

**«Методические рекомендации по ортоптической  
трансплантации сердца (OTC)»**  
проф., д.м.н. Дюжиков А.А., врач Даниелян В.А.

г. Ростов-на-Дону  
2020 г.

## **Оглавление**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>3</b>
<b>I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ОТС .....</b>	<b>5</b>
<b>II. КРАТКИЙ ОБЗОР ПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА .....</b>	<b>12</b>
<b>III. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ.....</b>	<b>47</b>
<b>IV. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ .....</b>	<b>58</b>
<b>V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>63</b>
<b>VI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>64</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время, несмотря на значительные успехи в области консервативного лечения, фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, оперативное лечение в объеме ортотопической трансплантации сердца (ОТС) является золотым стандартом лечения больных терминальной сердечной недостаточностью (СН), рефрактерной к медикаментозной терапии с невозможностью проведения иных реконструктивных хирургический вмешательств, позволяющим продлить жизнь тяжелобольным пациентам и, вместе с тем, несомненно величайшим достижением отечественных и зарубежных исследователей в области трансплантологии.

Имена всемирно известных деятелей (Гутри, Демидова, Кэрреля, Синицына, Стофера, Лоуера, Шамуэя и Бернарда), стоявших у истоков развития учения об ОТС, навсегда вписаны золотыми буквами в историю медицинской науки.

Сегодня, с развитием и совершенствованием кардиохирургии, анестезиологии и интенсивной терапии, кардиологии и иммунологии трансплантация сердца является областью медицины, всецело соответствующей принципам оказания высокотехнологичной медицинской помощи, сконцентрировавшей в себе достижения новейших медико-биологических наук, что позволяет, обладая необходимым уровнем знаний и умений, выполнять данное оперативное вмешательство с достаточно большой долей успеха. Так, выживаемость на первом году после трансплантации сердца в нашей стране составляет 82% с последующим постепенным снижением процента выживаемости ежегодно на 4%, и к 10 годам составляет от 40 до 45%.

В РФ на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа трансплантаций сердца. Ежегодно в среднем производится от 200 до 250 таких операций. По данным за 2017 год, по сообщению главного трансплантолога Министерства здравоохранения, Сергея Владимировича Готье, количество трансплантаций сердца в стране увеличилось на 15%. Несомненно, статистически отрадным является также то, что само хирургическое лечение и, что очень важно, посттрансплантационное ведение больных ныне проводятся как в ведущих научно-исследовательских центрах нашей страны, так и осваиваются многопрофильными краевыми и областными центрами.

Тем не менее, несмотря на бесспорное развитие данной области современной кардиохирургии, средняя продолжительность жизни пациентов, перенесших трансплантацию сердца, на данный момент составляет 10,3 года. Наиболее частыми причинами летального исхода больных с донорским сердцем являются: отторжение трансплантированного сердца, васкулопатия трансплантата, сердечная, почечная декомпенсация, мезентериальный тромбоз, онкология и инфекции. При этом острое отторжение трансплантата и

инфекционные осложнения – ведущие в структуре причин смертности в первые 3 года после ОТТС, а онкология и васкулопатия – в последующие. Реципиенты после пересадки сердца имеют также повышенный, высокий риск развития миокардиальной дисфункции под воздействием хронической иммуносупрессивной терапии, поэтому обнаружение ранних признаков левожелудочковой дисфункции у таких пациентов имеет определяющее терапевтическое и прогностическое значение.

Таким образом, успех данного оперативного вмешательства зависит в первую очередь от всеобъемлющего и тщательного проведения медицинского обследования с целью определения тактики ведения пациентов с сердечной недостаточностью в терминальной стадии, выявления непосредственных показаний для ОТТС и противопоказаний к ней, периоперационного риска и факторов, влияющих на очередность внесения больных в ЛОТС (лист ожидания трансплантации сердца), комплексной подготовки реципиента в периоперационном периоде, а также от качественного и эффективного ведения пациента в раннем и позднем послеоперационных периодах.

Именно вопросам выбора пациентов для включения в лист ожидания трансплантации сердца, определения показаний и противопоказаний к хирургическому лечению, принципам профилактики возможных осложнений и оптимального послеоперационного ведения пациентов будет уделено особое внимание в данном методическом пособии, как к основополагающим звеньям качественного подхода к лечению больных терминальной ХСН, в целях перехода на принципиально новый уровень показателей долгосрочного прогноза этой, без сомнения, тяжелой клинической группы пациентов.

## **I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ОТС**

Обследование пациентов с терминальной сердечной недостаточностью в качестве потенциальных реципиентов донорского сердца или устройства механической поддержки кровообращения.

### **Алгоритм отбора пациентов в ЛОТС**

- 1. Выявление потенциального реципиента;**
- 2. Консультация врача ППО** (позволяет оценить функциональный статус, получить согласие пациента на ТС, определить степень мотивации пациента и приверженность к терапии, наличие вредных привычек, социальный статус, возможность нахождения вблизи от центра, выявить противопоказания и отправить на дообследование);
- 3. Проведение необходимого дообследования** (по показаниям);
- 4. Анализ возможности госпитализации** (отсутствие противопоказаний);
- 5. Госпитализация** с целью дообследования (объективная оценка наличия показаний и противопоказаний, функционального статуса реципиента, выполнение инвазивного исследования малого круга кровообращения, тестов на обратимость легочной гипертензии по показаниям). Возможен отказ в проведении трансплантации;
- 6. Включение пациента в ЛОТС;**
- 7. Динамическое наблюдение.**

При отборе потенциального реципиента необходимо учитывать: дату постановки в ЛОТС; дату последнего анализа на наличие предсуществующих антител; уровень легочного сосудистого сопротивления и дату последнего определения; регулярно измеряемую массу тела реципиента; данные об имплантации кардиовертера-дефибриллятора, ресинхронизирующего устройства, бивентрикулярного обхода, обхода левого желудочка; предыдущие оперативные вмешательства.

Окончательное заключение о выборе способа лечения (медикаментозная консервативная терапия, включение в лист ожидания трансплантации сердца, имплантация устройств механической поддержки кровообращения) принимается совместным решением **консилиума** врачей-специалистов клинического центра, где планируется выполнение оперативного лечения.

## **Диагностические мероприятия, выполняемые всем возможным реципиентам:**

- Консультации** специалистов в стационаре:

анестезиолога-реаниматолога, сердечно-сосудистого хирурга, кардиолога, стоматолога, радиолога;

**по показаниям** (инфекциониста, уролога, аритмолога, невролога при наличии эпизодов судорог, парезов, гемипарезов и других нарушений; оториноларинголога – носовые кровотечения, признаки инфекции ВДП, тонзиллиты, синуситы; гематолога – анемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, нарушение системы гемостаза; нефролога – признаки почечной дисфункции, снижение диуреза, протеинурия; пульмонолога –сопутствующая легочная патология, снижение функции; хирурга – с целью исключения острой хирургической патологии; эндокринолога –сопутствующая эндокринная патология; психотерапевта/психолога, социального работника).

Консультация ведущего специалиста (**профессора**).

- Лабораторные** методы исследования:

- группа крови и резус фактор;
- ОАК, ОАМ;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, общий билирубин, связанный билирубин, ОХС, ЛПВП, ЛПНП, Триглицериды, щелочная фосфатаза, ГГТ, С-реактивный белок);
- исследование уровня глюкозы крови натощак, постпрандиального уровня гликемии, HbA1c (предоперационная модификация образа жизни реципиентов с выявленным предиабетом (если возможно) - снижение ИМТ, диета);
- электролиты (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>);
- определение СКФ;
- определение КЩС и газового состава крови;
- коагулограмма;
- определение уровня натрий – уретического пептида В-типа (BNP) методом ИФА;
- определение СКФ;
- функция щитовидной железы (ТТГ, T4 своб., T3);
- комплекс серологических реакций на сифилис;
- тесты на маркеры токсоплазмоза, цитомегаловируса, ВЭБ, ВИЧ инфекции, герпес-вирусной инфекции, варicелла-зостер-вирусной инфекции, вирусного гепатита В, С;

- вирусологическое исследование (ПЦР ДНК цитомегаловируса, ВЭБ, ВПГ, токсоплазмоз);
- анализ мокроты на наличие *M. tuberculosis* методом ПЦР;
- бактериологическое исследование сред (материал из ран, мочи, крови, мокроты и т.д.);
- цитофлуориметрия – лимфоциты -CD 3, CD 4;
- определение лейкоцитарных антигенов HLA-A,B,C серологическим методом и определение антигенов HLA-A,B,DRB1 молекулярно-генетическим методом;
- Cross-Match тест;
- флуоресцентная цитометрия или ИФА (определение в крови уровня, процента сенсибилизации лейкоцитарных антител, определение наличия донор специфических антител). При высоком проценте сенсибилизации большого лейкоцитарными антителами и положительном результате Cross-Match теста рекомендовано проведение тканевого типирования донора по системе HLA низкого разрешения (по локусам C, DQB, DQA, DPA, DPB) для диагностики донор-специфических антител (молекулярно-генетический метод).

Необходимо учитывать указания в анамнезе на возможную сенсибилизацию: количество гемотрансфузий (даты, вид препаратов крови); любые оперативные вмешательства; любые предшествующие трансплантації; беременности.

- **Инструментальные** методы диагностики:

1. антропометрия (определение ИМТ, S поверхности тела);
2. ЭКГ в 12-ти отведениях;
3. ЭхоКГ;
4. чрезпищеводная ЭхоКГ;
5. Оценка ФВД;
6. Рентгенография органов грудной полости;
7. ФГДС;
8. МРТ головного мозга;
9. КТ ОГК с внутривенным контрастированием;
- 10.КТ ОБП и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием;
- 11.Пробы с физической нагрузкой: максимальное потребление кислорода  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , тест 6-ти минутной ходьбы;
- 12.КАГ при наличии признаков ишемической кардиопатии;

**13. Катетеризация правых отделов сердца и анализ уровня показателей центральной гемодинамики** (сердечный выброс, сердечный индекс, давление в полостях сердца, давление в легочной артерии, ЦВД, сопротивление легочных сосудов, транспульмонарный градиент давления) с целью верификации снижения инотропной функции сердца, проведения дифференциальной диагностики, определения уровня сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения и мониторинга эффективности и безопасности медикаментозной терапии. Необходимо проводить исследование с интервалом в 3-6 месяцев для пациентов, определенных в ЛОТС, с обратимой легочной гипертензией или прогрессирующей СН.

При возможном определении показателей систолического давления в легочной артерии  $> 50$  мм рт.ст., транспульмонарного градиента (ТПГ)  $> 15$  мм рт.ст., показателя легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)  $> 5$  единиц Вуда, рекомендовано повторить исследование на фоне ингаляции легочных вазодилататоров (оксид азота, Вентавис и др.) (15 мин) – **тесты на обратимость легочной гипертензии.**

Тест расценивается как положительный при снижении сосудистого сопротивления на 20% от исходного.

**Диагностические исследования, проводимые по относительным показаниям:**

1. Использование медикаментозных проб при ЭКГ;
2. Применение ортостатической пробы при ЭКГ;
3. Спироэргометрия;
4. Пульсоксиметрия;
5. УЗИ ОБП и почек;
6. Перфузионная сцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ;
7. Регистрация ЭКГ в одном отведении для оценки ритма (дополнительно к основной);
8. Холтер – ЭКГ при длительности мониторинга до 24 часов;
9. Диагностика поздних потенциалов сердца;
- 10.УЗ – допплерография в импульсном режиме парных сосудов (артерий или вен);
- 11.УЗ – допплерография в дуплексном режиме парных сосудов (артерий или вен);
- 12.УЗИ брюшной аорты или НПВ;
- 13.Транскраниальная УЗ – допплерография;
- 14.УЗ-допплерография магистральных сосудов внутренних органов;
- 15.КТ головного мозга;
- 16.антикардиолипиновые антитела (ИФА);

17. биохимический анализ крови (ферритин, сывороточное железо, трансферрин);
18. определение прокальцитонина (ИФА);
19. определение маркеров миокардиального повреждения (МВ КФК, тропонин, миоглобин) методом ИФА;
20. УЗИ щитовидной железы
21. фибробронхоскопия (по показаниям);
22. колоноскопия (по показаниям).
23. эндомиокардиальная биопсия у больных с неишемической кардиомиопатией с симптомами и признаками сердечной недостаточности менее 6 месяцев;
24. онкомаркеры (по показаниям), скрининг злокачественных новообразований.
25. анализ кала на скрытую кровь (по показаниям);
26. Фиброскан/эластография при гепатите.

### **Приоритет реципиентов для ОТС**

**Статус IA** (наличие по меньшей мере одного из перечисленных состояний):

- Необходимость использования средств механической поддержки кровообращения (МПК) (полное искусственное сердце; лево- или право-желудочковый обход в течение < 30 дней; ВАБК; ЭКМО);
- МПК > 30 дней с значимыми осложнениями, связанными с устройством;
- Непрерывная ИВЛ;
- Необходимость в непрерывном применении 1-го инотропного средства в высокой дозе или нескольких препаратов с постоянным контролем давления наполнения ЛЖ;
- Вероятная продолжительность жизни без пересадки < 7 дней.

### **Статус IB**

Необходимость применения инотропной поддержки (непрерывная инфузионная терапия инотропными препаратами) и/или одного из устройств вспомогательного кровообращения (использование обхода левого и/или правого желудочка > 30 дней);

### **Статус II**

Все другие больные в ЛОТС, не соответствующие статусу IB или IA.

В ЛОТС необходимо рекомендовать **вакцинацию** (грипп, пневмококк, гепатит А, В, столбняк, ветряная оспа, и др.), снижающую риск возможных инфекций в трансплантационном периоде, и регулярно контроли-

ровать выполнение плана проведения ее перед ТС, вести тщательное документирование сведений о вакцинации (сертификат, записи в истории болезни, выписке).

В предтрансплантационном периоде – возможно применение живых ослабленных вакцин (отказ от них за месяц до ТС).

После ТС – только инактивированные вакцины (с 3–6 месяца, не ранее завершения активной фазы иммуносупрессивной терапии).

Вакцинация против:

- **гриппа;**

Назначать 1 раз в сезон гриппа (октябрь–март).

Близкие родственники больного также должны вакцинироваться ежегодно.

- **пневмококковой инфекции;**

Дальнейшее назначение вакцинации каждые 3–5 лет.

- **столбняка;**

Последующие вакцинации производят каждые 5–10 лет после вакцинации до трансплантации.

- **папилломавирусной инфекции-** для небеременных женщин-кандидатов на ОТТС в возрасте 9–26 лет.

Назначают сразу же и на 2-м и на 6-м месяце.

- вируса **опоясывающего лишая** (пациентам старше 60 лет);

Противопоказания: повышенная чувствительность, онкологическое заболевание, затрагивающее костный мозг или лимфатическую систему, иммунодефицитное состояние, проведение иммуносупрессивной терапии и беременность.

Не рекомендуется выполнять ТС в течение 3 недель после проведения вакцинации, при этом не нужно откладывать оперативное вмешательство с целью назначения вакцинации против вируса ветряной оспы реципиентам, нуждающимся в срочной пересадке донорского сердца, ввиду того, что достоверно неизвестно, уменьшит ли это риск заболевания после ТС.

**Основным показанием** к трансплантации сердца является **одновременное наличие**:

- 1) **любого заболевания сердца** (КМП, миокардит, пороки сердца, ИБС и др.);
- 2) **риска возможной смерти** в течении настоящего года свыше 50%;
- 3) **XCH II–III стадии** по классификации Василенко-Стражеско с существенным, выраженным ограничением физической активности (**III–IV функциональный класс XCH по NYHA, пик VO<sub>2</sub> <12–14 мл/кг/мин**);

- 4) выявленной и подтвержденной **неэффективности** медикаментозной терапии, методов механической поддержки кровообращения и иных хирургических методов лечения данной патологии;
- 5) **потенциала для возможного достижения ремиссии** после проведения трансплантации донорского сердца;
- 6) **отсутствия сопутствующей необратимой дисфункции** жизненно важных органов, которая может оказать неблагоприятное влияние на возможность обеспечения адекватной, комплексной и эффективной медицинской реабилитации больного в раннем и позднем посттрансплантационном периоде;
- 7) **мотивации** со стороны пациента, его **информированности** о сути предполагаемого лечения и возможных осложнениях, **эмоциональной стабильности**;
- 8) **способности и приверженности к лечению** в посттрансплантационном периоде.

Критерии возможного неблагоприятного прогноза у больных сердечной недостаточностью, которые следует учитывать при анализе показаний к трансплантации сердца:

- ФВ ЛЖ < 20%;
- давление заклинивания в легочной артерии (**ДЗЛА**) > 20 мм рт.ст.;
- **норадреналин** плазмы крови > 600 пкг/мл;
- **ретрансплантация** по поводу выраженной дисфункции транспланта;
- **наличие рецидивирующих жизнеугрожающих НРС, рефрактерных** к консервативной терапии и современным электрофизиологическим методам лечения сложных нарушений ритма (катетерная абляция, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)).
- **тяжелая ишемия миокарда у больных ИБС**, значительно ограничивающая повседневную деятельность при наличии противопоказаний или иных причин невозможности выполнения реваскуляризации миокарда методами аортокоронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства (ангиопластики коронарных артерий).

#### **Абсолютные противопоказания:**

1. **Возраст > 80 лет** при условии наличия **сопутствующих заболеваний**, которые повышают periоперационный риск и неблагоприятно влияют на долгосрочный прогноз;
2. Наличие **сопутствующих заболеваний**, повышающих periоперационный риск развития возможных осложнений:

- выраженные **нарушения ФВД** (тяжелая ХОБЛ с ОФВ1<1 л / мин и др.);
  - стойкая **легочная гипертензия** (систолическое давление в ЛА > 60 мм рт.ст.) при неэффективности консервативной терапии (НО, Вентавис) и LVAD, уровень среднего транспульмонального градиента > **15** мм рт.ст., показатель легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > **6 единиц Вуда**;
  - необратимая **печеночная и/или почечная дисфункция**;
  - системные **автоиммунные заболевания** (СКВ, саркоидоз, амилоидоз);
  - **ожирение 2 степени** и выше (ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup> );
  - выраженный **системный атеросклероз** с поражением сонных, мозговых и периферических артерий, сопровождающийся хронической ишемией внутренних органов и тканей при неэффективности медикаментозного лечения и невозможности хирургического лечения;
  - **острые вирусные инфекции**;
  - **цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома**, подтвержденные биохимически, морфологически, радиологически или инструментально;
  - **СПИД** с частыми оппортунистическими инфекциями или саркомой Капоши.
3. **Сопутствующие заболевания** с риском **летального исхода в ближайшие 5 лет** свыше 50% (онкология с неблагоприятным прогнозом и др.).
  4. **Наркотическая** (в т.ч. каннабиноиды), **алкогольная** зависимость в предшествующие 6 месяцев.

## II. КРАТКИЙ ОБЗОР ПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Наиболее частые причины летального исхода больных с донорским сердцем:

1. отторжение трансплантированного сердца;
2. васкулопатия трансплантата (болезнь коронарных артерий пересаженного сердца);
3. сердечная недостаточность;
4. почечная недостаточность;
5. инфекционные осложнения.

6. онкологические заболевания;
7. артериальная гипертония;
8. посттрансплантационный сахарный диабет

### **Отторжение трансплантата**

Отторжение трансплантата – распознавание чужеродности антигенной структуры трансплантированного сердца и его деструкция, в результате локальных и системных процессов координированного взаимодействия большинства иммунных клеток, антител и цитокинов.

Особенности взаимодействия организма реципиента и донорского органа, проявляющиеся в реакции отторжения трансплантата, на сегодня являются ведущими факторами, оказывающими влияние на риск посттрансплантационных осложнений.

Современные иммунодиагностика и терапия пребывают в постоянном развитии, что находит отражение в разработке новых иммуносупрессивных препаратах, однако в среднем более 80 % пациентов переносят острое отторжение трансплантата в первый год после оперативного лечения.

Реакция отторжения, будучи защитным механизмом организма реципиента против инородных антигенных детерминант, мобилизует механизмы клеточного и гуморального иммунного ответа.

Последующие воспаление и клеточная гибель приводят к отеку интерстиция и снижению эластичности миокарда, которое проявляется начальной диастолической дисфункцией. При дальнейшем прогрессировании патологического процесса и отсутствии адекватных лечебных мероприятий присоединяется нарушение систолической функции с развитием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Вероятность образования донор-специфичных (DSA) и не донор-специфичных (не-DSA) антител против HLA повышают такие **факторы риска** гуморального отторжения трансплантата, как:

- частые переливания крови;
- женский пол;
- беременности в анамнезе;
- неудавшиеся эпизоды трансплантации любого органа;
- применение левожелудочкового обхода (LVAD), бивентрикулярного режима вспомогательного кровообращения (BVAD) до трансплантации;
- активный миокардит в предтрансплантационном периоде;
- положительный Cross-Match тест;
- применение моноклональных антител ОКТ-3 в качестве индукционной терапии;

- инфекция ВЭБ и ЦМВ.

Так, сегодня активно изучаются вопросы, связанные с гендерным различием реципиентов и риском развития у них гуморального острого отторжения. Dr.Avishay Grupper и соавт. установили, что женщины с беременностями в анамнезе более склонны к выработке Ig к HLA.

Вдобавок к вышеизложенному, имеются сведения, что не-HLA-антитела также могут принимать участие в патогенезе гуморального отторжения, инициируя данный патологический процесс. В своих работах ряд исследователей показали повышенную вероятность появления не-HLA антител после ОТТС.

Синтез не-HLA антител зачастую этиологически связан с ЦМВ инфекцией в ранний период после трансплантации.

### **Функция HLA-молекул.**

HLA (от Human Leukocyte Antigens) – комплекс генов, локус которых расположен на 6-й хромосоме человека. Установлено, что гены HLA наряду с другими являются генами иммунного ответа человека.

Функцией молекул HLA является презентация антигенов иммuno-компетентным клеткам (T-лимфоциты) в процессе иммунологического распознавания.

Выделяют 2 класса системы HLA:

- HLA I класса (A, B, C). Обнаруживаются на поверхности всех ядерных клеток организма. Презентируют эндогенные (возникшие внутри клетки) антигены цитотоксическим T-лимфоцитам (CD8+);
- HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) в норме присутствуют на поверхности антигенпредставляющих клеток (дendритные клетки, В-лимфоциты, макрофаги и др.). Презентируют экзогенные (возникшие вне клетки) антигены Т-хелперам (CD4+), которые стимулируют В-лимфоциты для последующей продукции антител против этих антигенов;

Таким образом, путь распознавания антигенов и продолжительность контакта с донорской тканью определяют доминирующий тип иммунного ответа: клеточный или гуморальный.

### **Классификация:**

1. **сверхострое отторжение** (немедленно после трансплантации);
2. **острое гуморальное отторжение** (от нескольких дней до 4 недель после трансплантации);
3. **острое клеточное отторжение** (от 1 недели до 6 месяцев после операции);

4. **хроническое отторжение** (от 6 месяцев до многих лет после трансплантации).

**По ответу на терапию выделяют:**

1. **Стероид-рефрактерное** отторжение (в случае двух неэффективных курсов пульс-терапии глюкокортикоидами);
2. **Персистирующее** отторжение;
3. **Возвратное** отторжение;
4. **Острое отторжение с гемодинамическими нарушениями** (снижение ФВ ЛЖ <40 % и СИ< 2 л/мин/м<sup>2</sup>).

### **1. Сверхострое отторжение**

Представляет собой молниеносный процесс, развивается немедленно после ОТТС (минуты-часы).

Причиной является наличие у реципиента уже ранее синтезированных активных циркулирующих DSA и не-DSA, связывание их с антигенами донора, ведущее к присоединению комплемента, фиксации его на поверхности клеток и к гибели последних, инфильтрации провоспалительными клетками, активации тромбоцитарного звена гемостаза и развитию тромбоза. В исходе в короткое время развиваются повреждения микросудистого русла, ишемия и некроз донорского органа, имеющие необратимые последствия.

### **2. Острое гуморальное отторжение**

Встречается в среднем у 10% пациентов с донорским сердцем.

Часто сопровождается признаками и симптомами СН с нестабильностью гемодинамики.

Обусловлено действием циркулирующих антител пациента против антигенов эндотелиоцитов донорского органа. Антигены системы HLA являются мишенью иммунного ответа, к которым после ОТТС непосредственно вырабатываются антитела, неблагоприятно влияющие на прогноз, увеличивающие возможный риск потери трансплантата и участвующие в развитии васкулопатии трансплантата.

При этом антитела к HLA могут обнаруживаться у реципиента и до трансплантации, но их концентрация или аффинитет, как правило, низкие.

Диагноз устанавливается на иммуногистохимическом выявлении антител (IgG, IgM или IgA), макрофагов, составляющих системы комплемента и вновь образованных циркулирующих иммуноглобулинов против антигенов HLA.

Может быть приостановлено экстренным проведением плазмафереза и введением анти-В антител (ритуксимаб).

## **Бессимптомное гуморальное отторжение**

Не имеет клинической симптоматики и может быть выявлено по результатам гистологического анализа эндомикардиального биоптата. Существует развитию васкулопатии трансплантата с последующей дисфункцией трансплантированного сердца и является фактором риска смерти пациента.

Следует провести оценку иммуносупрессивной терапии и при необходимости скорректировать схему назначения и дозы лекарственных препаратов.

## **3. Острое клеточное отторжение**

Развивается в среднем у 20–40% реципиентов в первый год после ОТС.

Иммунный ответ по клеточному типу реализуется посредством каскада реакций, при непосредственном участии макрофагов, цитокинов и Т-лимфоцитов.

Острое клеточное отторжение характеризуется полиморфным воспалительным инфильтратом и связано с различными по объему повреждениями кардиомиоцитов.

Тяжелая степень такого вида отторжения также может быть связана с интерстициальным отеком, микротромбообразованием и геморрагиями.

### **Классификация острого клеточного отторжения ("Национальные клинические рекомендации "Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения" (утв. Минздравом России))**

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.

Степень 1R – клиническая симптоматика не определяется;

Степень 2R – не определяется или проявляется неспецифическими симптомами (недомогание, усталость, слабость, дисфория), синкопальными состояниями, умеренно выраженной лихорадкой. Обнаруживается только при гистоанализе материала плановой эндомикардиальной биопсии трансплантата.

Степень 3R – симптомы сердечной недостаточности (одышка, сердцебиение, набухание яремных вен, приглушение сердечных тонов, sistолический шум над верхушкой сердца, гипотония, гепатомегалия, отеки, олигоурея вплоть до анурии), слабость, чувство страха, фебрилитет.

## **Смешанное отторжение**

При гистологическом анализе эндомиокардиального биоптата могут выявляться признаки одновременной активации клеточного и гуморального иммунитета: клеточная реакция в виде интерстициальной лимфоцитарной инфильтрации миокарда трансплантата с фиксированными в стенках капилляров иммуноглобулинами.

При легких формах, не сопровождающихся нарушениями гемодинамики, тактика соответствует таковой, как при остром клеточном отторжении.

При гемодинамических нарушениях рекомендуется вести агрессивную тактику лечения, с назначением системных кортикоидов и цитотерапии препаратов.

## **Позднее острое отторжение сердечного трансплантата**

Развитию способствуют недостаточная схема иммуносупрессорной терапии и неэффективное соблюдение пациентами назначенного им режима приема препаратов.

Осложнение может не сопровождаться клинической симптоматикой, при гистоанализе биоптата миокарда могут обнаруживаться ложноотрицательные результаты.

В некоторых научных работах было определено, что при отсутствии клинической симптоматики процесс может самостоятельно регрессировать без пересмотра режима медикаментозной терапии.

Факторами риска являются: молодой возраст реципиента, женский пол, эпизоды острого отторжения в анамнезе, повышенная чувствительность к антигенам системы HLA.

## **4) Хроническое отторжение**

Характеризуется медленным развитием, наступлением в временной промежуток от 6 месяцев до многих лет после трансплантации сердца.

В патогенезе важную роль играет активация Т-хелперов 1 типа.

Этиологически может быть связано с повреждением донорского органа при трансплантации с последующим воспалением и экспрессией молекул MHC.

Факторами риска являются неэффективный режим протокола иммуносупрессии, наличие анти-HLA антител, токсичный эффект иммуносупрессивных препаратов.

## **Профилактика**

- Протокол комбинированной иммуносупрессивной терапии. Лекарственный мониторинг концентрации иммуносупрессоров в крови.
- Ограничение контакта пациента с аллоантителами (молекулы МНС и групп крови) перед OTTC;
- Гемотрансфузии по абсолютным показаниям. При их наличии только очищенные эритроцитарные массы, не содержащие маркеров инфекций (напр., ЦМВ);
- Проведение Cross-Match теста и определение уровней анти-HLA антител методом проточной цитометрии (эффективнее), как до, так и после трансплантации;
- Информирование пациентов о важности незамедлительного обращения при обнаружении у себя начальных признаков отторжения трансплантата;
- Контроль соблюдения пациентом режима медикаментозной терапии и рекомендаций относительно образа жизни.

Выявление не-DSA перед оперативным вмешательством сопряжено с высоким риском летального исхода, ранней неудачей ТС и поздним отторжением трансплантата. Наличие DSA не служит противопоказанием к трансплантации сердца, а определяется в качестве фактора несомненного риска. Снизить риск потери трансплантата можно, подобрав донора без донор-специфичных антител, или, удалив их путем предтрансплантационной десенсибилизации.

Появление DSA после OTTC сигнализирует об активно протекающих иммунных процессах, о риске отторжения трансплантата (гуморального и клеточного) и раннего развития болезни коронарный артерий пересаженного сердца. Пациенты с de-novo DSA (в основном DQ-специфичностью) имеют статистически худшую выживаемость.

Определение динамики уровней анти-HLA антител может быть использовано при проведении мониторинга безопасности снижения доз иммуносупрессивных препаратов.

### **Иммуносупрессивная терапия**

Риск развития гуморального/клеточного отторжения донорского сердца, являясь максимальным в первые месяцы после OTTC, сохраняется пожизненно, в связи с чем имеются абсолютные показания для **постоянного приема** иммуносупрессивной терапии.

**Целью** иммуносупрессивной медикаментозной терапии у реципиентов после OTTC является профилактика отторжения трансплантата, болезни коронарных артерий пересаженного сердца, инфекционных и неинфекционных осложнений посттрансплантационного периода.

Возможность **комбинированного** применения современных иммuno-супрессорных препаратов позволяет минимизировать их дозы, и, тем самым, уменьшить негативное влияние назначенных препаратов.

В настоящий момент более безопасным и эффективным протоколом иммunoсупрессивной терапии у реципиентов донорского сердца является сочетанное назначения **такролимуса (ингибиторы кальциневрина)** и препаратов **микофеноловой кислоты (цитостатики)**.

Протокол индукционной иммunoсупрессивной терапии, применяемый в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. ШУМАКОВА (Национальные клинические рекомендации "Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения" (утв. Минздравом России))

- 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;
- Интраоперационно назначается **метилпреднизолон 1000** мг внутривенно перед снятием зажима с аорты;
- 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, 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 в дозе 2000 мг/сут, или натрия микофенолат в дозе 1440 мг/сут).

Применение микофенолата мофетила сочетается с более низким риском развития онкологических осложнений, в сравнении с использованием азатиоприна;

## **Стратегия минимизации иммуносупрессивной терапии.**

Снижение дозы глюкокортикоидов и их отмена благоприятным образом влияют на продолжительность и качество жизни реципиентов, путем исключения побочного действия длительного назначения данных препаратов, при условии, **если данное снижение безопасно с точки зрения возможного развития отторжения трансплантата.**

Таким образом, снижение дозы кортикостероидов возможно под контролем результатов **плановой биопсии** миокарда у реципиентов с **низким риском** развития отторжения трансплантированного сердца (больные без циркулирующих донор-специфичных и не донор-специфичных анти-HLA, нерожавшие женщины, отсутствие отторжения в анамнезе, реципиенты старшего возраста, низкая степень иммунологического несоответствия), а в связи с тем, что острое отторжение трансплантата наиболее часто развивается в первые месяцы после ТС, отмена кортикостероидов по их прошествии (3-6 месяцев) может быть успешно произведена по статистике у 80% больных.

**Ингибиторы кальциневрина**, являясь ключевым компонентом иммуносупрессивной медикаментозной терапии после ТС, ответственны за развитие возможной **почечной дисфункции** при длительном их приеме.

В раннем послеоперационном периоде, отличающемся высоким риском отторжения трансплантата, ингибиторы кальциневрина применяются в больших дозах, после чего возможно также и их снижение (позднее снижение дозы циклоспорина без дополнительной терапии не сопровождается улучшением функции почек).

Применение ингибиторов кальциневрина в комбинации с **микофенолата мофетилом** (не азатиоприном) позволяет успешно снижать дозы ингибиторов кальциневрина и дает возможность полностью отменить кортикостероиды, что при этом сопровождается более низким риском развития отторжения и почечной дисфункции, достоверным снижением уровней АД, а также возможным снижением диабетогенного влияния таクロлимуса.

Совместное применение ингибиторов сигнала пролиферации (сираполимус, эверолимус) с целью снижения дозы ингибиторов кальциневрина нецелесообразно, в силу того, что ингибиторы mTOR могут усиливать нефротоксичное действие ингибиторов кальциневрина.

**В отдаленном периоде (не на ранних сроках после ТС!) (спустя 6 месяцев)** после ОТТС замена ингибиторов кальциневрина на **ингибиторы mTOR** у **больных с низким риском** способствует улучшению функции почек и снижению риска развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца, не повышая риск отторжения трансплантата.

## **Клиническая картина**

На сегодняшний день не отмечено признаков, специфичных в отношении начала отторжения трансплантированного сердца, поэтому врачам всех специальностей необходимо проявлять особую внимательность к любому изменению состояния реципиентов.

Этим же обусловлена необходимость в регулярных плановых биопсиях миокарда с целью выявления ранних признаков отторжения и своевременного начала проведения лечебных мероприятий.

Наиболее частые проявления отторжения трансплантата:

- **неспецифические симптомы** (общее недомогание, слабость, утомляемость, тошнота, рвота, повышение температуры);
- **синкопальные состояния;**
- симптомы и признаки **сердечной недостаточности**;
- признаки **перикардита**;
- **нарушения ритма** (брадиаритмии и атриовентрикулярные блокады / тахиаритмии (фибрилляция предсердий, другие суправентрикулярные тахикардии, желудочковые тахикардии));
- клинические признаки **низкого сердечного выброса или истинного кардиогенного шока**;
- **внезапная смерть.**

При **подозрении** на острое отторжение показано:

- **госпитализация**; при наличии гемодинамических нарушений – перевод в **ОАР**;
- **ОАК, ОАМ, биохимии крови**;
- **ЭМБ** в минимально кратчайшие сроки (гистологическое исследование + **иммуногистохимические методы** обнаружения компонентов системы комплемента и антител).
- **неинвазивная оценка** функции трансплантата (**ЭКГ, ЭхоКГ**);
- **коронароангиографическое исследование** (**КАГ**) в течение первой недели госпитализации больного;
- определение **анти-HLA антител** (количество и специфичность);
- подбор **комбинированной** индивидуальной **иммуносупрессивной** терапии, профилактика инфекционных осложнений, назначение средств, улучшающих отдаленный прогноз.
- лекарственный мониторинг **адекватности и эффективности** назначенной иммуносупрессивной терапии (определение концентрации иммуносупрессоров в крови **минимум 2 раза** в неделю);

**Васкулопатия трансплантата (болезнь коронарных артерий пересаженного сердца).**

**Васкулопатия трансплантата** – один из основополагающих факторов, оказывающих влияние на долгосрочный прогноз пациентов с пересаженным сердцем и основная причина летальности реципиентов, проживших более года после ОТС.

Благодаря успехам в развитии консервативной медикаментозной терапии в последние годы отмечается снижение частоты отторжения трансплантированного сердца, однако вероятность развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца остается неизменной.

Патологическое поражение коронарных артерий после трансплантации встречается в течение первого года в 8 % случаев, в течение 3 лет - в 20 % случаев, 5 лет - в 30 % случаев. По данным работ Costanzo M.R. и соавт. (1998), васкулопатия сердечного трансплантата отмечается у 42% пациентов спустя 5 лет после ОТС. Через 10 лет по статистике более чем в 50 % случаев. При этом БКАПС является причиной летального исхода реципиентов сердца примерно в 20% случаев.

Васкулопатия трансплантата представляет собой дисфункцию эндотелия с диффузными очагами гиперплазированной интимы, приводящую к обструктивному поражению коронарных артерий.

Научные работы последних лет отчетливо продемонстрировали, что патологические изменения в артериях донорского сердца сочетают в себе не только концентрическую и фиброзную васкулопатию, но также и атеросклероз с образованием атером разных стадий развития.

В патогенезе васкулопатии трансплантата важную роль играют:

• **иммунологические факторы:**

- гуморальное и клеточное отторжение в анамнезе;
- повышенный уровень антител к кардиолипину.

• **неиммунологические факторы:**

- исходное состояние коронарных артерий;
- возраст и пол (женский пол и возраст реципиента менее 40 лет);
- сопутствующие предтрансплантационные состояния: АГ, СД, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, атеросклеротическая болезнь;
- нейроэндокринные изменения, сопровождающие смерть головного мозга донора;
- ишемические и реперфузионные повреждения сосудистой стенки;
- гистосовместимость;
- побочные эффекты иммуносупрессивной терапии (нефротоксичность, ЦМВ, эндокринные изменения и др.)

Объем и тяжесть поражения коронарных артерий трансплантата сердца обратно пропорциональны длительности выживаемости пациентов после ОТТС. Выраженное диффузное патологическое поражение кровеносного русла коронарных артерий приводит к необратимой дисфункции трансплантата с явлениями посттрансплантационной сердечной недостаточности, сопровождающейся высокими показателями смертности больных.

Развивающаяся ишемия миокарда также является триггером для развития различных нарушений ритма сердца (желудочковых нарушений ритма, реже фибрилляции предсердий).

В связи с тем, что трансплантированное сердце является *денервированным органом* (при оперативном вмешательстве происходит пересечение блуждающего нерва, содержащего эfferентные парасимпатические волокна, afferentные чувствительные и постсинаптические волокна симпатических нервов, без последующего восстановления целостности нервных волокон), ишемия миокарда не сопровождается клиникой стенокардии, и пациенты обращаются в медицинские учреждения лишь при появлении симптомов и признаков сердечной недостаточности, когда изменения в коронарных артериях сердечного трансплантата уже значительны.

Именно поэтому раннее обнаружение изменений в сосудах донорского сердца имеет определяющее прогностическое значение.

**Классификация васкулопатии сердечного трансплантата Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT)** ("Национальные клинические рекомендации "Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения" (утв. Минздравом России)):

- 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 (определенная как ФИЛЖ < 45%, обычно в сочетании с нарушением локальной сократимости ЛЖ), или признаки значимой рестриктивной диастолической дисфункции.

## **Профилактика**

- меры по профилактике отторжения трансплантата;
- предупреждение травматизации сосудистого эндотелия транспланта сердца на всех этапах оперативного вмешательства;
- профилактика инфекционных осложнений (особенно ЦМВ);
- контроль общезвестных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, СД, дислипидемия, ожирение, курение).

**Курение** у пациентов после ОТТС является также фактором риска развития онкологических осложнений, в связи с чем абсолютный отказ от табакокурения имеет несомненно важное прогностическое значение у этой группы пациентов.

### **Рекомендован категорический отказ от курения!!!**

При этом информирование больного и его родственников о необходимости отказа от табака и ограничения пассивного курения должно быть произведено как на этапе подготовки к пересадке, так и на протяжении всего посттрансплантационного периода, в связи с тем, что курение табака в течение 6 предшествующих операции месяцев является фактором летальности после ТС.

В первый год после ОТТС у реципиентов наблюдается **увеличение массы тела**.

Причины ожирения у пациентов после ТС:

- прием кортикоステроидов;
- гиподинамия;
- погрешности в диете.

Общепопуляционно ожирение – это фактор риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний.

Больным после ОТТС рекомендованы **физические тренировки и диета**.

### **Рекомендации по диете после трансплантации сердца:**

- ограничение поступления животных жиров и легкоусвояемых углеводов;
- не употреблять грейпфруты, имбирь, помело, куркуму;
- при наличии кахексии рекомендовано потребление мясных и белковых продуктов;
- периодический контроль веса;
- отказ от алкоголя.

### **Методы физической реабилитации:**

- физические тренировки;
- массаж;
- лечебная гимнастика;
- дыхательная гимнастика.

Клиникореабилитационные мероприятия индивидуализированы и проводятся с учетом особенностей послеоперационного периода.

### **Цели физической реабилитации:**

#### *- раннего посттранспланационного периода:*

- ликвидация последствий хирургической операции;
- восстановление функции внешнего дыхания, ЖКТ, периферической мышечной системы;
- профилактика гиподинамики и нарушений перфузии внутренних органов, улучшение органного кровообращения;
- профилактика нарушений осанки, тугоподвижности левого плечевого сустава;
- адаптация сердца к новым гемодинамическим условиям.

**I этап** - отделение АиР- на 2 сутки, при отсутствии абсолютных противопоказаний и осложнений (длительность 7-10 дней):

**II этап** – кардиохирургические, кардиологические отделения (при отсутствии осложнений не менее 10 дней).

#### *- отдаленный период:*

- поэтапная адаптация к бытовым и производственным нагрузкам;
- позитивное воздействие на традиционные модифицируемые факторы риска (гиподинамия, АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, ожирение, стресс);
- повышение качества жизни;
- лечение и профилактика осложнений бронхолегочной системы: ателектазов, пневмоний;
- профилактика развития пролежней, тугоподвижности;
- восстановление личностного и социального статуса больного до предболезненного уровня.

**III этап** – амбулаторная физическая реабилитация;

Клиникореабилитационные мероприятия:

- контролируемые – проводятся в условиях лечебного учреждения;
- неконтролируемые или частично контролируемые – проводятся дома согласно индивидуальному плану;

**IV этап** - амбулаторная психологическая реабилитация- поддержание достигнутого определенного уровня психосоциальной адаптации и проведении психотерапевтических лечебно-профилактических мероприятий.

### **Физические тренировки**

Физические тренировки **повышают уровень** адаптации к нагрузке и благотворно влияют на модифицируемые факторы риска кардиоваскулярных заболеваний.

Регулярная аэробная физическая нагрузка – эффективный способ нормализации уровня артериального давления, который оказывает благоприятное влияние на качество жизни и долгосрочный прогноз реципиента.

#### **Ранний посттранспланационный период:**

- для облегчения насосной функции сердца в раннем посттранспланационном периоде рекомендованы **физические упражнения с элементами массажа**, улучшающие периферический кровоток;
- расширение двигательного режима начинают с **дыхательной гимнастики** (без задержек дыхания и натуживания);
- пациентам рекомендовано назначение **лечебной физкультуры** с целью расширения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, укрепления дыхательных мышц;
- необходимо проинформировать о необходимости соблюдение **режима труда и отдыха**.

#### **Отдаленный период:**

- выполнение **нагрузочных упражнений** должно чередоваться с дыхательными упражнениями и упражнениями на расслабление для поддержания необходимого мышечного тонуса и профилактики гемодинамических нарушений. Очень важны упражнения для мышечных групп туловища, повышающие и снижающие внутрибрюшное давление и влияющие на венозную гемодинамику с целью профилактики застоя крови в органах брюшной полости и малого таза.
- тренировки с **утяжелениями** рекомендованы пациентам с признаками остеопороза и атрофии скелетной мускулатуры (действие кортикостероидов и ингибиторов кальцинеурина);
- через месяц после ОТТС при отсутствии противопоказаний могут применяться **активные методы** физической реабилитации (тренировки дозированной ходьбой, велотренажер, спирометроэргометр и тредмил).

При проведении физических тренировок важным является тщательный контроль наступления **признаков неудовлетворительной переносимости** нагрузки и при необходимости временное снижение объема и уровня интенсивности тренировок. При этом полный отказ от проведения физической реабилитации выглядит нецелесообразным.

**Критерии плохой переносимости** тренировок:

- тахикардия, неадекватная объему нагрузки;
- приступы стенокардии;
- аритмии;
- одышка;
- колебания АД (повышение САД более чем на 40 мм. рт. ст., ДАД – более чем на 10; падение САД на 10 мм рт. ст и более);
- появление резкой слабости, дискомфорта, акроцианоза или побледнения кожных покровов при нагрузке или после нее.

**Статины**

После ОТС у пациентов часто развивается дислипидемия, в связи с чем оправдано назначение **статинов**, также снижающих риск развития васкулопатии трансплантата, злокачественных новообразований и улучшающих общую выживаемость.

Статины рекомендованы **всем пациентам** после ОТС. При этом необходимый целевой уровень ОХС и ТГ достигается в среднем у 60–70% больных.

На сегодня наиболее безопасным считается применение:

- **правастатина и флуастатина** (если в протокол иммуносупрессии входит циклоспорин);
- **аторвастатина** (при иммуносупрессии тациролимусом), в связи с тем, что у других препаратов группы статинов имеется высокий риск возможного развития **миозита**, вплоть до **рабдомиолиза** и **почечной недостаточности**.

Назначение клопидогrelя к комбинации циклоспорина и статинов может привести к увеличению концентрации статинов в плазме и риска возможных осложнений, в силу того, что все эти препараты метаболизируются с помощью ферментативной системы цитохрома Р450. Увеличение концентрации статинов не развивается при сочетании циклоспорина, клопидогrelя и правастатина, т.к. метаболизм последнего происходит без участия системы цитохрома Р450.

В случае сохранения дислипидемии (через 3 месяца лечения) показан переход от циклоспорина в качестве иммunoсупрессивной терапии на комбинацию **такролимуса и аторвастатина** (с 10 до 20 мг/сут).

Риск развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца может быть снижен при применении статинов и замены ингибиторов кальцинеурина на ингибиторы mTOR (**сиrolимус, эверолимус**).

### **Сердечная недостаточность**

**Дисфункция сердечного трансплантата (ДСТ)** – ведущий фактор риска летального исхода пациентов в первые 30 дней посттрансплантационного периода, требующий применения медикаментозных, механических способов поддержки кровообращения с целью поддержания системной гемодинамики для последующего восстановления нарушенной функции донорского сердца или подготовки к ретрансплантации/имплантации системы длительной поддержки кровообращения.

Бивентрикулярная недостаточность трансплантата сердца возникает по статистике у 20–25% пациентов в раннем периоде после ОТТС.

В 5–20% случаев развивается ранняя тяжелая дисфункция, рефрактерная к консервативной терапии и требующая использования средств механической поддержки кровообращения (ВАБК, механический обход, ЭКМО).

Однако дисфункция трансплантата является обратимым процессом, при обязательном условии наличия морффункциональных резервов для возможного восстановления сократительной способности сердечной мышцы.

### **Основные причины:**

- **неиммунологические;**
- повреждения миокарда, которые развились до или непосредственно перед возникновением смерти головного мозга донора;
- обусловленные смертью головного мозга донора гемодинамические, микроциркуляторные и дисметаболические нарушения в миокарде;
- продолжительные по длительности сроки холодовой и/или тепловой ишемии миокарда (более 4 ч);
- использование сердец от доноров, с расширенными критериями отбора;
- periоперационные причины (инфекционные осложнения, электролитный дисбаланс), которые могут отрицательно сказаться на морффункциональном состоянии миокарда донорского сердца.

- иммунологические;
- отторжение трансплантата, сопровождающееся тяжелыми гемодинамическими нарушениями.
- исходная патология коронарных артерий донорского сердца – ранняя бивентрикулярная дисфункция, вследствие наличия недиагностированной патологии коронарных сосудов трансплантата.

#### **Ранняя:**

- первичная (в первые 24 часа после ТС вне вторичных причин);
- вторичная (острое отторжение, тромбозы сосудов трансплантата, высокая легочная гипертензия, механические причины, ЦМВ- инфекция, медикаментозная токсичность)

#### **Поздняя:**

- отторжение миокарда;
- васкулопатия трансплантата;
- вторичная ДКМП;
- другие причины;

#### **Почечная недостаточность**

Нарушение выделительной функции почек- частое осложнение, выявляемое у пациентов после ОТТС, оказывающее негативное влияние на долгосрочный прогноз, приводя к многочисленным другим осложнениям и высокой смертности.

Снижение величины показателя СКФ на 30–50% развивается уже спустя 6 месяцев после ОТТС, после чего стабилизируется или снижается более медленно. По статистике, снижение выделительной функции (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) спустя 5 лет встречается у 10% пациентов после оперативного вмешательства по поводу трансплантации сердца, в 4 раза повышая риск возможного летального исхода.

По данным научных исследований, выживаемость больных в течение первого месяца после трансплантации при наличии острого почечного повреждения статистически достоверно ниже. Но еще более значительным является влияние раннего ОПП на долгосрочный прогноз пациентов после ТС: 10-летняя выживаемость в этой подгруппе больных ниже в среднем на 20%.

Около 2–3% больных, перенесших трансплантацию сердца, имеют показания в диализе, а в дальнейшем и необходимость в трансплантации почки.

Почечная дисфункция у пациентов после ТС приводит к общепопуляционным осложнениям (развитию атеросклероза коронарных и периферических артерий, АГ, остеопорозу и анемии).

По данным научных исследований, при ОПП даже незначительное увеличение концентрации креатинина в крови приводит к достоверному росту летальности и продолжительности сроков пребывания пациентов в стационаре. В то же время, расширение показаний к заместительной почечной терапии сопровождалось статистически значимым улучшением выживаемости пациентов.

#### **Факторы риска:**

- **предоперационные;**

- нарушение кровоснабжения почек, вследствие длительно существующей сердечной недостаточности;
- необходимость в медикаментозной кардиотонической терапии или средствах механической поддержки кровообращения;
- продолжительность ожидания сердечного трансплантата;
- наличие исходной почечной дисфункции (концентрация креатинина крови более 130 мкмоль/л);
- известные факторы риска развития нефропатии;
- возраст старше 55 лет;
- женский пол.

- **операционные;**

- длительность ишемии трансплантата (*более 140 мин*);
- продолжительность ИК (*более 210 мин*);
- совокупная величина интраоперационной кровопотери (*более 1200 мл*);
- объемные гемотрансфузии в ходе операции (*эр. масса объемом выше 750 мл*);
- выраженный внутрисосудистый гемолиз (*с концентрацией свободного Hb выше 100 мг%*).

- **послеоперационные;**

- выраженная дисфункция трансплантата сердца;
- нефротоксичность ингибиторов кальциневрина – необратимый фиброз.

## **Профилактика**

- общепопуляционные рекомендации по профилактике ХБП и ХПН (контроль уровня гликемии, профилактика АГ, использование иАПФ или сартанов);
- своевременное и полноценное лечение артериальной гипертонии, достижение целевых уровней АД согласно утвержденным клиническим рекомендациям;
- Предпочтительными средствами антигипертензивной терапии являются иАПФ или сартаны, в силу своего нефропротективного действия (при невозможности назначения использовать блокаторы кальциевых каналов);
- своевременное и полноценное лечение сахарного диабета согласно клиническим рекомендациям;
- лекарственный мониторинг уровня концентрации ингибиторов кальциневрина;
- поддержание достаточного внутрисосудистого объема.

## **Инфекционные осложнения.**

Инфекционные осложнения занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и летальности у больных после трансплантации сердца, вследствие подавления механизмов «противоинфекционного иммунитета» на фоне хронической иммуносупрессии и наличия в связи с этим предрасположенности реципиента к инфекциям.

По статистике, в среднем у 50% пациентов в течение 8 дней после ТС развивается бактериальная инфекция, а у 80% пациентов по крайней мере одна инфекция в течение полугода после оперативного вмешательства.

Бактериальная и грибковая инфекции встречаются в 70% случаев.

Наиболее опасными периодами развития инфекционных посттрансплантиционных осложнений являются:

- первые 3-6 месяцев после ОТС
- острые кризы отторжения (в связи с агрессивной иммуносупрессивной терапией)

Актуальностью проблемы инфекционных осложнений в трансплантологии является не только распространенность и влияние на прогноз, но и то, что они имеют на фоне иммуносупрессивной терапии нетипичную клиническую картину (отсутствует гипертермия, выраженный лейкоцитоз), создающую трудности для диагностики, и сходную с проявлениями криза отторжения, при диаметрально противоположных тактиках консервативной медикаментозной терапии.

Все инфекционные осложнения подразделяют на:

- **ранние;**

- в течение **первого месяца** после ОТТС (превалирует нозокомиальная **бактериальная** флора, нередко полирезистентные штаммы; часто последствия хирургического вмешательства);
- в течение **первых 6 месяцев** после трансплантации (**оппортунистические** микроорганизмы, в основном не вызывающие инфекционные заболевания у здоровых людей с нормальным клеточным иммунитетом (Pneumocystis carinii, Aspergillus, Candida, Listeria monocytogenes); **ЦМВ, ВЭБ, ВПГ**; реактивация латентной инфекции самого реципиента или донорского органа; инфекции, связанные с переливаниями компонентов крови).

- **поздние**

- в течение **6-12 месяцев** после ТС (как **бактериальная** флора, так и **оппортунистические** микроорганизмы + **ОРВИ**; как правило, мочевая инфекция);
- **после первого года-** при условии отсутствия эпизодов острого отторжения трансплантата, наличия стабильной функции пересаженного органа тяжелые инфекционные осложнения редки, частота осложнений не превышает общепопуляционные показатели. При нестабильном функционировании трансплантата на фоне противокризовой иммуносупрессивной терапии- оппортунистические инфекции и их осложнения.

Исходя из вышеперечисленного, именно бактериальные возбудители вносят главный вклад в риск развития возможных инфекционных осложнений послеоперационного периода, тогда как вирусные и грибковые патогены в этом им заметно уступают.

Тем не менее, **инвазивный аспергиллез (ИА)**, являющийся наиболее частой грибковой инфекцией среди иммуносупрессированных пациентов, сопровождается чрезвычайно высокой смертностью, доходящей, по данным некоторых авторов, до 50–100%. ИА у пациентов, с трансплантированным сердцем, характеризуется первоочередным поражением легких, с последующей гематогенной диссеминацией и прогрессирующими мультифокальным поражением других органов и систем. В самих легких возможно развитие острой некротической пневмонии, при которой происходит инвазия аспергилл в кровеносные сосуды с развитием инфаркта легочной ткани.

**Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ)** занимает ведущее место как по частоте, так и тяжести последствий среди вирусных инфекций у пациентов.

тов после ОТТС, поражая различные органы и системы (легкие, пищеварительный тракт, надпочечники, почки, головной и спинной мозг, сетчатка) и значительно повышая риск отторжения трансплантата.

В первом триместре после ОТТС частота активной ЦМВ-инфекции составляет 38–75 %.

Тяжесть течения зависит от степени снижения CD4- лимфоцитов в крови:

- «местная» активизация ЦМВ- выделение вируса из носоглотки или уrogenитального тракта- происходит при незначительной иммуносупрессии;
- реактивация ЦМВ с возобновлением активной репликации, развитием вирусемии, диссеминации, клинической манифестации – при глубокой иммуносупрессии.

#### **Варианты поражения:**

- **легких:**

- интерстициальная пневмония;
- распространенный фиброзирующий бронхиолит, альвеолит;
- двусторонний полисегментарный фиброз легких.

Осложнения: ДН, РДС, летальный исход.

- **пищеварительный тракт**

- эзофагит;
- гастрит;
- колит.

При ранней диагностике и своевременном начале этиотропной терапии прогноз для жизни и сохранения трудоспособности благоприятный. При поздней диагностике ЦМВ возможны инвалидизация и летальный исход.

Такое осложнение, как **инфекционный эндокардит** (ИЭ) наблюдается редко, но при этом сопровождается высокой летальностью (80%).

В группе повышенного риска находятся пациенты с клапанными дефектами. Чаще всего при этом поражаются митральный и триkuspidальный клапаны.

Основными этиологическими факторами являются *Staphylococcus aureus* и *Aspergillus fumigatus*. Эндокардит, обусловленный *Aspergillus fumigatus*, развивается нередко на фоне ЦМВ- инфекции и диссеминированного аспергиллеза и сопровождается аспергиллезным эндофталмитом.

Таким образом, этиологический спектр возможных возбудителей инфекционных осложнений после трансплантации сердца гораздо шире, чем в целом в популяции. При этом характерна сочетаемость инфектантов и, соответственно, множественность инфекционных осложнений.

**Источники инфекции:**

- **экзогенные** (нозокомиальная инфекция или латентная инфекция донорского органа);
- **эндогенные** (реактивация очага латентной инфекции реципиента).

**Основные мишени поражения:**

- легкие;
- ЦНС;
- ЖКТ;
- МВП.

**Факторы риска развития инфекционных осложнений у пациентов после ОТТС:****Со стороны макроорганизма:**

- сопутствующие хронические заболевания:
  - хронический пиелонефрит;
  - ХОБЛ и другие структурные болезни легких;
  - Сахарный диабет и др.;
- предшествующая иммуносупрессия по поводу терапии хронических заболеваний;
- нахождение в учреждениях длительного ухода;
- наличие хронических ран;
- предсуществующая инфекция.

**Со стороны микроорганизмов:**

- воздействие нозокомиальной инфекции;
- воздействие оппортунистической инфекции;
- устойчивость возбудителей к антибактериальным препаратам.

**Связанные со спецификой терапии:**

- использование средств механической поддержки кровообращения до ОТТС;
- использование антибиотиков широкого спектра действия в течение 3 месяцев до трансплантации (фактор риска полирезистентности микроорганизмов);
- хронический диализ в предшествующий операции месяц;
- бактериемия, сепсис донора;
- повреждение трансплантата, длительность тепловой ишемии;
- нераспознанная инфекция трансплантата;

- обусловленные собственно трансплантацией сердца:
  - длительное время искусственного кровообращения (ИК);
  - длительная ИВЛ (больше 5 дней);
  - продолжительное нахождение мочевого катетера в мочевыводящих путях (развитие посткатетерного уретрита, с распространением инфекции по восходящему пути);
  - объемные кровопотери и гемотрансфузии;
- продолжительный внутривенный способ введения лекарственных препаратов;
- длительность пребывания в стационаре;
- медикаментозная иммуносупрессивная терапия в посттрансплантационном периоде;
- длительная антибиотикотерапия;
- медикаментозная нейтропения

Отдельно стоит рассмотреть основные **факторы риска инвазивных микозов:**

- **первичные иммунодефициты** (напр. хроническая гранулематозная болезнь и др.);
- *в первый месяц* после ТС (связаны с операцией):
  - технические сложности при операции и послеоперационные осложнения;
  - колонизация *Aspergillus* или *Candida*;
  - грибковая инфекция трансплантата;
  - продолжительное (больше 3 недель) использование системных глюкокортикоидов (преднизолон  $> 0,3$  мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;
  - длительная нейтропения (кол-во нейтрофилов в периферической крови меньше  $0,5 * 10^9/\text{л}$  более 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней.
- *с 1 по 6 месяц:*
  - интенсивная цитостатическая, иммуносупрессивная терапия;
  - вирусные инфекции (в особенности ЦМВ);
  - высокая концентрация колоний *Aspergillus* spp. в воздухе, поражение этими грибами системы вентиляции, водоснабжения;
  - внутрибольничное инфицирование.

- *после 6 месяцев:*
  - реакции отторжения трансплантата;
  - ЦМВ-инфекция.

Агрессивная иммуносупрессивная медикаментозная терапия приводит к нарушению всех звеньев противоинфекционной защиты и является основным фактором, обуславливающим повышенную предрасположенность больных, перенесших ОТС, к инфекционным патогенам.

Большому числу больных, находящихся в ЛОТС, применяются хирургические и механические средства поддержки кровообращения, так называемые «мосты» к трансплантации сердца, что позволяет отсрочить неуклонное прогрессирование ХСН и значимо продлить жизнь пациентов до операции по пересадке донорского сердца. Однако само хирургическое вмешательство, наличие послеоперационной раны, центрального венозного катетера, с длительным внутривенным способом введения лекарственных средств, применение в предтрансплантационном периоде антибактериальных препаратов, ИВЛ, катетеризации мочевого пузыря и др., являются независимыми факторами риска развития инфекционных осложнений у пациентов после ОТС, что статистически подтверждено более высокими показателями распространенности инфекций в данной группе пациентов.

### **Профилактика**

- **Антибиотикопрофилактика:**
  - Ванкомицин/Цефтазидим, 1 г в/в за 2 часа до начала операции;
  - затем Ванкомицин, 1 г в/в каждые 12ч / Цефтазидим, 1 г в/в каждые 8ч на протяжении 3 дней (контроль почечной функции);
- Отмена в случае если:
  - t тела < 38 °C;
  - нет дренажей, венозных катетеров;
  - посевы отрицательны;
  - нет клинико-лабораторных данных за грам (-) и грам (+) инфекции.
- **Профилактика ЦМВ-инфекции:**
  - с 7–10 суток- в/в инфузия препарата Ганцикловир, 5 мг/кг, 2 р/д, 7 дней.
- **ограничение времени пребывания** в стационаре после ТС (в среднем 14 дней);
- **информирование** о необходимости выполнения назначенной постоянной терапии (режимы и возможные побочные явления), рекомендаций по диете, физической реабилитации;

- антибиотикопрофилактика перед стоматологическими лечебными и профилактическими мероприятиями (профилактика **инфекционного эндокардита**).

### **Онкологические заболевания**

Опухолевые новообразования различных локализаций довольно часто развиваются у пациентов после трансплантации сердца.

Наиболее распространенными из них являются:

- новообразования кожи;
- лимфомы (не-Ходжкинская и др.);
- рак предстательной железы;
- рак легких;
- рак молочной железы.

Основным патогенетическим фактором развития опухолевых новообразований после ОТС является длительная хроническая иммуносупрессия. К примеру, неходжкинская лимфома- довольно редкое явление у лиц с ненарушенной иммунной системой- также порой именуемая посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием, является одним из самых неблагоприятных осложнений иммуносупрессивной медикаментозной терапии у пациентов после ТС.

В своей основе лимфопролиферативные заболевания после трансплантации являются зачастую В-клеточными опухолями, этиологически связанными с вирусом Эпштейн-Барр.

Онкологические заболевания, сопровождающие иммуносупрессию, могут быть сведены на нет лишь в случае достижения иммунологической толерантности к донорскому органу со стороны иммунной системы реципиента, что на сегодня является неразрешимой задачей.

### **Факторы риска:**

- продолжительность периода времени с момента трансплантации сердца;
- мужской пол;
- возраст реципиента ( $> 60$  лет);
- курение.

### **Профилактика**

- **индивидуализированный** подход к назначению иммуносупрессивной терапии и последующее сокращение дозы иммуносупрессоров;
- применение **микофенолата мофетила** сочетается с более низким риском развития онкологических осложнений, в сравнении с использованием азатиоприна;

- максимальное ограничение времени пребывания под **открытым солнцем**, обязательное использование **солнцезащитных средств**;
- информирование о возможных **признаках ракового поражения кожи** и методах **самодиагностики**;
- **курение** у пациентов после ОТТС способствует не только развитию БКАПС, но и опухолевых осложнений иммуносупрессивной медикаментозной терапии;
- **Рекомендован категорический отказ от курения!!!**
- опубликованные работы свидетельствуют о том, что применение **статинов** может также снижать вероятность развития злокачественных опухолей.

Новые иммуносупрессивные медикаментозные препараты (напр. ингибиторы mTOR) снижают вероятность возникновения опухолевых новообразований после ОТТС, однако, несмотря на это, онкологические заболевания по-прежнему являются ведущей причиной поздней летальности больных.

### **Артериальная гипертония**

Артериальная гипертония распространенное осложнение после ОТТС, встречается по разным данным у **50-90%** пациентов (через 3 месяца у 43%, через год у 62% и через 3 года после ТС у 71%).

Артериальная гипертония у реципиентов донорского сердца является в свою очередь несомненным фактором риска развития таких серьезных сердечно-сосудистых осложнений, как васкулопатия транспланта, сердечная недостаточность, ОНМК, жизнеугрожающие нарушения ритма, а также почечной недостаточности и летального исхода.

В связи с этим, ранняя профилактика и адекватное лечение АГ и ее возможных осложнений способны заметно улучшить долгосрочный прогноз и сохранить трудоспособность у пациентов с трансплантированным сердцем.

Клинически у реципиентов донорского сердца чаще наблюдается "скрытая АГ" (офисное АД ниже, чем ДМАД и СМАД), а при суточном мониторировании АД – повышение САД в ночное время и постоянное повышение ДАД.

### **Факторы риска**

- **предоперационные:**
  - предшествующая АГ;
  - высокие показатели **ИМТ**;
  - **повышенная концентрация креатинина** в плазме крови;
  - **почечная дисфункция** (снижение СКФ менее 60 мл/мин).

- **донорские:**
  - высокие значения толщины задней стенки миокарда ЛЖ.
- **послеоперационные:**
  - иммуносупрессивная терапия;
  - увеличение концентрации **креатинина** в плазме крови;
  - заместительная почечная терапия в первый месяц после ТС;
  - эпизоды острого отторжения трансплантата (ремоделирование соудистой стенки под воздействием ЦИК и антител);
  - **несоблюдение** назначеннной антигипертензивной терапии (вследствие возможного нарушения когнитивной функции);
  - бесконтрольный прием **НПВП**.

В патогенезе АГ после ТС ключевыми являются:

- **дегервация трансплантата** (парасимпатическая и афферентная; симпатическая иннервация имеет возможности к восстановлению);

Дегервация сердца проявляется увеличением чувствительности к катехоламинам, тахикардией в покое, нарушением функционирования барорефлексов, отсутствием клинической симптоматики стенокардии при ишемии трансплантата, зависимостью инотропной функции сердца от уровня преднагрузки, а также отсроченной и измененной реакцией ЧСС и уровней АД на физическую нагрузку.

**Тахикардия в покое** до 80–110 уд/мин, в свою очередь, приводит к увеличению **МОК**, а также к чрезмерной активации механорецепторов сосудистого эндотелия с последующей дисфункцией последнего и включением механизмов развития атеросклероза, которые являются факторами возможного повышения жесткости стенок артерий с увеличением **ОПСС**, что в совокупности ведет к закономерному повышению уровня АД.

- **повышение ригидности** артериальной стенки;

Повышенная жесткость стенок артерий у пациентов с донорским сердцем сопровождается увеличением ОПСС при нормальных показателях ФВ.

Факторы, предрасполагающие к развитию ригидности артериальной стенки: **иммуносупрессивная терапия** (циклоспорин, таクロимус), **синусовая тахикардия** в покое, АГ, **метаболические нарушения** (гипергликемия, дислипидемия), иммунные факторы (**ЦИК**, антитела).

- **увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ)** (20 м/с–60 м/с);

Отраженная пульсовая волна в норме вносит весомый вклад в уровень диастолического АД и возможность функционирования нормального коронарного кровотока, возвращаясь к аорте и левому желудочку после закрытия АК.

У пациентов с донорским сердцем СРПВ, вследствие увеличения ригидности сосудистой стенки, заметно выше, поэтому отраженная волна достигает левого желудочка до момента закрытия створок аортального клапана, встречая систолическую волну, тем самым повышая уровень постнагрузки на сердце и приводя к увеличению систолического артериального давления.

- **увеличение ОЦК;**

Задержка жидкости может наблюдаться на фоне сохранный ФВ и СКФ.

Факторы: иммуносупрессивная терапия (ингибиторы кальциневрина), изменение функционирования рефлексов, ингибирующих стимуляцию РААС, денервация барорецепторов.

- **активация РААС;**

- гладкомышечные клетки артериальной стенки под воздействием активации РААС приобретают способность к секреции, что приводит к накоплению коллагена в стенках сосудов и гипертрофии артериол (увеличение ОПСС).
- прямая и опосредованная дисфункция эндотелия под воздействием ангиотензина II, развитие гипертрофических процессов и сосудистого ремоделирования, активация симпатической нервной системы.

- **действие ингибиторов кальциневрина** (при применении циклоспорина вероятность развития артериальной гипертонии выше):

- **подавление процессов вазодилатации (снижение синтеза NO);**
- **усиление эффектов вазоконстрикторных агентов** (увеличение экспрессии рецепторов эндотелина в капиллярах почек);
- **сосудистое ремоделирование и гипертрофические процессы** (повышение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  внутри гладкомышечных клеток);
- **активация РААС;**
- **прямое нефротоксическое действие** (снижение СКФ, повышение креатинина, мочевины, гиперкалиемия, интерстициальный нефрит, необратимое почечное повреждение);
- **повышенная задержка натрия** (повышение активности **натрий-хлор-котранспортера** в эпителиоцитах дистальных извитых канальцев нефрона);
- **увеличением массы тела;**
- **активация симпатической нервной системы.**

- длительный прием **глюкокортикоидов** (частота развития АГ достигает **15%**):

**Факторы:** задержка жидкости, дисфункция эндотелиальной НО-синтазы, увеличение ригидности сосудистой стенки, стероид-индуцированная инсулинерезистентность, развитие ожирения, сенсибилизация адренорецепторов сердца и сосудов, активация РААС.

- **действие иных препаратов:**

- **НПВП** (нарушение почечной функции);
- препараты, способные усиливать нефротоксическое действие циклоспорина и такролимуса.

### **Профилактика**

- **модификация образа жизни:**
  - **нормализация ИМТ;**
  - ограничение потребления **поваренной соли**;
  - **отказ от алкоголя;**
  - регулярная аэробная **физическая нагрузка**.
- 
- повышение **приверженности** реципиентов к рекомендациям по профилактике и терапии АГ;
  - **сокращение объема** иммуносупрессивной терапии у реципиентов с низким риском развития отторжения;
  - замена циклоспорина на **такролимус**;
  - конверсия на **ингибиторы mTOR** (сиролимус или эверолимус) у реципиентов с низким риском развития отторжения;
  - своевременное выявление и лечение заболеваний, приводящих к возможному развитию **вторичной артериальной гипертензии**.

### **Лечение**

Целевой уровень артериального давления для гипотензивной терапии:

**140/90** мм рт.ст.

При терапии АГ у реципиентов сердца **необходимо помнить о:**

- наличии возможного нарушения **печеночной и почечной функций** (повышение концентраций лекарственных препаратов);
- повышенном риске **ортостатической гипотензии**, вследствие денервации барорецепторов и зависимости инотропной функции сердца от уровня преднагрузки;

- повышенной чувствительности их к **гипонатриемии и гипокалиемии** (возможны мышечная слабость и нарушения ритма на фоне диуретической терапии).

Адекватность медикаментозной гипотензивной терапии проявляется не только снижением артериального давления, но и нормализацией его циркадного ритма путем качественного дозирования и режима приема лекарственных средств.

Рекомендовано использование комбинированной медикаментозной терапии, которая является статистически более эффективной в сравнении с монотерапией и позволяет применять более низкие дозы гипотензивных средств.

### **Группы лекарственных препаратов:**

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (**ИАПФ**) или при их непереносимости – блокаторы рецепторов к ангиотензину (**БРА**).

При приеме лизиноприла, в отличие от других иАПФ, не происходит активации в печени и нет печеночного пути его выведения, что говорит об отсутствии возможных лекарственных взаимодействий с иммуносупрессорами.

- **антагонисты кальция;**

Комбинированное применение ингибиторов АПФ с блокаторами кальциевых каналов дает возможность более эффективно поддерживать уровни АД и улучшать долгосрочный прогноз после ТС.

Антагонисты кальция снижают риск развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Нужно помнить, что практически все препараты данной группы увеличивают биодоступность ингибиторов кальциневрина (циклоспорина и такролимуса) и препаратов миофеноловой кислоты, уровень их концентрации в крови и, соответственно, уменьшают их дозировки.

В связи с этим, при использовании АК и при их отмене необходим лекарственный мониторинг иммуносупрессивных препаратов с возможным изменением их доз.

При выраженной тахикардии и/или наличии наджелудочных нарушений ритма возможно применения **верапамила**, имеющего значительное пульсурежающее и антиаритмическое действие (**отрицательное инотропное действие- не использовать у пациентов с признаками сердечной недостаточности!!!**).

Наиболее часто назначаемым лекарственным средством этой группы у пациентов с донорским сердцем является, дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, **амлодипин**.

- **диуретики:**

- **тиазидовые** у больных с сохранной почечной функцией;
- **петлевые** – при сниженной СКФ.

Назначаются при непереносимости или неэффективности блокаторов кальциевых каналов.

Тиазидовые и петлевые диуретики обладают сходным гипотензивным действием, однако преимуществом первых является их салуретическое действие и свойство снижать сосудистый тонус при длительном применении, а вторых- эффективность при сниженной СКФ (**петлевые диуретики- риск остеопороза при длительном приеме**).

- **бета-адреноблокаторы (селективные).**

Применение препаратов данной группы у пациентов с донорским сердцем может снижать риск летального исхода.

Наилучшее влияние на долгосрочный прогноз способен оказывать бисопролол.

В наши дни наблюдается расширение показаний к применению бета-адреноблокаторов у пациентов с трансплантированным сердцем, однако все еще необходимы дополнительные исследования, оценивающие их эффективность.

Факторы риска **неудовлетворительного контроля АД:**

- **несоблюдение** назначенной антагипертензивной терапии (вследствие возможного нарушения когнитивной функции);
- бесконтрольный прием **НПВП**;
- развитие **почечной дисфункции** в посттрансплантационном периоде;
- **неоптимальное назначение** медикаментозной терапии (в небольших дозах), вследствие опасения за возможное побочное действие.

### **Посттрансплантационный сахарный диабет**

**Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД)** – довольно частое осложнение после трансплантации сердца.

У реципиентов донорского сердца распространенность ПТСД составляет около 40%, при этом значимое увеличение риска заболеваемости отмечается в первый год после ОТТС.

Сахарный диабет ведет к развитию и прогрессированию васкулопатии трансплантата, является фактором риска инфекционных осложнений, возможной сердечной недостаточности, почечной дисфункции, острого отторжения, сердечно-сосудистых событий и повышения летальности (на 20–40 %).

В исследованиях определено, что уровень HbA1c в крови прямо пропорционален выраженности васкулопатии трансплантата.

В связи с чем, необходимый контроль уровня гликемии является важной составляющей профилактики развития БКАПС.

Исходя из высокого риска возможного развития ПТСД, неблагоприятно влияющего на качество жизни реципиентов и долгосрочный прогноз, в послеоперационном периоде рекомендовано проведение мероприятий по профилактике и ранней диагностике этого осложнения, а при его развитии – адекватная медикаментозная терапия.

### **Терминология.**

- **Транзиторная гипергликемия** (интраоперационный стресс, высокие дозы иммуносупрессивной терапии в первые недели после ТС);

Скрининговые исследования для идентификации непосредственно ПТСД следует проводить через месяц после оперативного вмешательства. При этом транзиторная гипергликемия является значимым фактором риска возможного развития сахарного диабета в течение первого года.

- **«Предиабет»;**

- нарушенная гликемия натощак (глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (100–126 мг/дл))  
и/или
  - нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак <7,0 ммоль/л и 7,8–11,1 ммоль/л через 2 ч после ПГТТ).

- **ПТСД (диагноз ставится через 30–45 дней после ТС);**

- симптомы СД+ случайное определение уровня глюкозы плазмы  $\geq 11,1$  ммоль/л ( $\geq 200$  мг/дл)  
или
  - глюкоза плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л ( $\geq 126$  мг/дл),  
или
  - глюкоза плазмы  $\geq 11,1$  ммоль/л ( $\geq 200$  мг/дл) через 2 ч после ПГТТ,  
или
  - HbA1c  $\geq 6,5\%$ .

### **Факторы риска** развития ПТСД:

#### **Предоперационные:**

- наличие нарушения обмена углеводов до трансплантации;
- отягощенная наследственность по сахарному диабету (увеличивает вероятность на 50%);

- носительство генов HLA A28, A30, B42;
- расовая принадлежность (у афро-американцев в 2 раза выше риск);
- возраст реципиента > 45 лет (в 2,2 повышает риск);
- метаболический синдром или его компоненты (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> один из наиболее весомых факторов);
- поликистоз почек в анамнезе;
- хронический вирусный гепатит С;
- гипомагниемия, гиперурикемия;
- мужской пол донора;
- несовместимость по антигенам системы HLA;
- применение некоторых антигипертензивных препаратов – неселективные бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, статины – до трансплантации.

**Послеоперационные:**

- наличие нарушения обмена углеводов после трансплантации;
- эпизод острого гуморального/клеточного отторжения в анамнезе;
- ЦМВ-инфекция (увеличивает риск в 4 раза);
- применение некоторых антигипертензивных препаратов- неселективные бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, статины- после трансплантации;
- иммуносупрессивная терапия.

**Иммуносупрессивная терапия** – наиболее значимый фактор риска развития посттрансплантационного сахарного диабета.

**Кортикостероид-ассоциированный ПТСД**

По статистике, реципиентам донорского сердца с развившимся ПТСД в послеоперационном периоде назначались более высокие дозы преднизолона, в сравнении с пациентами без данного осложнения (увеличение дозы преднизолона на 0,01 мг/кг/день повышает риск ПТСД на 5 %, а уменьшение на 1 мг приводит к снижению уровня глюкозы крови в течение 2 ч на 0,12 ммоль/л).

Таким образом, глюкокортикоиды обладают дозозависимой диабетогенностью, обусловленной способностью:

- увеличивать печеночный глюконеогенез;
- повышать периферическую инсулинорезистентность;
- подавлять секрецию инсулина;
- активировать апоптоз  $\beta$ -клеток островков Лангерганса при назначении высоких доз.

### **ПТСД, ассоциированный с ингибиторами кальциневрина**

Ингибиторы кальциневрина дозозависимо снижают секрецию инсулина, путем обратимого (уменьшение концентрации таクロлимуса улучшает функцию бета-клеток) токсического действия на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса, активации их апоптоза, влияния на рост и пролиферацию этих клеток, ингибирования закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, негативного действия на митохондриальный аппарат, влияния на содержание внутреклеточного кальция, увеличения инсулинерезистентности.

Согласно научным данным, способность вызывать СД у таクロлимуса выражена сильнее, в сравнении с циклоспорином.

### **ПТСД, ассоциированный с ингибиторами mTOR**

Назначение сиролимуса в дозах, превышающих терапевтические, ведет к подавлению секреции инсулина.

Отмеченный эффект основан на способности данной группы препаратов ингибировать закрытие АТФ- зависимых калиевых каналов и цикл Кребса, нарушать регенерацию бета-клеток и их пролиферацию, повышать периферическую инсулинерезистентность.

Диабетогенный эффект повышается при назначении совместно с ингибиторами кальциневрина, **в связи с чем их комбинированное применение не рекомендуется в клинической практике.**

### **Профилактика**

- регулярное определение **глюкозы плазмы натощак, ПГТТ, НbA1с** перед трансплантацией;
- предоперационная модификация образа жизни реципиентов с выявлением **предиабетом** (если возможно) – снижение ИМТ, диета;
- **немедикаментозные методы** профилактики в послеоперационном периоде (поддержание нормального ИМТ, соблюдение диеты и дозированные физические нагрузки).

**Медикаментозная терапия ПТСД** и сопутствующих АГ и дислипидемии, ухудшающих прогноз, назначается совместно с врачом-эндокринологом, согласно актуальным клиническим рекомендациям.

**Осторожное изменение протокола иммуносупрессивной терапии** при выявлении факторов риска или установке диагноза ПТСД может способствовать улучшению течения заболевания или даже привести к его обратному развитию, при условии если эти изменения **не будут ухудшать эффективность иммуносупрессии.**

Изменение режима иммуносупрессивной терапии может заключаться в следующем:

- снижение дозы ингибиторов кальциневрина или кортикостероидов;
- прекращение терапии тачролимусом, либо циклоспорином А, либо кортикостероидами;
- замена тачролимуса на циклоспорин А, ММФ или азатиоприн;
- замена циклоспорина А на ММФ или азатиоприн.

Замена тачролимуса на сиролимус не рекомендуются в клинической практике в виду усиления периферической инсулинерезистентности.

При одновременном применении ММФ возможно снижение диабетогенного влияния тачролимуса, а также назначение более низких его доз.

#### **Другие осложнения**

- Неврологические осложнения;
- Нарушение обмена мочевой кислоты/подагра;
- Остеопороз;
- Аваскулярный некроз у больных с избыточным весом;
- Холелитиаз;
- Нарушение функции щитовидной железы.

### **III. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ**

**Основные мероприятия госпитального посттрансплантационного периода реципиентов донорского сердца.**

- *неинвазивная оценка функции транспланта, контроль гемодинамических показателей и сердечного ритма;*
  - послеоперационное электрокардиографическое исследование в 12 отведениях,
  - непрерывное мониторирование ЭКГ,
  - измерение сатурации О<sub>2</sub>,
  - постоянная оценка диуреза.
- *инвазивный мониторинг* АД, давления в правом предсердии или ЦВД; давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), периодическое измерение сердечного выброса (СВ);
- контроль показателей *метаболизма* и состояния газообменной и кислородтранспортной *функции крови*;

- мониторинг состояния *других жизненно важных органов* (ЦНС, почек, печени, легких и др.);
  - восстановление *насосной функции* донорского сердца (медикаментозная терапия и/или методы вспомогательного кровообращения, в крайнем случае- ретрансплантация);
  - подбор индивидуальной *комбинированной иммуносупрессивной терапии*;
  - лекарственный мониторинг *адекватности и эффективности* назначенной иммуносупрессивной терапии (определение концентрации иммуносупрессоров в крови **минимум 2 раза** в неделю в течение первого месяца);
  - профилактика и ранняя диагностика *инфекционных осложнений*;
- a) **бактериологическое исследование** (мочи – 1 раз в неделю; трахеобронхиального секрета – каждый раз при бронхоскопии; содержимого дренажей, центральных катетеров – каждый раз после удаления; раневого отделяемого при его наличии; крови при наличии признаков сепсиса);

**б) диагностика грибковых инфекций:**

- *микробиологическое исследование* 1 раз в неделю (мокроты, неоднократное исследование; мочи; бронхоальвеолярной жидкости; биоптатов органов и тканей; раневого отделяемого при его наличии; крови при наличии признаков сепсиса);
- *определение антигена Aspergillus (галактоманнан)* в крови и бронхоальвеолярной жидкости;
- *КТ легких.*

**в) диагностика ЦМВ-инфекции** проводится 2 раза в неделю:

- исследование цельной крови на присутствие ДНК ЦМВ с количественным определением содержания последнего;
- определение ДНК ЦМВ в СМЖ, бронхоальвеолярной жидкости, плевральной жидкости, биоптатах бронхов и органов при наличии соответствующей патологии;
- гистологический анализ биоптатов и аутопсийных материалов на наличие цитомегалоклеток (окраска гемотоксилином и эозином);
- определение количества антиЦМВ IgM и антиЦМВ IgG с вычислением индекса avidности в крови с интервалом 7-14-21-30-90 дней.

- назначение препаратов, *улучшающих отдаленный прогноз*;
- *эндомиокардиальная биопсия* (ЭМБ) в течение первых 10 дней после ОТСС, повторная в течение двух последующих недель;
- *коронароangiографическое исследование* (КАГ) в первый месяц после трансплантации.

- *внутрисосудистое ультразвуковое исследование* коронарных артерий в первый месяц после трансплантации сердца.
- определение уровней анти-HLA антител методом *проточной цитометрии*.

### **Рекомендации по ведению реципиентов сердца в отдаленном периоде.**

После ОТТС необходимо постоянное **пожизненное наблюдение** центром трансплантации и координированное взаимодействие с местными органами здравоохранения, оказывающими медицинскую помощь по месту жительства, в связи с:

- 1) наличием риска возможного развития острого или хронического гуморального/клеточного отторжения трансплантанта;
- 2) необходимостью в мониторинге эффективности и безопасности назначенной иммуносупрессивной терапии и в соответствующем подборе доз лекарственных препаратов;
- 3) высоким риском развития инфекций, злокачественных новообразований и других осложнений послеоперационного периода, а также сопутствующих заболеваний, требующих вмешательства или коррекции медикаментозной терапии.

### **Задачи диспансеризации после ОТТС:**

1. Профилактика и своевременная диагностика осложнений посттрансплантационного периода;
2. Снижение числа и продолжительности госпитализаций в стационар, путем:
  - проведения обследования перед плановой госпитализацией,
  - своевременной диагностики при появлении жалоб или ухудшения самочувствия и лечения.
3. Улучшение качества жизни реципиентов и их физической работоспособности.

### **Специфические факторы ведения больных после ОТТС:**

- особенности взаимодействия организма реципиента и донорского органа;
- необходимость в пожизненном приеме иммуносупрессорных препаратов;
- особенности течения основного заболевания, послужившего причиной развития терминальной сердечной недостаточности с последующей трансплантацией сердца;
- особенности психологической, физической и социальной адаптации;

- денервация сердечного трансплантата (увеличение чувствительности к катехоламинам, тахикардия в покое, нарушение функционирования барорефлексов, отсутствие клинической симптоматики стенокардии при ишемии трансплантата, зависимость инотропной функции сердца от уровня преднагрузки, а также отсроченная и измененная реакцией ЧСС и уровней АД на физическую нагрузку- «парадоксальное» увеличение показателей при прекращении физической нагрузки).

**Принципы координированного взаимодействия центров трансплантации с местными органами здравоохранения, оказывающими медицинскую помощь по месту жительства реципиента:**

- предоставление врачами-трансплантологами всей необходимой **контактной информации** докторам, наблюдающим пациента с донорским сердцем по месту жительства, что позволяет оперативно связаться с центром трансплантологии и гарантировать оказание оптимальной медицинской помощи;
- медицинский персонал (врачи и медсестры), проводящий наблюдение за реципиентом по месту его жительства и оказывающий медицинскую помощь, должен быть **обучен** всем принципам ведения больных после ОТТС в контакте с близкими больному людьми с вовлечением их в образовательные программы;
- врачи, наблюдающие больного по месту жительства, должны располагать всей информацией о необходимых **плановых** консультациях и **госпитализациях** в центр трансплантологии;
- предоставление** специалистам центра информации о результатах плановых обследований и дальнейших планах по наблюдению и лечению реципиента.
- информирование** местными органами здравоохранения центр трансплантации в случаях:
  - госпитализации реципиента в стационар лечебного учреждения;
  - изменений в медикаментозной терапии, в т.ч. назначения антибактериальных, противогрибковых или противовирусных лекарственных препаратов;
  - развития артериальной гипотонии или снижения уровней САД более чем на 20 мм рт.ст. в сравнении с прежними измерениями;
  - повышения ЧСС более чем на 10 уд/мин;
  - подъема  $t$  до  $38^{\circ}\text{C}$  на протяжении 2 суток;
  - снижения веса более чем на 0.9 - 1.0 кг / неделю или на 2 - 2.5 кг за неопределенный промежуток времени;
  - проведения любых оперативных вмешательств;
  - жалоб на одышку;

- пневмонии или любых других инфекционных заболеваний органов дыхания;
- болей в грудной клетке;
- снижения ОФВ1 более чем на 10%;
- болей в животе;
- тошноты, рвоты или диареи;
- клинических признаков нарушения мозгового кровообращения, синкопальных состояний или изменений в когнитивной функции.

Несомненно важным является организация **мультидисциплинарного подхода** при наблюдении за реципиентами после ОТТС с участием врачей-хирургов, кардиологов, физиологов, терапевтов, диетологов, эндокринологов, онкологов, психотерапевтов и др.

Так, рекомендованы:

- консультация врача гинеколога/уролога, дерматолога, офтальмолога не реже 1 раза в год;
- осмотр и консультация врача-стоматолога минимум 1 раз в 6 месяцев;
- консультация фтизиатра, реакция Манту / Диаскин-тест / T-SPOT- 1 раз в год.
- наблюдение у врачей: эндокринолога, нефролога, эпилептолога, и т.д. при наличии сопутствующей патологии или по показаниям;
- наблюдение у врача-гематолога, онколога с целью раннего выявления и профилактики лимфопролиферативных заболеваний;
- консультация врача-психолога, диагностика и лечение депрессивных состояний;

**Наблюдение врача-кардиолога, терапевта участкового (врача общей практики).**

Частота повторных посещений индивидуальна и зависит от особенностей посттрансплантационного периода и времени, прошедшего после оперативного вмешательства.

В целом, при неосложненном течении **повторные визиты по плану** следует выполнять:

- 1 раз в неделю в течение первого месяца;
- 1 раз в 2 недели в течение 2-го месяца;
- далее 1 раз в месяц в течение 1-го года;
- 1 раз в 3 - 6 месяцев в последующее время после ОТТС;

**Внеплановая явка** амбулаторно в случаях:

- появления одышки;

- лихорадки (больше 37 С);
- катаральных, дизурических и диспептических явлений;
- отеков нижних конечностей;
- жалоб на неритмичные сокращения и перебои, чувство «замедления» в работе сердца;
- болей за грудиной;
- развития осложнений;
- наличия особенностей клинического или психосоциального статуса больного.

**Во время каждого визита необходимы:**

- осмотр ротовой полости (напр., признаки кандидоза);
- осмотр кожных покровов (напр., герпетические высыпания; высыпания, вызванные применением иммуносупрессорных препаратов; образования; гематомы), пальпация лимфатических узлов;
- осмотр нижних конечностей (отеки);
- оценка правильности выполнения рекомендаций по приему назначенных лекарственных препаратов и образу жизни;
- изучение дневников АД и пульса, уровня глюкозы крови;
- проведение лабораторных методов исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, СКФ);
- определение концентрации иммуносупрессоров;
- ЭКГ;
- контакт с реципиентом после получения результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (!);
- решение вопроса о проведении дальнейшего дообследования;
- в случае необходимости- коррекция медикаментозной терапии.

**При беседе с пациентами и их родственниками необходимо:**

- проинформировать о важности тщательного соблюдения **режима назначенной лекарственной терапии и образа жизни** (не пропускать прием препаратов, выполнение рекомендаций по диете, физическим тренировкам); при этом информирование больного и его родственников о необходимости категорического отказа от табака и ограничения пассивного курения должно производиться на протяжении всего посттрансплантационного периода;

- информировать о значимости максимального ограничения времени пребывания под **открытым солнцем**, обязательного использования **солнцезащитных средств**;
- рекомендовать следить за наличием **иммуносупрессорных препаратов** (!) и заблаговременно сообщать, в случае если есть сложности с получением препаратов по месту жительства;
- обучение выявлению клинических признаков возможного **отторжения** трансплантированного сердца, самостоятельной оценке **изменений кожных покровов** (признаки ракового поражения кожи) и пальпации **лимфатических узлов**;
- стимулировать и поощрять стремление пациента к собственной **независимости и самообслуживанию**. Социализация и возобновление трудовой деятельности (при поддержке органов социальных служб) после ОТС является основной задачей реабилитационных мероприятий;

Управление транспортным средством разрешается после проведения **неврологического осмотра** (тремор, устойчивость осанки, состояние функции зрения) - **исключается при применении препаратов с выраженным гипогликемическим действием**.

Реципиенты с брадикардией допускаются к управлению автомобилем при наличии **искусственного водителя ритма**;

- рекомендовать при появлении жалоб оперативно **сообщить** о них лечащим докторам, а при остром ухудшении- вызвать бригаду **СМП**;
- информировать об исключении в спальнях **ковров и растений**;
- рекомендовать минимизировать контакт с **домашними животными** (разрешается их выгуливать).

### **Протокол диспансеризации:**

#### **1 раз в 3,5 мес.:**

- **лабораторный контроль** (ОАК, б/х крови – СРБ, креатинин, СКФ, общий билирубин, глюкоза, калий, АЛТ, АСТ, коагулограмма);
- **определение концентрации иммуносупрессоров** в крови;
- определение уровней анти-HLA антител методом **проточной цитометрии**;
- ЭКГ;
- **ЭхоКГ** (увеличение кратности определяется индивидуально, исходя в от выраженности реакций отторжения в анамнезе и данных ЭМБ); МРТ может выполняться вместо эхокардиографии;
- **рентген ОГК** (обзорная и боковые проекции);

- компьютерной томографии легких, фибробронхоскопия с микроскопическим и культуральным исследованием промывной жидкости бронхов при наличии показаний;

Оценку клиренса креатинина для расчета СКФ необходимо выполнять чаще у больных с значениями СКФ < 60 мл/мин/1.73 м или при быстром снижении показателя СКФ (> 4 мл/мин/1.73 м в год).

Пациентам после ОТТС с СКФ < 30 мл/мин/1.73 м или протеинурией > 500 мг/сут, или с быстрым снижением значения СКФ > 4 мл/мин/1.73 м в год показано дообследование и лечение под наблюдением нефролога.

У больных анемией ( $Hb < 13.5$  г/дл у мужчин и  $Hb < 12$  г/дл у женщин) необходимо определить содержание железа в крови и назначить лекарственные препараты, стимулирующие гемопоэз, в целях достижения и поддержания целевых уровней гемоглобина.

#### **1 раз в 3-6 мес:**

- **OAM;**
- Исследование уровней **неоптерина** в сыворотке крови;
- **NT-pro-BNP.**

#### **1 раз в 6 мес.:**

- определение **гормонов щитовидной железы**;
- **УЗИ щитовидной железы**;
- **Холтер-ЭКГ**;
- **липидограмма**;
- **гомоцистеин**. При необходимости: мочевая кислота, уровень железа, ОЖСС, ферритин, фолиевая кислота, витамин В12, субточная потеря белка, микроальбуминурия;
- **ПЦР к EBV** (позволяет выявить больных с высоким риском развития лимфопролиферативных новообразований), **CMV, HHV6**;
- осмотр и консультация **врача-стоматолога**. Необходима антибиотикопрофилактика перед лечебными и профилактическими мероприятиями (профилактика инфекционного эндокардита).

#### **1 раз в год:**

- оценка соотношения **альбумин в моче/креатинин сыворотки крови**;
- **УЗИ органов брюшной полости**;
- **ЭКГ/ЭхоКГ** – если недавно не выполнялись;
- **Нагрузочная ЭКГ** (спироВЭМ, ВЭМ, тредмил тест);

- **КАГ** (увеличение частоты проведения исследования определяется индивидуально); При отсутствии прогрессирования изменений в коронарных артериях донорского сердца на протяжении 5 лет после ТС, особенно у больных с признаками почечной дисфункции, коронароангиография может выполняться реже;
- **Внутрисосудистое ультразвуковое исследование** коронарных артерий (выявление увеличения толщины интимы коронарных артерий  $> 0.5$  мм в течение 1-го года после ТС- высокий риск смерти или развития гемодинамически значимых сужений просвета артерий донорского сердца в течение следующих 5 лет);
- осмотр **гинеколога**, цитологический мазок по Папаниколау (**Пап-тест**);
- осмотр **уролога + ПСА** общий;
- осмотр **проктолога, колоноскопия**;
- **маммография** или **УЗИ** молочных желез (**старше 35 лет**);
- консультация **врача-дерматолога, офтальмолога**;
- кровь на **онкомаркеры**: РЭА, АФП, СА-125 (для женщин);
- консультация **фтизиатра**, реакция **Манту / Диаскин-тест / T-SPOT.**

## Диагностика ПТСД

- регулярное определение после ТС уровня **гликемии натощак**. Возможны следующие интервалы в исследовании:
  - минимум **1 раз в неделю** в первый месяц после ОТТС;
  - далее на **3, 6 и 12 месяцев** послеоперационного периода;
  - после чего- **ежегодно**.
- периодичное проведение **ПГТТ** (золотой стандарт) после трансплантации;

При проведении ПГТТ диагноз подтверждается чаще, чем при использовании определения уровня глюкозы плазмы натощак.

- определение уровня **HbA1c**;

При уровне HbA1c 5,7–6,4% необходимо проведение дополнительных диагностических мероприятий. При этом, нужно помнить, что анемия различного генеза, возможная после ОТТС, может снижать значения гликозилированного гемоглобина, скрывая диагноз ПТСД.

- регулярный контроль уровня **гликемии** (особенно при определении концентрации иммуносупрессорных препаратов в крови).

В конечном итоге, периодичность проведения данных диагностических тестов индивидуальна, **определяется наличием факторов риска** у больного, особенностями иммуносупрессивной терапии и предшествующими лабораторными показателями.

- консультация эндокринолога при обнаружении повышенных уровней глюкозы крови или HbA1c.
- минимум 1 раз в год проведение обследования реципиентов с ПТСД с целью выявления возможных **осложнений** СД.

### **Плановая госпитализация**

Кроме плановых амбулаторных посещений пациенты с донорским сердцем должны быть госпитализированы в плановом порядке для проведения подробного клинического обследования **каждые 1–2 года**.

#### **Основные цели:**

- обнаружение признаков возможного отторжения трансплантата;
- выявление симптомов и признаков других осложнений.

**Минимальный объем исследований**, необходимый при направлении на плановую госпитализацию:

- ОАК;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин, билирубин, СРБ);
- анализ крови на ВИЧ, маркеры гепатита В, С;
- ФГДС.

#### **Основные диагностические мероприятия:**

- полное **физикальное исследование**;
- **антропометрия** (определение ИМТ, S поверхности тела);
- **ОАК, ОАМ**;
- **биохимический анализ крови** (калий, натрий, мочевина, креатинин, общий белок (по показаниям альбумин), глюкоза, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, ЛДГ, АлАТ, АсАТ, СРБ, клиренс креатинина, СКФ);
- **липидограмма** (ОХС, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды);
- определение уровня **гликемии натощак, гликолизированного гемоглобина**;
- диагностика функции **ЩЖ** (ТТГ, свободный Т4, свободный Т3, АТкТПО);
- **коагулограмма**;
- **BNP или NTproBNP**;
- **тест 6 минутной ходьбы**;
- определение уровня концентрации **иммуносупрессоров** в крови;

- **анализ назначенной медикаментозной терапии**, а также изменений в ней и обнаружение возможной связи изменений с сменой клинического состояния больного;
- кровь на **онкомаркеры**: РЭА, АФП, ПСА общий (для мужчин) / CA-125 (для женщин);
- тесты на маркеры вируса **Эпштейна-Барр** (IgM, IgG); **герпес-вирусной** инфекции (anti-HSV1 IgM и anti-HSV2 IgM); **варицелла-зостер-вирусной** инфекции (anti-VZV IgM и antiVZV IgG); **ЦМВ инфекции** (IgM, IgG); **токсоплазмоза** (IgM, IgG);
- **ЭКГ, холтер-ЭКГ;**
- **ЭхоКГ;**
- **коронароангиографическое** исследование с внутрикоронарным ультразвуковым исследованием;
- **эндомиокардиальная биопсия** согласно графику;
- **рентгенография ОГК** (при необходимости в 2 проекциях);
- **УЗИ органов брюшной полости, щЖ;**
- **спирография;**
- **СМАД** по показаниям;
- **образовательные программы** для больных, их близких родственников и медицинских сотрудников, работающих с пациентом;

### **Примерный план проведения ЭМБ у реципиентов трансплантированного сердца.**

Биопсии 1–5 – еженедельно;

Биопсии 6–8 – каждые 2 недели;

Биопсии 9–10 – каждые 3 недели;

Биопсии 11–13 – каждые 4 недели;

Последующие биопсии в течение 1-го года – каждые 5 – 6 недель;

Биопсии спустя более года после ТС – ежегодно, либо по показаниям.

У пациентов с **высоким риском** развития отторжения трансплантата следует определить индивидуальный график проведении плановой эндомиокардиальной биопсии миокарда;

Частые повторные биопсии миокарда у больных с **низким риском** отторжения не приводят к улучшению прогноза (риск осложнений при проведении биопсии миокарда). В этом случае неинвазивные функциональные методы диагностики могут выступать в роли альтернативы частым повторным биопсиям миокарда.

#### **Дополнительные диагностические обследования:**

- бактериологическое исследование мочи, мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;
- анализ мокроты на наличие **M. tuberculosis** (ПЦР);
- спироэргометрия / тредмил-тест;
- чрезшищеводная ЭхоКГ;
- УЗИ сонных артерий, артерий верхних и нижних конечностей (ЛПИ);
- катетеризация правых отделов сердца с тонометрией;
- скрининг злокачественных новообразований (фибробронхоскопия, колоноскопия);
- анализ кала на скрытую кровь;
- КТ (МРТ) грудного, абдоминального сегментов, головного мозга.

Кроме проведения плановых обследований пациентам рекомендуется обращаться к специалистам центра трансплантации по всем вопросам, связанным с состоянием здоровья, при этом не каждое осложнение или заболевание посттрансплантационного периода требует стационарного лечения.

#### **Показания к госпитализации:**

- развитие осложнений без клинического эффекта от амбулаторной терапии;
- лихорадка неясного генеза;
- агранулоцитоз;
- инфекционные осложнения с показанием для системной антибактериальной терапии и отсутствием эффекта от терапии;
- подозрение на острое гуморальное/клеточное отторжение;
- подозрение на развитие васкулопатии трансплантата;
- ТЭЛА;
- хирургическая патология;
- развитие или декомпенсация почечной, печеночной дисфункции.

## **IV. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

### **Больной 1, 52 года.**

**основной:** Дилатационная кардиомиопатия.

**осложнения:** ХСН 2б. ФК 3. Недостаточность митрального клапана 2-3 ст. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. Желудочно-коовая экстрасистолия.

**сопутствующие:** Дисциркуляторная энцефалопатия 1 ст. Легкий астеноцефалгический и вестибулоатактический с-мы. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, 1–2 ст. левосторонняя любомишиалгия. Хронический гастродуоденит, вне обострения. ДГПЖ, хр простатит, вне обострения. Искривление перегородки носа влево с нарушением дыхания. Диффузно-узловой зоб 1 ст, субклинический гипотиреоз.

Со слов, считал себя больным с 2004 года, когда появились тяжесть за грудиной, одышка. В том же году стационарное лечение по м/ж с фибрилляцией предсердий и отеком легких. Рекомендованную терапию принимал регулярно, с положительным эффектом.

С 2017 года отметил снижение толерантности к нагрузке. Стационарно лечился по м/ж без значимого эффекта.

Обратился к кардиологу ГБУ РО "РОКБ".

Госпитализирован в КХО 2 в октябре 2017 г. для дообследования по программе подготовки к трансплантации сердца, выполнена катетеризация полостей.

В ноябре 2017г решением комиссии ГБУ РО РОКБ определены показания к трансплантации сердца.

25.03.18 в к/х 2 выполнена ОТС.

Послеоперационный период протекал с умеренным повышением уровня азотистых шлаков. Иммуносупрессивную терапию амбулаторно принимал регулярно, периодически **самостоятельно** корректировал дозы прографа и майфортика.

Регулярные плановые госпитализации с целью биопсии миокарда. Эпизодов отторжения миокарда нет.

Явления ОРВИ в январе 2020г. Принимал НПВС.

С 23.01.2020 г. госпитализирован в РОКБ, с 27.01–терапия криза гуморального отторжения (пульс-терапия медролом, плазмаферез, иммуноглобулин, ритуксимаб). Скорректированы дозы прографа и майфортика.

Выписан с положительной динамикой, амбулаторный визит в РОКБ 04.03.2020, динамика по ЭХО КС и антиHLA положительная. Такролимус 10,3.

В течение последней недели со слов родственников снижение аппетита, слабость, самостоятельно корректировал рекомендованную терапию (**принимал верапамил при тахикардии**). Около 6-8 часов назад ощутил резкую слабость, тошноту. В 19 часов связался с РОКБ, транспортирован сыном. В ходе транспортировки со слов родственников эпизод потери сознания. Госпитализирован в КХО 2 по экстренным показаниям.

Поступил 12.03.2020 в АРО 3 с выраженным метаболическими и электролитными нарушениями (ацидоз, гиперкалиемия). Проводилась терапия ОИМ от 11-12.03.2020. Диагноз подтвержден повышенным уровнем сердечного тропонина (1400нг/л) и данными ККГ (дистальное окклюзирующее

поражение коронарных артерий). Анализ на HLA антитела от 18.03.2020 выявил значительное повышение титра антител.

С 18 часов 18.03.2020 отмечалось уменьшение толерантности к нагрузке, снижение количества мочи. В дополнение к иммуносупрессивной, антикоагулянтной, диуретической, инфузионной, проведена пульс терапия медролом.

19.03.2020 консультирован трансплантологами НМИЦ им В А Алмазова, тактика согласована. Несмотря на проводимую терапию, явления сердечной недостаточности прогрессировали. Сохранились резко повышенными показатели сердечных тропонинов и ггоБНР.

С 24.03.2020 пациент **нарушал рекомендованный прием препаратов** (медперсонал неоднократно докладывал о непринятых таблетках Майфортика, Медрола, Прографа), проводились повторные беседы о необходимости приема и возможных осложнениях.

С 25.03.2020 отмечалось нарастание отеков, одышки, положительный гидробаланс на фоне стимуляции диуреза.

При переводе в АРО 3 26.03.2020 произошла остановка дыхательной и сердечной деятельности. На фоне проводимых реанимационных мероприятий доставлен в АРО 3. Выполнена интубация трахеи, восстановлена сердечная деятельность. Уровень сердечных тропонинов превышал 2000 нг/л. На фоне проведения интенсивной терапии состояние пациента оставалось крайне тяжелым, что было обусловлено сердечной недостаточностью (снижение ФВ ЛЖ до 33% и правожелудочковая недостаточность с триkuspidальной регургитацией 3 ст) и постреанимационной болезнью.

С 16 часов 28.03.2020 состояние пациента с отрицательной динамикой, что проявлялось гипотонией, требующей увеличения доз симпатомиметиков. В 19-10 на фоне крайне тяжелого состояния, нестабильной гемодинамики на максимальных дозах симпатомиметиков развилась фибрилляция желудочков. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут. Восстановить сердечную деятельность не удалось. В 19-40 констатирована биологическая смерть.

**Диагноз заключительный клинический:**

**основной:** ДКМП. Ортотопическая трансплантация сердца 25.03.18г. Острое гуморальное отторжение 27.01.2020г. Коронарная болезнь сосудов пересаженного сердца. Острый инфаркт миокарда передне-перегородочно-верхушечно-боковой области ЛЖ, с подъемом сегмента ST, с патологическим зубцом Q от 12.03.2020г., рецидивы от 18.03.2020г. и 26.03.2020г.

**сложнения:** ОССН IV класс тяжести (Killip). Недостаточность митрального клапана 2 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 2-3 ст. Асцит. Двусторонний гидроторакс.

**фоновый:** ГБ III ст, риск 4 (очень высокий). СД посттрансплантационный.

**сопутствующие:** Энцефалопатия сложного генеза (постгипоксическая, дисметаболическая), симптоматическая эпилепсия (приступ тонико-клонических судорог 27.03.2020г.). Хронический гастродуоденит, вне обострения. ДГПЖ, хр простатит, вне обострения.

Хронический бронхит, обострение.

**причина смерти:** фибрillation желудочеков.

## **Больной 2. Мужчина, 37 лет.**

**основной:** Дилатационная кардиомиопатия,

**осложнения:** ХСН II Б, ФК III; полная блокада ЛНПГ

**сопутствующие:** постравматическая энцефалопатия (ЗЧМТ, сотрясение головного мозга в 2011 г.), астено-цефалгический синдром, остеохондроз грудного отдела позвоночника, компрессионный перлом Th 10 по звонку; Хронический необструктивный бронхит вне обострения, буллезная болезнь легких, ДН 0–I ст..

Считал себя больным с 2012 г., когда впервые отмечал появление одышки при физической нагрузке, общей слабости, головных болей, впервые выявлена на ЭКГ полная блокада ЛНПГ. Периодически лечился по м/ж с 2013 г. С 2016 года отмечает ухудшение самочувствия, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, появление отеков нижних конечностей. Неоднократно лечился в стационаре по месту жительства.

Обследование и лечение в РОКБ в сентябре, октябре 2017г, выполнена катетеризация полостей, подобрана медикаментозная терапия.

9.12.17г. в к/х №2 выполнена ОТС.

В феврале 2018 г. – 2 судорожных приступа, при обследовании в РОКБ выявлена симптоматическая эпилепсия, назначена терапия.

Иммуносупрессивную терапию амбулаторно принимает.

Госпитализирован в КХО 2 для плановой биопсии миокарда, коррекции лечения. ЭхоКГ от 14.05.19г.: ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Гипертрофия миокарда ЛЖ. Размеры полостей сердца в норме. Систолическая функция ЛЖ не нарушена (ФВ 62%). Выпота в плевральных полостях, средостении нет.

Рекомендации: наблюдение кардиолога (терапевта) по месту жительства;

Гиполипидемическая диета с ограничением поваренной соли (3 г/сутки), животных жиров (даны рекомендации)

Рациональный режим физических нагрузок.

Самоконтроль пульса (целевое значение 80–95 уд. в мин), артериального давления (целевой уровень АД 110–130/70–85 мм.рт.ст.).

Програф 4,0 мг утром и вечером (08.00, 20.00) длительно.

Сертикан 0,05 – 2 раза утром и вечером длительно  
Омез 20 мг – 2 раза в день 1 нед.  
Аторвастатин 10 мг – 1 раз в день вечером длит.  
Препараты кальция перорально длительно  
Явка в КДО РОКБ через 3 нед для контроля концентрации такролимуса и эверолимуса.

Регулярные плановые биопсии миокарда. Эпизодов отторжения миокарда нет.

## **V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Реципиенты донорского сердца- крайне уязвимая клиническая группа пациентов, подверженная развитию многих послеоперационных осложнений и, в связи с этим, требующая пристального постоянного контроля, в целях ранней их диагностики, а также проведения различных профилактических мероприятий.

Опираясь на вышеописанные рекомендации, несомненно необходим индивидуализированный подход к ведению пациентов в посттрансплантационном периоде, учитывающий как анатомо-функциональные, так и психофизиологические особенности макроорганизма.

Также важным является организация и мультидисциплинарного подхода при наблюдении за реципиентами после ОТТС с участием врачей-хирургов, кардиологов, физиологов, терапевтов, диетологов, эндокринологов, онкологов, психотерапевтов и др. Именно от слаженности работы врачей разных специальностей, координированного взаимодействия центров трансплантации с местными органами здравоохранения, оказывающими медицинскую помощь по месту жительства реципиента, во многом зависит успех ортопотической трансплантации сердца.

Приведенные клинические случаи явно свидетельствуют о важности приверженности к лечению реципиентов, что говорит о необходимости проведения контроля за выполнением назначенных рекомендаций не только со стороны лечащих врачей и медперсонала, но и близких родственников пациентов.

Надеемся, что данное методическое пособие окажет содействие докторам в организации оптимального подхода к ведению больных терминальной ХСН, что непременно найдет отражение в уровнях показателей долгосрочного прогноза реципиентов донорского сердца.

## **VI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Национальные клинические рекомендации: трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения профессиональная ассоциация: общероссийская общественная организация трансплантологов «rossийское трансплантологическое общество» год переутверждения (частота пересмотра): 2016 (каждые 3 года)
2. Клинический протокол диагностики и лечения ведение пациентов после трансплантации сердца у взрослых министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» сентября 2015 года протокол № 10
3. Клинический протокол трансплантации сердца министерства здравоохранения Республики Беларусь 05.01.2010 № 6
4. Трансплантация сердца на Кубани: трёхлетний опыт одного центра Барбухатти К.О., Белаши С.А., Болдырев С.Ю., Якуба И.И., Скопец А.А., Порханов В.А. 2013г.
5. К вопросу о трансплантации донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Попов М. А., Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Агафонов Е. Г. 2020г.
6. Клинический случай успешной одномоментной трансплантации сердца и супракоронарной миотомии текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Иванов И.Ю., Ишмухаметов Г.И., Заварзина Д.Г., Исмаил-Заде Имран Курбанович, Гребенник В.К. 2020 г.
7. Трансплантация сердца при острой дилатационной кардиомиопатии в исходе цитомегаловирусного миокардита текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Ягудина Р.Н., Решина И.В., Сергеева Е.Е., Канхарей О.В., Сопко М.В., Купянская В.Б., Калягин А.Н. 2019г.
8. Трансплантация сердца как метод лечения рефрактерной сердечной недостаточности вследствие постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии: клинический случай текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Балыкова Л.А., Науменко Е.И., Ивянская Н.В., Петрушкина Ю.А., Власова Е.А., Урзяева Н.Н., Леонтьева И. В., Урзяева А.Н. 2019г.
9. Трансплантация сердца при синдроме ДКМП вследствие миокардита и иных причин: предикторы неэффективности медикаментозной терапии и критерии отбора на операцию текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Благова О.В., Алиева И.Н., Соловьева Е.А., Седов А.В., Коган Е.А., Зайцев А.Ю., Седов В.П., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В. 2019 г.

10. Психосоциальный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Шиндриков Р.Ю., Щелкова О.Ю., Демченко Е.А., Ситникова М.Ю. 2019г.
11. Пересадка сердца – от идеи к практике текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Энгель Е.В., Артюх Л.Ю., Прохорычева А.А., Железнов А.Р. 2019г.
12. Ведение пациента с терминальной хронической сердечной недостаточностью текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Кошелева Н.А., Пономарева Е.Ю., Седов Д.С. 2018 г.
13. Опыт 70 трансплантаций сердца в многопрофильном медицинском учреждении текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Хубутия М.Ш., Соколов В.В., Редкобородый А.В., Козлов И.А., Тимербаев В.Х., Хуцишвили Леван Гайзович, Бикбова Н.М., Пархоменко М.В., Косолапов Д.А. 2018 г.
14. Трансплантация сердца – проблема нашего времени текст научной статьи по специальности «прочие медицинские науки» Шалдыбин П.Д., Злакоманова О.Н., Давыдов И.В. 2018г.
15. Успешная ортопедическая трансплантация сердца в условиях много-профильного стационара (клиническое наблюдение) текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Агапов К.В., Вицукаев В.В., Захарченко А.Г., Киреев Я.П., Курилова О.А., Шутов А.А.
16. Некоторые вопросы сердечно-сосудистой профилактики с учетом новых рекомендаций европейского общества кардиологов текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Суджаева О.А. 2017 г.
17. Трансплантация сердца как метод лечения рефрактерной сердечной недостаточности вследствие постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии: клинический случай текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Балыкова Л.А., Науменко Е.И., Ивянская Н.В., Петрушкина Ю.А., Власова Е.А., Урзяева Н.Н., Леонтьева И.В., Урзяева А.Н. 2019г.
18. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками текст научной статьи по специальности «науки о здоровье» Шляхто Е.В., Звартай Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е.
19. Трансплантация сердца у реципиентов после ранее выполненных кардиохирургических вмешательств Саитгареев Р.Ш, Попцов В.Н, Захаревич В.М., Закирьянов А.Р. 2016 г.

20. Организация работы по отбору кандидатов на трансплантацию сердца в краснодарском крае текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Колодина М.В., Шелестова И.А., Космачева Е.Д., Барбухатти К.О. 2016 г.
21. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов текст научной статьи по специальности «фундаментальная медицина» Хубутия Могели Шалвович, Гуляев В.А., Хватов В.Б. 2017г.
22. Гуморальное отторжение трансплантированного сердца текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Тхатль Лаура Каплановна, Космачева Е.Д., Компаниец О.Г. 2017г.
23. Проблема отторжения сердечного трансплантата и пути оптимизации оценки результатов эндомиокардиальной биопсии текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова И.А., Славинский А.А., Терман Е.А. 2017 г.
24. Способ скрининговой диагностики острого клеточного отторжения трансплантированного сердца российский патент 2017 года по мпк g01n33/53 авторы: Шевченко О.П., Стаканова Е.А., Можейко Н.П., Ильинский И.М.
25. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Шевченко А.О., Никитина Е.А., Колоскова Н.Н., Шевченко О.П. готье с.в. 2018 г.
26. Иммуноморфологические признаки отторжения гуморального типа в разные периоды после аллотрансплантации сердца – Куприянова А.Г. Москва 2005 г.
27. Проблема отторжения сердечного трансплантата и пути оптимизации оценки результатов эндомиокардиальной биопсии – Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова И.А., Славинский А.А., Терман Е.А. 2017г.
28. Клинико-диагностическая характеристика эхокардиографических и патоморфологических признаков отторжения у реципиентов после трансплантации сердца – Ставенчук Т.В. 2017 г.
29. Трансплантация сердца – Белов Ю.В., Лысенко А.В. 2017 г.
30. Функциональные показатели магистральных артерий и риск отторжения трансплантата у реципиентов сердца Насырова Альфия Айратовна 2015 г., москва
31. Пациент с трансплантированным сердцем руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца – Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. москва 2014 г.

32. Анатомические аспекты трансплантации сердца текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Ледень А.С., Жарикова Т.С. 2016 г.
33. Влияние посттрансплантационных факторов на длительность выживания реципиентов после трансплантации сердца Захаревич В.М. 2009 г.
34. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца и системный атеросклероз сходства и различия текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Воронина Т.С., Раскин В.В., Фролова Ю.В., Дземешкевич С.Л. 2014г.
35. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца Шевченко О., Халилулин Т., Шевченко А., Захаревич В. Кунцевич Н. Муминов Э. 2013 г.
36. Донор-связанный атеросклероз коронарных артерий трансплантата Готье С.В., Честухин В.В., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Халилулин Т.А., Миронков Б.Л. 2014 г.
37. Реиннервация трансплантированного сердца Лепшокова М.Х., Космачева Е.Д. 2018 г.
38. Способ прогнозирования развития необратимой дисфункции трансплантата у реципиентов сердца российский патент 2013 года по мпк g01n33/53 Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В., Честухин В.В.
39. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка сердечного трансплантата при развитии его вакуолопатии Честухин В.В, Миронков В.Б., Тюняева И.Ю. 2013г.
40. Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше тема диссертации и автореферата по вак рф 14.01.24, кандидат медицинских наук Масютин Сергей Александрович 2018, москва
41. Опыт трансплантации сердца в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского – Редкобородый А.В., Соколов В.В., Козлов И.А., Хубутия М.Ш., Чумаков М.В., Поплавский И.В., Онищенко Л.С., Барчуков В.В.
42. Инфекционные осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца – Островский Ю.П., Рачок Л.В., Гребенинок И.А., Юдина О.А. 2011 г.
43. Осложнения в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Космачева Е.Д., Кижватова Н.В., Гордеева Е.В., Бахчоян М.Р. 2014 г.
44. Инфекционные осложнения после трансплантации сердца (госпитальный период) авторы: Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Горская Е.М., Спиррина Т.С., Габриэлям Н.И. 2009 г.

45. Отдаленные результаты после анатомической трансплантации сердца Фролова Ю.В., Цыпленкова В.Г., Синицын В.Е., Трекова Н.А., Чаус Н.И. 2017г.
46. Индивидуальные программы динамического наблюдения пациентов после трансплантации сердца минск, 2011 к.м.н. Суджаева Ольга Александровна
47. Прогностическая значимость антител к лейкоцитарным антигенам до- нора у реципиентов сердца текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Тхатль Л.К. 2017 г.
48. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе им- муносупрессивной терапии – Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Захаре- вич В.М., Муминов И.И., 2018 г.
49. Посттрансплантационный сахарный диабет. обзор литературы авторы: Скляник И.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. 2015 г.
50. Механизм развития гуморального иммунного ответа на аллогенную трансплантацию Беркос А.С., Николаев Г. В. 2017 г.
51. Клинический протокол оперативного и диагностического вмешатель- ства трансплантация сердца министерства здравоохранения и социаль- ного развития республики казахстан от «12» декабря 2014 года прото- кол № 9
52. Оценка предикторов отторжения миокарда у пациентов после орто- пической трансплантации сердца с помощью трансторакальной эхо- кардиографии и методики speckle tracking echocardiography – Ставен- чук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова Е.А., 2015 г.
53. Руководство по пересадке сердца у взрослых, 2008–2011 Jodie m. Fink, Tiffany Buda, Deanna Hartman, Kristin Ludrovsky, Jennifer Reese, Dave Pelegrin, Eileen Hsich, Nicholas Smedira, David o. Taylor, Randall c. Star- ling клиника кливленда перевод с английского Левченко Е.В., научные редакторы Хубутия М.Ш., Соколов В.В., Гольдфарб Ю.С.
54. Артериальная гипертония у реципиентов трансплантированного сердца – Шевченко А.О., Никитина Е.А., Тюняева И.Ю. 2017 г.
55. Распространенность и предикторы артериальной гипертонии у реци- пиентов сердца – Шевченко А.О., Никитина Е.А., Можейко Н.П., Тю- няева И.Ю., Колоскова Н.Н. 2017 г.
56. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом Попцов В.Н., Золотова Е.Н. 2018 г.
57. Посттрансплантационный сахарный диабет авторы: Бокерия О.Л., Коцоева О.Т. 2013 г.
58. Посттрансплантационный сахарный диабет. обзор литературы текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Скляник И.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. 2015 г.

59. Причины развития и методы коррекции посттрансплантационного сахарного диабета текст научной статьи по специальности «клиническая медицина» Лазарева К.Е., Ржевская О.Н., Загородникова Н.В. 2017 г.
60. Отдаленные результаты трансплантации сердца и факторы, влияющие на выживаемость реципиентов тема диссертации и автореферата по вак рф 14.01.24, кандидат медицинских наук Фараджов Рашад Асадулла Оглы 2018, москва
61. Ранняя активизация реципиентов после ортотопической трансплантации сердца Спирина Екатерина Александровна москва 2014 г.
62. Оценка факторов риска и результатов выполнения трансплантации сердца у пациентов после ранее выполненных операций в условиях искусственного кровообращения Закирьянов А.Р., Готье С.В., Сайтгацев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Акопов Г.А., Халилулин Т.А. 2016 г.
63. Качество жизни пациентов в отдаленном периоде после трансплантации сердца Колоскова Н.Н., Шаталов К.В., Бокерия Л.А. 2014 г.
64. Опыт общей хирургической помощи пациентам после трансплантации сердца Симоненко М.А., Федотов П.А., Данилов И.Н., Салов М.А., Сazonova Ю.В., Моносова К.И., Неймарк А.Е., Ситникова М.Ю., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А. 2019 г.
65. Оценка функциональной адаптации трансплантированного сердца в организме реципиента Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Пothотько А.Г., Барбухатти К.О., Смолина Е.Г., Майнгарт С.В. 2014 г.
66. Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Попцов В.Н., Шевченко О.П. 2014 г.
67. Методическое пособие подготовлено в соответствии с использованной медицинской литературой. Авторы: проф., д.м.н. Дюжиков А.А., врач Даниелян В.А.





