

ЛЕЧЕНИЕ:

На стационарном уровне осуществляется лечение реакции отторжения.

Терапия реакции отторжения:

Реакция клеточного отторжения:

- Асимптомная POT (ISHLT 2R, ISHLT 3R) – коррекция базисной иммуносупрессивной терапии;
 - Асимптомная POT (ISHLT 1A, 1B) - не требует терапии, так как велика вероятность спонтанного улучшения состояния. Если возникает более чем, через 6 месяцев после трансплантации – пульс-терапия стероидами перорально: преднизолон 1-3 мг/кг/день перорально 3-5 дней возможно амбулаторно.
 - Асимптомная POT умеренной тяжести (ISHLT 2R) – кортикостероиды перорально или внутривенно;
 - Асимптомная POT тяжелой степени (ISHLT 3R), диагностированная на основании ЭМБ – терапия проводится даже при отсутствии признаков дисфункции аллографта – в/в высокие дозы кортикостероидов (класс I, уровень доказательности C);
 - Пациенты с POT, сопровождающейся нарушением гемодинамики (гемодинамически компроментированные госпитализируются в отделение реанимации и интенсивной терапии);
 - Первая линия терапии симптомной острой клеточной реакции отторжения (согласно результатам эндомикардиальной биопсии ISHLT – 1R, 2R, 3R) – метилпреднизолон в/в 250-1000 мг/день – 3 дня (класс I, уровень доказательности C).
 - Стероид-резистентная или рефрактерная POT – это состояние, когда признаки реакции отторжения сохраняются после 2-3 последовательно проведенных курсов терапии кортикостероидами.
 - При наличии нарушений гемодинамики, отсутствие клинического улучшения в течение 12-24 часов после введения кортикостероидов в/в, либо при рефрактерной POT в терапию добавляются – антитимоцитарные антитела: тимоглобулин – 0,5 – 1,5 мг/кг/день – 5-14 дней, либо антитимоцитарный гаммаглобулин (класс I, уровень доказательности C), либо ОКТ3;
- Особенности терапии и мониторинга антитимоцитарными иммуноглобулинами представлены в приложение № 4.
- При рефрактерной POT возможно применение метотрексата - 10 мг/м²/неделю – 1 раз в неделю;
 - В случае нарушений гемодинамики – в/в инотропные препараты и вазопрессоры (дофамин, добутамин) для обеспечения адекватного сердечного выброса и нормального уровня артериального давления до нормализации функции аллографта (класс I, уровень доказательности C);
 - Для снижения риска повторной реакции отторжения аллографта производятся изменения в поддерживающей иммуносупрессивной терапии (класс I, уровень доказательности C):

- Оценка комплаенса проводимой иммуносупрессивной терапии;
- Увеличение дозы иммуносупрессивного препарата;
- Добавление нового препарата;
- Смена основного иммуносупрессивного препарата (смена ингибитора кальцинеурина – обычно циклоспорин на такролимус, либо смена антиметаболита – азатиоприн на микофенолат мофетил) (8);
- Контрольная ЭМБ проводится через 7 и 14 дней после начала терапии клеточной РОТ (класс I, уровень доказательности C);

Гуморальная реакция отторжения аллографта:

Гуморальная реакция отторжения характеризуется наличием донор-специфичных антител в сыворотке реципиента, минимальными признаками клеточного отторжения по данным ЭМБ и дисфункцией левого желудочка (9, 10).

- Начальная терапия должна включать иммуноадсорбцию + кортикостероиды либо плазмаферез/низкие дозы внутривенных иммуноглобулинов + кортикостероиды (класс ПА, уровень доказательности C).

Без дисфункции трансплантата:

метилпреднизолон внутривенно 1 г/сут (15-20 мг/кг/сутки) – 3 дня.

С дисфункцией трансплантата:

метилпреднизолон внутривенно 1 г/сут (15-20 мг/кг/сутки) – 3 дня;

ATG 2-5 мг/кг/сут внутривенно (в 0,9% растворе натрия хлорида 250-500 мл, 100-200 мг гидрокортизона внутривенно перед введением препарата) - 10-14 дней;

- плазмаферез 3-4 раза по 300 мл (при тяжелом течении уже существующей дисфункции и/или развития позитивного кросс-матча);
- Для снижения риска повторного отторжения – ритуксимаб (класс ПА, уровень доказательности C).
- Изменения иммуносупрессивного протокола (конверсия на такролимус у пациентов, получавших иммуносупрессию на основе циклоспорина), увеличение дозы микофенолат мофетила и кортикостероидов (класс ПА, уровень доказательности C).
- Для поддержания адекватного сердечного выброса и артериального давления – применение инотропных агентов и механическая поддержка кровообращения.
- Фотофорез.

Васкулопатия аллографта - терапия этого состояния подразумевает использование сиролимуса, применение которого позволяет замедлить прогрессирование заболевания (17). Так же возможно использование протокола лечения гормон-резистентной реакции отторжения.

Инфекционные осложнения, требующие стационарного лечения:

В лечении бактериальных инфекций у пациентов после трансплантации используется деэскалационный принцип антибиотикотерапии с начальным

назначением антибиотиков максимально широко спектра действия (карбопенемы (эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин) и/или цефалоспорины 4 ряда (цефепим)) с последующей деэскалацией в течение 48-72 часов (если возможно) спектра используемого антибиотика после получения результатов бактериологических исследований.

Выбор антибактериальных лекарственных средств для эмпирической АБТ с учетом вероятного возбудителя приведен в таблице № 6, приложение № 5.

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания: Терапевтическая стратегия (класс II А, уровень доказательности С):

- Диагностика: гистологическая градация и стадия заболевания:
 - Минимизировать иммуносупрессию в этот период;
 - Обследовать на предмет реакции отторжения;
- Раннее поражение:
 - Удаление;
 - Продолжить минимизацию иммуносупрессии;
 - Противовирусная терапия и иммуноглобулины при наличии показаний (положительный статус вирус Эбштейн-Барра);
- Полиморфная стадия (стабильное состояние):
 - Минимизировать иммуносупрессию;
 - Противовирусная терапия при наличии показаний;
 - Удаление при локализованном процессе;
 - Ритуксимаб при CD 20+;
 - Персистирование заболевания:
 - Ритуксимаб + химиотерапия;
 - Агрессивная/моноклональная опухоль – сразу на химиотерапию;
- Мономорфная:
 - Химиотерапия;
 - Осторожное дозирование для предотвращения токсичности (особенно нефротоксичности);
 - Оценка клиренса креатинина особенно на фоне терапии ингибиторами кальцинеурина;
 - Снижение иммуносупрессии, так как метаболизм препаратов на фоне химиотерапии снижается;
- Диссеминированный септический тип:
 - Отмена иммуносупрессивной терапии;
 - Антивирусная терапия/ иммуноглобулины;
 - Циклофосфамид ± ритуксимаб;

Инфекционные осложнения после трансплантации сердца у детей (4,5) – являются второй главной причиной заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации сердца:

1-ый месяц после операции – инфекции, ассоциированные с проведенным хирургическим вмешательством, инфекции раны бактериального генеза,

инфекционные заболевания, связанные с существовавшими ранее возбудителями реципиента или донора.

1- 6-ой месяцы после операции:

- Иммуномодулирующие вирусы – ЦМВ, вирус Эбштейна-Барра;
- Оппортунистические инфекции – *Pneumocystis Jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus*.
- Более 6 месяцев после операции :
 - общераспространенные вирусные инфекции;
 - Пациенты с хронической вирусной инфекцией;
 - Пациенты, нуждающиеся в повторном назначении высоких доз иммуносупрессии (оппортунистическая инфекция).

Диагностика осуществляется на основании алгоритмов диагностики бактериальных и вирусных инфекций, применяемых в общей лечебной практике.

Лабораторные исследования:

- ОАК – лейкоцитоз, лейкопения, изменение лейкоцитарной формулы;
- Биохимия крови – повышение уровня СРБ;
- Повышение уровня пресепсина, прокальцитонина;
- Бактериологическое исследование – выделение культуры бактерий в биологических жидкостях организма;
- Вирусологическое исследование – выделение культуры вируса в биологических жидкостях организма;

Инструментальные исследования:

- Рентгенография органов грудной клетки – признаки пневмонии, бронхита, плеврита;
- УЗИ плевральной полости – признаки перикардита;
- УЗИ органов брюшной полости;
- КТ-органов грудной клетки, брюшной полости;

Артериальная гипертензия (АГ) – повышение систолического и/или диастолического давления выше значений 95-го перцентиля для соответствующего возраста пола и роста, определенное при 3-х последовательных измерениях с интервалом в 1 неделю.

На 1-ом году после трансплантации – АГ регистрируется у 50% педиатрических реципиентов, через 5 лет – более чем у 60% реципиентов, через 8 лет – более, чем у 2/3 реципиентов. АГ у данной категории пациентов – является побочным эффектом проводимой медикаментозной терапии (ингибиторы кальциенеурина – циклоспорин, такролимус, кортикостероиды) (11).

Критерии диагностики – согласно протоколу диагностики АГ у детей и подростков.

Васкулопатия сосудов аллографта:

Первичная профилактика васкулопатии аллографта включает строгий контроль факторов риска – гипертензия, диабет, гиперлипидемия, ожирение, профилактика ЦМВИ (класс I, уровень доказательности C).

Диагностируется при наличие признаков дисфункции аллогraftа, наличии диффузного поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, данных внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий – выраженное утолщение интимы.

Комбинированные факторы риска донор/реципиент развития васкулопатии аллогraftа у педиатрических пациентов представлены в приложение № 4.

Классификация тяжести васкулопатии аллогraftа представлена в таблице № 4.

Особенности назначения циклоспорина и такролимуса:

Циклоспорин:

- назначается внутрь в виде капсул 2 раза в сутки – каждые 12 часов, у новорожденных – 3 раза в сутки;
- перед первым назначением препарата производится забор крови для установления нулевого уровня циклоспорина;
- контроль уровня циклоспорина в крови проводится ежедневно 1 раз в сутки за 1 час до приема препарата до установления желаемого уровня, затем - 1 раз в месяц 1 раз в сутки за 1 час до приема препарата. Более частое измерение уровня проводится при изменении дозировки или нестабильных значениях уровня.

ИЛИ

Такролимус: показания для назначения, особенности применения:

- положительный перекрестный тест;
- положительный тест на предсуществующие антитела;
- повторные эпизоды реакции отторжения;
- при развитии почечной недостаточности у пациентов, на циклоспорине;
- у пациентов старше 8 лет – препарат 1-го выбора;
- первое определение уровня препарата в крови проводится после 3-4-х кратного приема;
- доза подбирается до достижения желаемого уровня в крови;
- лекарственное взаимодействие такое же, как и у циклоспорина;
- контроль уровня такролимуса в крови проводится ежедневно 1 раз в сутки до установления желаемого уровня за 1 час до приема препарата, затем - 1 раз в месяц. Более частое измерение уровня проводится при изменении дозировки или нестабильных значениях уровня.

Режим долгосрочной иммуносупрессии на основе такролимуса:

Действия в случае конверсии – при необходимости провести смену одного иммуносупрессанта на другой:

- первый раз такролимус назначается внутрь через 12 часов после последнего приема циклоспорина;
- уровень в крови определяется после 5-ти кратного приема.

- суточная дозировка составляет 0,075- 0,1 мг/кг внутрь. Доза делится пополам и принимается с интервалом 12 часов.
- дальнейшие дозировки представлены в таблице 3 в приложении № 1.

Терапия преднизолоном поддерживающая:

- новорожденным – не проводится;
- дети – 0,8 мг/кг/сутки со снижением вплоть до полной отмены в течение 6 недель;
- подростки – 0,8 мг/кг/сутки со снижением до 0,2 мг/кг/сутки в течение 6 недель, затем 1 месяц в дозе 0,2 мг/кг/сутки, затем снижение дозы вплоть до полной отмены в течение 3-х месяцев при отсутствии реакции отторжения.

Отмена преднизолона: В определенных случаях отмена преднизолона возможна в более ранние сроки.

Показания к отмене:

- сложно контролируемый диабет;
- метаболический синдром;
- остеопороз, особенно, осложненный, переломами;
- значительное ожирение;
- развитие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- психоз.

Особенности применения преднизолона:

- существуют «кортико-зависимые» пациенты;
- отмена преднизолона не желательна у пациентов с повторными эпизодами отторжения, с кортикорезистентными отторжениями, с отторжениями и гемодинамической нестабильностью;
- при отмене преднизолона показано выполнение ЭМБ через 4-6 недель.

Противовирусная терапия:

Наиболее частым возбудителем вирусной этиологии в посттрансплантационном периоде является ЦМВИ. Проведение и режим профилактической терапии противовирусными препаратами зависит от ЦМВИ статуса донора и реципиента на момент трансплантации, на основании которого проводится стратификация риска возникновения инфекции в посттрансплантационном периоде.

К группе пациентов высокого риска относятся:

- Серонегативный реципиент/ серопозитивный донор;
- Серопозитивный реципиент, который получал терапию антитимоцитарными антителами;

Протокол противовирусной терапии представлен в приложение № 2.

Пациенты с низким риском реализации ЦМВИ в посттрансплантационном периоде в качестве противовирусной терапии могут получать только ациловир для профилактики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса (класс I, уровень доказательности A).

3. Профилактика *Pneumocystis jiroveci* - Сульфаметаксозол/триметоприм - в течение 3-х месяцев минимум, 24 месяцев после трансплантации максимум (Class 2b, уровень доказательности C).

4. Профилактика токсоплазмоза:

Лечение назначается при негативном токсо-статусе реципиента и положительном токсо-статусе донора или неизвестном токсо-статусе донора. При положительном токсо-статусе реципиента лечение не назначается. При отрицательном токсо-статусе и реципиента и донора лечение также не назначается.

- пириметамин, нагрузочная доза 100-200 мг/сут, затем 50-75 мг/сут + сульфадиазин, нагрузочная доза 75-100 мг/кг/сут в течение первых 48 часов, затем 50-75 мг/кг/сут за 4 приема + фолинат кальция 5-20 мг/сут (при отсутствии препаратов фолиниевой кислоты – пекарские дрожжи 3-4 таблетки/сут). Дозировки индивидуальны, зависят от массы тела, клинического статуса, общего анализа крови. Лечение продолжается до исчезновения клинических признаков, в среднем занимает до 6 недель. Необходимо обращать особое внимание на наличие признаков токсоплазмоза при ЭМБ.
- Последующее лечение: пириметамин 25-50 мг/сут и триметоприм/сульфаметоксазол 80/400 по 1 таблетке 2 раза/сут в течение 3-х недель; при терапии отторжения – продолжить ежедневное лечение на протяжении 1 года.

Артериальная гипертензия является важным фактором риска развития дисфункции аллогraftа, поэтому терапия проводится достаточно агрессивно и включает немедикаментозную терапию (ограничение соли в пище, модификация образа жизни, снижение веса) так и лекарственные препараты. Наиболее предпочтительно использовать блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем), препараты второго выбора - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина 2, реже блокаторы β -адренорецепторов. В случае плохо контролируемой гипертензии – применяется комбинация препаратов: ингибиторы ангиотензин превращающего фермента + блокаторы кальциевых каналов.

Гиперлипидемия – в течение 5 лет развивается у каждого 4-го педиатрического пациента после трансплантации сердца. Для улучшения прогноза выживаемости целевой уровень ЛПНП - < 100 мг/дл для детей и подростков, особенно при наличии диабета.

Для контроля липидного спектра рекомендовано рутинное использование статинов (аторвастатин и правастатин) с целью предотвращения развития дисфункции аллогraftа(класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (12), строго рекомендовано всем реципиентам детского возраста, имеющим гиперлипидемию, признаки васкулопатии graftа, а так же после ретрансплантации (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C).

Таблица № 4: Классификация тяжести васкулопатии аллографта на основании данных коронарографии (15).

нет поражения	нормальные данные коронарографии
минимальная степень	сужение <50% в любом сегменте ветвей коронарных артерий
умеренная степень	сужение > 50% в одном из основных сосудов или > 50% в ветвях двух сосудов
тяжелая степень	сужение > 50% в 2-х основных сосудах, или сужение > 50% в ветвях всех трех систем, либо 50% в стволе левой коронарной артерии

Факторы риска развития васкулопатии аллографта у педиатрических пациентов:

1. старший возраст донора;
2. РОТ в течение 1-го года после трансплантации;
3. Высокая частота острых РОТ;
4. низкий уровень иммуносупрессии;
5. поздняя реакция отторжения особенно с нарушением гемодинамики;
6. старший возраст реципиент;
7. ЦМВ;
8. отсутствие терапии правастатином.

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания:

Классификация этой группы заболеваний представлена в таблице №5.

Таблица №5: Классификация посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ВОЗ, 2001 г.) (18).

категории посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний	Подтипы
Ранние поражения	реактивная плазматическая гиперплазия В-клеток;
Полиморфные заболевания	поликлональные моноклональные
Мономорфные заболевания	В-клеточная лимфома: <ul style="list-style-type: none"> • Диффузная В-гигантоклеточная лимфома; • Лимфома Буркитта; • Плазмоклеточная миелома; Т-клеточная лимфома: <ul style="list-style-type: none"> • Периферическая Т-клеточная лимфома;

	<ul style="list-style-type: none"> • Редкие типы (Т-натуральные киллеры) <p>Другие типы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ходжкинская лимфома; • Ходжкин-подобная лимфома; • Плазмоцитомоподобное заболевание.
--	--

Клинические проявления посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний:

Очень вариабельны, зависят от локализации, могут маскироваться под большое кол-во заболеваний детского возраста. Наиболее часто встречаются:

- Гипертрофия аденоидов;
- Гипертрофия миндалин;
- Увеличение одного лимфоузла;
- Инвазивные массы в грудной, брюшной полости, в любом месте, гдк находится лимфоидная ткань;
- Лихорадка (50%);
- Лимфаденопатия (30%);
- Спленомегалия;
- Отоларингологические проявления (80%);
- Абдоминальные проявления: боль в животе, рвота, тошнота, диарея;

Сроки манифестации:

- Ранний пик заболеваемости – 1-ый месяц после трансплантации, связан с исходным позитивным статусом пациента по вирусу Эбштейн-Барра;
- Поздний пик – более 2-х лет после трансплантации – не связан с инфицированием вирусом Эбштейн-Барра;

Инструментальные исследования:

- Рентгенография органов грудной клетки – увеличение лимфоузлов, плеврит;
- УЗИ органов брюшной полости;
- КТ – для сканирования грудного и брюшного сегментов;
- ЯМРТ грудного и брюшного сегментов;
- Позитронно-эмиссионная томография;

Лабораторные исследования:

- ПЦР на вирус Эбштейн-Барра – количественный анализ – определение вирусной нагрузки;