

БЕЛОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ II ЧАСТ. ИНДИКАЦИИ, ПОДБОР, ХИРУРГИЧНИ МЕТОДИ, СЛЕДОПЕРАТИВНО ПОВЕДЕНИЕ И РЕЗУЛТАТИ

А. Семков, Г. Янков и Д. Петров

Клиника по гръдна хирургия, СБАЛББ „Света София“, Медицински университет – София

LUNG TRANSPLANTATION INDICATIONS, SELECTION, SURGICAL TECHNIQUE POSTSURGERY CONDUCT AND RESULTS. PART II

A. Semkov, D. Yankov and D. Petrov

Clinic for Thoracic Surgery, SHATPD “Sv. Sophia”, Medical University – Sofia

Резюме. През последните 25 години белодробната трансплантация се наложи като терапевтичен метод при пациенти с белодробни заболявания в краен стадий. В този материал са разгледани индикациите и методите за белодробна трансплантация, критериите за подбор на кандидати и подходящите за тях донори, следоперативното поведение, възможните усложнения и резултатите в краткосрочен и дългосрочен план. Описани са специфичните индикации при различните заболявания, както и контраиндикациите. Включени са посттрансплантационните усложнения с техните симптоми и методите за лечението им.

Ключови думи: белодробна трансплантация – индикации, контраиндикации, резултати

Адрес за кореспонденция: Д-р Анатоли Валентинов Семков, Клиника по гръдна хирургия, СБАЛББ „Света София“, ул. Иван Гешов 19, 1431 София

Summary. Over the past 25 years lung transplantation is the main therapeutic method for patients with lung diseases in final stage. In this paper the indications and methods for lung transplantation, criterias for selection of recipients and their eligible donors, postoperative therapy, possible complications and outcomes in short and long term are discussed. The specific indications in various diseases and contraindications are described. The post-transplant complications are also included with their symptoms and options for treatment.

Key words: Lung transplantation – indications, contraindications, results.

Address for correspondence: Dr Anatoli Valentinov Semkov, Clinic for Thoracic Surgery, SHATPD “Sv. Sophia”, Medical University, 19 Iv. Geshov blvd., Bg 1431 Sofia

ИНДИКАЦИИ И ПОДБОР НА ПАЦИЕНТИ

През последните 25 години белодробната трансплантация се превърна в достъпна терапевтична възможност при белодробни заболявания в краен стадий. Показанията за белодробна трансплантация включват обструктивни белодробни заболявания (ХОББ), муковисцидоза, дефицит на алфа-1-анти-

трипсин, бронхиектазии, рестриктивни заболявания (идиопатична белодробна фиброза и други интерстициални белодробни заболявания) и по-рядко съдови заболявания на белите дробове (пулмонална артериална хипертония) и вродени заболявания.

Най-честите индикации за белодробна трансплантация са: ХОББ (34%), интерстициална фи-

броза (23.3%), муковисцидоза (16.7%), дефицит на алфа-1-АТ (6.1%), белодробна артериална хипертония (3.1%), ретрансплантация (2.5%) и други (общо 14.4%: други белодробни фибрози – 3.4%, саркоидоза – 2.5%, бронхиектазии – 2.8%, колагенози – 1.2%, облитериращ бронхиолит – 1.0%, вродени сърдечни малформации – 0.9%, карцином – 0,1% [3, 13] и различни други причини – 1.4%).

ПОДБОР НА РЕЦИПИЕНТИ И КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пациентите, обсъждани за трансплантация, трябва да имат:

- Белодробно заболяване в краен стадий, което или е нелечимо, или не се повлиява от достъпни възможности за терапия.
- Липса на други значими заболявания.
- Ограничена очаквана продължителност на живота.
- Психосоциална стабилност.

ИЗБОР НА ХИРУРГИЧЕН МЕТОД

Двустранна белодробна трансплантация

- Понастоящем се извършва по-често от еднобелодробната при всички основни показания.
- Реципиентите имат подобрена преживяемост при всички основни индикации, въпреки че това предимство е по-малко валидно в условията на напреднала възраст и при интерстициална белодробна фиброза [4, 5].
- Предоставя подобрена физиологична функция.
- Задължителна при пациенти с гнойни заболявания, като бронхиектазии и муковисцидоза.
- Предпочита се при пациенти с пулмонална артериална хипертония, тъй като следоперативните увреди в белия дроб могат да бъдат зле толерирани след еднобелодробна трансплантация. Усложнения като пневмония могат да доведат до тежка хипоксемия и нарушения в съотношението вентилация/перфузия, поради наличното значително повишено пулмонално съдово съпротивление в нативния бял дроб.

Еднобелодробна трансплантация

Може да се прилага при несупуративни обструктивни и рестриктивни заболявания. Предимствата на този метод са:

- Редуцирана сложност и време на намесата.
- Редуцирано време на исхемия.
- Потенциално намален риск за хирургични усложнения при някои пациенти.
- Потенциално по-малко време в листата на чакащите.
- Увеличава ограниченото предлагане на донорски органи.

Трансплантация на сърце-бял дроб

- Рядко прилагана.
- Най-чести индикации са синдромът на Айзенменгер с хирургично некоригируема сърдечна аномалия или тежка белодробна патология в краен стадий, съчетана с тежко сърдечно заболяване [8].

Таблица 1. Специфични индикации при отделните заболявания

Заболяване	Индикации
ХОББ и дефицит на алфа-1-АТ	<p>BODE – индекс от поне 7-10 или поне един от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хоспитализация по повод на екзацербация с остра хиперкапния – $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$ • Пулмонална хипертония и/или белодробно сърце, въпреки кислородотерапията • $\text{FEO1} < 20\%$ плюс $\text{DLCO} < 20\%$ или хомогенно разпространение на емфизема
Муковисцидоза	<ul style="list-style-type: none"> • $\text{FEO1} < 30\%$ или бързо влошаване, особено при млади жени • Обостряне, изискващо престой в интензивно звено • Повишена честота на обострянията, изискващи антибиотична терапия • Неразгъващ се или рецидивен пневмоторакс • Рецидивиращ кръвохрак, неконтролиран с емболизация на а. bronchialis • Дихателна недостатъчност с кислородна зависимост или $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ на стаен въздух • Хиперкапния с $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$ • Пулмонална хипертония
Идиопатична пулмонална фиброза	<p>Обикновена интерстициална пневмония на КТ или някое от следващите:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Десатурация ($\text{SaO}_2 < 89\%$) при 6-минутен тест с натоварване • Дългосрочна кислородотерапия • Влошаване на FEO1 с над 10% за шест месеца • $\text{DLCO} < 39\%$ • Изображение тип „пчелна пита“ на КТ с висока резолюция (fibrosis score > 2)
Пулмонална артериална хипертония (вкл. вродени сърдечни малформации и синдром на Айзенменгер)	<ul style="list-style-type: none"> • III-IV функционален клас, въпреки максималната медикаментозна терапия (интравенозен епопростенол или еквивалент) • Сърдечен индекс $< 2 \text{ L/min/m}^2$ • Средно налягане в дясното предсърдие $> 15 \text{ mm Hg}$ • Нисък ($< 350 \text{ m}$) или влошаващ се резултат от 6-минутен тест с вървене

Таблица 2. Контраиндикации за белодробна трансплантация

Абсолютни	Релативни
Нелечими и напреднали нарушения на други органи – например цироза, бъбречно заболяване в краен стадий, застойна сърдечна недостатъчност	Възраст над 65 години
Нелечима хронична екстрапулмонална инфекция – например активен хепатит В и С	Критично или нестабилно клинично състояние – напр. шок
Малигнено заболяване в последните две години (с изключение на немеланомни кожни карциноми)	Тежко лимитиран функционален статус или малък потенциал за рехабилитация
Тютюнопушене или злоупотреба с други субстанции в последните 6 месеца	Хронична колонизация с високорезистентни или вирулентни микроорганизми – Burkholderia cepacia, Mycobacterium abscessus, полирезистентен Pseudomonas aeruginosa
Значими деформации на гръдната стена или гръбнака, например кифосколиоза	Затлъстяване (ИТМ над 30) или лош нутритивен статус
Анамнеза за нелечимо психиатрично заболяване, свързано с невъзможност за съдействие в лечението	Тежка или симптоматична остеопороза
	Механична вентилация
	Извънбелодробни придружаващи заболявания без значими органични увреди в краен стадий – диабет, хипертония, пептична язва, ГЕРБ

ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННА ОЦЕНКА

Пациенти с белодробни заболявания в краен стадий трябва да бъдат насочвани рано към трансплантационните центрове. Веднъж преценени като потенциални кандидати, те се подлагат на множество изследвания за допълнителна оценка.

Лабораторни тестове:

- Бъбречна и чернодробна функция.
- Серологични изследвания за инфекции (вирусен хепатит, HIV, CMV, EBV).
- Типизиране по отношение на HLA (човешки левкоцитен антиген) и скрининг за налични HLA антигена.

- Микробиологични култури от храчки на пациенти със супуративни белодробни заболявания, които да съдействат за следоперативното антибиотично лечение.

Образни и други изследвания:

- Белодробни функционални тестове: спирометрия, белодробен обем, дифузионен капацитет.
- Тест с натоварване.
- Кардиологична оценка: ЕКГ, ехокардиография, стрес-тест, коронарография при високорискови пациенти (възраст над 40, рискови фактори за заболяване на коронарните артерии).
- КТ на гръден кош за оценка на нодули, неоткрити на рентгенографията, и преценка за бронхиектазии, ако е предвидена двустранна белодробна трансплантация.
- Преценка за ГЕРБ и дилатация на стомаха при някои високорискови пациенти (рН измерване, манометрия, стомашно изпразване).

ИЗБОР НА ДОНОР И ОРГАН

Повечето органи се получават от донори в мозъчна смърт, трансплантация от жив донор се извършва рядко. Трансплантация от жив донор се прави предимно при пациенти с муковисцидоза. В случая се използват двама живи донори със съвместими кръвни групи, като от всеки от тях се използва по един долен лоб.

Подбор на донор:

- Възраст < 55-70 години
- Липса на значими белодробни заболявания или инфекции. Липса на гнойни секрети при бронхоскопия
- Ограничена анамнеза за тютюнопушене
- Чисти белодробни полета на рентгенография, минимални или липсващи данни за аспирация
- Адекватен газообмен – $PaO_2/FiO_2 > 300$ при 5 cm H₂O PEEP
- Липса на активна инфекция, вкл. хепатит и HIV
- Липса на анамнеза за онкологично заболяване
- Минимална или липса на гръдна травма.

Избор на орган

През 2005 г. бяха направени промени в системата за избор на органи. Понастоящем се използва скала за избор на бял дроб, базирана на нуждата и ползата.

- Системата за избор на бял дроб (Lung Allocation Score – LAS) се изчислява на критерия за ползата от трансплантацията, която произлиза от разликата между предвидената посттрансплантационна преживяемост (очакваните дни на прежи-

ваемост в първата година след трансплантацията) и показателя за спешност в листата на чакащите (очакваната преживяемост в дни през допълнителна година в листата на чакащите).

- Всеки пациент получава резултат между 0 и 100. Колкото по-високи са резултатите, толкова е по-голяма спешността и по-голям потенциалът за полза от трансплантацията.

- Факторите, които се обсъждат при формиране на резултата за LAS, включват: диагноза, възраст, функционален статус, нужда от асистирана вентилация, ръст и тегло, наличие на диабет, използване на кислородотерапия, процент на предвидения ФЕО, разстояние при 6-минутен тест с вървене, креатинин, налягане в пулмоналната артерия, пулмо-капиларно клиновидно налягане и артериално или венозно PCO_2 .

- След създаването на LAS смъртността в листата на чакащите и времето за чакане са подобрили. Въпреки това общата едногодишна преживяемост след белодробна трансплантация не се е променила значимо.

ТРАНСПЛАНТАЦИОННА ИМУНОСУПРЕСИЯ

Пациентите се подлагат на индукционна имуносупресия непосредствено постоперативно и обикновено приемат тройна комбинация от медикаменти, за да се предотврати отхвърлянето.

1. Индукционна терапия:

ATG (антитимоцитен глобулин)/ALG (антилимфоцитен глобулин)

- Механизъм – поликлонални антитела срещу Т- и В-клетките.

- Нежелани ефекти – левкопения, тромбоцитопения, серумна болест, инфузионни реакции (синдром на освобождаване на цитокини, анафилаксия).

IL2-рецепторни антагонисти (Basiliximab/Daclizumab)

- Механизъм – антагонизация на IL-2 индуцираната Т-клетъчна пролиферация.

- Нежелани ефекти – относително добре толериран с редки инфузионни реакции.

2. Поддържаща терапия:

Cyclosporine

- Механизъм – понижава Т-клетъчната пролиферация и активация чрез инхибиция на калциневрин-зависимата индукция на експресията на IL-2.

- Нежелани реакции – нефротоксични, невротоксични, тромботична микроангиопатия, хиперлипидемия, хипертония, хипомагнезиемия, хиперка-

лиемия, гастроинтестинални нарушения, гингивална хиперплазия, хипертрихоза.

Tacrolimus

- Механизъм – понижава Т-клетъчната пролиферация и активация чрез инхибиция на калциневрин-зависимата индукция на експресията на IL-2.

- Нежелани ефекти – нефротоксични, невротоксични, тромботична микроангиопатия, хиперлипидемия, хипертония, хипомагнезиемия, хиперкалиемия, гастроинтестинални нарушения, хипергликемия.

Azathioprine

- Механизъм – антагонист на пуриновия синтез и синтеза на ДНК.

- Нежелани ефекти – панцитопения, хепатотоксичност, панкреатит.

Mycophenolate mofetil

- Механизъм – инхибира от самото начало пътя на пуринов синтез.

- Нежелани ефекти – панцитопения, диария, коремна болка, гадене

Prednisone

- Механизъм – потиска възпалението по множество механизми.

- Нежелани ефекти – хипергликемия, наддаване на тегло, хиперлипидемия, остеопороза, миопатия, безсъние, катаракта.

Sirolimus

- Механизъм – потиска цикъла на клетъчно развитие чрез инхибиция на mTOR-зависимия циклин D1 синтез.

- Нежелани ефекти – панцитопения, дехисценция на анастомозата, лошо заздравяване на раните, интерстициален пневмонит, хиперлипидемия, артралгия, отоци на долните крайници, акне, стоматит.

Индукция – Ползата от индукционна имуносупресия и изборът на агент остават спорни. Приблизително половината реципиенти не приемат никаква индукционна терапия.

Поддържаща терапия – Първоначалната поддържаща схема най-често включва комбинация от калциневринов инхибитор (Tacrolimus/Cyclosporine), антиметаболитен препарат (Azathioprine/Cyclosporine) и кортикостероиди (Prednisone).

Алтернативни схеми – mTOR-базираните схеми (sirolimus/everolimus) се използват при < 10% от реципиентите от първата година, но се избягват в ранните следоперативни етапи поради забавеното зарастване на раните и възможността за дехисценция на анастомозата.

УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД БЕЛОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Ранни периперативни усложнения

Първична дисфункция на графта

Първичната дисфункция на графта, или исхемично-реперфузионна увреда, се развива в първите 72 часа след трансплантацията и е водещата причина за ранна смъртност след белодробна трансплантация. Тя има много общи характеристики с острата белодробна увреда, несвързана с трансплантация.

Рентгеновият образ се характеризира с новопоявили се дифузни засенчвания, както и с хипоксемия поради намаления белодробен къмплайънс и повишеното пулмонално съдово съпротивление (табл. 3). **Патоанатомичен критерий** е дифузната алвеоларна увреда. Трябва да бъдат изключени други постоперативни усложнения, като отхвърляне, инфекция и обемно претоварване.

Таблица 3. Първична дисфункция на графта

Степен	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Рентгенови данни за белодробен едем
0	> 300	липсват
1	> 300	налични
2	200-300	налични
3	< 200	налични

Рискови фактори:

- Донор: възраст на донора, женски пол, афроамериканска раса, анамнеза за тютюнопушене [9].
- Реципиент: белодробна артериална хипертония и вероятно употребата на кардиопулмонален байпас.

Лечение – основата на лечението са поддържащите грижи и диурезата. Използват се и други подходи, като протективни вентилаторни стратегии, инхалационен азотен окис и ЕКМО (екстракорпорална мембранна оксигенация), както и ретрансплантация при упорити случаи.

Усложнения на дихателните пътища и анастомозата

Ранни усложнения на дихателните пътища

Развиват се в първите 4-8 седмици и могат да доведат до стриктура на анастомозата и бронхомаляция, биват:

- Частична или тотална дехисценция на анастомозата.

- Микотична инфекция на анастомозата – Aspergillus, Candida.

- Бактериална инфекция на анастомозата – Staphylococcus, Pseudomonas.

Клиника – обикновено се изразява в диспнея при натоварване, кашлица, хрипове и влошени показатели на белодробната функция. Бронхиалните стриктури или стенози се установяват на образните изследвания и чрез бронхоскопия. Може да се наблюдава също медиастинален емфизем или въздух в съседство от страната на анастомозата на КТ образ.

Лечение – включва балонна дилатация, поставяне на стент, лазер терапия и хирургия, в съчетание с подходяща антимикробна терапия.

Отхвърляне

Отхвърлянето на трансплантата се дели на свръхостро, остро, хронично и антитяло-медирано. Това разделение се базира на времето на възникване на усложнението и на патоанатомичните находки (табл. 4).

Остро отхвърляне

Въпреки напредъка в трансплантационната имunosупресия, повече от една трета от пациентите с белодробна трансплантация изискват терапия поради остро отхвърляне. Острото отхвърляне е най-добре доказаният рисков фактор за хронично отхвърляне.

Време на възникване – обикновено възниква в първите 3 месеца след белодробната трансплантация и е рядко наблюдавано след първата година.

Клиника – пациентите могат да се представят с кашлица, недостиг на въздух, отпадналост и температура. Въпреки това много от случаите са диагностицирани при асимптомни пациенти, подложени на контролна биопсия.

Патофизиологични промени – включват хипоксия и влошена белодробна функция, която се проявява чрез промени във FEO_1 и $\text{FEF } 25-75\%$. Тъй като клиниката е неспецифична, диагнозата се поставя чрез бронхоскопия и трансbronхиална биопсия.

Патологоанатомично острото отхвърляне е градирано като А0-А4 за периваскуларното възпаление и В0-ВХ по отношение на засягането на дихателните пътища (лимфоцитен бронхиолит).

Лечение

- Пулсова доза кортикостероиди – 10-15 mg/kg дневно метилпреднизолон за 3 дни, последвано от поддържаща терапия с преднизон в доза 0.5-1 mg/kg дневно с намаляване в рамките на няколко седмици.

- Увеличаване/промяна на имunosупресивната терапия в подходящи случаи.

Намаляване на симптомите се наблюдава в рамките на дни, а хистологичното подобрене трябва да се появи до 3-4 седмици.

Хронично отхвърляне/синдром на облитериращия бронхиолит (СОБ)

Хроничното отхвърляне на алографта е водещата причина за дългосрочна смъртност след белодробна трансплантация [1]. Патоанатомично се характеризира с находката на т.нар. облитериращ бронхиолит и неговата клинична изява – СОБ [12], който се определя от прогресивно, необратимо обструктивно-вентилаторно нарушение, причинено от облитерацията и фиброзата на терминалните респираторни бронхиоли.

Възможни причини/рискови фактори

Остро отхвърляне, лимфоцитен бронхиолит, CMV и други инфекции, Aspergillus, ГЕРБ, несъдействие в лечението, HLA несъвместимост, донорска антиген-специфична реактивност, напреднала възраст на донора, организирана пневмония.

Клиника

Неспецифични симптоми, като кашлица и прогресираща задъх при усилие с плавно или рязко начало, но обикновено по-степенно, отколкото при остро отхвърляне. Необяснимата с друга причина прогресивна обструкция е основната характеристика [2].

Образни изследвания

КТ с висока резолюция показва хиперинфлация, блокиран въздух и цилиндрично разширение на бронхите или бронхиектазии.

Диагноза

За разлика от остро отхвърляне тук трансплантационната биопсия има ниска чувствителност и обикновено се използва за изключването на други причини.

Стадиране

Международната асоциация за трансплантация на сърце и бял дроб (ISHLT) изработи система за стадиране на СОБ, базирана на ФЕО1, с наличие или не на патоанатомични данни (табл. 5).

Лечение

- Не съществуват установени терапевтични схеми за СОБ, а конвенционалните схеми за имunosупресия са в голяма степен неуспешни.

- Подходът включва промяна в поддържащата имunosупресия, висока доза кортикостероиди, цитолитична терапия, екстракорпорална фотофореза, които вероятно намаляват прогресията на СОБ в някои случаи.

Таблица 4. Степени и морфологични промени при отхвърляне на алографта

Вид отхвърляне	Степен/тежест	Промени
Остро клетъчно отхвърляне Grade – А	0	Нормален бял дроб
	1	Малко количество периваскуларни мононуклеарни инфилтрати
	2	Повече периваскуларни мононуклеарни инфилтрати +/- еозинофили
	3	Плътни мононуклеарни периваскуларни инфилтрати с преминаване в интерстициума +/- ендотелиалит; еозинофили и неутрофили
Остро клетъчно отхвърляне Grade – В	4	Дифузни мононуклеарни инфилтрати периваскуларно, интерстициално и във въздушните пространства с белодробно увреждане и ендотелиалит ± неутрофили
	0	Без възпаление на дихателните пътища
	1R	Разпръснати субмукозни и перибронхиални мононуклеарни инфилтрати
Хронично отхвърляне на дихателните пътища	2R	Обширни субмукозни и перибронхиални мононуклеарни инфилтрати с инфилтрати и увреждане в епитела
	X	Не може да се категоризира, не е налична бронхиална тъкан
Хронично васкуларно отхвърляне	0 – липсва	Нормални дихателни пътища
	1 – налично	Облитериращ бронхиолит с плътна, еозинофилна хиалинна фиброза
Хронично васкуларно отхвърляне		Ускорена съдова склероза на графта с фиброинтимално уплътняване на белодробните артерии и вени

Таблица 5. Стадиране СОБ

Стадий	Функционални показатели
0	ФЕО1 > 90% от предвидения, FEF 25-75% > 75%
0-р (потенциален СОБ)	ФЕО1 81-90% и/или FEF 25-75% под 75%
1	ФЕО1 66-80%
2	ФЕО1 51-65%
3	ФЕО1 50% или по-малко

● Азитромицин е показал обещаващи резултати в няколко клинични проучвания за лечение и превенция на СОБ [6].

● Активно лечение на ГЕРБ, включително фундодпликация, може да бъде обсъдено при пациент с тежък и рефрактерен на лечение ГЕРБ.

● При някои пациенти се обсъжда ретрансплантация, въпреки че средната преживяемост е редуцирана спрямо първоначалната трансплантация.

Антитяло-медирано отхвърляне

Съпътства се от дисфункция на графта с нови или нарастващи антитела към донорския HLA или други епитопи на графта и хистологични белези за остра белодробна увреда с комплементарно отлагане и неутрофилно възпаление на капиллярите. Въпреки това тези находки са неспецифични. Антитяло-медираното отхвърляне при белодробната трансплантация е по-слабо дефинирано, отколкото при останалите солидни органи и не съществуват широко възприети диагностични критерии. Лечебните възможности включват високи дози кортикостероиди, интравенозен имуноглобулин, плазмафереза, анти-CD-20 моноклонални антитела (Rituximab) и Bortezomib.

Сервхостро отхвърляне

Рядка форма на антитяло-медираното отхвърляне, която се появява в рамките на 24 часа след трансплантацията поради предварително съществуващи антитела срещу донора.

Инфекция

Инфекциите са с по-висока честота при белодробно трансплантираните в сравнение с други трансплантации на солидни органи, поради необходимите по-високи нива на имunosупресия и непрекъснатия контакт на белия дроб с външната среда [10]. Съответно инфекцията е от водещите причини за болестност и смъртност, като също така е рисков фактор за хронично отхвърляне. На белодробно трансплантираните трябва да се прилагат стандартните ваксини, но живите ваксини трябва да се избягват.

Бактериални инфекции

● До един на четирима пациенти има бактериална пневмония в първия месец след трансплантацията.

● Честите причинители включват *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus species*.

● Въпреки че пациентите са в постоянен риск от опортюнистични инфекции в курса на лечение, те са в най-голям риск в първите 6 месеца.

● В повечето центрове пациентите се лекуват с широкоспектърни антибиотици емпирично по време на трансплантацията, с цел да се противодейства едновременно на патогените от донора и реципиента. Курсът и изборът се основават на културалните резултати.

Вирусни инфекции

● При употребата на постоперативна профилактика с антивирусни агенти (Ganciclovir, Acyclovir) вирусните инфекции са с по-ниска честота.

● Най-честата инфекция в рамките на първите 6 месеца е CMV. Най-високорискови са серонегативни реципиенти при серопозитивен донор (D+/R-). Пациентите могат да бъдат асимптомни или по-рядко да се представят с пневмония и рядко – гастроентерит, хепатит и колит. Диагнозата CMV пневмония може да бъде поставена чрез бронхоскопия и трансbronхиална биопсия и бронхоалвеоларен лаваж с CMV-полимеразна верижна реакция (PCR), както и чрез характерните патоанатомично вътреядрени включвания (око на бухал) [11]. Перорален Valganciclovir и интравенозен Ganciclovir са ефективни в лечението и профилактиката на CMV, въпреки че в редки случаи е докладвана резистентност [14].

● Други, по-рядко срещани вирусни инфекции са Herpes simplex, RS-virus, Influenza, Parainfluenza, Human metapneumovirus, Adenovirus.

Микотични инфекции

● Между 15 и 35% от пациентите след трансплантация имат гъбични инфекции.

● Смъртността може да достигне 80%, особено при резистентни и инвазивни форми.

● Въпреки ограничените доказателства като рутинна профилактика в повечето центрове се прилагат азоли и аерозолна форма на Amphotericin.

Aspergillus

Разновидностите на *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*) могат да колонизират алогофта или да причинят пневмония; да увредят кръвоносните съдове и да причинят инфарциране и хемоптиза; псевдомембранозен трахеобронхит.

● Диагнозата на инвазивната аспергилоза изисква идентифицирането на причинителя в тъкани

проби или откриването му в храчки или БАЛ при подходяща клинична обстановка.

- Микроорганизмите се представят като септирани хифи с разклонения под остър ъгъл.

- *Voriconazole* е средството на избор. Други азоли (*Posaconazole*, *Itraconazole*, но не *Fluconazole*), ехинокандини и *Amphotericin* също могат да бъдат ефективни.

- Едновременна редукция на имunosупресията също е възможна и препоръчителна.

Разновидности на Candida

Могат да причинят раневи инфекции, сепсис, свързан с венозната линия; по-рядко въвлечане на белия дроб. Ехинокандините са метод на избор, а *Fluconazole*, макар и ефективен срещу *Candida albicans*, е с по-малка ефективност при non-albicans видовете, като *C. glabrata* и *C. krusei*.

Пневмоцистна пневмония

Честотата е по-ниска от 1% поради стандартна профилактика с *Trimethoprim – Sulfamethoxazole*.

Други редки гъбични инфекции

Включват *Scedosporium* и *Fusarium*, мукор-микоза, както и ендемични микози (*Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*), като лечението им зависи от конкретния патоген.

Поради честата им употреба при белодробна трансплантация е важно да се подчертаят силните взаимодействия между азолите и останалите използвани медикаменти. В частност терапията с азоли значително повишава нивата на *Cyclosporine* и *Tacrolimus*, което в тези случаи съответно изисква корекция на дозата.

Микобактериални инфекции:

- Наблюдават се рядко при пациенти с белодробна трансплантация.

- Инфекцията с *Mycobacterium abscessus* е свързана с по-лоши резултати.

Посттрансплантационна лимфопролиферативна болест (PTLD – Posttransplant Lymphoproliferative Disease)

- PTLD е по-честа при белодробно трансплантирани пациенти в сравнение с другите солидни органи, поради необходимостта от по-високо ниво на имunosупресия.

- В повечето случаи това са лимфоми, като в мнозинството (76-95%) са свързани с EBV и са с произход от В-клетките. Серонегативният статус на реципиента преди трансплантацията значително повишава риска от придобиване на EBV от донора, което води до персистираща вирусна репликация и трансформация на В-лимфоцитите.

- Очакваната честота е 2-8%.

- Често се изявява с общи симптоми и такива, подобни на инфекциозна мононуклеоза. Формата може

да бъде нодална или екстранодална, локализирана или широко разпространена. При белодробно трансплантираните в 69-89% от случаите има торакално ангажиране. Образните изследвания показват нодули, инфилтрати или торакална лимфаденопатия.

- Честотата е най-висока в първата година след трансплантацията.

- Първата линия лечение е редукция на имunosупресията. Други стратегии включват *Rituximab* и преценка за антивирусна терапия, химиотерапия, лъчетерапия, адаптивна имунотерапия или хирургична интервенция.

Други малигнени усложнения

- В съответствие с доклади от регистрите на ISHLT, малигнени заболявания се развиват при 3.5% от преживелите първата година белодробно трансплантирани и при 14.1% от преживелите 5 години [3].

- Кожните карциноми са най-чести при преживелите 5 години.

- При пациенти с еднобелодробна трансплантация съществува и риск от белодробен карцином на нативния бял дроб, поради напредналата възраст, наличието на ХОББ или интерстициално белодробно заболяване и често история за тютюнопушене.

- Трябва да се осъществява общ скрининг за малигнени заболявания, съобразен с пола и възрастта с уточняване на съмнителните находки и лезии.

- Най-общо, лечението включва редукция на имunosупресията като допълнение към специфичната за процеса терапия.

Други посттрансплантационни усложнения

- Плеврални: изливи, хемоторакс, персистираща пропускливост, емпием, рядко хилоторакс.

- Рецидив на първичното заболяване е докладван при пациенти с лангерхансклетъчна хистиоцитоза, алвеоларна протеиноза, десквамативна интерстициална пневмония, лимфангиолейомиоматоза, саркоидоза, идиопатична хемосидероза, гигантоклетъчен интерстициален пневмонит, дифузен панбронхиолит.

- ГЕРБ и гастропареза.

- Тромбоемболична болест.

- Различна степен на бъбречна недостатъчност при > 50% от пациентите на петата година.

- Дислипидемия, захарен диабет, хипертония.

РЕЗУЛТАТИ ПРИ БЕЛОДРОБНАТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Преживяемостта при белодробна трансплантация е по-ниска в сравнение с тази на други солидни органи. Петгодишната преживяемост е около 53%

и е най-висока при пациенти с муковисцидоза и най-ниска при пациенти с интерстициална белодробна фиброза, вероятно поради неблагоприятните ефекти на възрастта и придружаващите заболявания. На табл. 6 е показана преживяемостта след белодробна трансплантация.

Таблица 6. Преживяемост след белодробна трансплантация

Време	3 мес.	1 год.	3 год.	5 год.	10 год.
Преживяемост	88%	79%	64%	53%	30%

Качество на живот и функционални резултати

● Пациентите съобщават за подобрене в качеството на живот, като > 80% нямат ограничения в активността.

● Степента на функционално подобрене е постепенна, с плато 3-6 месеца след трансплантацията.

● Пиковият спирометричен индекс е променлив и зависи едновременно от вида на трансплантацията и заболяването на нативния бял дроб.

● Белодробните обеми обикновено са по-високи след двубелодробна трансплантация, често достигащи нормалната белодробна функция. Тези пациенти имат също така пропорционално съотношение вентилация/перфузия.

● След еднубелодробна трансплантация вентилацията и перфузията се осъществяват предимно в трансплантирания бял дроб, водейки до нормален газообмен при повечето пациенти.

● Пациентите с пулмонална артериална хипертония, подложени на трансплантация, имат значимо подобрене в газообмена, хемодинамика, близка до нормалната, и почти пълно възстановяване на деснокамерната функция. Това премахва необходимостта от трансплантация на сърце-бял дроб при повечето пациенти с ПАХ.

Смъртност

● Ранна (< 30 дни): най-често резултат на първична дисфункция на графта.

● 30 дни до 1 година: най-често поради инфекциозни усложнения.

● Късна (> 1 година): най-често поради хронично отхвърляне или СОБ.

Библиография

1. Belperio JA, Weigt S, Fishbein MC, Lynch JP 3rd. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. Proc Am Thorac Soc 2009;6:108-121.
2. Brugière O, Pessione F, Thabut G, et al. Bronchiolitis obliterans 942 syndrome after single-lung transplantation: impact of to onset on functional pattern and 943 survival. Chest. 2002 Jun;121(6):1883-9.
3. Collett D, Mumford L, Banner NR, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. Am J Transplant 2010;10:1889-96.
4. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney J, et al. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2012; 14: 263-267.
5. de Perrot, M., Chernenko, S., Waddell, T.K. et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. J Clin Oncol. 2004; 22: 4351-4356.
6. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, et al. Long-term azithromycin for 954 bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation 2008;85:36-41.
7. Hosenpud J. D., Bennett L. E., Keck B. M., et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteenth official report – 1997. J. Heart Lung Transplant. 161997691712.
8. Januszewska, K., Malec, E., Juchem, G. et al. Heart-lung transplantation in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 138: 738-743.
9. Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: Definition, risk factors, short- and long-term outcomes. Semin Respir Crit Care Med 2010; 31: 161-171.
10. Parada MT, Alba A, Sepulveda C. Early and late infections in lung transplantation patients. Transplant. Proc. 2010; 42: 333-5.
11. Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ et al. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 181: 1391-6.
12. Verleden GM, Vos R, de Vleeschauwer SI, et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: 924 from old to new concepts? Transpl Int 2009;22:771-779.
13. Zorn, G.L. Jr, McGiffin, D.C., Young, K.R. et al. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 125: 45-48.
14. Zuk DM, Humar A, Weinkauff JG et al. An international survey of cytomegalovirus management practices in lung transplantation. Transplantation 2010; 90: 672-6.