного анализа изображений и сравнение с результатами предыдущих исследований позволяют улучшить чувствительность метода. При этом, пораженные сегменты с компенсаторной вазодилатацией (негативное ремоделирование артериальной стенки), как правило, не выявляются при коронароангиографическом исследовании.

Дополнительное внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий повышает чувствительность и специфичность рентгеноангиографического исследования как в выявлении исходных изменений в донорском сердце, так и для ранней диагностики васкулопатии трансплантата. Выявление увеличения толщины интимы коронарных артерий >0.5 мм в течение 1 -го года после трансплантации сердца свидетельствует о высоком риске смерти или развитии гемодинамически значимых сужений просвета артерий трансплантата в течение следующих 5 лет. Недостатками метода ВСУЗИ коронарных артерий являются высокая стоимость, возможность развития перипроцедурных осложнений и необходимость в дополнительной специальной подготовке персонала.

При отсутствии прогрессирования изменений в коронарных артериях трансплантата в течение 5 лет после операции, особенно у больных с почечной недостаточностью, повторные коронароангиографические исследования можно выполнять реже.

Учитывая высокую частоту развития рестенозов и вероятность развития новых очагов поражения у реципиентов сердца, особенно после проведения баллонной ангиопластики, повторное коронароангиографическое исследование следует проводить не позже, чем через месяцев после процедуры ангиопластики.

Дисфункция эндотелия является ранним проявлением васкулопатии сердечного трансплантата и может быть диагностирована при помощи измерения резерва коронарного кровотока и эндотелий-зависимой вазодилатации. Метод оценки резерва коронарного кровотока позволяет диагностировать ранние нарушения в микроциркуляторном русле, даже при отсутствии изменений в крупных эпикардальных артериях. Показано, что выявление сниженного резерва коронарного кровотока

является предиктором развития васкулопатии трансплантата и нарушения сократительной функции желудочков трансплантата в течение последующих 2-х лет.

Сопутствующие заболевания (например, почечная недостаточность) и ряд трудностей технического характера могут затруднить проведение инвазивного ангиографического исследования. Среди неинвазивных методов ранней диагностики васкулопатии трансплантата наиболее информативными радиоизотопные методы оценки перфузии миокарда, стресс эхокардиографическое исследование с добутамином и тканевое доплеровское исследование сократительной функции миокарда.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТАТА (ISHLT)

- **ISHLT CAV0** (васкулопатия сердечного трансплантата не значимая): ангиографических изменений не выявлено.

- **ISHLT CAV1** (легкая): стеноз ствола ЛКА <50%, основных ветвей <70%, или любой ветви < 70% (включая диффузное сужение) без дисфункции трансплантата.

- **ISHLT CAV2** (умеренная): стеноз ствола ЛКА >50%, основных ветвей >70%, или любой ветви второго порядка > 70% без дисфункции трансплантата.

- **ISHLT CAV3** (выраженная): стеноз ствола ЛКА >50%, двух и более основных ветвей > 70%, или любой ветви второго порядка >70% во всех трех основных бассейнах; или ISHLT CAV1, или ISHLT CAV2 в сочетании с дисфункцией трансплантата (определяемая как ФИЛЖ <45%, обычно в сочетании с нарушением локальной сократимости ЛЖ), или признаки значимой рестриктивной диастолической дисфункции.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ВАСКУЛОПАТИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ранняя профилактика является наиболее эффективным способом предупреждения развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, обусловленных васкулопатией трансплантата.

Профилактика васкулопатии трансплантата включает предупреждение повреждения эндотелия донорского сердца при его заборе и имплантации, профилактики острого отторжения и цитомегаловирусной инфекции, а также уменьшение воздействия «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Курение у больных после трансплантации сердца является фактором риска развития не только васкулопатии трансплантата, но и онкологических осложнений иммуносупрессивной терапии, и в связи с этим отказ от курения имеет важное значение у этих больных.

В общей популяции ожирение является фактором риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Данные о влиянии ожирения на

выживаемость больных после трансплантации сердца неоднозначны. С одной стороны, тяжелая застойная сердечная недостаточность, являющаяся основным показанием для трансплантации сердца, сопровождается кахексией и снижением веса тела; в крупных исследованиях было показано, что у больных сердечной недостаточностью корреляция между весом тела и выживаемостью прямая. С другой стороны, у больных после трансплантации сердца ожирение развивается на фоне приема кортикостероидов, в меньшей степени - вследствие гиподинамии и избыточного употребления легкоусвояемых углеводов с пищей. В этих случаях доказана связь ожирением с риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии, которые в свою очередь, могут негативно влиять на прогноз. Несмотря на отсутствие доказательств того, что снижение избыточного веса сопровождается снижением риска развития васкулопатии трансплантата, больным после пересадки сердца показаны физические тренировки и диета с низким содержанием животных жиров и легкоусвояемых углеводов.

Вирусные инфекции, особенно цитомегаловирусная инфекция, является фактором риска развития васкулопатии трансплантата. Несмотря на то, что специфические противовирусные средства (антицитомегаловирусный иммуноглобулин, ганцикловир и валганцикловир) обладают высокой эффективностью против цитомегаловируса, нет убедительных данных о том, что их применение снижает риск развития васкулопатии трансплантата.

Вероятность развития сахарного диабета у больных после трансплантации сердца достаточно высока и достигает 30% в течение 1-го года после операции. Факторами риска развития сахарного диабета являются нарушенная толерантность к глюкозе в предоперационном периоде, семейная предрасположенность, ожирение, а также прием ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов в качестве иммуносупрессивной терапии. По сравнению с циклоспорином, такролимус в большей степени повышает риск развития сахарного диабета. В исследованиях показано, что между уровнями гликозилированного гемоглобина в крови и выраженностью васкулопатии в коронарных артериях пересаженного сердца существует положительная корреляция. В связи с этим, строгий контроль уровней глюкозы в крови является важным фактором профилактики развития васкулопатии трансплантата.

Артериальная гипертензия повышает риск развития васкулопатии трансплантата. Назначение антагонистов кальция эффективно снижает вероятность развития васкулопатии трансплантата. Совместное назначение с антагонистами кальция ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента позволяет более эффективно контролировать уровни артериального давления и улучшать отдаленный прогноз после пересадки сердца.

СТАТИНЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца характеризуется диффузной пролиферативной васкулопатией, ограниченной артериями трансплантированного сердца, и связана с развитием инфаркта миокарда, сердечной

недостаточности, нарушением ритма и внезапной смерти. Помимо антипролиферативных и иммуносупрессивных препаратов, при лечении реципиентов сердца рутинно применяют статины, с целью профилактики и лечения васкулопатии трансплантата.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ И РИСК РАЗВИТИЯ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Частота развития васкулопатии трансплантата на фоне приема циклоспорина А или такролимуса существенно не отличается. В то же время, по сравнению с азатиоприном, использование микофенолата мофетила в комбинации с циклоспорином А и кортикостероидами замедляет прогрессирование увеличения толщины интимы коронарных артерий трансплантата сердца в течение первого года после операции. В связи с этим, микофенолата мофетил сейчас назначается гораздо чаще, чем азатиоприн. Наиболее перспективными с точки зрения профилактики развития и прогрессирования васкулопатии сердечного трансплантата являются ингибиторы сигнала пролиферации эверолимус и сиролимус, на фоне которых, при прямом сравнении с азатиоприном, отмечается значительное замедление прогрессирования увеличения толщины интимы коронарных артерий трансплантата при наблюдении в течение 12 и 24 месяцев. С другой стороны, побочные действия ингибиторов сигнала пролиферации и отсутствие доказанного положительного влияния на выживаемость ограничивают их применение.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТАТА

В настоящее время возможности медикаментозной терапии в лечении васкулопатии трансплантата ограничены. Результаты небольших пилотных исследований, показавших, что сиролимус эффективен в лечении васкулопатии трансплантата, не были подтверждены в контролируемых исследованиях.

При непротяженных, фокальных поражениях, эффективным методом лечения является ангиопластика коронарных артерий трансплантата, однако, даже при использовании стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием частота рестенозов и необходимость в повторных вмешательствах остаются довольно высокими. Сравнение использования стентов с лекарственным покрытием и стентов без лекарственного покрытия показало, что несмотря на меньшую частоту развития рестеноза после имплантации стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием, смертность в течение года после ангиопластики не отличается и составляет 32%.

Коронарное шунтирование может быть эффективным методом лечения васкулопатии трансплантата у некоторых больных, однако диффузный характер поражения артерий ограничивает возможности широкого использования хирургических методов реваскуляризации.

Наиболее эффективным способом лечения васкулопатии трансплантата при невозможности выполнения ангиопластики коронарных артерий, особенно у больных с признаками нарушения сократительной функции трансплантата сердца, является

ретрансплантация, несмотря на то, что выживаемость больных после ретрансплантации несколько хуже, чем после первичной трансплантации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

Класс I:

1. Первичная профилактика БКАПС у больных после пересадки сердца должна включать строгий контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение, ожирение), а также профилактику цитомегаловирусной инфекции.

Степень доказанности: C.

2. У больных после трансплантации сердца прием статинов снижает риск развития БКАПС и улучшает выживаемость без нежелательных событий, включая снижение риска развития злокачественных новообразований и улучшение общей выживаемости. Статины показаны всем больным после трансплантации сердца (взрослым и детям).

Степень доказанности: A.

3. Проведение коронароангиографического исследования один или два раза в год позволяет оценить состояние коронарных артерий пересаженного сердца и на ранних этапах выявить БКАПС. При отсутствии БКАПС спустя 3-5 лет после трансплантации сердца, особенно у больных с признаками почечной недостаточности, коронароангиография может выполняться реже.

Степень доказанности: C.

4. Повторное коронароангиографическое исследование показано больным, перенесшим трансплантацию сердца, через полгода после ангиопластики коронарных артерий в связи с более высоким риском развития рестенозов.

Степень доказанности: C.

5. Селективная коронарная ангиография у детей после трансплантации сердца также как и взрослых должна выполняться ежегодно или раз в два года.

Степень доказанности: C.

Класс IIa:

1. Для выявления возможного атеросклеротического поражения коронарных артерий донорского сердца, через 4- недель после трансплантации сердца должна выполняться ангиография коронарных артерий.

Степень доказанности: C.

2. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий спустя 4-6 недель после трансплантации сердца и через год после трансплантации сердца

позволяет оценить отдаленный прогноз, выявить наличие атеросклеротического поражения донорского сердца и диагностировать быстро прогрессирующую БКАПС.

Степень доказанности: В.

3. У больных после трансплантации сердца с БКАПС вместо микофенолата мофетила или азатиоприна следует назначить ингибиторы сигнала пролиферации.

Степень доказанности: В.

4. Ингибиторы сигнала пролиферации назначаются детям с БКАПС, однако их влияние на дальнейшее прогрессирование БКАПС не известно.

Степень доказанности: С.

5. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока при проведении коронароангиографического исследования может позволить выявить микрососудистое поражение коронарных артерий, которое является проявлением БКАПС.

Степень доказанности: С.

6. Неинвазивные методы выявления ишемии миокарда - проба с физической нагрузкой, стресс-эхокардиографическое исследование или изотопные неинвазивные методы оценки перфузии миокарда могут быть использованы для выявления БКАПС с целью определения показаний для проведения коронароангиографического исследования.

Степень доказанности: В.

7. Ангиопластика коронарных артерий с использованием стентов с антипролиферативным покрытием может выполняться как у детей, так и взрослых с БКАПС. Этот метод лечения позволяет добиться кратковременного улучшения состояния у больных с непотяженными стенозами коронарных артерий.

Степень доказанности: С.

8. Хирургическая реваскуляризация (коронарное шунтирование) у больных после трансплантации сердца является методом выбора для лечения БКАПС при наличии технической возможности выполнения реваскуляризации.

Степень доказанности: С.

9. Больным с выраженной (тяжелой) БКАПС при отсутствии противопоказаний может быть выполнена повторная трансплантация сердца.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

1. Оценка коронарного кальциевого индекса при помощи методов компьютерной томографии является неинвазивным методом диагностики БКАПС, однако по своей

диагностической значимости уступает неинвазивной ангиографии коронарных артерий при помощи ультразвуковой компьютерной томографии.

Степень доказанности: С.

2. Неинвазивная визуализация коронарных артерий при помощи методов компьютерной томографии может быть использована для диагностики БКАПС, однако применение этого метода диагностики на сегодняшний день ограничено необходимостью урезать сердечный ритм.

Степень доказанности: С.

Повторная трансплантация сердца (ретрансплантация)

Согласно данным различных регистров, частота повторных трансплантаций сердца составляет примерно 3%. Наиболее частые показания для ретрансплантации включают васкулопатию сердечного трансплантата, а также первичную дисфункцию и острое отторжение. Выживаемость больных после ретрансплантации ниже чем после первичной трансплантации сердца и составляет примерно 5 % в течение 1-го года и 38% в течение 5 лет. Более благоприятный прогноз после ретрансплантации сердца отмечается у больных, которым повторная трансплантация была выполнена в связи с васкулопатией первичного трансплантата, менее благоприятный - у больных с острым отторжением или первичной дисфункцией трансплантата.

Факторы риска смерти после ретрансплантации сердца включают:

- нарушения сократительной функции сердечного трансплантата, развившиеся в течение 6 месяцев после операции трансплантации;
- длительность периода времени, прошедшего после первичной трансплантации (выживаемость в течение года не превышает 50%, если после первичной трансплантации прошло не более 6 месяцев и 75%, если более 2 лет);
- острое отторжение первичного трансплантата;
- небольшое количество трансплантаций, выполняемых в транспланталогическом центре.

Тактика ведения больных после ретрансплантации сердца не имеет особенностей по сравнению с первичной трансплантацией сердца.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОВТОРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс IIa:

1. Вопрос о ретрансплантации рассматривается у взрослых реципиентов с признаками выраженной БКАПС и невозможностью выполнения реваскуляризации миокарда, недостаточной эффективностью медикаментозной терапии, на фоне

которой отмечаются клинические признаки сердечной недостаточности или ишемии миокарда.

Степень доказанности: С.

2. Ретрансплантация у больных с клиническими проявлениями сердечной недостаточности в отсутствие признаков острого отторжения трансплантата.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

1. Больные с выраженными изменениями в коронарных артериях трансплантата при отсутствии либо с небольшими/умеренными признаками сердечной недостаточности.

Степень доказанности: С.

Класс III:

1. Пациенты с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне острого отторжения трансплантата в течение первых месяцев после первой трансплантации сердца.

Степень доказанности: С.

Профилактика инфекционного эндокардита после трансплантации сердца

Инфекционный эндокардит развивается редко у больных после трансплантации сердца, однако сопровождается высокой смертностью (до 80%). Наибольший риск развития инфекционного эндокардита отмечается у больных с дефектами клапанов. Основными возбудителями инфекционного эндокардита являются *Staphylococcus aureus* и *Aspergillus fumigatus*. *Staphylococcus aureus* может быть занесен с катетерами для гемодиализа, а также при воспалении кожи и подкожной клетчатки или при контаминации донорского органа. Эндокардит, вызванный *Aspergillus fumigatus*, нередко развивается на фоне цитомегаловирусной инфекции и может протекать на фоне диссеминированного аспергиллеза, и сопровождаться аспергиллезным эндофтальмитом.

Чаще всего при эндокардите поражаются митральный и трикуспидальный клапаны.

Несмотря на отсутствие клинических доказательств, с целью профилактики инфекционного эндокардита, при всех стоматологических вмешательствах показана антибиотикопрофилактика.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс IIa:

1. Специфических рекомендаций по профилактике инфекционного эндокардита у больных после трансплантации сердца нет. С учетом высокого риска развития у таких больных приобретенной клапанной недостаточности и крайне неблагоприятного прогноза в случае развития инфекционного эндокардита, все стоматологические манипуляции у больных с вальвулопатиями должны проводиться на фоне профилактического назначения антибиотиков.

Степень доказанности: С.

Мониторирование безопасности иммуносупрессивной терапии

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Класс I:

1. У больных после трансплантации сердца 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 4.

Табл. 4. Побочные действия иммуносупрессивных лекарственных средств.

Лекарственные средства	Побочные действия
Ингибиторы кальциневрина: циклоsporин А и такролимус	Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, отеки
	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
	Кровь: анемия, лейкопения, тромботическая ангиопатия, эозинофилия
	Кожа: фибрознососудистые полипы, алопеция, гирсутизм, гиперплазия языка

	Желудочно-кишечный тракт: тошнота, диаррея, стеатогепатит, холестатическая желтуха, малакоплакия толстой кишки, эозинофильный гатроэнтероколит, villous atrophy, различные виды непереносимости продуктов питания, синдром портальной вены
	Эндокринная система и метаболические нарушения: гипофосфатемия, гипомагниемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гиперлипидемия
	Почки: почечная недостаточность/нефропатия
	Инфекции
Кортикостероиды	Желудочно-кишечный тракт: пептические язвы, эзофагит, панкреатит
	Мышцы и скелет: остеопороз, переломы на фоне остеопороза, снижение мышечной массы, стероидная миопатия
	Центральная нервная система: психоэмоциональная лабильность
	Кожа: гематомы, нарушение заживления ран
	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
	Органы зрения: глаукома, катаракта

ЗНАЧИМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ферментная система цитохрома CYP3A и гастроинтестинального гликопротеина Р играют ключевую роль в метаболизме многих иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, такролимус, сиролимус и эверолимус. Таким образом, лекарственные средства изменяющие активность цитохрома или Р-гликопротеина могут приводить к повышению или снижению концентрации иммуносупрессантов в крови.

Наиболее серьезным побочным эффектом статинов у реципиентов трансплантата сердца является миозит, который может перейти в рабдомиолиз и привести к такому осложнению как почечная недостаточность. Риск этого побочного эффекта выше у липофильных, чем у гидрофильных статинов за счет большей пенетрации в мышцы.

Опасное для жизни неблагоприятное событие - рабдомиолиз - может развиваться при одновременном приеме циклоспорина и ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-

коэнзим- А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ловастатина или симвастатина, так как при таком сочетании повышается концентрация статинов в крови. Этот эффект может быть усилен при одновременном приеме клопидогреля или гемфиброзила, так как препараты всех этих трех групп метаболизируются с помощью ферментов цитохрома Р450. Добавление клопидогреля к переносимой комбинации циклоспорина и статинов может привести к повышению концентрации статинов в плазме из-за конкурентного связывания свободных рецепторов- мишеней. Подобный эффект не развивается при комбинации циклоспорина, клопидогреля и правастатина, так как последний препарат метаболизируется иным путем, без участия цитохрома Р450. В отличие от статинов, фибраты сами по себе ассоциируются с высоким риском рабдомиолиза на фоне иммуносупрессии циклоспорином, частота которого значительно возрастает при добавлении к фибратам статинов или других препаратов с возможным опасным лекарственным взаимодействием (табл, 5).

Табл. 5. Лекарственные средства, оказывающие влияние на систему цитохрома Р450

Действие	Лекарственные средства
Подавление активности Р450	аторвастатин, симвастатин, ловастатин, амиодарон, верапамил, дилтиазем, ке- токоназол, флюконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, трициклические антидепрессанты, циклоспорин, такролимус, мибефрадил, кортикостероиды, грейпфрутовый сок
Повышение активности Р450	рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, дексаметазон, циклофосфамид, карбама- зепин, омепразол

Минимизация иммуносупрессивной терапии

СТРАТЕГИИ МИНИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Минимизация кортикостероидов и их отмена рассматривается как благоприятный фактор для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов за счет исключения побочных эффектов длительной терапии кортикостероидами.

Прием кортикостероидов может сопровождаться:

- нарушениями углеводного обмена (развития толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2-го типа)
- дислипидемией

- артериальная гипертония
- остеопороз
- повышение риска развития инфекционных заболеваний.

В связи с тем, что на фоне приема кортикостероидов может отмечаться ряд нежелательных побочных действий, уменьшение дозы принимаемых препаратов было бы желательным, если это снижение не приведет к отторжению трансплантата (если безопасно).

Уменьшение дозы кортикостероидов в первую очередь возможно у больных с низким риском развития отторжения трансплантата.

Больные с низким риском развития отторжения трансплантата:

- отсутствие циркулирующих антилейкоцитарных антигенов человека (HLA)
- нерожавшие женщины
- отсутствие эпизодов отторжения в анамнезе
- лица старшего возраста

Лицам с низким риском развития отторжения трансплантата возможно более раннее снижение дозировки и отмена кортикостероидных препаратов.

У больных после трансплантации сердца (ТС) большее количество несовпадений по HLA антигенам является важным фактором риска нежелательных событий в случае снижения дозы кортикостероидов. Таким образом, при выборе индивидуальной тактики лечения кортикостероидами, необходимо учитывать степень иммунологического несоответствия между донорским органом и реципиентом.

По данным ранняя отмена преднизолона в течение первого месяца после трансплантации сердца была успешна у 49-70% больных. В связи с тем, что чаще всего острое отторжение трансплантата развивается в течение первых месяцев после трансплантации сердца, отмена кортикостероидов по прошествии месяцев может быть успешно проведена у 80% больных, даже при отсутствии предшествующей индукционной терапии. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), более 40% больных могли успешно обходиться без кортикостероидов на протяжении 5-летнего периода. Обычно, при отмене кортикостероидов руководствуются стандартизированным протоколом и под контролем результатов серийной биопсии миокарда.

Результаты рандомизированных сравнительных исследований свидетельствуют, что у лиц с низким риском отторжения трансплантата отмена кортикостероидов не повышает риск отторжения трансплантата, но сопровождается снижением смертности в раннем периоде.

УМЕНЬШЕНИЕ ДОЗЫ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус,- являются базовым компонентом иммуносупрессивной терапии после ТС.

Одним из нежелательных действий ингибиторов кальциневрина является развитие почечной недостаточности. Вероятность развития хронической почечной недостаточности у больных после трансплантации сердца превышает 10% в течение 5 лет и в основном развитие почечной недостаточности связывают именно с длительным приемом этой группы лекарственных средств [рекомендации ISHLT]. В раннем периода после трансплантации сердца, когда риск отторжения наибольший, ингибиторы кальциневрина назначаются в высоких дозах, которые впоследствии снижаются. В ряде клинических исследований изучалась возможность снижения дозы или прекращения приема ингибиторов кальциневрина.

Назначение микофенолата мофетила, но не азатиоприна, позволило успешно добиться снижения дозы ингибиторов кальциневрина и сопровождалось более низким риском развития отторжения трансплантата, почечной недостаточности и возможностью полной отмены кортикостероидов.

В проспективном многоцентровом исследовании замена азатиоприна на микофенолата мофетил до начала снижения дозы циклоспорина сопровождалось существенным снижением уровней сывороточного креатинина, в то время как в контрольной группе (лица, продолжающие принимать азатиоприн) отмечалось некоторое повышение уровней креатинина в крови.

Снижение дозы циклоспорина также сопровождалось достоверным снижением уровней артериального давления. Похожие результаты были также получены в ряде небольших исследований.

В то же время, позднее снижение дозы циклоспорина без дополнительной терапии не сопровождалось улучшением почечной функции. Замена сиролимусом азатиоприна также обладала ограниченными преимуществами в плане минимизации дозы ингибиторов кальциневрина в связи с тем, что лекарственные средства из группы ингибиторов сигнала пролиферации, к которым относится сиролимус, могут усиливать нефротоксичность ингибиторов кальциневрина. На сегодняшний день отношение к использованию ингибиторов сигнала пролиферации с целью уменьшения дозы ингибиторов кальциневрина для снижения нефротоксичности последних является противоречивым (нецелесообразным, нет однозначного мнения).

ОТМЕНА ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

В отдаленном периоде после трансплантации сердца замена ингибиторов кальциневрина или микофенолата мофетила на сиролимус и целенаправленное снижение дозы ингибиторов кальциневрина способствует улучшению почечной функции и снижению риска васкулопатии, не сопровождаясь повышением риска развития отторжения трансплантата.

Таким образом, в то время как назначение сиролимуса без ингибиторов кальциневрина на ранних сроках после оперативного вмешательства, является нежелательным, в связи с тем, что в этот период риск отторжения трансплантата является наивысшим и иммуносупрессивная терапия при помощи ингибиторов кальциневрина имеет важное значение, в отдаленном периоде после трансплантации

сердца у стабильных больных (у больных с низким риском) ингибиторы кальциневрина могут быть заменены на сиролимус и замена ингибиторов кальциневрина может сопровождаться улучшением почечной функции.

НАЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА В МОНОТЕРАПИИ

Очень небольшое количество исследований было посвящено эффективности и безопасности назначения ингибиторов кальциневрина больным после пересадки сердца в монотерапии. В одном небольшом исследовании была показана возможность первоначального назначения такролимуса в комбинации с преднизолоном, в последующем у 5% больных было прекращено назначение преднизолона, которое сопровождалось приемлемым уровнем отторжения трансплантата и отдаленной выживаемости. В последующем рандомизированном исследовании без индукционной терапии и с ранней отменой кортикостероидов были выявлены сравнимые уровни отторжения трансплантата в группах больных, получавших тройную комбинацию и ингибитор кальциневрина в монотерапии в течение 1-го года после трансплантации сердца. Однако, необходимы дополнительные исследования для оценки влияния такого подхода на риск смерти, отторжения трансплантата, почечной недостаточности, васкулопатии трансплантата и новообразований.

МОНИТОРИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КАЛЬЦИНЕВРИНА

Чаще всего для мониторингования уровней ингибиторов кальциневрина в крови используются фазы плато насыщения препарата в крови или уровни препарата перед следующей дозой. Однако, имеются свидетельства того, что концентрация циклоспорина в крови, определенная через 2 часа после приема препарата, может быть более точным показателем иммуносупрессивной эффективности по сравнению с уровнями фазы плато нахождения препарата в крови и позволяет использовать препарат в более низких дозах, что способствует меньшему риску развития побочных действий и сохранению функции почек.

Экспозиция микофенолата мофетила может быть оценена путем определения уровней микофеноловой кислоты в фазу плато распределения препарата в крови. Однако, четкой связи между уровнями микофеноловой кислоты в крови и риском отторжения трансплантированного сердца на сегодняшний день не выявлено.

Уровни активных антител, определенные у больного до трансплантации сердца, коррелируют с риском нежелательных событий после трансплантации сердца. Двукратное определение уровней анти-HLA антител при помощи метода проточной цитометрии (цитофлуориметрии) до и после трансплантации сердца более эффективно свидетельствует (лучше предсказывает) о риске отторжения трансплантата по сравнению с методами лабораторной оценки комплемент-зависимой цитотоксичности. Уровни анти-HLA антител являются маркером, который может быть использован при мониторинговании безопасности снижения доз иммуносупрессивной терапии. Регулярное определение дважды.

Выявление в посттрансплантационном периоде специфичных донорских антител в крови также является маркером развития васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МИНИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Класс 1

1. Отмена кортикостероидов может быть успешно достигнута в течение 3 -6 месяцев после трансплантации сердца 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 B

2. Использование ингибиторов кальциневрина в комбинации с микофенолата мофетиллом, в отличие от комбинации с азатиоприном, позволяет использовать более низкие дозы ингибиторов кальциневрина. Данная комбинация безопасна, на фоне ее применения отмечается низкий риск развития отторжения сердца, меньше стардает почечная функция.

Степень доказанности B

Класс IIa

1. С целью снижения риска развития нежелательного нефротоксического действия и васкулопатии коронарных артерий пересаженного сердца спустя 6 месяцев после операции трансплантации сердца могут быть заменены на ингибиторы пролиферативного сигнала.

Степень доказанности C

Класс IIb

1. У отдельных больных с низким риском развития отторжения трансплантата возможна ранняя отмена кортикостероидов и назначение ингибиторов кальциневрина в монотерапии.

Степень доказанности B

Класс III

1. Лекарственные средства, относящиеся к группе ингибиторов пролиферативного сигнала, могут потенцировать нефротоксическое действие ингибиторов кальциневрина, в связи с чем замена микофенолата мофетила на ингибиторы пролиферативного

ответа с целью уменьшения дозы ингибиторов кальциневрина для профилактики нефротоксического действия последних не показана.

Степень доказанности С

2. Замена микофенолата мофетила ингибиторами пролиферативного сигнала ранее, чем спустя 3 месяца после пересадки сердца, не рекомендована вследствие более высокого риска развития отторжения трансплантата и замедления заживления операционной раны.

Степень доказанности В

Новообразования

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Опухолевые новообразования весьма часто развиваются у больных после трансплантации солидных органов. У больных после трансплантации сердца самыми частыми опухолями являются новообразования кожи, лимфомы, а также раки простаты, легких и груди. Согласно данным регистра ISHLT, факторами риска развития новообразований в течение 5 лет после трансплантации сердца являются длительность периода времени, прошедшего после трансплантации сердца, мужской пол и возраст реципиента (> 60 лет).

Основным этиологическим фактором развития новообразований после трансплантации солидных органов является длительная иммуносупрессия. Показано, что по сравнению с азатиоприном, назначение микофенолата мофетила сопровождается более низким риском развития новообразований.

Неходжкинская лимфома, также называемая посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием, редко встречается у лиц без нарушений иммунной системы, но является одним из неблагоприятных осложнений длительной иммуносупрессивной терапии у больных после трансплантации сердца. В большинстве случаев посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания являются В-клеточными опухолями и связаны с вирусом Эпштейн-Барра.

СКРИНИНГОВЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Регулярное исследование крови на содержание вируса Эпштейн-Барр (методом полимеразной цепной реакции, ПЦР) позволяет выявить больных с высоким риском развития лимфопролиферативных новообразований. Одним из наиболее эффективных средств профилактики новообразований является индивидуализация и минимизация иммуносупрессивной терапии.

В связи с тем, что раки кожи при их раннем выявлении хорошо поддаются лечению, они редко являются причиной смерти. Больные должны быть предупреждены о вреде инсоляции и обучены способам применения солнцезащитных средств, а также знать признаки рака кожи и методы самодиагностики.

Скрининговые методы обследования для выявления новообразований, как то: маммография, цитологический мазок по Папаниколау (Пап-тест), колоноскопия, определение уровней простата-специфического антигена (ПСА), пальпация лимфатических узлов, рентгенография грудной клетки и дерматологические обследования должны проводиться регулярно.

Лечение новообразований, в особенности лимфом, у больных после трансплантации сердца имеет ряд особенностей и должно осуществляться под контролем трансплантационного центра. Тактика лечения таких больных включает минимизацию иммуносупрессивной терапии. Несмотря на отсутствие доказательств эффективности, больным часто назначаются противовирусные средства.

Ритуксимаб является эффективным средством для лечения неходжкинских лимфом, однако данных о том, как он влияет на выживаемость больных, в настоящее время нет.

Результаты исследований, опубликованных в последние годы свидетельствуют о том, что назначение статинов, помимо снижения риска развития васкулопатии трансплантата, может сопровождаться снижением риска развития злокачественных новообразований.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НОВООБРАЗОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. Рекомендации по раннему выявлению (скринингу) новообразований молочных желез, толстой кишки и простаты у больных после трансплантации сердца не отличаются от таковых в общей популяции.

Степень доказанности: C.

2. У больных после трансплантации сердца отмечается высокий риск развития кожных новообразований, в связи с чем им показано проведение профилактических мероприятий, включая участие в образовательных программах и ежегодный осмотр дерматолога.

Степень доказанности: C.

3. Больные после трансплантации сердца должны пройти первичное обследование и в дальнейшем наблюдаться у специалиста с целью раннего выявления и профилактики посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний.

Степень доказанности: C.

4. У больных после трансплантации сердца с солидными новообразованиями (солидным раком), не связанными с лимфоидной системой, необходимости в

уменьшении дозы иммуносупрессивных лекарственных средств нет. Такие больные должны получать адекватную иммуносупрессивную терапию в полном объеме за исключением случаев, когда имеется необходимость коррекции дозы или отмены отдельных лекарственных средств, обусловленных сопутствующими заболеваниями, например, при развитии лейкопении следует отменить или уменьшить дозы лекарственных средств, подавляющих кроветворную функцию красного костного мозга.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

1. В отдаленном периоде после трансплантации сердца целесообразно по возможности уменьшить дозы иммуносупрессивных лекарственных средств.

Степень доказанности: С.

Функция почек. Профилактика и лечение нефропатии.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Нарушение выделительной функции почек часто выявляется у больных после трансплантации сердца и оказывает влияние на прогноз. Выделительная функция почек характеризуется величиной показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемого с учетом содержания креатинина в крови, веса, возраста и пола больного. Снижение выделительной функции почек характеризуется значениями показателя СКФ ниже 30 мл/мин/1.72 м² и спустя 5 лет после трансплантации сердца выявляется примерно у 10% больных, сопровождаясь четырехкратным повышением риска смерти.

Ухудшение выделительной функции почек, характеризующееся снижением величины показателя СКФ на 30-50% развивается, как правило, спустя первые 6 месяцев после трансплантации сердца. Затем значение показателя СКФ стабилизируется или снижается более медленно.

Факторы риска развития почечной недостаточности после трансплантации сердца включают:

- «Традиционные» факторы риска нефропатии:
 - артериальная гипертензия
 - атеросклероз коронарных и/или периферических артерий
 - сахарный диабет
 - старший возраст
- Женский пол
- Назначение высоких доз ингибиторов кальциневрина
- Сниженная функция почек у реципиента до операции трансплантации сердца

Почечная недостаточность у больных после трансплантации сердца приводит к таким же последствиям, что и в общей популяции: развитию прогрессированию атеросклероза коронарных и периферических артерий, артериальной гипертонии, анемии и остеопорозу.

Наиболее эффективным методом лечения тяжелой почечной недостаточности у больных после пересадки сердца является трансплантация почки, после которой отдаленный прогноз существенно лучше, чем на фоне гемодиализа.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. Оценка скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле, общий анализ мочи и оценка соотношения [альбумин в моче]/[креатинин сыворотки крови] должны выполняться всем больным после трансплантации сердца не реже 1 раза в год. Оценка клиренса креатинина sCr для расчета СКФ должна выполняться чаще у больных с СКФ < 60 мл/мин/1.73 м² или при быстром снижении показателя СКФ (>4 мл/мин/1.73 м² в год).

Степень доказанности: C.

2. Реципиентам после трансплантации сердца со значениями показателя СКФ <30 мл/мин/1.73 м² или протеинурией >500 мг/сут, или с быстрым снижением значения показателя СКФ >4 мл/мин/1.73 м² в год показано обследование и лечение под наблюдением нефролога с целью коррекции метаболических нарушений и других осложнений почечной недостаточности. При выраженной почечной недостаточности рассмотреть вопрос о трансплантации почки.

Степень доказанности: C.

3. У всех реципиентов донорского сердца с признаками почечной недостаточности следует снизить дозы ингибиторов кальциневрина до минимального уровня, необходимого для поддержания адекватной иммуносупрессии. У больных, принимающих азатиоприн, это может быть достигнуто путем замены азатиоприна на микофенолата мофетил.

Степень доказанности: C.

4. Если на фоне снижения дозировки или отмены ингибиторов кальциневрина явления почечной недостаточности не уменьшаются, назначение этих лекарственных средств следует возобновить или продолжить в связи с более высокой эффективностью в профилактике отторжения трансплантата.

Степень доказанности: C.

5. У больных после трансплантации сердца применимы клинические рекомендации по профилактике и лечению ХПН, которые включают контроль гликемии,

нормализация артериального давления, использование ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. У больных сахарным диабетом тактика лечения должна соответствовать имеющимся рекомендациям по профилактике и лечению сахарного диабета. Целевые уровни артериального давления должны соответствовать принятым клиническим рекомендациям.

Степень доказанности: С.

6. Общий анализ крови и оценка содержания гемоглобина у больных ХПН после трансплантации сердца должны выполняться не реже 1 раза в год. У больных анемией (уровни гемоглобина в крови $Hg < 13.5$ г/дл у мужчин и $Hg < 12$ г/дл у женщин) следует оценить содержанием железа в крови и назначить лекарственные средства, стимулирующие гемопоэз для поддержания целевых уровней гемоглобина в крови в пределах 11 -13 г/дл.

Степень доказанности: С.

7. У больных после трансплантации сердца при развитии тяжелой почечной недостаточности следует рассмотреть вопрос о трансплантации почки, предпочтительно от живого донора.

Степень доказанности: С.

8. У больных с признаками почечной недостаточности предпочтительными гипотензивными средствами являются ингибиторы АПФ или БРА; при их непереносимости или противопоказаниях целесообразно использовать антагонисты кальция.

Степень доказанности: С.

Артериальная гипертензия после трансплантации сердца

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА АГ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) спустя 5 лет после трансплантации сердца может достигать 95%. Развитие АГ после трансплантации сердца в первую очередь связано с приемом ингибиторов кальциневрина, при этом, прием циклоспорина А в большей степени связан с развитием АГ, чем такролимус. Длительный прием кортикостероидов также сопровождается повышением уровней артериального давления (АД). Помимо иммуносупрессивной терапии, причинами развития АГ после трансплантации сердца являются нарушение барорефлексов (повышение активности) и прогрессирование ригидности аорты и периферических артерий.

У больных после трансплантации сердца чаще отмечается так называемая «скрытая артериальная гипертензия» (синоним - «изолированная амбулаторная гипертензия»), характеризующаяся тем, что при измерении на приеме у врача уровни

АД ниже, чем при измерении в домашних условиях или при суточном мониторинге АД.

Чаще всего при суточном мониторинге АД у больных после трансплантации сердца выявляют повышение систолического АД в ночное время и постоянное повышение уровней диастолического АД.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. Адекватная гипотензивная терапия у больных после трансплантации сердца эффективно снижает риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, включая смерть, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, нарушения ритма.

Степень доказанности: С.

2. Целевые уровни для медикаментозной терапии: 140/90 мм рт.ст.

Степень доказанности: С.

3. Модификация факторов образа жизни обязательна (нормализация веса, снижение потребления NaCl, адекватная физическая активность).

Степень доказанности: С.

4. Выбор лекарственных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или при их непереносимости - блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) и антагонисты кальция.

Степень доказанности: С.

5. Комбинированная гипотензивная терапия позволяет использовать низкие дозы гипотензивных средств и более эффективна, чем монотерапия.

Степень доказанности: С.

6. Лечение сахарного диабета и контроль уровней липидов у всех больных АГ.

Степень доказанности: С.

7. У больных после трансплантации сердца уменьшение дозы или отмена кортикостероидов может сопровождаться снижением/нормализацией уровней АД.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

1. Регулярное измерение АД, суточный мониторинг позволяет выявить гипертензию у больных после трансплантации сердца.

Степень доказанности: С.

2. При непереносимости или недостаточной эффективности антагонистов кальция назначаются диуретики: тиазидовые у больных с сохранной функцией почек, петлевые - при снижении скорости клубочковой фильтрации.

Степень доказанности: С.

Неврологические нарушения после трансплантации сердца

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

У больных, перенесших трансплантацию сердца, нередко могут развиваться неврологические осложнения, которые оказывают неблагоприятное влияние на прогноз больного и существенно ухудшают качество жизни. Как правило неврологические осложнения не являются основной причиной смерти больных, перенесших трансплантацию сердца. Самые частые неврологические осложнения самой операции по пересадке сердца включают:

- ишемический мозговой инсульт
- геморрагический мозговой инсульт
- преходящие судорожные припадки
- развитие энцефалопатии
- инфекции центральной нервной системы
- периферические нейропатии

Самыми частыми побочными действиями ингибиторов кальциневрина со стороны нервной системы являются:

- головные боли
- тремор
- нарушения сна

Побочные действия ингибиторов кальциневрина зависят от дозы, и уменьшаются при снижении дозы лекарственного средства.

На фоне общей тенденции неврологических осложнений трансплантации сердца к снижению, вероятность их развития в раннем периоперационном периоде остается неизменной. Частота очаговых нарушений мозгового кровообращения у больных, перенесших трансплантацию сердца, составляет примерно 9%, в то время как риск этих осложнений при проведении других хирургических вмешательств составляет по данным разных авторов 1-5%. Повышенный периоперационный риск развития неврологических осложнений при пересадке сердца может быть обусловлен использованием средств механической поддержки кровообращения. Имеются данные о безопасности назначения аспирина после операции трансплантации сердца, однако влияние такого назначения на риск развития ишемического мозгового инсульта неизвестно.

Эпилептические припадки могут развиваться у 15% пациентов, они развиваются, как правило, в периоперационном периоде вследствие локального ишемического

повреждения головного мозга во время операции (аноксической энцефалопатии), токсического побочного действия ингибиторов кальциневрина или метаболических нарушений. Эпилептические припадки, развивающиеся в течение первого месяца после оперативного вмешательства, как правило, являются следствием токсического воздействия на ЦНС или оппортунистической инфекции ЦНС. Гипомагниемия, гипонатриемия и артериальная гипотония могут повышать риск развития эпилептических припадков, в то время как отмена ингибиторов кальциневрина или уменьшение их дозы может снижать риск их развития. Длительное назначение противосудорожной терапии используется редко. В случае показаний к противосудорожной терапии, следует учитывать, что определенные противосудорожные лекарственные средства, такие как карбамазепин, фосфенитоин, фенитоин и фенobarбитал могут повышать метаболизм ингибиторов кальциневрина, скорее всего, вследствие индукции ферментов, относящихся к системе печеночного цитохрома р-450 (CYP-450). В случае назначения вышеперечисленных лекарственных средств, необходимо проводить мониторинг содержания ингибиторов кальциневрина в крови и коррекцию их дозы.

Энцефалопатии, развивающиеся в ранний постоперационный период, как правило, имеют множественные причины, в то время как энцефалопатии, развивающиеся в позднем периоде, являются следствием какого-то определенного неврологического нарушения. Циклоспорин и, возможно, такролимус, могут вызывать так называемый, обратимый лейкоэнцефалопатический синдром с поражением задних отделов мозга (PRES-синдром). Этот синдром проявляется головными болями, нарушениями зрения и обмороками и характеризуется появлением очаговых повреждений в кортикальном и субкортикальном слое головного мозга, выявляемых при помощи методов магнито-резонансной томографии. Уменьшение дозы или отмена ингибиторов кальциневрина (или замена на другое лекарственное средство) в большинстве случаев сопровождается купированием этого синдрома, однако, следует иметь в виду, что недостаточной и неадекватной иммуносупрессии следует избегать.

Частоту развития интракраниальных инфекций удалось снизить на фоне снижения доз иммуносупрессивных лекарственных средств (уменьшения иммуносупрессивной терапии). Инфекционные агенты, вызывающие эти инфекции, различаются в зависимости от периода времени, прошедшего после трансплантации сердца.

Заболевания периферической нервной системы могут развиваться как в раннем, так и в позднем периоде после трансплантации сердца. Брахияльная плексопатия вследствие особенности положения больного во время операционного вмешательства или повреждение малоберцового нерва (peroneal nerve injury), вызванное установкой внутриаортального баллона, являются интраоперационными осложнениями. Сенсорная полинейропатия может развиваться у больных после трансплантации сердца на фоне сахарного диабета, почечной недостаточности или амилоидоза. Габапентин и трициклические антидепрессанты в данном случае назначаются достаточно часто, однако их влияние на отдаленный прогноз изучено недостаточно.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. Лечение эпилептоидных припадков/обмороков у больных после трансплантации сердца включает уменьшение дозы или отмену ингибиторов кальциневрина (при сохранении адекватной иммуносупрессии) и коррекцию гипомagneзиемии (если таковая выявлена)

Степень доказанности: С.

2. Развитие энцефалопатии в отдаленном периоде после трансплантации сердца предполагает консультацию невролога и проведение методов интракраниальной визуализации (КТ, МРТ) для выявления возможных причин.

Степень доказанности: С.

3. При развитии обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома с поражением задних отделов мозга (PRES-синдрома) показано уменьшение дозы ингибиторов кальциневрина или их замена на другие лекарственные средства.

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

1. При сохранении эпизодов эпилептических припадков/обмороков на фоне уменьшения доз ингибиторов кальциневрина, ингибиторы кальциневрина могут быть отменены и заменены на ингибиторы сигнала пролиферации (сиролимус, эверолимус).

Степень доказанности: С.

Сахарный диабет после трансплантации сердца

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Сахарный диабет (СД) достаточно распространен у больных, перенесших трансплантацию сердца (32% через 5 лет после трансплантации), и приводит к развитию и прогрессированию болезни коронарных артерий пересаженного сердца, повышает риск инфекционных осложнений и дисфункции сердечного трансплантата.

Факторами риска развития СД после трансплантации сердца являются:

1. «Дотрансплантационные» факторы:

- наследственная предрасположенность к СД
- нарушенная толерантность к глюкозе
- ожирение и метаболический синдром

2. «Посттрансплантационные» факторы:

- иммуносупрессивная терапия:
- кортикостероиды
- ингибиторы кальциневрина (на фоне приема такролимуса СД может развиваться чаще, чем на фоне приема циклоспорина А).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. Учитывая высокий риск развития сахарного диабета, оказывающего неблагоприятное влияние на прогноз и качество жизни, программа ведения больных после трансплантации сердца должна включать мероприятия по профилактике и ранней диагностике этого заболевания; больные сахарным диабетом должны получать адекватную терапию.

Степень доказанности: С.

2. Скрининговые исследования для выявления сахарного диабета включают определение уровней гликозилированного гемоглобина, определение уровней глюкозы в крови натощак и тест на толерантность к глюкозе. Периодичность этих измерений определяется индивидуальными факторами риска больного и особенностями иммуносупрессивной терапии.

Степень доказанности: С.

3. Медикаментозная терапия сахарного диабета должна проводиться совместно с врачом-эндокринологом и в соответствии с современными рекомендациями по лечению сахарного диабета.

Степень доказанности: С.

4. Немедикаментозная терапия для профилактики и лечения сахарного диабета у реципиентов сердечного трансплантата включает поддержание нормального веса тела, соблюдение диеты и физические тренировки.

Степень доказанности: С.

5. При выявлении факторов риска или установке диагноза сахарного диабета следует пересмотреть режим иммуносупрессии и по возможности снизить дозировку или исключить лекарственные средства, обладающие диабетогенным действием, но только в том случае, если изменения в медикаментозной терапии не будут ухудшать эффективности иммуносупрессии.

Степень доказанности: С.

6. Кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина повышают толерантность к глюкозе и обладают диабетогенным действием, в связи с этим у реципиентов сердечного трансплантата с сахарным диабетом и высоким риском развития сахарного диабета указанные лекарственные средства назначаются в невысоких дозах или заменяются на альтернативные.

Степень доказанности: С.

7. Артериальная гипертензия и дислипидемия существенно ухудшают прогноз у больных сахарным диабетом и повышают риск развития осложнений; адекватная гипотензивная терапия, прием статинов и немедикаментозные методы профилактики позволяют снизить риск нежелательных событий у реципиентов сердечного трансплантата с сахарным диабетом.

Степень доказанности: С.

8. Больным после трансплантации сердца с сахарным диабетом не реже одного раза в год показано проведение обследования с целью выявления возможных осложнений сахарного диабета.

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

1. Больным после трансплантации сердца при выявлении в скрининговых анализах крови повышенных уровней глюкозы или гликозилированного гемоглобина показана консультация эндокринолога.

Степень доказанности: С.

Остеопороз

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

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

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. У всех больных, ожидающих трансплантацию сердца, 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.

2. Выявление снижения минеральной плотности костной ткани или компрессионного перелома позвонков предполагает тщательное клиническое обследование и выявление вероятных причин. Лечение остеопороза следует начинать до трансплантации сердца. Бисфосфанаты являются наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения остеопороза.

Степень доказанности: С.

3. Все больные, ожидающие трансплантацию сердца, 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.

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

Степень доказанности: В.

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

Степень доказанности: В.

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

Степень доказанности: С.

Класс IIa:

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

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

3. Длительность непрерывного приема препаратов бисфосфонатов не должна превышать 5 лет.

Степень доказанности: С.

4. Денситометрия минеральной плотности костной ткани показана всем реципиентам донорского сердца 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:

1. Назначение лекарственных препаратов активных метаболитов витамина D (кальцитриол, альфакальцитриол и кальцитриол) 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 (гипокальциемия, гиперкальциурия - побочное действие этой группы лекарственных средств).

Степень доказанности: В.

Класс III:

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

Степень доказанности: В.

Репродуктивное здоровье после трансплантации сердца

БЕРЕМЕННОСТЬ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

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

Степень доказанности: С.

2. 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.

3. 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.

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

Степень доказанности: С.

5. У потенциальной матери, планирующей беременность, план обследования должен включать электрокардиографическое, эхокардиографическое и коронароангиографическое (если не было выполнено в предыдущие месяцы) исследования, а в случае клинических показаний - эндомиокардиальную биопсию.

Степень доказанности: С.

6. У беременных реципиенток пересаженного сердца 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.

7. Прием лекарственных препаратов ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов беременным реципиенткам должен быть продолжен, препараты микофенолата мофетила следует отменить.

Степень доказанности: С.

8. В течение беременности должен проводиться тщательный мониторинг уровней ингибиторов кальциневрина 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.

9. Частые обследования для выявления возможного отторжения трансплантата у беременных необходимы. При этом следует избегать проведения эндомиокардиальной биопсии под рентгеновским контролем. При проведении эндомиокардиальной 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:

1. Данные о безопасности азатиоприна у беременных в качестве альтернативы микофенолата мофетилу противоречивые. При назначении как микофенолата мофетила, 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:

1. 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 СЕРДЦА

Класс I:

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

Степень доказанности: С.

2. 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: С.

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

Степень доказанности: С.

Класс IIb:

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

Степень доказанности: С.

Класс III:

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

Степень доказанности: C.

2. 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.

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

Степень доказанности: C.

2. У взрослых больных после трансплантации сердца, 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.

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

Степень доказанности: C.

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

Степень доказанности: C.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс 1:

1. Эректильная дисфункция после трансплантации сердца может быть вызвана ятрогенными причинами. У больных с эректильной дисфункцией целесообразно рассмотреть вопрос о замене лекарственных средств с учетом их эффективности и побочных действий.

Степень доказанности: С.

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы могут быть использованы в качестве лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции у больных после трансплантации сердца. При этом, следует избегать сочетанного назначения ингибиторов фосфодиэстеразы с нитратами (потенцирование гипотензивного действия).

Степень доказанности: С.

Физические тренировки и реабилитация после трансплантации сердца

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОГРАММ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ И ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. Всем больным после трансплантации сердца 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 гипертензия. Влияние физических тренировок на отдаленный прогноз и смертность у больных после трансплантации сердца не изучено.

Степень доказанности: В.

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

Степень доказанности: В.

Проведение хирургических вмешательств у больных с трансплантированным сердцем

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ

Класс I:

1. Подготовка к операции и анестезиологическому реципиентов пересаженного сердца осуществляется совместно и под контролем врача трансплантолога.

Степень доказанности: C.

2. Профилактическое назначение антибиотиков перед проведении оперативного вмешательства обязательно. При этом, следует избегать антибактериальных лекарственных средств из группы аминогликозидов и эритромицина в связи с возможным прогрессированием почечной недостаточности на фоне применения циклоспорина А и такролимуса.

Степень доказанности: C.

3. При необходимости переливания крови следует использовать препараты с низким содержанием лейкоцитов.

Степень доказанности: C.

4. При проведении анестезиологического пособия следует учитывать, что трансплантат сердца денервирован. ЧСС в покое у реципиентов пересаженного сердца выше, чем у остальных лиц: нормальная ЧСС составляет 90 мин⁻¹, увеличение ЧСС до 130 мин⁻¹ не требует медикаментозной терапии.

Степень доказанности: C.

5. Лечение брадиаритмий. Атропин у больных с пересаженным сердцем не увеличивает ЧСС в связи с тем, что трансплантат денервирован. Брадиаритмии купируются введением изопроterenолола или при помощи электрокардиостимуляции.

Степень доказанности: A.

6. Самый частый вид нарушений ритма сердца у реципиентов - мерцание предсердий. Учитывая повышенную чувствительность денервированного сердца к аденозину, введение препарата в обычной дозе может сопровождаться развитием асистолии. Препаратом выбора для лечения мерцательной тахикардии у больных после пересадки сердца является амиодарон.

Степень доказанности: C.

7. Поддержание нормального объема циркулирующей крови имеет важное значение у больных после трансплантации сердца. Снижение объема циркулирующей крови повышает риск развития почечной недостаточности. Увеличение объема циркулирующей жидкости плохо переносится этими больными. При проведении хирургических вмешательств обязательно постоянное мониторирование центрального венозного давления.

Степень доказанности: С.

8. Назначение иммуносупрессивных препаратов не должно меняться без согласования с врачами-трансплантологами. Отмена ингибиторов кальциневрина возможна в утро перед оперативным вмешательством в связи с повышенным риском развития почечной недостаточности на фоне периоперационной дегидратации. Впоследствии назначение иммуносупрессивных препаратов должно быть продолжено. При отсутствии возможности назначения циклоспорина А перорально, препарат может назначаться внутривенно (как правило, в виде 6 -часовой инфузии каждые 12 часов или постоянная инфузия в течение 24 часов). Доза циклоспорина А при внутривенном введении составляет 1/3 подобранной суточной дозы. Такролимус может назначаться внутривенно в количестве, составляющем 1/5 подобранной для перорального введения суточной дозы. Микофенолата мофетил и азатиоприн водятся внутривенно в тех же дозах, что были подобраны для перорального приема.

Степень доказанности: С.

Социальная реабилитация больных после трансплантации сердца

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс IIa:

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

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

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

Степень доказанности: С.

Вождение автомобиля и управление транспортными средствами

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВОЖДЕНИЮ АВТОМОБИЛЯ И УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I.

1. Вопросы возможности управления транспортным средством должны обсуждаться с больными на раннем послеоперационном этапе.

Степень доказанности: С.

2. Вопрос о возможности управления транспортным средством решается на основании неврологического осмотра больного (исключаются тремор, устойчивость осанки, функции зрения).

Степень доказанности: С.

3. У больных с брадикардией допуск к управлению автомобилем разрешается при наличии искусственного водителя ритма.

Степень доказанности: С.

4. Больные после трансплантации сердца, получающие лекарственные средства с выраженным гипогликемическим действием, к вождению транспортного средства не допускаются.

Степень доказанности: С.

5. Профессиональное управление транспортным средством возможно при условии соответствия клинического состояния больного условиям местного законодательства.

Степень доказанности: С.

6. При управлении летательными аппаратами следует соблюдать особую осторожность в связи с высоким риском внезапной смерти у больных с БКАПС.

Степень доказанности: С.

Психологическая адаптация. Лечение депрессий

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

1. Ингибиторы обратного захвата серотонина, особенно циталопрам и антидепрессанты нового поколения, такие как митразапин, не оказывающие существенного влияния на уровни артериального давления, частоту сердечных сокращений, внутрисердечную проводимость и ритм сердца - препараты выбора для медикаментозной терапии депрессии у больных после трансплантации сердца.

Степень доказанности: В.

2. Во избежание лекарственного взаимодействия с циклоспорином А и такролимусом, следует по возможности избегать назначения лекарственных средств, метаболизирующихся с участием системы цитохрома Р-450 (например, таких как флувоксамин, нефазодон).

Степень доказанности: В.

3. Трициклические антидепрессанты (такие как имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, комипрамин) могут оказывать нежелательные побочные действия на сердечно-сосудистую систему и цитотоксическое действие на миокард (замедление внутрисердечной проводимости, ортостатическая гипотензия, антихолинергическое действие), связи с чем их следует назначать только больным с признаками тяжелой депрессии, рефрактерной к другим лекарственным средствам.

Степень доказанности: В.

4. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) не назначаются больным после трансплантации сердца в связи с их гипотензивным действием, лекарственными взаимодействиями с анестетиками и вазопрессорными лекарственными средствами, а также необходимостью соблюдать диету (при употреблении продуктов, содержащих моноамины и, в частности, тирамин, может произойти значительное повышение уровней катехоламинов в крови, сопровождающееся гипертоническим кризом).

Степень доказанности: В.

5. Лекарственные средства растительного происхождения (отвары, настойки, микстуры) не показаны вследствие их сложного состава и возможного лекарственного взаимодействия с циклоспорином А.

Степень доказанности: В.

Класс IIa:

1. При каждом визите больного следует оценить правильность выполнения им рекомендаций по приему лекарственных средств и образу жизни.

Степень доказанности: С.

2. Правильность выполнения рекомендаций можно оценивать любыми способами, включая сбор анамнеза, анализ дневниковых записей и информации, полученной от близких родственников и наблюдающего больного медицинского персонала.

Степень доказанности: С.

3. Следует оценивать соответствие приема назначением не только иммуносупрессивных лекарственных средств, но также всей медикаментозной терапии и немедикаментозных методов профилактики нежелательных событий.

Степень доказанности: С.

4. Сложности, возникающие при соблюдении приема лекарственных средств, следует обсуждать вместе с больным.

Степень доказанности: С.

5. Наблюдение и ведение больного следует осуществлять в контакте с близкими больному людьми, вовлекая их в образовательные программы.

Степень доказанности: С.

6. Следует стимулировать стремление больного к независимости и самообслуживанию.

Степень доказанности: С.

7. Медицинский персонал (врачи и медсестры), наблюдающие больного по месту жительства, должны быть обучены всем аспектам ведения больных после трансплантации сердца.

Степень доказанности: С.

8. Следует регулярно обследовать больного доступными методами для выявления у него признаков депрессии.

Степень доказанности: С.

9. Среди специалистов, занимающихся ведением больного после трансплантации сердца, должен быть врач-психолог, специализирующийся в выявлении и лечении депрессивных состояний.

Степень доказанности: С.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В НАБЛЮДЕНИИ ЗА БОЛЬНЫМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

ПРИНЦИПЫ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА В ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Класс I:

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

Степень доказанности: C.

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

Степень доказанности: C.

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

Степень доказанности: C.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину
ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВА ЭКМО - вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров
ДПП - давление в правом предсердии
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИКДОПЖ - индекс конечно-диастолического объема правого желудочка
МАО - моноаминоксидаза
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТС - трансплантация сердца
ФИЛЖ - фракция изгнания (фракция выброса) левого желудочка
ФИПЖ - фракция изгнания (фракция выброса) правого желудочка
ФНЦТИО – Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных
органов имени академика В.И. Шумакова
ЦНС – центральная нервная система
ЭХОКГ – эхокардиография
СУР3А4 – цитохром Р3А4
ISHLT - Международное общество трансплантации сердца и легких
NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»,/ 2013. – 304 с.
2. 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
3. ISHLT Stadarts and Guidelines Committee. ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. University of Alabama at Birmingham Division of Cardiothoracic surgery, 2012.
4. Constanzo M.R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2010; 29(8): p914-956
5. Task Force Members. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. EHJ 2012;33;1787–1847
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Третий пересмотр 2009. "Сердечная недостаточность", Том 11 №1 (57), 2010 На конгрессе «Сердечная недостаточность» в декабре 2012 был представлен проект нового пересмотра.
7. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Пересмотр 2007. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6), Приложение 3. Пересмотры были в 2004, 2007, 2009, 2012 (последняя публикация - в РЖ 4-2012, приложение 1).
8. Ланг Р.М., Васюк Ю.А и соавт. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу. 2012; No 3 (95), 1-28
9. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Первое издание 2008. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 3.
10. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Первое издание 2011. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2
11. Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств у кардиологических больных. Первое издание 2011. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 3

12. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Размещены тексты оригинала и проекта 2011г. Журнал «Рациональная фармакотерапия в кардиологии»
13. Lindenfeld J, Miller GG, Shokor SF, et al: Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004; 110(24):3734-3740.
14. Parham P. *The Immune System*. New York, NY: Garland Science Publishing; 2005.
15. Delgado JF, Sanchez V, de la Calzada CS. Acute rejection after heart transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(19):1 139-1 149.
16. Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol* 2005; 66(14):334-342.
17. Patel JK, Kobashigawa JA. Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection? *Curr Opin Cardiol* 2006; 21(2):127-131.
18. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353(9158): 1 083-1 091.
19. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351(126):27 15-2729.
20. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(B):587-598.
21. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al: Revision of the for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(11):1710-1720.
22. Michaels PJ, Espeio ML, Kobashigawa J, et al: Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(1):58-69.
23. Uber WE, Self SE, Von Bakel AB, et al: Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(9):2064-2074.
24. Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, et al: Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(6):518-521.
25. Hammond ME, Stehlik J, Snow G, et al: Utility of histologic parameters in screening for antibody-mediated rejection of the cardiac allograft: a study of 3,120 biopsies. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(12):2015-2021.

26. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, et al: Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(2): 153-159.
27. Behr TM, Feucht HE, Richter K, et al: Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(191):904-912.
28. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3(16):665-673.
29. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, et al: Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(10):1295-1300.
30. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19(2):166-169.
31. Chantranuwat C, Blakey JD, Kobashigawa JA, et al: Sudden, unexpected death in cardiac transplant recipients: an autopsy study. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(6):683-689.
32. Cardiac transplantation The Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital Manual. N.M. EDWARDS, J. M. CHEN, P. A. MAZZEO, 2004, e-ISBN: 1-59259-758-0, 288p.
33. Heart and lung transplantation. Second edition. W.A.Baumgartner, B Reitz, E. Kasper, J. Theodore, 2002, ISBN:0-7216-7363-5, 598p.
34. Трансплантация сердца: Руководство для врачей. Под редакцией Шумакова В.И. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006 - 400 с. ISBN 5-89481-452-9.
35. Трансплантология: Руководство для врачей. Под редакцией академика В.И. Шумакова – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006 - 544 с. - ISBN 5-89481-453-7.
36. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца Под редакцией Академика В.И. Шумакова – М: Медицинское информационное агентство, 2008. – 160 с. - ISBN 978-5-8948-1711-8
37. Инфекции в трансплантологии. Под редакцией С.В. Готье - Тверь: Триада, 2010. - 384 с. - ISBN 978-5-94789-439-4
38. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. Под редакцией С.В. Готье - Тверь: Триада, 2011. - 472с. - ISBN 978-5-94789-473-8
39. Очерки клинической трансплантологии. Под редакцией. С.В. Готье - Тверь: Триада, 2009. - 360с. - ISBN 978-5-94789-357-1

40. The ISHLT Guidelines For The Care Of Heart Transplant Recipients (Guidelines) (J Heart Lung Transplant 2010; 29(8):914-956)
41. ISHLT Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006: Listing Criteria for Heart Transplantation (Guidelines) (J Heart Lung Transplant 2006; 25(9):1024-1042)
42. Guidelines for heart transplantation N. de Jonge,¹ J.H. Kirkels,¹ Neth Heart J. 2008 March; 16(3): 79–87.
43. Thoracic transplantation S.J. Shumway, N.E. Shumway, 1995, ISBN: 0-86542-285-0, 482 p.
44. Сердечно-сосудистая хирургия под ред. В.И.Бураковского и Л.А. Бокерия, М.: Медицина, 1989, ISBN: 5-225-00677-9, 752 с.