

Международные клинические рекомендации для практических врачей по диагностике и лечению облитерирующего бронхиолита

По материалам: Meyer K.C., Raghu G., Verleden G.M. et al. An international ISHLT / ATS / ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479–1503. DOI: 10.1183 / 09031936.00107514.

Резюме

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) – серьезное осложнение трансплантации легких, при котором сокращается выживаемость больных. Международным обществом по трансплантации легких и сердца, Американским торакальным и Европейским респираторным обществами созданы Международный комитет экспертов для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с СОБ. В этих Рекомендациях дано определение СОБ, описаны факторы риска, диагностика, ведение больных и профилактика СОБ. Для разработки Рекомендаций собрана доказательная информация по СОБ с 1980 г. до марта 2013 г. Комитетом экспертов обсуждались доступные научные доказательства. Оценка Рекомендаций проводилась по системе GRADE. Термин СОБ относится к поздней дисфункции трансплантата с неуклонным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, необъяснимое другими причинами. В данных Рекомендациях обсуждаются вопросы использования системных глюкокортикостероидов, циклоспорина, такролимуса, азитромицина и ретрансплантации у больных с предполагаемым и подтвержденным СОБ. В случае диагноза СОБ требуется тщательное исключение других посттрансплантационных осложнений с поздней дисфункцией трансплантата. Выявлено несколько факторов риска, тесно связанных с развитием СОБ. В настоящее время отсутствует лечение, при помощи которого можно бы предотвратить или существенно повлиять на СОБ. Для поиска оптимальных методов лечения и эффективных мер профилактики необходимы хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования, в которых прослеживались бы все значимые для пациента показатели.

Ключевые слова: синдром облитерирующего бронхиолита, трансплантация легких, поздняя дисфункция трансплантата, клинические рекомендации, факторы риска, лечение.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-403-424

International practical guidelines on diagnosis, prevention and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome

Summary

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a serious complication of lung transplantation that decreases the patients' survival. The International Society for Heart and Lung Transplantation, American Thoracic Society, and European Respiratory Society developed the current recommendations for better definition of BOS, describing risk factors for developing BOS, diagnosis, management and prevention of BOS. The recommendations were based on the evidenced data published from 1980 through to March, 2013 and were evaluated according to the GRADE system. The committee discussed the use of systemic corticosteroids, cyclosporine, tacrolimus, azithromycin and re-transplantation in patients with BOS. The diagnosis of BOS should be made after exclusion of other post-transplant complications that can cause persistent lung function decline. Currently, there is no therapy able to improve significantly or to prevent BOS development. Further randomised controlled trials are needed to search optimal therapies and preventive measures for BOS.

Key words: bronchiolitis obliterans syndrome, lung transplantation, late allograft dysfunction, clinical recommendations, risk factors, treatment.

У многих больных, перенесших трансплантацию легких, в отдаленном периоде развивается дисфункция трансплантата, которая традиционно называется синдромом облитерирующего бронхиолита (СОБ). Считается, что причинами его являются воспаление, деструкция и фиброз мелких дыхательных путей в трансплантированном легком, при которых развивается облитерирующий бронхиолит (ОБ). Диагностика ОБ без хирургической биопсии легкого крайне трудна, поэтому суррогатным маркером, используемым для выявления больных со значительным неуклонным снижением легочной функции через 3 мес. после трансплантации и позднее является объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Однако известно, что помимо ОБ существенное снижение легочной функции в поздние сроки после трансплантации могут вызвать и другие многочисленные факторы, которые должны быть тщательно

исключены при диагностике СОБ. В целом лечение СОБ малоэффективно, но при этом стабилизируется состояние больного, а в некоторых случаях возможно значительное улучшение ОФВ₁ на фоне терапии.

При подробном обзоре литературы по трансплантации легких и СОБ Комитетом экспертов сделаны некоторые выводы (табл. 1); кроме того, использован систематический подход при формулировке специфических доказательных рекомендаций по профилактике и ведению СОБ (табл. 2). Таблицы доказательств приведены в дополнительных онлайн-материалах (<http://erj.ersjournals.com/content/44/6/1479/suppl/DC2>). Данные клинические рекомендации помогут понять современный подход к оценке и ведению больных, перенесших трансплантацию легких с поздней дисфункцией трансплантата, а также послужат поводом для дальнейших исследований с целью получения более высококачественных доказательств.

Таблица 1
Заключение Международного комитета экспертов для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с СОБ
Table 1
Conclusions of International Society for Heart and Lung Transplantation

Термины "СОБ" и "хроническая дисфункция трансплантата" не являются взаимозаменяемыми или синонимичными. С их помощью описаны сходные клинические синдромы, но при хронической дисфункции трансплантата требуется более точное определение, которое пока не разработано
Термин "СОБ" должен использоваться для обозначения поздней дисфункции трансплантата с неуклонным снижением ОФВ ₁ , которая обычно сопровождается развитием бронхиальной обструкции, не имеющей других причин
Прогноз заболевания определяется временем развития СОБ и его последующим течением, однако патофизиологические механизмы при этом могут быть разные
Подробное описание фенотипов СОБ, коррелирующее с прогнозом и ответом на лечение, может углубить знания о естественном течении СОБ и способствовать разработке новых целенаправленных методов лечения
Факторы риска, связанные с СОБ:
<ul style="list-style-type: none"> • ПДТ • ОКО, начиная с минимальной степени AI • ЛБ или ОКО степени В • антитело-ассоциированное отторжение • ГЭР, кислотный и некислотный • пневмонит, вызванный цитомегаловирусом • клинически значимая внебольничная респираторная вирусная инфекция • легочная инфекция или колонизация <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • колонизация <i>Aspergillus</i> или грибковая пневмония • аутосенсibilизация к коллагену V • повышение числа нейтрофилов в цитограмме БАС
Как правило, подозрение на СОБ возникает на ранних стадиях, если у реципиентов после билатеральной или односторонней трансплантации легких снижаются ОФВ ₁ ($\leq 90\%$ $\%_{исх.}$) (стадия 0-р СОБ) и / или СОС ₂₅₋₇₅ ($\leq 75\%$ $\%_{исх.}$)
В большинстве трансплантационных центров реципиенты легочных трансплантатов наблюдаются длительное время даже при отсутствии клинической симптоматики. При этом проводятся клиническое обследование, спирометрия (как в клинике, так в домашних условиях), при необходимости – другие методы мониторинга состояния трансплантата (фибробронхоскопия). Такое наблюдение обычно продолжается в первые 6–12 мес. после трансплантации
При снижении легочной функции у клинически стабильных реципиентов легочного трансплантата проводится тщательное обследование для установления вероятной причины такого снижения
При диагностике СОБ обычная рентгенография легких, как в переднезадней, так и в боковой проекциях, недостаточно чувствительна и специфична
В случае появления воздушных ловушек при экспираторном сканировании и / или мозаичном снижении воздушности легочной ткани при КТ легких подтверждается наличие СОБ, но данные методы недостаточно чувствительны и специфичны
При использовании визуализационных диагностических методов исключаются другие причины снижения функции трансплантата
Плановая бронхоскопия в рамках наблюдения реципиента позволяет безопасно оценить состояние легочного трансплантата, хотя ее влияние на выживаемость реципиентов и предотвращение развития СОБ не доказано. В большинстве трансплантационных центров плановая бронхоскопия входит в стандартные программы наблюдения реципиентов и позволяет выявить раннюю латентную дисфункцию легочного трансплантата и /или латентную инфекцию
Несмотря на низкую чувствительность бронхоскопии в диагностике СОБ, этот метод нередко используется для оценки состояния легочного трансплантата при развитии его клинически значимой дисфункции
Нейтрофилез БАС означает вероятное развитие и риск прогрессирования СОБ в легочном трансплантате, связанные с инфекцией, которая и становится причиной нейтрофилеза, хотя инфекция и ОБ / СОБ могут существовать параллельно в одном и том же трансплантате
При появлении донор-специфических антител предполагается развитие антитело-ассоциированного отторжения, если сопровождается поздним снижением функции трансплантата
Для реципиентов легочных трансплантатов, у которых развился СОБ с подтверждением инфицирования трансплантата, всегда принимаются активные меры для контроля и эрадикации инфекции
В настоящее время отсутствуют четкие подтверждения преимуществ какого-либо одного или комбинации иммуносупрессивных лекарственных препаратов разных классов для профилактики СОБ
В одноцентровых исследованиях показано, что состояние пациентов с СОБ улучшается в случае применения редко используемых в клинической практике иммуносупрессивных препаратов (сиролимус, алемтузумаб, антитимоцитарный глобулин)
В некоторых учреждениях у отдельных больных с прогрессирующим СОБ используются экстракорпоральный фотоферез и тотальное облучение лимфоидной ткани

Примечание: ОКО – острое клеточное отторжение; БАС – бронхоальвеолярный смыв; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость форсированного выдоха, вычисленная в интервале измерения 25–75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); КТ – компьютерная томография; ПДТ – первичная дисфункция трансплантата; ЛБ – лимфоцитарный бронхиолит; ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс.

Целью данного документа является пересмотр определения СОБ, обсуждение факторов риска и разработка рекомендаций по ведению пациентов с предполагаемым или подтвержденным СОБ. Данные рекомендации предназначены для взрослых и детских пульмонологов, участвующих в ведении больных,

перенесших трансплантацию легких. Кроме того, эти рекомендации могут быть полезными для врачей других специальностей.

ОБ впервые описан у больного, перенесшего трансплантацию сердца и легких (1984) [1], и сегодня является основной причиной дисфункции легоч-

ного трансплантата [2–5]. Посттрансплантационный ОБ характеризуется прогрессирующей облитерацией мелких дыхательных путей (рис. 1), что обычно сопровождается неуклонным снижением спирометрических показателей легочной функции с обструктивным типом нарушения легочной вентилиации при отсутствии изменений на рентгенограмме легких [4]. Однако ОБ трудно диагностируется при трансбронхиальной биопсии (ТББ) легочной ткани и не всегда подтверждается с помощью неинвазивных диагностических методик [6–10]. В ранее

опубликованном консенсусе неуклонное снижение $ОФВ_1 \leq 80 \%_{исх.}$ посттрансплантационного $ОФВ_1$ в течение как минимум 3 нед. при отсутствии других причин расценивалось как суррогатный маркер вероятного СОБ [4, 5].

В классификации СОБ (1993) [4], используемой как в клинической практике, так и в научных исследованиях, подразумевается несколько стадий заболевания в зависимости от тяжести нарушения легочной функции. Данная классификация была переработана в 2002 г. (табл. 3) [5]. За исходные значе-

*Таблица 2
Рекомендации Международного комитета экспертов для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с СОБ*

*Table 2
Recommendations of International Society for Heart and Lung Transplantation*

Рекомендация	Значение рекомендации	Примечание
Для пациентов, перенесших трансплантацию легких с ОКО выше минимальной степени (стадия \geq IIA) или ЛБ, диагностированным по трансбронхиальным биоптатам легочной ткани, предлагаются режимы усиленной иммуносупрессивной терапии с курсом системных ГКС для предотвращения развития СОБ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Профилактика жизнеугрожающего осложнения трансплантации; меньшее значение – предотвращение кратковременных побочных эффектов	Стандартный курс системных ГКС, который применяется для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов, состоит из внутривенного метилпреднизолона 1 000 мг в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих случаях назначается 10–15 мг / кг в сутки)
Для реципиентов легочных трансплантатов с клинически значимым минимальным ОКО трансплантата (степень AI) в трансбронхиальных биоптатах предлагается усиленная иммуносупрессия с курсом системных ГКС для профилактики развития СОБ, если ОКО степени AI признано клинически значимым (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Профилактика жизнеугрожающего осложнения трансплантации; меньшее значение – устранение ранних побочных эффектов	ОКО степени AI считается клинически значимым, если оно сопровождается клиническими симптомами (одышкой, слабостью или вновь возникшим кашлем) либо изменениями объективных показателей (снижение $ОФВ_1$ или десатурация оксигемоглобина при ходьбе), означающими дисфункцию трансплантата. Для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов применяется стандартный курс системных ГКС, включающий 1 000 мг внутривенного метилпреднизолона в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих случаях назначается 10–15 мг / кг в сутки)
У реципиентов легочных трансплантатов со снижением $ОФВ_1$, требующим исключения СОБ, не должны использоваться высокие дозы ГКС в течение длительного времени (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Недопущение побочных эффектов неэффективного лечения	Имеется в виду длительное назначение ≥ 30 мг в сутки преднизолона или эквивалентных доз других ГКС
Для реципиентов с посттрансплантационным СОБ, развившимся на фоне длительной иммуносупрессивной терапии с использованием циклоспорина А, рекомендуется замена циклоспорина на такролимус (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Замедление скорости снижения легочной функции; меньшее значение – предотвращение нефротоксичности и гипергликемии	Замена циклоспорина А на такролимус обычно проводится путем прекращения приема циклоспорина А и начала приема такролимуса на фоне временного повышения поддерживающей дозы ГКС, пока не будет достигнута целевая концентрация такролимуса в крови. Целевая концентрация такролимуса в крови для больных в возрасте ≥ 18 лет обычно составляет 5–15 нг / мл
Для реципиентов легочных трансплантатов со снижением $ОФВ_1$, соответствующим началу СОБ, предлагается терапия азитромицином (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Предотвращение дальнейшего снижения легочной функции и вероятное снижение летальности; меньшее значение – побочные эффекты терапии	Азитромицин обычно назначается перорально 250 мг в сутки в течение 5 дней и затем по 250 мг 3 раза в неделю непрерывно как минимум в течение 3 мес. Остается неясным, как долго следует продолжать лечение азитромицином после достижения положительного результата; следует ли прекращать эту терапию при отсутствии улучшения легочной функции в течение указанного периода
Больным, перенесшим трансплантацию легких, со снижением $ОФВ_1$, соответствующим началу СОБ и подтвержденным ГЭР, рекомендуется консультация хирурга с соответствующим опытом работы для обсуждения вопроса о фундопликации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Снижение риска дальнейшего ухудшения легочной функции и, возможной летальности; меньшее значение – недопущение хирургических осложнений	Фундопликация по Ниссену изучена лучше, чем по Тупе, однако нет оснований считать один вариант более эффективным, чем другой, поэтому выбор метода остается за хирургом
Больным, перенесшим трансплантацию легких, с поздними стадиями СОБ, рефрактерного к другим методам лечения, рекомендуется консультация хирурга-трансплантолога для решения вопроса о ретрансплантации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Снижение риска хирургических осложнений (в т. ч. летальности), рецидивов СОБ и потребления медицинских ресурсов	Решение вопроса о ретрансплантации принимается согласно тем же критериям, что и при первичной трансплантации

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

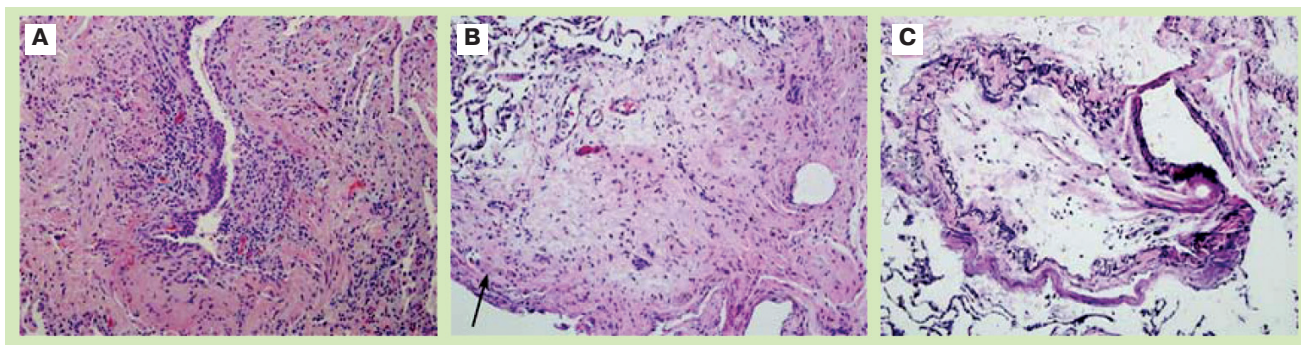


Рис. 1. А – ОБ в хирургическом биоптате легких с частичным сужением просвета бронхиолы, слабо выраженным хроническим воспалением в ее стенке и очаговым изъязвлением слизистой оболочки; В – ОБ в трансбронхиальном биоптате с полной облитерацией просвета бронхиолы. Отдельные бронхиолярные мышцы (стрелка) помогают увидеть рубцовые изменения на месте дыхательных путей (окраска гематоксилином и эозином); С – при окраске эластической ткани в более глубоком срезе той же бронхиолы, что и на рис. 1В, выявлено присутствие остаточных эластических волокон. В отличие от сопутствующей артерии на правом снимке, здесь видна только 1 эластическая пластинка в стенке бронхиолы; $\times 100$

Figure 1. A – Bronchiolitis obliterans in a surgical lung biopsy with partial luminal compromise accompanied by mild chronic inflammation in the wall and focal ulceration of the mucosa; B – Bronchiolitis obliterans on a transbronchial biopsy with complete luminal obliteration. Scant bronchiolar muscle (arrow) helps to identify the scarred structure as residual airway (haematoxylin and eosin stain); C – An elastic tissue stain from a slightly deeper section of the same bronchiole (shown in b) highlights the residual elastica present. In contrast to the accompanying artery on the right, there is only one elastic lamella in the bronchiolar wall. Original magnification: $100\times$

ния $ОФВ_1$ и $СОС_{25-75} \%$ принимается среднее значение 2 наилучших измерений каждого из этих показателей, полученных без использования бронходилататоров, как минимум через 3 нед. после трансплантации легких. Для постановки диагноза СОБ требуется ≥ 3 мес. после трансплантации легких, учитывая дифференциальную диагностику с другими острыми и / или подострыми осложнениями трансплантации и время, необходимое для установления исходного $ОФВ_1$ и его снижения при повторных измерениях с интервалом в 3 нед. [4, 5]. Кроме того, у некоторых больных удается стабилизировать снижение легочной функции, типичное для СОБ, и избежать прогрессирующего снижения функции и развития несостоятельности трансплантата. Пороговое значение снижения $ОФВ_1 \leq 80 \%$ от лучшего посттрансплантационного значения может быть недостаточно чувствительным при раннем ОБ, поэтому в классификацию (2002) добавлена стадия 0-р СОБ: снижение $ОФВ_1$ на $\geq 10 \%$, но $< 20 \%$ и / или снижение максимальной объемной скорости на уровнях 25 и 75 % ФЖЕЛ на $\geq 25 \%$, что соответствует понятию "вероятный СОБ" [5].

СОБ развивается у $\geq 50 \%$ реципиентов, проживших > 5 лет после трансплантации, и становится причиной большинства случаев несостоятельности трансплантата. СОБ является также ведущей причиной смерти реципиентов, проживших > 1 года после трансплантации [2, 3], и на основании многочисленных наблюдений повсеместно воспринимается как физиологический суррогатный маркер разнообразных иммуноопосредованных феноменов: СОБ нередко сопровождается ОКО [11], более выраженной несовместимостью по системе HLA (человеческого лейкоцитарного антигена) [12]); накапливается объем информации об активации аутоиммунных механизмов при СОБ [13]. Состояния, аналогичные СОБ, встречаются после аллогенной трансплантации костного мозга и стволовых клеток, а также у больных с системными заболеваниями соедини-

тельной ткани, в основе которых также лежат аллоиммунные или аутоиммунные нарушения соответственно. Таким образом, СОБ часто приравнивается к синдрому хронического отторжения. Однако различные терапевтические вмешательства, включая интенсивную иммуносупрессию, оказывают незначительное влияние на прогрессирующую несостоятельность трансплантата при СОБ. Кроме того, в патогенезе СОБ доказано или предполагается участие многих неиммунных механизмов, к которым отно-

Таблица 3
Стадии (степени) СОБ*
Table 3
Grading (staging) of BOS*

Стадия СОБ	Показатель спирометрии, % _{исх.} **	
	Классификация (1993)	Классификация (2002)
0	$ОФВ_1 \geq 80$	$ОФВ_1 > 90$ $СОС_{25-75} > 75$
0-р***	Не включен	$ОФВ_1 - 81-90$ $СОС_{25-75} \leq 75$
I	$ОФВ_1 - 66-80$	$ОФВ_1 - 66-80$
II	$ОФВ_1 - 51-65$	$ОФВ_1 - 51-65$
III	$ОФВ_1 \leq 50$	$ОФВ_1 \leq 50$

Примечание: * – следует исключить другие причины снижения легочной функции (например, ОКО, инфекция, патология собственного легкого после односторонней трансплантации, избыточный набор массы тела реципиентом, дисфункция анастомоза или дыхательных мышц, плевральный выпот, технические проблемы, такие как ошибка измерения, связанная с неисправностью прибора); ** – за исходное значение принимается среднее из 2 лучших $ОФВ_1$ или $СОС_{25-75} \%$, измеренных с интервалом ≥ 3 нед. после стабилизации функционального состояния в посттрансплантационном периоде; *** – в стадии 0-р "р" означает раннюю стадию вероятного (probable) СОБ и используется для обозначения снижения $ОФВ_1$ на 10–20 %_{исх.}, наиболее вероятно вызванное СОБ, но не достигшее критериев I стадии.

Notes: * – other causes of lung function decline must be excluded (e.g. acute rejection, infection, native lung problems for single lung recipients, excessive recipient weight gain, anastomotic dysfunction, respiratory muscle dysfunction, effusion, or technical problems such as erroneous measurements due to device dysfunction); ** – baseline is defined as the average of the two best FEV_1 (or $FEF_{25-75} \%$) values (≥ 3 weeks apart) following functional recovery and stabilisation post-lung transplantation; *** – in Grade (stage) 0-p the "p" denotes "probable" early BOS and is used to indicate 10–20 % decline in baseline FEV_1 that is likely due to an early stage of BOS that does not meet criteria for BOS Grade I.

сятся поражение дыхательных путей за счет ПДТ, ГЭР, различных инфекций, а также ишемия дыхательных путей, вызванная механическим повреждением бронхиальных сосудов во время операции [14–16]. Эти неиммунные факторы могут вызывать повреждение тканей и воспаление, при воздействии которых, в свою очередь, провоцируется и усиливается аллоиммунный ответ организма реципиента. В случае подтвержденного СОБ наблюдаются различные признаки воспаления, алло- и аутоиммунные реакции, пролиферация фиброзной ткани с облитерацией

дыхательных путей, при этом ремоделируются дыхательные пути трансплантата и снижаются его функции [14–16]. ОБ может быть финальным событием при различных формах поражения трансплантата.

В связи с тем, что в определение СОБ включено неуклонное снижение легочной функции, снижение $ОФВ_1$ в посттрансплантационном периоде может быть ошибочно расценено как проявление этого синдрома. В настоящее время известно, что после трансплантации легких могут возникать и другие варианты патологии (табл. 4). Некоторые из них

Таблица 4
Дифференциальный диагноз снижения легочной функции в позднем посттрансплантационном периоде
Table 4
Differential diagnosis of delayed post-transplant lung function decline

СОБ
Воспалительные процессы, не связанные с СОБ:
• ОКО
• ЛБ
• антитело-ассоциированное отторжение (гуморальное, сосудистое)
Рестриктивный посттрансплантационный синдром
Воспалительные осложнения легочной трансплантации:
• плевропаренхиматозное воспаление:
- ОБ с организующейся пневмонией
- фибриноидная и организующаяся пневмония
• хроническое воспаление в дыхательных путях:
- в крупных дыхательных путях (бронхоэктазы, которые могут быть также проявлением ОБ / СОБ, бронхомаляция)
- в бронхиолах (фолликулярный или экссудативный бронхолит)
• хроническое воспаление плевры
• хроническое сосудистое отторжение
Инфекция
Хирургическое удаление легочной ткани
Механические нарушения
• дисфункция дыхательных путей:
- стриктура / стеноз анастомоза
- бронхомаляция (в трансплантате или собственных дыхательных путях реципиента при трансплантации 1 легкого)
• компрессия трансплантата:
- набор массы тела
- вздутие живота
- гиперинфляция (эмфизема) собственного легкого при трансплантации 1 легкого
- плевральные осложнения (пневмоторакс, плевральный выпот, плеврофиброз, бронхоплевральная фистула)
• ухудшение растяжения трансплантата при вдохе:
- из-за болей (переломы позвоночника, ребер и / или грудины)
- вентиляторные нарушения (дисфункция или паралич диафрагмы, миопатия мышц грудной клетки)
- другие причины (цереброваскулярные нарушения, болезнь Паркинсона и т. п.)
• лекарственные реакции (например, связанные с приемом сиролимуса, эверолимуса или амиодарона)
• отек легких
• злокачественные заболевания (посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание или другие)
Сосудистая обструкция
• стриктура анастомоза крупных сосудов трансплантата
• тромбоз эмболия
• опухолевые эмболы
Патология паренхимы трансплантата
• рецидив болезни, явившейся причиной трансплантации:
- интерстициальные болезни легких (саркоидоз, лангергансскоклеточный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз)
- другие (веноокклюзионная болезнь, заболевания соединительной ткани)
• диффузное альвеолярное повреждение
• организующаяся пневмония
Старение

могут вызывать необратимую дисфункцию трансплантата со спирометрическими изменениями, типичными для СОБ, но постоянное снижение ОФВ₁ может быть связано и со многими другими причинами. В более сложных ситуациях одновременно с СОБ могут развиваться и другие нарушения (инфекция, различные формы отторжения, диффузное альвеолярное повреждение).

Специалистами Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) разработаны Клинические рекомендации со всесторонним, концептуально сбалансированным и доказательным подходом к диагностике и ведению СОБ на основании данных медицинской литературы со времени первого упоминания о синдроме. Целью данных Рекомендаций была помощь врачам в ведении таких больных и выявление пробелов в знаниях о СОБ, которые необходимо заполнить с помощью новых фундаментальных и клинических исследований. Следует учитывать, что подавляющее большинство больных, описанных в мировой литературе, были взрослыми, потому многие рекомендации нельзя применять в педиатрической практике.

Клинические рекомендации ISHLT / ATS / ERS по ведению больных СОБ не являются стандартом лечения. Они создают основу для выбора рациональных или подтвержденным СОБ. Клиницисты, пациенты, страховые компании, руководства больниц, юридические органы и другие заинтересованные стороны не должны воспринимать эти рекомендации как догму. Ни в одних рекомендациях или руководствах не могут быть учтены все клинические обстоятельства конкретного пациента, следовательно, ни один орган, контролирующий деятельность врача, не должен механически переносить данные рекомендации в клиническую практику.

В Клинических рекомендациях ISHLT / ATS / ERS содержатся пояснения о значении каждой рекомендации и примечания, а также оценка качества каждой рекомендации, предназначенные для более точной интерпретации.

Материалы и методы

Для отбора тем, подлежащих освещению в данных Клинических рекомендациях, и их последовательности в апреле и мае 2008 г. ISHLT, ATS и ERS организованы предварительные совещания Комитета. Председатели совещаний были одобрены всеми 3 обществами. В каждую группу председателями были приглашены ведущие эксперты в области трансплантации, работающие в крупных трансплантационных центрах мира. Их задачей были обзор существующей литературы и поиск ответов на клинические вопросы на основе опубликованных доказательств или, если таковые отсутствовали, разработка рекомендаций на основе собственных клинических наблюдений. Всеми членами Комитета представлена информация о конфликте интересов в соответствии с политикой ISHLT, ATS и ERS. В выработке заключений и рекомендаций принимал участие каждый член Комитета.

Полномасштабный обзор литературы был выполнен при помощи медицинского библиографа. В базе данных MEDLINE (1980–2009) на сайте *PubMed* проводился поиск оригинальных статей и систематических обзоров на английском языке. Результаты обновлялись дважды: в 2012 и марте 2013 г. Ключевыми словами для поиска были "*lung transplantation*", "*BOS*" и термины, относящиеся к специфике ведения больных. Всего найдена 10 031 статья. Публикации были проанализированы с целью выявления дополнительных статей. Суммация доказательств сначала носила качественный характер (т. е. несколько данных объединялись в метаанализ). Используемые методы описаны в табл. 5.

Таблица 5
Методы
Table 5
Methods

Категория	Список	Да	Нет
Лица, включенные в совещания групп	Эксперты из клиник соответствующего профиля и эксперты по неклиническим дисциплинам	×	
	Лица, представляющие интересы пациентов и общества в целом		×
Обзор литературы	Методист с соответствующим опытом (подтвержденный опыт написания систематических обзоров с целью установления доказательного уровня и разработки доказательных рекомендаций)	×	
	Выполнялся совместно с библиографом	×	
	Поиск в нескольких базах данных	×	
Суммация доказательств	В отобранных статьях были проанализированы списки литературы	×	
	Использованы заранее установленные критерии включения и исключения	×	
	Исследования оценены на предмет систематических ошибок	×	
	Подробно описаны преимущества и недостатки	×	
	Для анализа систематических обзоров использована система PRISMA-1		×
Разработка рекомендаций	Для оценки качества доказательств использована система GRADE	×	
	Для оценки силы доказательств использована система GRADE	×	

Примечание: PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) – система оценки систематических обзоров и метаанализов; GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) – система оценки силы и качества рекомендаций.

Notes: PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation.

Членами Комитета получен полный набор отобранных публикаций, и для работы над конкретными темами были сформированы подкомитеты, каждый из которых отбирал, оценивал и суммировал соответствующие доказательства. Для оценки качества доказательств, лежащих в основе каждой рекомендации, использована система GRADE. Рекомендации об эффективности лечения по сравнению с отсутствием лечения, преимуществах одного вида лечения перед другим либо о популяции больных, нуждающихся в лечении, были сформулированы и оценены по системе GRADE (табл. 6) [17]. Разногласия между экспертами были разрешены путем обсуждений. Окончательные рекомендации обсуждены полным составом Комитета и утверждены в сентябре 2013 г. В отличие от рекомендаций, заключения основаны на анализе и обсуждении данных литературы.

Рекомендация расценивалась как сильная, если Комитет был уверен в балансе между желательными и нежелательными последствиями ее выполнения. Рекомендация признавалась условной, если Комитет был менее уверен в балансе между пользой и риском от ее выполнения. На силу рекомендаций оказывали влияние оценка желательных и нежелательных исходов, уверенность в оценке эффекта, значение рекомендации и потребление ресурсов здравоохранения. В любом случае решение зависело от клинического контекста. Литература, относящаяся к каждой рекомендации, приведена в дополнительных онлайн-материалах (<http://erj.ersjournals.com/content/44/6/1479/suppl/DC2>).

Комитетом выявлены всего несколько экспериментальных исследований СОБ. Доступные данные весьма ограничены из-за небольшого числа участников в каждом исследовании. Таким образом, большинство рекомендаций основаны на наблюдательных исследованиях с контрольной группой или без таковой, а также на клиническом опыте членов Комитета

(т. е. несистематизированных клинических наблюдениях из собственной клинической практики).

Терминология, применяемая для СОБ

Снижение функции трансплантата может быть вызвано несколькими состояниями, которые могут быть потенциально обратимыми (табл. 4). Если эти причины исключены и снижение ОФВ₁ соответствует критериям СОБ, то этот диагноз можно выставлять. Однако СОБ с обструктивными нарушениями легочной вентиляции следует дифференцировать от рестриктивного посттрансплантационного синдрома, который характеризуется рестриктивными нарушениями с признаками паренхиматозного фиброза трансплантата [18]. Таким образом, не у всех больных со снижением ОФВ₁ и / или бронхиальной обструкцией обязательно диагностируется СОБ. Кроме того, в трансплантате может развиваться латентный ОБ без существенного снижения ОФВ₁ [19, 20].

Термин "хроническая дисфункция легочного трансплантата" применяется по отношению к СОБ и хроническому отторжению, и в большинстве публикаций эти 3 термина синонимичны. В то же время термин "хроническая дисфункция легочного трансплантата" нуждается в четком и повсеместно принятом определении. В случае беспорядочного синонимичного использования данных терминов любое снижение ОФВ₁ будет восприниматься врачами как наличие ОБ, обусловленного хроническим отторжением.

Фенотипы СОБ

При выделении групп больных с особенностями течения, или паттернами болезни (фенотипами), устанавливаются факторы риска, патогенетические механизмы заболевания и / или стратегии лечения и профилактики СОБ. Наличие паттерна раннего снижения ОФВ₁, соответствующего критериям СОБ, может соответствовать фенотипу с более тяжелым

Таблица 6
Качество доказательств и сила рекомендаций
Table 6
Quality of evidence and strength of recommendations

Качество доказательств	
Высокое	В качестве доказательств использованы хорошо спланированные и проведенные рандомизированные исследования или метаанализы рандомизированных исследований без риска систематических ошибок, косвенных или непостоянных доказательств, неточностей или ошибок публикаций. Помимо этого, в доказательства могут быть включены хорошо спланированные и проведенные наблюдательные исследования с очень большим размером эффекта или, по крайней мере, 2 следующими признаками: большой размер эффекта, зависимость "доза-ответ" и / или обратное влияние
Среднее	В качестве доказательств использованы рандомизированные исследования или метаанализы рандомизированных исследований, качество которых ниже на 1 уровень из-за серьезного риска систематических ошибок косвенных или непостоянных доказательств, неточностей или ошибок публикаций. Кроме этого, в доказательства могут быть включены хорошо спланированные и проведенные наблюдательные исследования, качество которых выше на 1 уровень за счет высокого эффекта, зависимости "доза-ответ" и / или обратного влияния
Низкое	В качестве доказательств использованы хорошо спланированные и проведенные наблюдательные исследования или рандомизированные исследования, или метаанализы рандомизированных исследований, качество которых ниже на 2 уровня за счет очень серьезного риска систематических ошибок, косвенных или непостоянных доказательств, неточностей или ошибок публикаций
Очень низкое	Доказательства основаны на описании случаев, серий случаев или несистематических клинических наблюдениях (т. е. на клиническом опыте или мнении экспертов)
Сила рекомендаций	
Сильная	Комитет уверен, что преимущества и эффекты вмешательства значительно превышают его недостатки, связанные с побочными эффектами, трудностями выполнения и стоимостью
Слабая	Комитет считает, но не уверен, что преимущества и эффекты вмешательства значительно превышают его недостатки, связанные с побочными эффектами, трудностями выполнения и стоимостью

и агрессивным ОБ, который характеризуется быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом [19, 21–23]. Однако у некоторых больных с быстрым снижением легочной функции состояние может стабилизироваться, несмотря на быстрое начало и снижение легочной функции [24]. В другой недавно предложенный фенотип СОБ включены реципиенты с выраженной нейтрофилией БАС, у них также отмечается хороший эффект от терапии азитромицином [25, 26]; при этом ОФВ₁ может улучшаться и перестать соответствовать спирометрическим критериям СОБ. Вероятно, у таких больных присутствует обратимый СОБ-подобный синдром, сопровождаемый нейтрофилией БАС, и в недавно опубликованном рандомизированном проспективном исследовании *R. Vos et al.* [27] показано, что превентивный прием азитромицина, начатый вскоре после трансплантации, может препятствовать развитию этого синдрома. У больных с критериями СОБ, не отвечающих на терапию азитромицином, может быть выделен фенотип фибропролиферативного ОБ [25]. Тем не менее четкого разделения фенотипов СОБ на основе специфических факторов риска (табл. 7) или других параметров пока не существует.

Факторы риска, связанные с развитием СОБ

ОКО (стадия \geq ПА) и ЛБ. ОКО стадии \geq ПА в биоптате легочной ткани [28] связано с последующим развитием СОБ [6, 29–36]. Позднее ОКО [30, 31, 33] и нарастание его частоты и выраженности [6, 30, 33] являются факторами риска СОБ. По результатам большинства исследований показано, что в регрессионной модели Кокса с зависимостью от времени и в многофакторном анализе ОКО является мощным фактором риска СОБ даже с учетом других клинических факторов. Отторжение стадии В (ЛБ) также считается фактором риска развития СОБ [30, 33, 34, 37, 38].

При поиске литературы не выявлено ни одного исследования, в котором бы сравнивались усиленный и обычный режимы иммуносупрессии у больных с ОКО \geq ПА стадии или с ЛБ. Вероятно, такие исследования никогда не будут выполнены, по-

скольку усиленная иммуносупрессия при ОКО \geq ПА стадии или при ЛБ настолько широко распространена, что это делает маловероятным наличие контрольной группы (т. е. пациенты вряд ли согласятся войти в группу неусиленной иммуносупрессивной терапии). Однако авторами данных рекомендаций найдены 2 исследования, в которых подтверждается, что у больных с ОКО \geq ПА стадии или с ЛБ при усиленной иммуносупрессии может снизиться риск СОБ [33, 39]. В 1-м исследовании "случай–контроль" сделан вывод, что больным с развившимся СОБ чаще проводилась неадекватная поддерживающая иммуносупрессивная терапия (циклоsporин, азатиоприн и преднизолон с уровнем циклоsporина < 200 нг / мл) по сравнению с больными без СОБ ($p < 0,0001$) [33]. По результатам 2-го исследования, представлявшего собой серию случаев, установлено, что усиленная иммуносупрессия сопровождалась уменьшением или полным исчезновением клеточного отторжения у 54 % пациентов с ОКО \geq ПА стадии, у 48 % – ПА стадии, у 83 % – IVA стадии и у 43 % больных ЛБ. У лиц с ОКО или ЛБ, не достигших улучшения, состояние, как правило, оставалось стабильным [9]. ОКО и ЛБ являются маркерами (т. е. суррогатными показателями) риска СОБ. В этом исследовании не указано, у скольких больных развилась СОБ и какие режимы усиленной иммуносупрессии были использованы (табл. S2a в дополнительных онлайн-материалах).

При обсуждении целесообразности усиленной иммуносупрессивной терапии следует взвесить вероятность предотвращения СОБ и побочные эффекты усиленной иммуносупрессии. Это соотношение зависит от выбранных режимов. Однако самым частым выбором является короткий курс системных ГКС [40]. Доказательства потенциальных побочных эффектов короткого курса системных ГКС носят косвенный характер и получены путем экстраполяции результатов рандомизированных исследований с участием больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По результатам таких исследований показано, что при коротких курсах системных ГКС чаще отмечаются побочные эффекты, особенно гипергликемия и увеличение массы тела (табл. S2a в дополнительных онлайн-материалах).

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии усиленной иммуносупрессии на развитие СОБ у больных с ОКО \geq ПА стадии либо ЛБ (т. е. качество доказательств) весьма невелика, т. к. эти результаты были получены в наблюдательном исследовании и в серии случаев с высоким риском систематических ошибок, небольшим размером выборки и при включении косвенных популяций больных (т. е. всех больных, перенесших трансплантацию, а не отобранных больных с ОКО \geq ПА стадии или ЛБ [33]), а также при ориентации на косвенные конечные показатели (динамику ОКО или ЛБ, а не на развитие СОБ [39]). Уверенность в надежности опубликованных результатов о побочных эффектах системных ГКС колеблется от умеренной до

Таблица 7
Факторы риска, связанные с развитием СОБ
Table 7
Risk factors associated with BOS

ПДТ
ОКО
ЛБ
Гуморальное отторжение (например, появление новых антител к человеческому лейкоцитарному антигену)
ГЭР и микроаспирация
Инфекция:
• вирусная
• бактериальная
• грибковая
Персистирующий инфлюкс и секвестрация нейтрофилов (нейтрофилия БАС)
Аутоиммунные состояния (сенсibilизация к коллагену V)

высокой, поскольку эти результаты получены в рандомизированных исследованиях, частью – с небольшой выборкой (таблица S2b в дополнительных онлайн-материалах).

По мнению специалистов Комитета, для предотвращения развития СОБ пациентам с ОКО \geq IIA стадии либо ЛБ показана усиленная иммуносупрессия. Это утверждение основано на оценке потенциальной выгоды от использования наиболее распространенных режимов усиленной иммуносупрессии (короткие курсы системных ГКС), которая перевешивает риски побочных эффектов с точки зрения как значимости (т. е. предотвращения жизнеугрожающего осложнения по сравнению с гипергликемией и увеличением массы тела), так и длительности (т. е. потенциальная выгода будет долговременной, а риск побочных эффектов только кратковременный и обратим при прекращении терапии). Более того, короткие курсы системных ГКС не являются дорогостоящими и обременительными, и на основании коллективных клинических наблюдений членов Комитета установлено, что такая терапия дает положительный результат у данной категории больных.

Данная рекомендация условная, поскольку очень низкое качество доказательств обеспечивает слабую уверенность, что ожидаемые эффекты усиленной иммуносупрессии будут превышать нежелательные последствия. Несмотря на то, что первоначальный подход к усиленной иммуносупрессии в данной ситуации, обычно применяемый в трансплантационных центрах всего мира, состоял в назначении высоких доз внутривенных ГКС (например, метилпреднизолон 1 000 мг в сутки в течение 3 дней), при эпизодах отторжения могут потребоваться другие режимы (например, препараты, индуцирующие лимфоидное истощение). Применяются и другие изменения в поддерживающих режимах иммуносупрессии (см. Рекомендация 4).

Рекомендация 1

Для перенесших трансплантацию легких с ОКО выше минимальной степени (стадии \geq IIA) или ЛБ, диагностированными по трансбронхиальным биоптатам легочной ткани, предлагаются режимы усиленной иммуносупрессивной терапии с курсом системных ГКС для предотвращения развития СОБ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение профилактике жизнеугрожающего осложнения трансплантации легких и меньшее – предотвращению кратковременных побочных эффектов.

Примечание: стандартный курс системных ГКС, который применяется для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов, состоит из внутривенного метилпреднизолона 1 000 мг в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих центрах назначается 10–15 мг / кг в день).

Минимальное ОКО (стадия IA). Значение минимального ОКО (стадия IA) неоднозначно. *P.M.Hopkins*

et al. [41] показано, что ОКО стадии IA преобладает в плановых трансбронхиальных биоптатах в течение первых 2 лет после трансплантации. По результатам других опубликованных исследований установлено, что у больных с многочисленными эпизодами отторжения стадии IA СОБ развивается раньше, и каждый эпизод отторжения стадии IA связан с прогрессированием СОБ независимо от других признаков [42].

При поиске литературы для данных рекомендаций были обнаружены 2 наблюдательных исследования, в которых отмечено, что при усиленной иммуносупрессии и минимальном ОКО (стадия IA) может снизиться риск развития СОБ [41, 43]. В исследовании [43] при использовании внутривенных ГКС с последующим курсом пероральных ГКС в снижающейся дозе СОБ не развивался ($p = 0,48$), тогда как отсутствие лечения системными ГКС было четко связано с развитием СОБ ($p = 0,01$). В исследовании [41] при проведении курса пероральных ГКС замедлялось прогрессирование ОКО и ЛБ (маркеры риска развития СОБ) на 16,7 и 15,6 % соответственно. Побочные эффекты системных ГКС не описаны ни в одном исследовании (табл. S3a в дополнительных онлайн-материалах).

При обсуждении вопроса о назначении усиленной иммуносупрессивной терапии следует принять во внимание вероятность предотвращения СОБ и побочные эффекты усиленной иммуносупрессии. Доказательства потенциальных побочных эффектов короткого курса системных ГКС носят косвенный характер, т. к. получены путем экстраполяции данных рандомизированных исследований с участием больных с обострением ХОБЛ. Показано, что при проведении коротких курсов системных ГКС повышается частота побочных эффектов, особенно гипергликемии и увеличения массы тела (табл. S3b в дополнительных онлайн-материалах).

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии усиленной иммуносупрессии на развитие СОБ у больных с минимальным ОКО (т. е. качество доказательств) очень низка, т. к. эти результаты были получены в наблюдательных исследованиях с высоким риском систематических ошибок, косвенными конечными показателями (динамика ОКО или ЛБ, а не развитие СОБ [41]) или с использованием косвенных групп сравнения (анализ взаимосвязей отдельно у леченных и нелеченных больных вместо прямого сравнения результатов лечения с отсутствием лечения [43]). Уверенность в надежности опубликованных результатов о побочных эффектах системных ГКС колеблется от умеренной до высокой, поскольку эти результаты получены в рандомизированных исследованиях, некоторых случаях – с небольшим размером выборки (таблица S3b в дополнительных онлайн-материалах).

Рекомендация 2

Для перенесших трансплантацию легких с клинически значимым минимальным ОКО трансплантата (степень AI), диагностированным по трансбронхи-

альным биоптатам легочной ткани, предлагается усиленная иммуносупрессия с курсом системных ГКС для предотвращения развития СОБ, если ОКО степени А1 признано клинически значимым (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации большее значение придается предотвращению жизнеугрожающего осложнения после трансплантации легких и меньшее – предотвращению развития кратковременных побочных эффектов.

Примечание: ОКО степени А1 считается клинически значимым, если оно сопровождается клиническими симптомами (одышкой, слабостью или вновь возникшим кашлем) либо изменениями объективных показателей (снижение ОФВ₁ или десатурация оксигемоглобина при ходьбе), свидетельствующими о дисфункции трансплантата. Для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов применяется стандартный курс системных ГКС, включающий внутривенное введение 1 000 мг метилпреднизолона в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих центрах назначается 10–15 мг / кг в день).

Другие факторы риска развития СОБ обсуждаются в дополнительных онлайн-материалах и включают наличие антител к антигенам HLA [44–48], ПДТ [49–52] и наличие ГЭР [53–55]. К дополнительным факторам риска относятся вирусные [29, 31, 32, 56–64], бактериальные [65–68] и грибковые инфекции [69–71]. Цитомегаловирусной инфекцией поражаются как врожденный, так и адаптивный компоненты иммунитета и стимулируется выработка антигенов HLA I и II классов на эпителиальных клетках [72, 73], а также стимулируется и усиливается аллогенный иммунный ответ и синтез провоспалительных цитокинов [72, 74]. При непродолжительной бактериальной колонизации дыхательных путей может значительно повыситься число нейтрофилов в БАС и другие показатели воспаления в легочной ткани [75]. *P.Botha et al.* [53] исследованы 155 легочных трансплантатов и показано, что свежая колонизация трансплантата *Pseudomonas aeruginosa* тесно связана с развитием СОБ в течение 2 лет после трансплантации. *R.Vos et al.* [54] показано, что при персистенции *Pseudomonas* создается даже больший риск СОБ, чем при "свежей" колонизации. *J.Gottlieb et al.* [55] установлено, что в случае персистирующей колонизации трансплантата *Pseudomonas* у реципиентов с муковисцидозом значительно повышается частота СОБ. *V.G.Valentine et al.* [69] обнаружено, что грибковая пневмония или пневмонит являются независимыми факторами, прогнозирующими последующее развитие СОБ, а *S.Weigt et al.* [70] установлено, что колонизация *Aspergillus* была связана с последующим развитием СОБ независимо от других факторов.

В проспективном исследовании, в котором в течение 7 лет мониторировалась реакция мононуклеаров периферической крови у больных ($n = 54$), перенесших трансплантацию легких, выявлена тесная взаимосвязь коллаген V-специфического ответа

с частотой развития СОБ (отношение неблагоприятного исхода (*hazard ratio* – HR) – 5,4 для СОБ I стадии и 9,8 – для СОБ II стадии) [13], а индукция реактивности коллагена V была связана с патологическим ГЭР и развитием СОБ [76]. Кроме этого, в ретроспективном исследовании *D.Saini et al.* [77] у пациентов с СОБ, перенесших трансплантацию легких ($n = 42$), обнаружена тесная корреляция между появлением донор-специфических антител к антигенам HLA и антител против аутоколлагена (коллагена V и тубулина K- α_1).

В многочисленных исследованиях получены доказательства рекрутинга и активации нейтрофилов БАС у реципиентов с ОКО, инфекцией и / или СОБ [78–81]. *C.Neurohr et al.* [82] установлено, что нейтрофилия БАС является прогнозом последующего развития СОБ. *J.Schloma et al.* [83] отмечено, что повышение числа нейтрофилов в БАС связано с ранним началом СОБ, а при дальнейших исследованиях *J.Gottlieb et al.* [26] и *R.Vos et al.* [25] подтвердилась связь СОБ с нейтрофилией БАС.

Рекомендации по снижению риска СОБ не входят в данный документ, но, возможно, будут рассмотрены в последующих клинических рекомендациях.

Диагноз СОБ

Снижение ОФВ₁ должно вызвать подозрения о дисфункции трансплантата и возможном развитии СОБ; к моменту снижения ОФВ₁ на 20 %_{исх.} может развиваться значительное поражение трансплантата, обусловленное СОБ. Если у клинически стабильного больного появляются одышка, кашель, слабость или повышение температуры и / или снижается ОФВ₁, это может означать дисфункцию трансплантата, при этом требуется полное обследование больного для установления причины (рис. 2). В обследование обычно включается рутинная оценка состояния пациента в стационаре с последующим использованием специальных методов (визуализационных, повторной спирометрии, бронхоскопии в зависимости от показаний) для установления конкретной причины снижения легочной функции. Если наиболее вероятной причиной является СОБ, следует обсудить лечебную тактику, которая рассматривается далее.

V.N.Lama et al. [84] выявлено, что вероятность получения результатов обследования, типичных для СОБ стадии 0-р по критериям ОФВ₁, составляет 71 % за 2 года до начала СОБ, а специфичность критериев ОФВ₁ – 93 % для реципиентов трансплантата 1 легкого. *R.R.Hachem et al.* [85] по результатам обследования взрослых больных ($n = 203$), перенесших трансплантацию обоих легких, установлена положительная и отрицательная прогностическая значимость в 79 и 82 % для стадии 0-р по критериям ОФВ₁ соответственно, но критерий СОС_{25–75} % для стадии 0-р имел низкую прогностическую значимость. Распространенность СОБ в исследовании составила 41–63 % в зависимости от диагностических критериев. Напротив, *S.D.Nathan et al.* [86] в когорте реципи-

ентов, перенесших трансплантацию 1 легкого ($n = 43$), рассчитана чувствительность 80 % и специфичность 82,6 % для критерия $СОС_{25-75} \%$ на стадии 0-р. Разница между этими результатами может быть связана с разными статистическими методами, размерами групп и длительностью наблюдения больных.

С помощью КТВР выявляются диагностически значимые плевропаренхиматозные изменения и / или воздушные ловушки, не определяемые на обычной рентгенограмме легких [87–94]. Бронхоскопия с ТББ

легочной ткани и БАС используются для диагностики инфекции или других состояний, которые могут вызвать функциональное ухудшение. Несмотря на то, что изменения, соответствующие СОБ, выявляются при ТББ, чувствительность нехирургической биопсии низкая, и отсутствие признаков ОБ в легочной ткани имеет низкую прогностическую значимость. В литературе описано много потенциальных биомаркеров СОБ, однако ни один из них не имеет адекватной чувствительности и специфичности.

У детей обследование и / или скрининг для выявления снижения легочной функции достаточно затруднительны, т. к. дети младше 4 лет не могут выполнить спирометрический маневр, что создает необходимость разработки особых диагностических методов [95, 96]. Для диагностики бронхиальной обструкции в педиатрических трансплантационных центрах нередко используются альтернативные способы оценки легочной функции или визуализационные методы, такие как вентиляционно-перфузионное сканирование и инспираторная / экспираторная КТВР. Поскольку ТББ у детей младшего возраста также сложно выполнить, во многих педиатрических центрах для подтверждения диагноза ОБ используется хирургическая биопсия легкого [97].

Конкретные диагностические рекомендации для СОБ не входят в данный документ, но могут рассматриваться в будущих клинических руководствах.

Лечение и профилактика СОБ

Усиленная фармакологическая иммуносупрессия малоэффективна при подтвержденном СОБ в случае отсутствия сопутствующих факторов риска — ОКО, антитело-индуцированного отторжения или нейтрофилии БАС.

Длительная терапия высокими дозами ГКС. Показано, что при длительном лечении высокими дозами ГКС (≥ 30 мг в сутки преднизолона или эквивалентная доза другого ГКС) течение СОБ не улучшается, но связано с многочисленными и часто возникающими тяжелыми побочными эффектами [98]. При подготовке данного документа по результатам поиска исследований обнаружено описание серии случаев ($n = 10$) снижения легочной функции, соответствующих критериям СОБ [99]. У всех больных легочная функция прогрессивно снижалась, несмотря на терапию высокими дозами метилпреднизолона. В этой публикации не сообщается о побочных эффектах такого лечения, однако существуют косвенные доказательства, полученные для больных с хроническими легочными заболеваниями, о том, что длительная терапия высокими дозами ГКС сопровождается побочными эффектами, например, в течение длительного времени повышается частота случаев остеопоротических переломов, катаракты и диспепсии. Мнение, что высокие дозы ГКС не оказывают положительного влияния на легочную функцию, но вызывают множественные побочные эффекты, подтверждается коллективным клиническим опытом членов Комитета (табл. S4a в дополнительных онлайн-материалах).

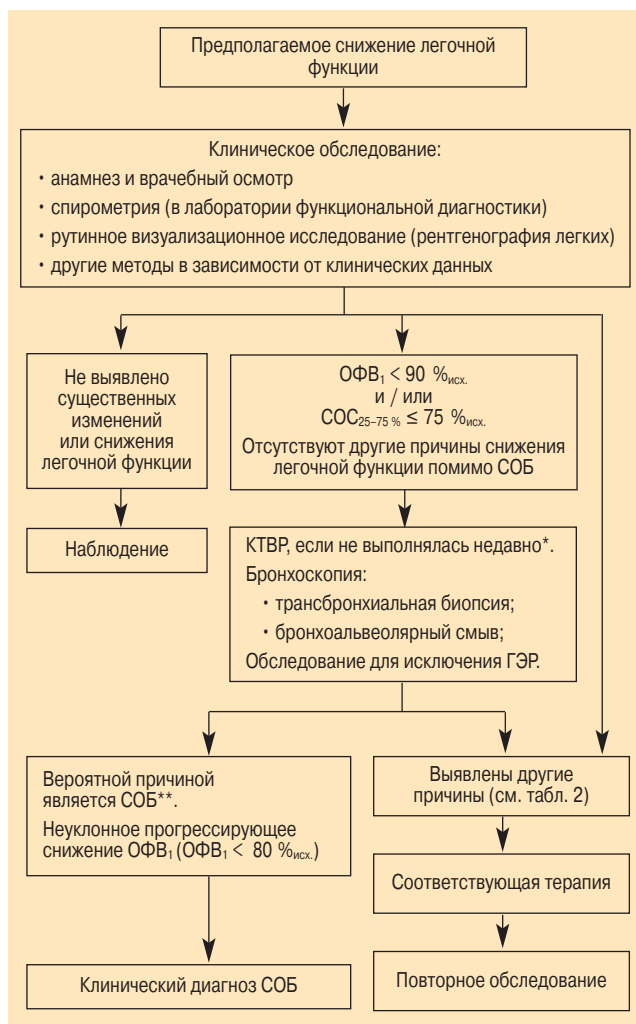


Рис. 2. Алгоритм клинической диагностики предполагаемого СОБ. Этот алгоритм — результат коллективной клинической практики членов Комитета. Он не основан на доказательных клинических рекомендациях

Примечание: * — необходимо как инспираторное, так и экспираторное исследование для выявления воздушных ловушек; ** — если в трансbronхиальных биоптатах выявлены признаки ОБ, которые считаются одним из диагностических критериев СОБ, и соответствующие изменения присутствуют на КТ высокого разрешения (КТВР) (например, воздушные ловушки), альтернативным диагнозом может быть рестриктивный посттрансплантационный синдром, если при исследовании легочной функции выявляются рестриктивные нарушения легочной вентиляции.

Figure 2. Algorithm for clinical evaluation of suspected BOS. This algorithm is a description of the collective clinical practices of the committee members. It is not based upon systematically developed evidence-based diagnostic recommendations.

Notes: * — obtain both inspiratory and expiratory views to evaluate for air trapping; ** — the presence of bronchiolitis obliterans lesions on lung biopsy (if obtained) is considered diagnostic and HRCT findings consistent with bronchiolitis (e.g. air-trapping) are supportive, restrictive allograft syndrome is an alternative diagnostic consideration if a restrictive pattern is found on pulmonary function testing.

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии длительной терапии высокими дозами ГКС на динамику легочной функции у больных с функциональными критериями СОБ (т. е. качество доказательств) очень низка, т. к. эти результаты были получены в единственной серии случаев. Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии системных ГКС колеблется от низкой до высокой в зависимости от конечных показателей, поскольку эти результаты получены в наблюдательных исследованиях с единственным конечным показателем (остеопоротические переломы), представленным как дозозависимый эффект и наблюдавшимся даже при наличии других этиологических факторов (таблица S4b в дополнительных онлайн-материалах).

В связи с недостатком доказанных преимуществ и риском развития серьезных побочных эффектов длительная терапия высокими дозами ГКС не должна назначаться больным со снижением ОФВ₁, соответствующим СОБ. Рекомендация условная, т. к. доказательства имеют очень низкую надежность.

Рекомендация 3

У реципиентов легочных трансплантатов со снижением ОФВ₁, требующим исключения СОБ, не должны использоваться высокие дозы ГКС в течение длительного времени (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большое значение недопущению побочных эффектов неэффективного лечения.

Примечание: имеется в виду длительное назначение ГКС в дозах ≥ 30 мг в сутки преднизолона или эквивалентных дозах других ГКС.

Замена циклоспорина такролимусом. В нескольких опубликованных сериях случаев показано, что при иммуносупрессивной терапии с использованием циклоспорина А и замене данного препарата на такролимус замедляется скорость снижения легочной функции [99–108]. Однако в поддержку такой замены не проведено ни одного рандомизированного исследования.

Выявлено 10 серий случаев, в которых описан результат перевода больных с посттрансплантационным СОБ с циклоспорина А на такролимус. В 6 сериях сообщается о замедлении скорости снижения легочной функции, в остальных 4 сериях – об ее улучшении после перевода на такролимус. В большинстве таких публикаций отсутствуют упоминания о побочных эффектах, однако при оценке нефротоксичности или гипергликемии сообщается о частом повышении креатинина и глюкозы крови. Ни в одной серии случаев не упоминается об инфекциях или злокачественных новообразованиях (табл. S5a в дополнительных онлайн-материалах).

В рандомизированных исследованиях у больных, перенесших трансплантацию почки, получены косвенные доказательства, свидетельствующие, что при приеме такролимуса риск инфекции, злокачественных новообразований, нефротоксичности или ги-

пергликемии не повышается по сравнению с воздействием циклоспорина А [109]. Нет причин считать, что у больных, перенесших трансплантацию легких, побочные эффекты такролимуса и циклоспорина А будут другими.

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии замены циклоспорина А на такролимус на легочную функцию, нефротоксичность и гипергликемию (т. е. качество доказательств) очень низка, т. к. эти результаты были получены в небольших сериях случаев (табл. S5b в дополнительных онлайн-материалах).

У больных с посттрансплантационным СОБ, которые получают поддерживающую иммуносупрессивную терапию, включающую циклоспорин А, предлагается заменять циклоспорин А на такролимус. Это отражает мнение Комитета о том, что возможная польза от замедления скорости снижения легочной функции или даже ее улучшения превосходит риск повышения креатинина и / или глюкозы крови. Это условная рекомендация, т. к. соотношение ожидаемых и нежелательных последствий весьма неопределенно из-за очень низкого качества существующих доказательств.

Для реципиентов с посттрансплантационным СОБ, развившимся на фоне длительной иммуносупрессивной терапии с использованием циклоспорина А, рекомендуется замена циклоспорина на такролимус (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение замедлению скорости снижения легочной функции и меньшее – предотвращению нефротоксичности и гипергликемии.

Примечание: замена циклоспорина на такролимус обычно проводится путем прекращения приема циклоспорина и начала приема такролимуса на фоне временного повышения поддерживающей дозы ГКС, пока не будет достигнута целевая концентрация такролимуса в крови. Целевая концентрация такролимуса в крови для больных в возрасте ≥ 18 лет обычно составляет 5–15 нг / мл.

Азитромицин. Положительный эффект азитромицина описан у ≈ 35 –40 % больных СОБ, перенесших трансплантацию легких [25, 26, 110–116], у некоторых возможна полная стабилизация ОФВ₁. У больных с нейтрофилией БАС высока вероятность положительного эффекта от терапии азитромицином [25, 26, 114].

Выявлено 10 исследований (1 наблюдательное и 9 серий случаев), в которых описано влияние азитромицина на легочную функцию у больных с посттрансплантационным СОБ. Показано, что после лечения азитромицином легочная функция улучшилась у 30–83 % больных (имеется в виду повышение ОФВ₁ на ≥ 10 %), даже несмотря на то, что средний ОФВ₁ в некоторых исследованиях у больных с отрицательным ответом на терапию не повысился из-за продолжающегося снижения легочной функции. Кроме того, опубликованы 2 наблюдательных исследования, в которых описано влияние азитромицина

на летальность больных с посттрансплантационным СОБ. В обоих исследованиях показано, что раннее назначение азитромицина сопровождалось снижением летальности.

У больных СОБ I стадии, перенесших трансплантацию легких, которые получали азитромицин, летальность была ниже, чем у не лечившихся азитромицином (HR – 0,29; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,11–0,82). У больных с СОБ II стадии летальность не снижалась [116]. В другом исследовании при приеме азитромицина улучшилось состояние у 40 % больных, среди которых летальность также снизилась (HR – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,95–0,98). Выявлена тенденция к более выраженному эффекту азитромицина при более раннем его назначении после трансплантации [25]. В большинстве исследований не упоминается о побочных эффектах терапии азитромицином, однако наиболее распространенными из них являются тошнота, диарея, диспепсия и колит, частота которых составляет < 5 % числа всех больных, получавших такое лечение (табл. S6a в дополнительных онлайн-материалах).

В рандомизированных исследованиях с участием больных с другими заболеваниями получены более точные данные о частоте побочных эффектов азитромицина. В метаанализе 12 рандомизированных исследований у больных ($n = 1\ 406$), получавших азитромицин по поводу инфекций нижних дыхательных путей, побочные эффекты развились у 244 (17,9 %) из 1 363 [117], чаще всего – слабая тошнота и диарея. Ни в исследованиях, ни в метаанализе не сообщается о фатальных нарушениях сердечного ритма. Однако существуют другие доказательства того, что азитромицин может вызывать фатальные аритмии. В наблюдательном исследовании, объединившем > 1 млн случаев приема азитромицина, у получавших этот препарат чаще развивались фатальные аритмии по сравнению с больными, не принимавшими его (отношение рисков (ОР) – 2,85; 95%-ный ДИ – 1,13–7,24) [118]. Абсолютный риск фатальных нарушений сердечного ритма на фоне терапии азитромицином невелик (1,1 случая на 1 000 пациенто-лет) и он не превышает аналогичный риск, связанный с приемом других антибактериальных препаратов (ОР – 0,93; 95%-ный ДИ – 0,56–1,55) [118]. Эти результаты подтверждены в другом исследовании, выполненном производителями азитромицина [119]. Также существуют доказательства, полученные в рандомизированном исследовании, что у больных ХОБЛ, принимавших азитромицин в течение длительного времени, нередко снижается слух и развивается колонизация микроорганизмами, резистентными к азитромицину [120].

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии азитромицина на легочную функцию, выживаемость, желудочно-кишечные нарушения и аллергические реакции очень низка, т. к. эти результаты были получены преимущественно в сериях случаев и очень небольших наблюдательных исследованиях (табл. S6b в дополнительных онлайн-материалах).

Аналогично, уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии азитромицина на развитие фатальных аритмий очень низка, т. к. эти результаты были получены в наблюдательных исследованиях с разными популяциями больных. Остается неясным, насколько опубликованные данные о фатальных аритмиях имеют отношение к больным, перенесшим трансплантацию легких, поскольку перед постановкой в лист ожидания пациенты обычно обследуются для исключения серьезных коронарных нарушений или дисфункции миокарда. Наконец, уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии азитромицина на снижение слуха и колонизацию бактериями, устойчивыми к азитромицину, средняя, т. к. эти результаты получены в единственном рандомизированном исследовании с другой популяцией больных.

Лечение азитромицином предлагается проводить больным, перенесшим трансплантацию легких, у которых развился СОБ. В этой рекомендации отражена уверенность членов Комитета, что важность сохранения легочной функции и снижения летальности превышает риск нетяжелых желудочно-кишечных нарушений, снижения слуха, колонизации азитромицин-резистентными микроорганизмами, редких фатальных аритмий и аллергических реакций. Рекомендация условная, потому что очень низкая уверенность авторов в надежности опубликованных результатов создает невысокую уверенность в том, что преимущества терапии (улучшение легочной функции и снижение летальности) превышают потенциальный риск побочных эффектов (тошнота, диарея, фатальные аритмии, снижение слуха, колонизация резистентными к азитромицину микроорганизмами и аллергические реакции).

Рекомендация 5

Для реципиентов легочных трансплантатов со снижением ОФВ₁, соответствующим началу СОБ, предлагается терапия азитромицином (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большое значение предотвращению дальнейшего снижения легочной функции и возможному снижению летальности и меньшее – побочным эффектам.

Примечание: азитромицин обычно назначается перорально по 250 мг в сутки в течение 5 дней и затем по 250 мг 3 раза в неделю непрерывно как минимум в течение 3 мес. Кроме того, остается неясным:

- как долго следует продолжать лечение азитромицином после достижения положительного результата;
- следует ли прекращать эту терапию при отсутствии улучшения легочной функции в течение указанного периода.

Антирефлюксное хирургическое лечение. Патологический ГЭР (диагностируемый в большинстве исследований с помощью пищеводной зондовой рН-метрии) значительно распространен у больных с поздними стадиями легочных заболеваний и у реципиентов после трансплантации легких [65, 66, 68, 121–126].

ГЭР является фактором риска СОБ [65–67, 127, 128]. По этой причине члены Комитета в своих клиниках, как правило, обследуют больных с началом СОБ для исключения ГЭР. Исследование двигательной активности проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта и измерение рН / импеданса помогает выявить нарушения моторики и патологический кислотный / неокислотный ГЭР [129]. Кроме того, показателем микроаспирации или ГЭР считается появление в БАС маркеров аспирации (например, липидов, пепсина и желчных кислот) [66, 130, 131]. Однако необходимы дополнительные исследования для установления корреляции между маркерами аспирации в БАЛ, ГЭР и СОБ для выявления групп больных, перенесших трансплантацию, у которых могут быть эффективными такие вмешательства, как лапароскопическая фундопликация.

Антирефлюксное хирургическое лечение (например, фундопликация по Ниссену или Тупе) может быть безопасно выполнено у кандидатов на трансплантацию с поздними стадиями хронических легочных заболеваний или у перенесших трансплантацию легких с подтвержденным ГЭР [123, 124, 127–129, 132–138]; тем самым предотвращаются дальнейший рефлюкс и аспирация желудочного содержимого и связанные с ними осложнения.

Выявлено 3 наблюдательных исследования и 5 серий случаев, в которых сообщается о влиянии антирефлюксного хирургического лечения на легочную функцию и летальность больных, перенесших трансплантацию легких. В 7 из 8 исследований показано, что после антирефлюксного хирургического лечения ОФВ₁ улучшился (в т. ч. в 2 исследованиях, выполненных прицельно с участием больных СОБ, перенесших трансплантацию легких); в 2 исследованиях повысилась долговременная выживаемость (табл. S7a в дополнительных онлайн-материалах).

Что касается безопасности антирефлюксного хирургического лечения, в 1 наблюдательном исследовании и 3 сериях случаев сообщается о суммарной частоте осложнений < 5 %. Аналогично, в 1 наблюдательном исследовании и 6 сериях случаев периоперационная летальность суммарно составила < 1 %. В 3 других сериях случаев установлено, что у 6–14 % больных развилась постоперационная дисфагия (см. табл. S7a в дополнительных онлайн-материалах). Также существуют косвенные доказательства безопасности антирефлюксного хирургического лечения, экстраполированные из исследований с участием пациентов с ГЭР, не имеющих отношения к трансплантации. В одном из систематических обзоров в результате метаанализа 3 рандомизированных исследований у больных с ГЭР без трансплантации легких ($n = 111$), которым была выполнена фундопликация по Ниссену, показано, что интраоперационные осложнения (кровотечение, разрывы капсулы печени и селезенки, перфорация желудка) возникали у 18 % больных, а дисфагия развилась у 14 % [139]. Периоперационные летальные исходы не зарегистрированы. В аналогичном систематическом обзоре по результатам метаанализа 5 рандоми-

зированных исследований у больных с ГЭР без трансплантации ($n = 388$) показано, что периоперационные осложнения возникали у 14 %, дисфагия – у 17 % [140], также при отсутствии периоперационной летальности.

Мнения о том, насколько частота периоперационных осложнений у посттрансплантационных больных с ГЭР, перенесших антирефлюксное хирургическое лечение, выше, чем у таких же больных без трансплантации, расходятся. В одном ретроспективном когортном исследовании ($n = 52$) не выявлено разницы в размерах кровопотери, длительности операции, пребывания в стационаре, частоте осложнений и повторных госпитализаций [135]. Однако в ретроспективном когортном исследовании ($n = 28$) пациенты, перенесшие трансплантацию легких, в отличие от лиц без трансплантации, дольше находились в стационаре в послеоперационном периоде (2,9 дня vs 0,7 дня), у них отмечалась более высокая частота повторных госпитализаций в течение 30 дней (25 % vs 3,2 %) [23].

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии антирефлюксного хирургического лечения на легочную функцию, летальность и периоперационные осложнения очень низка, т. к. эти результаты были получены в наблюдательных исследованиях и сериях случаев, выполненных в косвенных популяциях (в большинстве исследований участвовали пациенты с ГЭР после трансплантации легких, но не во всех случаях с СОБ), и опубликованные результаты недостаточно надежны за счет малого числа соответствующих наблюдений (табл. S7b в дополнительных онлайн-материалах).

Больные с ГЭР, перенесшие трансплантацию легких, у которых регистрируется снижение ОФВ₁, соответствующее началу СОБ, должны быть направлены на фундопликацию. Это утверждение основано на опыте членов Комитета, что при фундопликации может улучшиться легочная функция и снизиться летальность при низком риске периоперационных осложнений. Эта рекомендация условная, т. к. очень низкое качество доступных доказательств создает слабую уверенность в том, что ожидаемые результаты превысят нежелательные последствия.

Рекомендация 6

Больным со сниженным ОФВ₁, соответствующим началу СОБ и подтвержденным ГЭР, которые перенесли трансплантацию легких, рекомендуется консультация хирурга с соответствующим опытом работы для обсуждения вопроса о фундопликации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение снижению риска дальнейшего ухудшения легочной функции и возможной летальности и меньшее – недопущению хирургических осложнений.

Примечание: фундопликация по Ниссену изучена больше, чем по Тупе, однако нет оснований считать один вариант более эффективным, чем другой, поэтому выбор методики остается за хирургом.

Ретрансплантация. Результаты ретрансплантации исследованы в многочисленных одноцентровых наблюдательных исследованиях и сериях случаев [141–147]. В последние годы выживаемость значительно улучшилась [145, 146] и результаты ретрансплантации, выполненной в центрах с соответствующим опытом у тщательно отобранных больных СОБ (по критериям, принятым для первичной трансплантации), приближаются к таковым при первичной трансплантации [142, 148].

Поиск литературы выявил четыре наблюдательных исследования и три серии случаев, в которых сообщается о влиянии ретрансплантации на легочную функцию и выживаемость [141–147]. Если говорить о легочной функции, что устранение СОБ после ретрансплантации наблюдалось у 85–90 % больных СОБ через 1 год, у 70–77 % – через 2–3 года и у 50–77 % – через 4–5 лет. У перенесших ретрансплантацию по поводу СОБ отмечен более высокий риск его рецидива, чем в случаях ретрансплантации по другим причинам, однако остается неясным, насколько риск СОБ у таких больных выше, чем после первичной трансплантации, т. е. результаты противоречивы. Выживаемость после ретрансплантации по поводу СОБ составляет 60–78 % через 1 год, 53–64 % – через 2 года и 44–61 % – через 5 лет. Выживаемость после ретрансплантации по поводу СОБ выше, чем после ретрансплантации по другим причинам, но ниже, чем после первичной трансплантации (табл. S8a в дополнительных онлайн-материалах).

Безопасность ретрансплантации изучена мало. Исследования, в которых сообщалось бы о периоперационных осложнениях ретрансплантации, отсутствуют и только в 1 наблюдательном исследовании [147] сообщалось о периоперационной летальности. В этом исследовании зарегистрировано 39 (10 %) летальных исходов в течение 180 дней из 389 случаев ретрансплантации. Причинами смерти были инфекция, дыхательная и полиорганная недостаточность. У перенесших ретрансплантацию отмечен повышенный риск летального исхода в послеоперационном периоде по сравнению с больными после первичной трансплантации (см. табл. S8a в дополнительных онлайн-материалах). Уверенность в надежности данных об устранении СОБ, выживаемости и периоперационной летальности после ретрансплантации (т. е. качество доказательств) очень низка в связи с тем, что эти результаты получены в наблюдательных исследованиях и описаниях случаев с соответствующими недостатками, чаще всего отмечался косвенный характер изучаемой популяции (табл. S8b в дополнительных онлайн-материалах).

При поздних стадиях рефрактерного СОБ пациентов следует направлять к трансплантологу для обсуждения вопроса о ретрансплантации по 2 причинам: во-первых, ретрансплантация обычно остается единственной надеждой на выживание, поскольку альтернативные методы лечения не дали эффекта; во-вторых, в случае ретрансплантации может улучшиться выживаемость, которая без ретрансплантации составляет 51 % через 3 года при всех стадиях

СОБ [32] и значительно ниже у больных с тяжелым СОБ, нуждающихся в ретрансплантации (обычно классифицируется как III стадия). Эти данные основаны на наблюдаемом 2–3-кратном повышении риска летального исхода при прогрессировании СОБ от одной стадии к другой (т. е. от I ко II стадии и от II к III стадии) [23, 32]. Недавно опубликовано сообщение о том, что летальность при ранних и поздних стадиях СОБ существенно различается: риск смерти тем ниже, чем позже начался СОБ после трансплантации (< 1 года, 1–2 года, 2–3 года и > 3 лет) [149]. Предполагается, что у реципиентов с более ранним началом СОБ особенно высок риск неблагоприятного прогноза выживаемости. Данная рекомендация – условная в связи с очень низким качеством существующих доказательств, которые дают слабую уверенность в том, что ожидаемые результаты (т. е. потенциальное снижение летальности) превысят нежелательные последствия (т. е. повышение риска рецидива СОБ, периоперационная летальность, потребление ресурсов здравоохранения). Таким образом, принятие решения зависит от клинической ситуации.

Рекомендация 7

Для перенесших трансплантацию легких с поздними стадиями СОБ, рефрактерного к другим методам лечения, рекомендуется консультация хирурга-трансплантолога для решения вопроса о ретрансплантации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации основное значение придается снижению риска хирургических осложнений (в т. ч. летальности), рецидивов СОБ и потребления медицинских ресурсов.

Примечание: решение вопроса о ретрансплантации принимается по тем же критериям, как и при первичной трансплантации.

Ключевые нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований

Основные нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований приведены в табл. 8. Несмотря на определение многочисленных факторов риска, связанных с началом СОБ, конкретные механизмы развития СОБ в легочном трансплантате остаются неясными, также предстоит раскрыть и основные медиаторы повреждения дыхательных путей, на которые может быть направлена специфическая терапия. Снижение легочной функции, типичное для СОБ, может быть вызвано разными механизмами. Необходимы дополнительные исследования для установления сложных гистопатологических изменений, развивающихся при дисфункции легочного трансплантата, а также для описания фенотипов СОБ, которые могли бы быть дифференцированы на основе клинических, гистопатологических и / или патогенетических механизмов. Поскольку сегодня существуют методы лечения, способные повлиять на течение СОБ, необходимы не только надежные маркеры начальных стадий

заболевания для повышения эффективности терапии, но и клинические рекомендации по диагностике патологического ГЭР и отбору больных для антирефлюксного хирургического лечения с целью предотвращения и лечения СОБ. Кроме того, необходимо разработка оптимальных подходов к наблюдению больных, перенесших трансплантацию легких (роль бронхоскопии с ТББ у клинически стабильных реципиентов, скрининг вновь появившихся антител к антигенам HLA, развитие гуморального отторжения).

Сегодня существует много сложных вопросов, которые предстоит решить с помощью дополнительных исследований: тактика ведения реципиентов со значительной вариабельностью показателей легочной функции; классификация больных с критериями СОБ, но впоследствии достигших значительного клинического и функционального улучшения на фоне лечения (например, после терапии азитромицином или фундопликации) и более не соответствующих критериям СОБ; снижение ОФВ₁, соответствующее критериям СОБ, при наличии инфекции трансплантата. Действительно, инфекция (например, хроническая бактериальная) может существовать одновременно с ОБ, и диагноз СОБ может стать очевидным только по истечении определенного времени, например, через 3–6 мес., когда инфекция исчезнет или будет адекватно подавлена, но функция трансплантата не улучшится должным образом. Необходимо изучить роль ингаляционных антибакте-

риальных препаратов в профилактике и лечении бактериальной инфекции как средства предотвращения или лечения СОБ.

Следует развивать современные знания о влиянии клеточного старения трансплантата (ускоренного старения) на его функцию и риск развития СОБ, а также о роли интерлейкина-17 [150–156], аутоиммунных механизмов, популяций регуляторных лимфоцитов [157–163], нейтрофильного ответа и механизмов, приводящих к фиброзу дыхательных путей при гипотетическом феномене эпителиально-мезенхимальной трансформации (который пока остается гипотетическим и недостаточно хорошо доказан на моделях животных) [164–167]. При помощи этой информации возможно разработать новые методы терапии, направленные на предотвращение и лечение СОБ. Необходимы усовершенствованные модели ОБ на животных, с помощью которых, вероятно, улучшится понимание роли этих и других феноменов в появлении, прогрессировании, профилактике и лечении ОБ, возникающего после трансплантации легких.

При использовании новых методов улучшения состояния трансплантата, таких как перфузия легких *ex vivo* (EVLP) [168–172], может уменьшиться дисфункция легочного трансплантата, снижаются риск ПДТ, частота и тяжесть СОБ, но данные о влиянии EVLP на риск развития СОБ пока отсутствуют. Усиленная иммуносупрессия с тотальным облучением лимфоцитов [173, 174] или экстракорпоральный

Таблица 8
Ключевые нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований
Table 8
Key unanswered questions and research needs

Каковы роль и механизмы аллоиммунного и аутоиммунного ответа в патогенезе СОБ?
Играет ли роль в появлении и прогрессировании СОБ антитело-индуцированное отторжение?
Каково значение вновь появляющихся антител к антигенам HLA в патогенезе СОБ? Когда и как следует мониторировать и лечить это состояние?
Можно ли с помощью специфических биомаркеров надежно выявлять и прогнозировать повышение риска развития СОБ и использовать их для диагностики раннего (доклинического) СОБ?
Можно ли выделить специфические фенотипы СОБ, которые будут использоваться для прогноза течения болезни и эффективности терапии?
При использовании каких иммуносупрессоров или их комбинаций в посттрансплантационном периоде наиболее эффективно предотвращается развитие СОБ, улучшается функция трансплантата и выживаемость больных?
Может ли какая-либо специфическая терапия, назначенная на ранних стадиях, оказать влияние на течение СОБ?
Если больным с поздними стадиями СОБ выполнена ретрансплантация, существует ли повышение риска отторжения и / или ОБ?
Можно ли ослабить иммуносупрессивную терапию больным, хорошо переносящим посттрансплантационный период?
Можно ли снизить риск СОБ при помощи терапии, повышающей устойчивость к аутоантигенам (например, к коллагену V) или стимулирующей регуляторные Т- и В-клетки для усиления и поддержания высокой иммунной толерантности?
Можно ли снизить риск развития СОБ с помощью EVLP, используемой для улучшения состояния легочного трансплантата?
Какова оптимальная частота спирометрического контроля, при которой улучшается ранняя диагностика СОБ?
Направления дальнейших исследований
Многоцентровые клинические исследования для выявления и изучения факторов риска СОБ
Многоцентровые клинические исследования для оценки потенциальных методов лечения СОБ, а также стратегий его профилактики
Дополнительные исследования механизмов и фенотипов СОБ (модели на животных и исследования с участием больных, перенесших трансплантацию легких)
Клинические рекомендации для оптимальной диагностики патологического ГЭР и отбора больных для антирефлюксного хирургического лечения для профилактики и лечения СОБ
Поиск оптимального подхода к мониторингованию состояния трансплантата (роль бронхоскопии с ТББ у клинически стабильных реципиентов, скрининг вновь появившихся антител к антигенам HLA, развитие гуморального отторжения)
Разработка усовершенствованных и других лабораторных моделей ОБ на животных для лучшего понимания его патогенеза и поиск ключевых медиаторов воспаления и фиброза в дыхательных путях

фотоферез [175, 176] могут оказать положительное влияние на снижение легочной функции, обусловленное СОБ, но у данных методов, помимо высокой стоимости, имеются значительные побочные эффекты, поэтому нужны дополнительные клинические исследования для уточнения их эффективности при СОБ. В одноцентровых исследованиях показано, что в профилактике и лечении СОБ также могут играть роль другие иммуносупрессивные препараты, такие как сиролимус [177], алемтузумаб [178, 179] или антитимоцитарный глобулин [180], но для уточнения места этих препаратов и альтернативных методов долговременной поддерживающей иммуносупрессии (например, ингибитора рецепторов mTOR эверолимуса) в профилактике и лечении СОБ нужны дополнительные исследования. Наконец, необходимы многоцентровые исследования для установления оптимальных режимов иммуносупрессивной терапии, при помощи которой было бы возможно адекватно предотвратить острую и хроническую дисфункцию трансплантата без чрезмерного риска инфекции или других нежелательных побочных эффектов. Для проведения клинических исследований хорошей статистической мощности необходимо сотрудничество между трансплантационными центрами.

Заключение

Целью создания данных Клинических рекомендаций является расширение знаний врачей-трансплантологов и врачей других клинических специальностей по диагностике и ведению пациентов с СОБ и помощь в принятии клинических решений при подозрении на это заболевание. Рекомендации представляют собой комбинацию опубликованных сведений и клинического опыта экспертов в области трансплантации легких. Таким образом, эти рекомендации могут использоваться повсеместно для стандартизации ведения больных с СОБ. Данные рекомендации являются стимулом к проведению новых клинических исследований с участием перенесших трансплантацию легких больных с развившимся в отдаленные сроки снижением функции легочного трансплантата.

Литература / References

- Burke C.M., Theodore J., Dawkins K.D. et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplant recipients. *Chest*. 1984; 86: 824–829.
- Christie J.D., Edwards L.B., Aurora P. et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report-2009. *J. Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 1031–1049.
- The International Society for Heart and Lung Transplantation. www.ishlt.org
- Cooper J.D., Billingham M., Egan T. et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts.

- International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 1993; 12: 713–716.
- Estenne M., Maurer J.R., Boehler A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J. Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297–310.
- Bando K., Paradis I.L., Similo S. et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1995; 110: 4–13.
- Reichenspurner H., Girgis R.E., Robbins R.C. et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 1996; 62: 1467–1472.
- Kramer M.R., Stoehr C., Whang J.L. et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J. Heart Lung Transplant*. 1993; 12: 675–681.
- Pomerance A., Madden B., Burke M.M. et al. Transbronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinicopathologic correlations. *J. Heart Lung Transplant*. 1995; 14: 761–773.
- Chamberlain D., Maurer J., Chaparro C. et al. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 963–971.
- Burton C.M., Iversen M., Carlsen J. et al. Acute cellular rejection is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome independent of post-transplant baseline FEV₁. *J. Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 888–893.
- Schulman L.L., Weinberg A.D., McGregor C. et al. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157: 1833–1837.
- Burlingham W.J., Love R.B., Jankowska-Gan E. et al. IL-17-dependent cellular immunity to collagen type V predisposes to obliterative bronchiolitis in human lung transplants. *J. Clin. Invest*. 2007; 117: 3498–3506.
- Belperio J.A., Weigt S., Fishbein M.C. et al. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2009; 6: 108–121.
- Weigt S.S., Wallace W.D., Derhovanessian A. et al. Chronic allograft rejection: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 31: 189–207.
- Verleden G.M., Vos R., De Vleeschauwer S.I. et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts? *Transpl. Int*. 2009; 22: 771–779.
- Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174: 605–614.
- Sato M., Waddell T.K., Wagnetz U. et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J. Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 735–742.
- Lama V.N., Murray S., Lonigro R.J. et al. Course of FEV₁ after onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: 1192–1198.
- Woodrow J.P., Shlobin O.A., Barnett S.D. et al. Comparison of bronchiolitis obliterans syndrome to other forms of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 1159–1164.

21. Jackson C.H., Sharples L.D., McNeil K. et al. Acute and chronic onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): are they different entities? *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 658–666.
22. Brugière O., Pessione F., Thabut G. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after single-lung transplantation: impact of time to onset on functional pattern and survival. *Chest.* 2002; 121: 1883–1889.
23. Burton C.M., Carlsen J., Mortensen J. et al. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 681–686.
24. Nathan S.D., Ross D.J., Belman M.J. et al. Bronchiolitis obliterans in single-lung transplant recipients. *Chest.* 1995; 107: 967–972.
25. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Ottevaere A. et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1358–1368.
26. Gottlieb J., Szangolies J., Koehnlein T. et al. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2008; 85: 36–41.
27. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Verleden S.E. et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 164–172.
28. Stewart S., Fishbein M.C., Snell G.I. et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1229–1242.
29. Keller C.A., Cagle P.T., Brown R.W. et al. Bronchiolitis obliterans in recipients of single, double, and heart-lung transplantation. *Chest.* 1995; 107: 973–980.
30. Girgis R.E., Tu I., Berry G.J. et al. Risk factors for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 1200–1208.
31. Kroshus T.J., Kshetry V.R., Savik K. et al. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114: 195–202.
32. Heng D., Sharples L.D., McNeil K. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 1255–1263.
33. Husain A.N., Siddiqui M.T., Holmes E.W. et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 829–833.
34. El-Gamel A., Sim E., Hasleton P. et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) and obliterative bronchiolitis following pulmonary transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 828–837.
35. Sharples L.D., McNeil K., Stewart S. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 271–281.
36. Burton C.M., Iversen M., Scheike T. et al. Is lymphocytic bronchiolitis a marker of acute rejection? An analysis of 2,697 transbronchial biopsies after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 1128–1134.
37. Glanville A.R., Aboyoun C.L., Havryk A. et al. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1033–1040.
38. Ross D.J., Marchevsky A., Kramer M. et al. "Refractoriness" of airflow obstruction associated with isolated lymphocytic bronchiolitis / bronchitis in pulmonary allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 832–838.
39. Guilinger R.A., Paradis I.L., Dauber J.H. et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2037–2043.
40. Levine S.M., Transplant / Immunology Network of the American College of Chest. Physicians. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest.* 2004; 125: 1224–1238.
41. Hopkins P.M., Aboyoun C.L., Chhajed P.N. et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1022–1026.
42. Hachem R.R., Khalifah A.P., Chakinala M.M. et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation.* 2005; 80: 1406–1413.
43. Khalifah A.P., Hachem R.R., Chakinala M.M. et al. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2022–2030.
44. Palmer S.M., Davis R.D., Hadjiadiadis D. et al. Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2002; 74: 799–804.
45. Lau C.L., Palmer S.M., Posther K.E. et al. Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1520–1524.
46. Girnita A.L., Duquesnoy R., Yousem S.A. et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 131–138.
47. Sundaresan S., Mohanakumar T., Smith M.A. et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 1998; 65: 648–653.
48. Jaramillo A., Smith M.A., Phelan D. et al. Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation. *Transplantation.* 1999; 67: 1155–1161.
49. Bharat A., Narayanan K., Street T. et al. Early posttransplant inflammation promotes the development of alloimmunity and chronic human lung allograft rejection. *Transplantation.* 2007; 83: 150–158.
50. Bharat A., Kuo E., Stewart N. et al. Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 189–195.
51. Daud S.A., Yusen R.D., Meyers B.F. et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 507–513.
52. Huang H.J., Yusen R.D., Meyers B.F. et al. Late primary graft dysfunction after lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 2454–2462.
53. Botha P., Archer L., Anderson R.L. et al. Pseudomonas aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2008; 85: 771–774.

54. Vos R., Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I. et al. De novo or persistent pseudomonal airway colonization after lung transplantation: importance for bronchiolitis obliterans syndrome? *Transplantation*. 2008; 86: 624–625.
55. Gottlieb J., Mattner F., Weissbrodt H. et al. Impact of graft colonization with Gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respir. Med.* 2009; 103: 743–749.
56. Keenan R.J., Lega M.E., Dummer J.S. et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation*. 1991; 51: 433–438.
57. Smith M.A., Sundaresan S., Mohanakumar T. et al. Effect of development of antibodies to HLA and cytomegalovirus mismatch on lung transplantation survival and development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 116: 812–820.
58. Engelmann I., Welte T., Fühner T. et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood is associated with the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Clin. Virol.* 2009; 45: 47–53.
59. Kumar D., Erdman D., Keshavjee S. et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2031–2036.
60. Bridges N.D., Spray T.L., Collins M.H. et al. Adenovirus infection in the lung results in graft failure after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 116: 617–623.
61. Khalifah A.P., Hachem R.R., Chakinala M.M. et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 181–187.
62. Billings J.L., Hertz M.I., Savik K. et al. Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 559–566.
63. Vilchez R.A., Dauber J., McCurry K. et al. Parainfluenza virus infection in adult lung transplant recipients: an emergent clinical syndrome with implications on allograft function. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 116–120.
64. Palmer S.M. Jr, Henshaw N.G., Howell D.N. et al. Community respiratory viral infection in adult lung transplant recipients. *Chest*. 1998; 113: 944–950.
65. D'Ovidio F., Singer L.G., Hadjiliadis D. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 1254–1260.
66. Blondeau K., Mertens V., Vanaudenaerde B.A. et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 707–713.
67. King B.J., Iyer H., Leidi A.A. et al. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 870–875.
68. Hadjiliadis D., Duane Davis R., Steele M.P. et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2003; 17: 363–368.
69. Valentine V.G., Gupta M.R., Walker J.E. Jr et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 163–169.
70. Weigt S.S., Elashoff R.M., Huang C. et al. Aspergillus colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1903–1911.
71. Weigt S.S., Copeland C.A., Derhovanessian A. et al. Colonization with small conidia Aspergillus species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: a two-center validation study. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 919–927.
72. Gandhi M.K., Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4: 725–738.
73. Ibrahim L., Dominguez M., Yacoub M. Primary human adult lung epithelial cells in vitro: response to interferon- γ and cytomegalovirus. *Immunology*. 1993; 79: 119–124.
74. Geist L.J., Dai L.Y. Cytomegalovirus modulates interleukin-6 gene expression. *Transplantation*. 1996; 62: 653–658.
75. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. et al. Transient airway colonization is associated with airway inflammation after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1278–1287.
76. Bobadilla J.L., Jankowska-Gan E., Xu Q. et al. Reflux-induced collagen type V sensitization: potential mediator of bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest*. 2010; 138: 363–370.
77. Saini D., Weber J., Ramachandran S. et al. Alloimmunity-induced autoimmunity as a potential mechanism in the pathogenesis of chronic rejection of human lung allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 624–631.
78. Henke J.A., Golden J.A., Yelin E.H. et al. Persistent increase of BAL neutrophils as a predictor of mortality following lung transplant. *Chest*. 1999; 115: 403–409.
79. Meyer K.C., Nunley D.R., Dauber J.H. et al. Neutrophils, unopposed neutrophil elastase, and α_1 -antitrypsin defenses following human lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 97–102.
80. Reynaud-Gaubert M., Marin V., Thirion X. et al. Upregulation of chemokines in bronchoalveolar lavage fluid as a predictive marker of post-transplant airway obliteration. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 721–730.
81. DiGiovine B., Lynch J.P. 3rd, Martinez F.J. et al. Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J. Immunol.* 1996; 157: 4194–4202.
82. Neurohr C., Huppmann P., Leuchte H. et al. Human herpesvirus 6 in bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome? *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2982–2991.
83. Schloma J., Slebos D.J., Boezen H.M. et al. Eosinophilic granulocytes and interleukin-6 level in bronchoalveolar lavage fluid are associated with the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2221–2225.
84. Lama V.N., Murray S., Mumford J.A. et al. Prognostic value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p in single-lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 379–383.
85. Hachem R.R., Chakinala M.M., Yusen R.D. et al. The predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 468–472.
86. Nathan S.D., Barnett S.D., Wohlrab J. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: utility of the new guidelines in single lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 427–432.
87. Morrish W.F., Herman S.J., Weisbrod G.L. et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: findings at chest radiography and high resolution CT. The Toronto Lung Transplant Group. *Radiology*. 1991; 179: 487–490.

88. Kundu S., Herman S.J., Larhs A. et al. Correlation of chest radiographic findings with biopsy-proven acute lung rejection. *J. Thorac. Imaging.* 1999; 14: 178–184.
89. Collins J. Imaging of the Chest. after lung transplantation. *J. Thorac. Imaging.* 2002; 17: 102–112.
90. Leung A.N., Fisher K., Valentine V. et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: detection using expiratory HRCT. *Chest.* 1998; 113: 365–370.
91. Bankier A.A., Van Muylem A., Knoop C. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology.* 2001; 218: 533–539.
92. Lee E.S., Gotway M.B., Reddy G.P. et al. Early bronchiolitis obliterans following lung transplantation: accuracy of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology.* 2000; 216: 472–477.
93. Berstad A.E., Aaløkken T.M., Kolbenstvedt A. et al. Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Eur. J. Radiol.* 2006; 58: 124–131.
94. Konen E., Gutierrez C., Chaparro C. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thinsection CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology.* 2004; 231: 467–473.
95. Tepper R.S., Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 15: 357–361.
96. Castile R., Filbrun D., Flucke R. et al. Adult-type pulmonary function tests in infants without respiratory disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30: 215–227.
97. Siegel M.J., Bhalla S., Gutierrez F.R. et al. Post-lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology.* 2001; 220: 455–462.
98. Buttgereit F., da Silva J.A., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 718–722.
99. Ross D.J., Lewis M.I., Kramer M. et al. FK 506 "rescue" immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Chest.* 1997; 112: 1175–1179.
100. Borro J.M., Bravo C., Solè A. et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 2416–2419.
101. Knoop C., Antoine M., Vachiéry J.L. et al. FK 506 rescue therapy for irreversible airway rejection in heart-lung transplant recipients: report on five cases. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 3240–3241.
102. Reichenspurner H., Meiser B.M., Kur F. et al. First experience with FK 506 for treatment of chronic pulmonary rejection. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 2009.
103. Kesten S., Chaparro C., Scavuzzo M. et al. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 905–912.
104. Mentzer R.M. Jr, Jahania M.S., Lasley R.D. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Study Group. *Transplantation.* 1998; 65: 109–113.
105. Revell M.P., Lewis M.E., Llewellyn-Jones C.G. et al. Conservation of small-airway function by tacrolimus / cyclosporine conversion in the management of bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 1219–1223.
106. Fieguth H.G., Krueger S., Wiedenmann D.E. et al. Tacrolimus for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after unilateral and bilateral lung transplantation. *Transplant. Proc.* 2002; 34: 1884.
107. Cairn J., Yek T., Banner N.R. et al. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 50–57.
108. Sarahrudi K., Estenne M., Corris P. et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1126–1132.
109. Webster A., Woodroffe R.C., Taylor R.S. et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003961.
110. Gerhardt S.G., McDyer J.F., Girgis R.E. et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 121–125.
111. Verleden G.M., Dupont L.J. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2004; 77: 1465–1467.
112. Yates B., Murphy D.M., Forrest I.A. et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 772–775.
113. Shitrit D., Bendayan D., Gidon S. et al. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1440–1443.
114. Verleden G.M., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. et al. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 566–570.
115. Porhownik N.R., Batobara W., Kepron W. et al. Effect of maintenance azithromycin on established bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant patients. *Can. Respir. J.* 2008; 15: 199–202.
116. Jain R., Hachem R.R., Morrell M.R. et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 531–537.
117. Panpanich R., Lertrakarnnon P., Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD001954.
118. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1704–1712.
119. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm Date last accessed: September 11, 2013. Date last updated: March 18, 2013.
120. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 689–698.
121. Young L.R., Hadjiladis D., Davis R.D. et al. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 2003; 124: 1689–1693.
122. Sweet M.P., Patti M.G., Leard L.E. et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133: 1078–1084.
123. Linden P.A., Gilbert R.J., Yeap B.Y. et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease

- awaiting transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 438–446.
124. Gasper W.J., Sweet M.P., Hoopes C. et al. Antireflux surgery for patients with end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Surg. Endosc.* 2008; 22: 495–500.
 125. Benden C., Aurora P., Curry J. et al. High prevalence of gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 68–71.
 126. O'Halloran E.K., Reynolds J.D., Lau C.L. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication for treating reflux in lung transplant recipients. *J. Gastrointest. Surg.* 2004; 8: 132–137.
 127. Davis R.D. Jr, Lau C.L., Eubanks S. et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 533–542.
 128. Cantu E. 3rd, Appel J.Z. 3rd, Hartwig M.G. et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 1142–1151.
 129. Davis C.S., Gagermeier J., Dilling D. et al. A review of the potential applications and controversies of non-invasive testing for biomarkers of aspiration in the lung transplant population. *Clin. Transplant.* 2010; 24: E54–E61.
 130. D'Ovidio F., Mura M., Tsang M. et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 1144–1152.
 131. Hopkins P.M., Kermeen F., Duhig E. et al. Oil red O stain of alveolar macrophages is an effective screening test for gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 859–864.
 132. Lau C.L., Palmer S.M., Howell D.N. et al. Laparoscopic antireflux surgery in the lung transplant population. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 1674–1678.
 133. Zheng C., Kane T.D., Kurland G. et al. Feasibility of laparoscopic Nissen fundoplication after pediatric lung or heartlung transplantation: should this be the standard? *Surg. Endosc.* 2011; 25: 249–254.
 134. Burton P.R., Button B., Brown W. et al. Medium-term outcome of fundoplication after lung transplantation. *Dis. Esophagus.* 2009; 22: 642–648.
 135. Fisichella P.M., Davis C.S., Gagermeier J. et al. Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease after lung transplantation. *J. Surg. Res.* 2011; 170: e279–e286.
 136. Hartwig M.G., Anderson D.J., Onaitis M.W. et al. Fundoplication after lung transplantation prevents the allograft dysfunction associated with reflux. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92: 462–468.
 137. Hoppo T., Jarido V., Pennathur A. et al. Antireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Arch. Surg.* 2011; 146: 1041–1047.
 138. Fisichella P.M., Davis C.S., Lundberg P.W. et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery.* 2011; 150: 598–606.
 139. Wang Z., Zheng Q., Jin Z. Meta-analysis of robot-assisted versus conventional laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *ANZ J. Surg.* 2012; 82: 112–117.
 140. Khatri K., Sajid M.S., Brodrick R. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication with or without short gastric vessel division: a meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2012; 26: 970–978.
 141. Brugière O., Thabut G., Castier Y. et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long-term follow-up in a series of 15 recipients. *Chest.* 2003; 123: 1832–1837.
 142. Strueber M., Fischer S., Gottlieb J. et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132: 407–412.
 143. Aigner C., Jaksch P., Taghavi S. et al. Pulmonary retransplantation: is it worth the effort? A long-term analysis of 46 cases. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 60–65.
 144. Osaki S., Maloney J.D., Meyer K.C. et al. Redo lung transplantation for acute and chronic lung allograft failure: longterm follow-up in a single center. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 1191–1197.
 145. Novick R.J., Stitt L., Schäfers H.J. et al. Pulmonary retransplantation: does the indication for operation influence postoperative lung function? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112: 1504–1513.
 146. Novick R.J., Stitt L.W., Al-Kattan K. et al. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. *Pulmonary Retransplant Registry. Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 227–234.
 147. Kawut S.M., Lederer D.J., Keshavjee S. et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 114–120.
 148. Keshavjee S. Retransplantation of the lung comes of age. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132: 226–228.
 149. Sato M., Ohmori-Matsuda K., Saito T. et al. Time-dependent changes in the risk of death in pure bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 484–491.
 150. Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I., Vos R. et al. The role of the IL23 / IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1911–1920.
 151. Serody J.S., Hill G.R. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* 2012; 18: S56–S61.
 152. Shilling R.A., Wilkes D.S. Role of Th17 cells and IL-17 in lung transplant rejection. *Semin. Immunopathol.* 2011; 33: 129–134.
 153. Vanaudenaerde B.M., Verleden S.E., Vos R. et al. Innate and adaptive interleukin-17-producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 977–986.
 154. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I. et al. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T-cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 148: 32–46.
 155. Fan L., Benson H.L., Vittal R. et al. Neutralizing IL-17 prevents obliterative bronchiolitis in murine orthotopic lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 911–922.
 156. Vittal R., Fan L., Greenspan D.S. et al. IL-17 induces type V collagen overexpression and EMT via TGF- β dependent pathways in obliterative bronchiolitis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 304: L401–L414.
 157. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441: 235–238.
 158. Neujahr D.C., Larsen C.P. Regulatory T cells in lung transplantation – an emerging concept. *Semin. Immunopathol.* 2011; 33: 117–127.

159. Tiriveedhi V., Takenaka M., Ramachandran S. et al. T regulatory cells play a significant role in modulating MHC class I antibody-induced obliterative airway disease. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 2663–2674.
160. Shi Q., Cao H., Liu J. et al. CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T-cells induced by TGF- β , IL-2 and all-trans retinoic acid attenuate obliterative bronchiolitis in rat trachea transplantation. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11: 1887–1894.
161. Braun R.K., Molitor-Dart M., Wigfield C. et al. Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation.* 2009; 88: 1341–1348.
162. Griffin D.O., Rothstein T.L. Human "orchestrator" CD11b⁺ B₁-cells spontaneously secrete interleukin-10 and regulate T-cell activity. *Mol. Med.* 2012; 18: 1003–1008.
163. Li W., Bribresco A.C., Nava R.G. et al. Lung transplant acceptance is facilitated by early events in the graft and is associated with lymphoid neogenesis. *Mucosal. Immunol.* 2012; 5: 544–554.
164. Ward C., Forrest I.A., Murphy D.M. et al. Phenotype of airway epithelial cells suggests epithelial to mesenchymal cell transition in clinically stable lung transplant recipients. *Thorax.* 2005; 60: 865–871.
165. Hodge S., Holmes M., Banerjee B. et al. Posttransplant bronchiolitis obliterans syndrome is associated with bronchial epithelial to mesenchymal transition. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 727–733.
166. Borthwick L.A., Parker S.M., Brougham K.A. et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and airway remodelling after human lung transplantation. *Thorax.* 2009; 64: 770–777.
167. Gardner A., Fisher A.J., Richter C. et al. The critical role of TAK1 in accentuated epithelial to mesenchymal transition in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am. J. Pathol.* 2012; 180: 2293–2308.
168. Cypel M., Yeung J.C., Hirayama S. et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 1319–1325.
169. Cypel M., Rubacha M., Yeung J. et al. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2262–2269.
170. Ingemansson R., Eyjolfsson A., Mared L. et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 255–260.
171. Aigner C., Slama A., Hötzenecker K. et al. Clinical ex vivo lung perfusion – pushing the limits. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1839–1847.
172. Zych B., Popov A.F., Stavri G. et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after ex vivo lung evaluation and reconditioning. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 274–281.
173. Fisher A.J., Rutherford R.M., Bozzino J. et al. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 537–543.
174. Diamond D.A., Michalski J.M., Lynch J.P. et al. Efficacy of total lymphoid irradiation for chronic allograft rejection following bilateral lung transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 795–800.
175. Benden C., Speich R., Hofbauer G.F. et al. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation.* 2008; 86: 1625–1627.
176. Morrell M.R., Despotis G.J., Lublin D.M. et al. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 424–431.
177. Cahill B.C., Somerville K.T., Crompton J.A. et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 169–176.
178. Reams B.D., Musselwhite L.W., Zaas D.W. et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 2802–2808.
179. Shyu S., Dew M.A., Pilewski J.M. et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 743–754.
180. Cai J., Terasaki P.I. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010; 90: 1511–1515.

Поступила 05.08.15
УДК 616.235-002.18-07-08
 Received August, 25, 2015
UDC 616.235-002.18-07-08