

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»**

На правах рукописи

**ПАШКОВ
ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ**

**РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У РЕЦИПИЕНТОВ
ЛЁГОЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ: ОСЛОЖНЕНИЯ
И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

*Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

*Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.Н. Попцов*

Москва-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ЛЁГОЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Исторические аспекты развития трансплантации лёгких.....	12
1.2 Основные показания к трансплантации лёгких	14
1.3 Эпидемиология	16
1.4. Клинические результаты трансплантации лёгких	17
1.5 Факторы риска развития осложнений раннего послеоперационного периода, ассоциированные с донором	18
1.5.1 Исходные факторы риска.....	19
1.5.2 Приобретённые факторы риска	20
1.6 Факторы риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ассоциированные с реципиентом	21
1.7. Факторы риска развития послеоперационных осложнений, обусловленные периоперационными событиями	25
1.8 Осложнения раннего послеоперационного периода	26
1.8.1 Хирургические осложнения.....	27
1.8.2 Иммуноопосредованные осложнения.....	32
1.8.3. Инфекционные осложнения.....	35
1.8.4 Сердечно-сосудистые осложнения.....	37
1.8.5 Абдоминальные и гастроинтестинальные осложнения	37
1.8.6 Почечные осложнения.....	39
1.8.7. Прочие осложнения	39
1.9 Перспективные биомаркеры для неинвазивной диагностики осложнений у реципиентов легких: микроРНК.....	40
1.9.1 МикроРНК как биомаркеры развития осложнений у реципиентов солидных органов.....	41
1.9.2 МикроРНК при осложнениях у реципиентов трансплантированных легких...42	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	44

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений	45
2.2 Обследование потенциальных реципиентов лёгких	47
2.3 Характеристика реципиентов донорских лёгких.....	49
2.3.1 Сопутствующие заболевания.....	49
2.3.2 Оценка роста-весовых показателей	51
2.3.3 Хроническое инфицирование полирезистентной микрофлорой	53
2.4 Характеристика посмертных доноров лёгких.....	54
2.5 Особенности анестезиологического пособия при трансплантации лёгких	57
2.6 Хирургическая техника	58
2.6.1 Удаление нативных лёгких	58
2.6.2 Подготовка донорских лёгких к имплантации	63
2.6.3 Имплантация донорского лёгкого.....	68
2.7 Отдельные аспекты ведения реципиента в раннем послеоперационном периоде	75
2.7.1 Иммуносупрессивная терапия	76
2.7.2 Противомикробная химиотерапия	78
2.7.3 Симптоматическая терапия.....	78
2.7.4. Комплексная оценка состояния реципиента в послеоперационном периоде.....	79
2.8. Анализ экспрессии микроРНК.....	82
2.9. Статистическая обработка результатов исследования.....	83

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ.	84
3.1 Влияние интраоперационных факторов на течение послеоперационного периода	84
3.2 Особенности течения раннего послеоперационного периода в зависимости от применения методов вспомогательного кровообращения и экстракорпоральной оксигенации	86

3.3 Спаечный процесс в плевральной полости	91
3.4 Хирургические осложнения после трансплантации лёгких	95
3.4.1 Внутригрудное кровотечение	95
3.4.2 Парез диафрагмы.....	100
3.4.3 Несостоятельность бронхиального анастомоза	101
3.4.4 Легочное кровотечение	105
3.5 Инфекционные осложнения.....	111
3.5.1 Инфицирование и нагноение торакотомной раны	112
3.5.2 Пневмония	113
3.4.3 Гнойный трахеобронхит.....	115
3.5.4 Цистит.	116
3.5.5 Бактериемия.....	117
3.6 Отторжение лёгочного трансплантата.	117
3.7 Нейротоксическое действие иммуносупрессантов.....	118
3.8 Гастроинтестинальные осложнения.....	119
3.9 Сердечно-сосудистые осложнения.....	119
3.10 Острая почечная недостаточность.....	120
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ микроРНК У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ	122
4.1. Оценка уровня экспрессии микроРНК у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких в терминальной стадии, – потенциальных реципиентов легких.....	124
4.2. Оценка уровня экспрессии микроРНК у реципиентов легких после трансплантации.....	129
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	137
5.1 Влияние показателя индекса массы тела	140
5.2 Хроническое инфицирование грамотрицательной микрофлорой	142
5.3 Спаечный процесс в плевральных полостях реципиента	145
5.4 Влияние экстракорпоральной мембранной оксигенации.	149
5.5 Объём и продолжительность операции	151

5.6 Зависимость частоты развития осложнений от интраоперационной гемотрансфузии и её объёма	152
5.7 Роль микроРНК при трансплантации лёгких	155
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ВЫВОДЫ	161
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	165
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Трансплантация легких является эффективным хирургическим методом лечения пациентов с заболеваниями легких в терминальной стадии дыхательной недостаточности. Согласно регистру Международного общества трансплантации сердца и лёгких, по состоянию на 2016 год в мире выполнено более 60000 трансплантаций лёгких [1]. Большая часть, около 39000, выполнено в США, где ежегодно проводится около 2500 таких операций [2]. К концу 2018 года количество трансплантаций лёгких, выполненных в Российской Федерации, составило 126, однако число пациентов, нуждающихся в наблюдении и постановке в лист ожидания значительно выше.

Продолжительность жизни после трансплантации лёгких варьируется в зависимости от показаний, исходного статуса, объёма операции и развития осложнений после трансплантации. Наибольшее количество осложнений возникает в раннем послеоперационном периоде, который имеет ряд особенностей при сравнении с трансплантацией других солидных органов. Специфика обусловлена травматичностью, продолжительностью оперативного вмешательства, специальными методами анестезиологического пособия и протезирования витальных функций в интра- и периоперационном периоде; непосредственным контактом трансплантата с окружающей средой в ходе акта дыхания; исходным инфицированием ряда реципиентов высоковирулентной полирезистентной микрофлорой; наличием, степенью выраженности и уровнем компенсации сопутствующих заболеваний и коморбидных состояний.

Несмотря на значительные достижения в области хирургической техники и периоперационного ведения реципиентов донорских органов, актуальной задачей остается оптимизация методов ведения пациентов на всех этапах до- и посттрансплантационного периода, включающих в том числе, методы объективной оценки особенностей основного заболевания и послеоперационного течения, прогнозирование и раннюю диагностику осложнений, таргетную терапию.

В последние годы большое внимание уделяется исследованию молекулярно-генетических маркеров (микроРНК) как потенциальных индикаторов осложнений и возможных мишеней терапии в клинической трансплантологии. Установлено, что имеет место изменение экспрессии отдельных видов микроРНК у реципиентов донорских органов при развитии посттрансплантационных осложнений, однако этот вопрос изучен недостаточно, и лишь единичные исследования посвящены трансплантации легких.

В медицинской научной литературе сохраняется дефицит информации об особенностях и вариантах течения раннего послеоперационного периода как наиболее сложного этапа лечения и реабилитации пациентов после трансплантации лёгких.

Цель работы

На основании изучения особенностей течения и факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений, определить подходы к оптимизации тактики ведения реципиентов легочного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде.

Задачи исследования

1. Проанализировать варианты течения раннего послеоперационного периода у реципиентов в зависимости от исходного заболевания, интра- и периоперационных факторов.
2. Изучить характер и частоту послеоперационных осложнений у реципиентов лёгких.
3. Проанализировать факторы, влияющие на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких.
4. Оценить уровень экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) у пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью и у реципиентов лёгких с позиций потенциальной значимости для диагностики посттрансплантационных осложнений.

5. Сформулировать основные принципы ведения раннего послеоперационного периода у реципиентов донорских лёгких.

Научная новизна

Изучено течение и рассмотрены причины развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких. Впервые описаны и классифицированы характер и выраженность спаечного процесса в плевральных полостях реципиента лёгких и их влияние на течение раннего послеоперационного периода и непосредственные результаты трансплантации лёгких.

Изучена и описана макроскопическая картина процесса репарации в области бронхиального анастомоза и на протяжении бронхиального дерева трансплантата.

Проанализированы факторы, влияющие на развитие нежелательных событий после трансплантации лёгких и их вклад в течение раннего послеоперационного периода.

Новыми являются данные о характере изменений профиля экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424) у реципиентов легких. Впервые обнаружена повышенная экспрессия miR-27 и miR-101 до- и в раннем периоде после трансплантации и установлен факт постепенной нормализации этих показателей в отдаленные сроки.

Впервые выявлена связь величины в экспрессии плазме крови пациентов микроРНК miR-27, miR-101, miR-142 и miR-339 с муковисцидозом и инфекцией трахеобронхиальных путей.

На основании исследования и наблюдения реципиентов лёгких сформулированы принципы ведения раннего послеоперационного периода у реципиентов донорских лёгких.

Практическая значимость

Разработан комплексный мультидисциплинарный протокол и алгоритм принятия решений при различных вариантах течения раннего послеоперационного периода после трансплантации лёгких, направленный на профилактику осложнений и улучшение непосредственных и отдалённых результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У реципиентов лёгочных трансплантатов выраженность и характер плевропульмональных сращений определяет технические сложности при удалении нативных лёгких, продолжительность операции, и влияет на объём кровопотери, но не является определяющим фактором риска осложнённого течения раннего послеоперационного периода.

2. Дефицит массы тела и хроническое инфицирование бронхиального дерева полирезистентной грамотрицательной флорой, включая *Burkholderia cenocepacia* complex в отсутствие сепсиса, не являются статистически значимыми факторами риска отягощённого течения раннего послеоперационного периода у реципиентов лёгочных трансплантатов.

3. Использование ЭКМО при выполнении трансплантации лёгких и в раннем послеоперационном периоде обеспечивает гемодинамическую стабильность и минимизацию реперфузионной травмы и проявлений ранней дисфункции легочных трансплантатов, однако повышает риск геморрагических и сосудистых осложнений и коррелирует с частотой развития ОПН.

4. Профиль экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов лёгких и в раннем периоде после трансплантации отличается от такового у здоровых лиц; данные о величине экспрессии микроРНК-101 могут иметь диагностическую значимость при наблюдении за течением посттрансплантационного периода у реципиентов лёгких. Изменение экспрессии микроРНК-27, микроРНК-101, микроРНК-142 и микроРНК-339 может быть целесообразно при муковисцидозе и инфекции трахеобронхиальных путей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных исследований, использованием современных методов исследования и методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких».

Апробация работы состоялась 29 августа 2019 года на заседании объединённой конференции научных, клинических отделений и лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТИО им.ак. В.И.Шумакова), кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Основные результаты работы доложены и обсуждены на междисциплинарной научной конференции молодых ученых НМИЦ ТИО им.ак. В.И.Шумакова (Москва, 24.05.2019); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантологической помощи», (Саратов, 6 июня 2019); научно-практической конференции «Звёзды трансплантологии на Байкале» (Иркутск, 26-27 августа 2019 г.); на V Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 11-13 сентября 2019 г).

Внедрение в практику

Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу хирургического отделения №3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; работу хирургического

торакального отделения №2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; в программу обучения кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Автор принимал участие в разработке темы, дизайна, целей, задач исследования; принимал непосредственное участие в операциях по трансплантации легких; самостоятельно выполнял этапы хирургического вмешательства, осуществлял послеоперационное лечение реципиентов легких (как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах); самостоятельно выполнил сбор материалов, и необходимую статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных и результатов.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов исследования, обсуждения, 5 выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 198 источников, из них 20 отечественных и 178 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 55 рисунками и 24 таблицами.

ГЛАВА 1. ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ЛЁГОЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Исторические аспекты развития трансплантации лёгких

Первые исторические упоминания о трансплантации лёгких в эксперименте относятся к началу XX века [3]. В 40-х гг XX века В.П. Демихов теоретически обосновал и в серии экспериментов воплотил и наглядно продемонстрировал возможность ортотопической трансплантации изолированного лёгкого теплокровным животным [4].

Первая однолёгочная трансплантация в клинике выполнена 11 июня 1963 г. J.D. Hardy, пациент скончался на 18 сутки от инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности [5].

Период с 1963 по 1978 г. характеризуется единичными сообщениями о выполненных трансплантациях лёгких. Из 38 случаев лишь 9 реципиентов прожили более 2 недель [6, 7].

В 1975 г. Б.В. Петровский, М.И. Перельман, Ю.Я. Рабинович систематизировали мировой опыт более 1600 ауто трансплантаций лёгкого, выполненных в эксперименте, и актуальный на тот момент опыт трансплантации лёгких в клинике, детально описали технику и методику трансплантации лёгких в эксперименте, тем самым создав фундамент для ее дальнейшего развития в нашей стране [8].

В 1978 г. J.M. Nelems и J.D. Cooper выполнили первую трансплантацию лёгких в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Реципиент скончался на 18 сутки. На аутопсии выявлен циркулярный некроз бронха трансплантата [9].

В 1981 г. В.А. Reits выполнил серию трансплантаций сердечно-лёгочного комплекса с длительными сроками наблюдения [10]. В том же году организовано Международное общество трансплантации сердца и лёгких (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT). В 1983 г. коллектив, возглавляемый

J.D. Cooper, сформулировал показания, разработал технику и эффективно внедрил в клиническую практику однолёгочную трансплантацию [6, 11]. 26 ноября 1986 года S.M. Yacoub выполнил первую двустороннюю трансплантацию en-bloc [7]. Описанная техника сопровождалась значительным количеством осложнений, связанных с несостоятельностью трахеального анастомоза.

С 1989 года в практику внедряется дистанционное изъятие лёгких [12]. Благодаря нововведению значительно возросло количество трансплантаций: с 89 в 1989 г. до 1400 в 1995 г. [13].

К 1990 году относятся первые публикации J.D. Cooper, M.K. Pasque, A. Bisson, P. Bonette о двусторонней последовательной трансплантации лёгких, выполненной через двумежрёберный доступ, с пересечением по IV межреберью грудины (clam-shell торакотомия) [14].

В 1991 году сформулирована и позднее воплощена на практике концепция использования лёгочных трансплантатов от доноров после остановки эффективного кровообращения [15, 16]. В 2001 г. впервые описан случай успешной однолёгочной трансплантации от донора, перенесшего остановку кровообращения, с использованием экстракорпоральной перфузии трансплантата (ex vivo), что позволило значительно расширить пул эффективных доноров, за счет считавшихся ранее субоптимальными [17, 18].

В 2005 году Международным обществом трансплантации сердца и лёгких введена в практику балльная шкала приоритетности распределения донорских легких – lung allocation score (LAS), определяющая приоритетность трансплантации среди реципиентов. Позднее аналогичная схема внедрена в практику в странах Европы [19, 20]. Введение LAS наряду с либерализацией критериев отбора доноров и реципиентов, широкое использование ex vivo перфузии привело к росту количества трансплантаций в мире и развитию программы трансплантации лёгких в странах Южной Америки, Восточной и Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока [21].

Важной предпосылкой к формированию техники трансплантации лёгких в стране является создание в 70-х гг. экспериментальной лаборатории по изучению

методов противоишемической защиты лёгких, созданной в Санкт-Петербурге на базе всесоюзного НИИ пульмонологии. С.А. Симбирцевым в 1983 г. впервые предложены перфузионные методы консервации донорских лёгких. На той же базе в 1989 г. было создано первое в СССР отделение трансплантации лёгких, где в 1991 г. впервые была выполнена трансплантация изолированного лёгкого [22, 23].

03.11.1993 Ю.Н. Левашовым, М.И. Перельманом предпринята первая попытка родственной трансплантации доли лёгкого от матери ребёнку с гистиоцитозом Х [24].

Первая в России успешная двусторонняя трансплантация лёгких выполнена в Санкт-Петербурге 01.08.2006 г. [25]. Программы трансплантации лёгких начаты и в других крупных медицинских центрах. 25.05.2011 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких [26]. В 2011 г. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнена первая трансплантация сердечно-легочного комплекса, а с сентября 2014 г. начата программа трансплантации лёгких [27].

1.2 Основные показания к трансплантации лёгких

Вне зависимости от нозологической формы поражения выделяются следующие общие показания к трансплантации легких [1, 28]:

- выраженное нарушение функции дыхания, снижающее качество жизни больного, на фоне отсутствия эффекта от максимально возможной медикаментозной, консервативной терапии;
- высокий (более 50%) риск гибели пациента от заболевания легких в течение ближайших 2 лет, если трансплантация не будет выполнена;
- выраженные функциональные ограничения - III-IV класс по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиоассоциации (NYHA);

Важными условиями принятия решения о целесообразности трансплантации лёгких являются [1, 28]:

- высокая (более 80%) вероятность выживания пациента в течение как минимум 90 дней после трансплантации легких;
- высокая (более 80%) вероятность выживания пациента в течение 5 лет после трансплантации при условии адекватной функции легочного трансплантата (то есть минимальный риск смерти от сопутствующих заболеваний или состояний).

На основании регистра Международного общества трансплантации сердца и лёгких перечислены следующие заболевания, обуславливающие показания к трансплантации (таблица 1) [1].

Таблица 1 – Основные показания к трансплантации лёгких за период с 1995 по 2017 гг., по информации Международного общества трансплантации сердца и лёгких

Диагноз	Общее количество - 58925
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	18030(30,6%)
Идиопатическая интерстициальная пневмония	15164(25,7%)
Муковисцидоз	9096 (15,4%)
Идиопатический лёгочный фиброз	3275 (5,6%)
Недостаточность альфа1-антитрипсина	2862(4,9%)
Утрата функции легочного трансплантата	2376(4,0%)
Идиопатическая легочная артериальная гипертензия	1702(2,9%)
Бронхоэктатическая болезнь	1599(2,7%)
Саркоидоз	1454(2,5%)
Вторичная легочная гипертензия	903(1,5%)
Лимфангиолейомиоматоз	555(0,9%)
Облитерирующий бронхиолит	507(0,9%)
Диффузные болезни соединительной ткани	503(0,9%)
Рак легких	37(0,1%)
Другие	861(1,5%)

1.3 Эпидемиология

Заболевания лёгких входят в тройку основных причин смерти в мире [29]. В Российской Федерации смертность от заболевания органов дыхания на 2018 год составила 40,7 на 100000 [30].

На основании регистра Международного общества трансплантации сердца и лёгких, к концу 2016 г. в мире выполнено более 60000 трансплантаций лёгких. (рисунок 1).

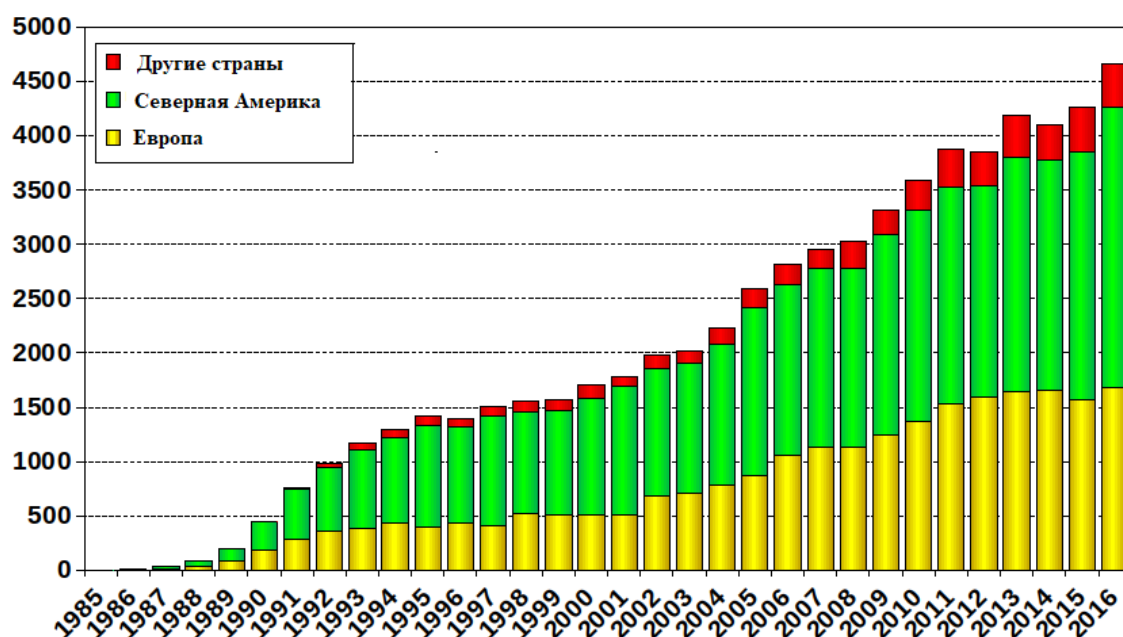


Рисунок 1 - Количество трансплантаций лёгких в мире с 1985 по 2016 гг. по данным ISHLT

В России по состоянию на декабрь 2018 года выполнено 126 трансплантаций лёгких [31]. Программа трансплантации лёгких существует в 4 клиниках:

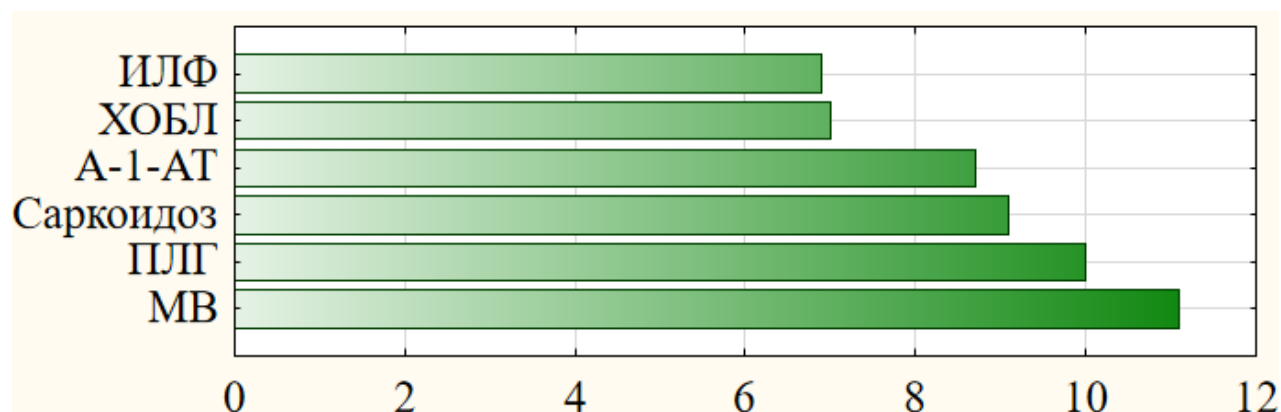
- НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва);
- НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва);
- ККБ № 1 им. проф. Очаповского (Краснодар);
- ГБОУ ВПО «СПГМУ им. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург).

Реальная потребность по трансплантации лёгких по оценкам специалистов составляет до 800 операций в год [31].

1.4. Клинические результаты трансплантации лёгких

По информации Международного общества трансплантации сердца и лёгких, медиана выживаемости реципиентов лёгких составляет 5,7 лет; у реципиентов, перенесших двустороннюю трансплантацию, - 7,1 лет против 4,5 лет при односторонней.

Реципиенты, прожившие год после ретрансплантации, имеют среднюю продолжительность жизни 6,0 лет. На показатели выживаемости влияют показания к трансплантации. Медиана выживаемости для пациентов, оперированных по поводу муковисцидоза, составляет 11,1 лет; первичной легочной гипертензии - 10,0 лет; саркоидоза - 9,1 лет, недостаточности альфа1-антитрипсина - 8,7 лет; хронической обструктивной болезни лёгких - 7,0 лет; идиопатического легочного фиброза - 6,9 лет. Цифры актуальны для реципиентов, проживших год после трансплантации (рисунок 2).



ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; А-1-АТ – недостаточность α-1-антитрипсина; ПЛГ – первичная лёгочная гипертензия; МВ – муковисцидоз.

Рисунок 2 – Средняя продолжительность жизни реципиентов донорских лёгких в зависимости от исходного заболевания

Летальность в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких, согласно последним данным литературы, составляет от 3,6 % до 12,5 % [32, 33]. А. Banga et al на основании мета-анализа, включающего 13297 реципиентов лёгочных трансплантатов из базы данных UNOS, установили снижение послеоперационной летальности с 15% в 1990 году до 3,5 % в 2015 году

и продемонстрировали статистическую достоверную разницу частоты развития отдельных осложнений при развитии неблагоприятного исхода [32].

Самыми частыми причинами летального исхода в течение 30 дней после операции являются: первичная дисфункция легочного трансплантата (ПДЛТ) и инфекционные осложнения, за исключением ЦМВ [34-35].

1.5 Факторы риска развития осложнений раннего послеоперационного периода, ассоциированные с донором

Существующие критерии “идеального” донора лёгких (таблица 2) сформулированы с целью минимизации рисков осложнений в посттрансплантационном периоде [36].

Таблица 2 - Критерии “идеального” донора легких

Возраст	20-45лет
Индекс оксигенации	>350
История табакокурения	Нет
Рентгенография органов грудной клетки	Без очаговых и инфильтративных изменений
Продолжительность ИВЛ	<5 суток
Результаты бронхоскопии	Без патологического отделяемого
Микробиологическое исследование	Отсутствие грамотрицательной микрофлоры
Длительность ишемии	<4 часов

Matthew J.Mulligan на основании анализа 10995 случаев трансплантации лёгких базы данных Объединенной сети по обмену органами (United Network for Organ Sharing – UNOS) предложил расширить критерии до разумного уровня:

- совместимость по АВО;
- возраст менее 55 лет;
- отсутствие изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки;
- история курения 20 пачка/лет или менее;
- артериальное напряжение кислорода 300 мм рт.ст. или более при фракции кислорода 100% с ПДКВ 5 см водного столба;
- отсутствие значительной травмы грудной клетки и операций на органах грудной клетки в анамнезе;
- отсутствие признаков аспирации и гнойных выделений при бронхоскопии;
- отсутствие вирулентной микрофлоры при микробиологическом исследовании БАЛ при длительной интубации [37].

Однако существующий дефицит донорских органов заставляет пересматривать критерии оптимальности доноров. Ряд авторов убедительно свидетельствуют о возможности расширения критериев потенциальных доноров [37].

Факторы риска, обусловленные донором, условно можно разделить на: исходные факторы риска (индивидуальные характеристики); приобретённые факторы риска.

1.5.1 Исходные факторы риска

Установлены факторы риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ассоциированные с характеристиками и параметрами донора:

- женский пол;
- этническое отличие от реципиента (негроидная раса);
- возраст донора менее 21 и более 45 лет;
- вес тела, отличный от нормального по индексу массы тела (ИМТ);
- резистентная легочная гипертензия.

История табакокурения донора более 20 пачка/лет как фактор риска первичной дисфункции легочного трансплантат (ПДЛТ) обсуждается и, по мнению некоторых авторов, повышает риск развития ПДЛТ с 14% до 21% [38, 39]. N. Shegimura et al. при исследовании 532 доноров, 293 (55%) из которых имели историю табакокурения, установили, что при трансплантации от донора с историей табакокурения более 20 пачка/лет выше частота развития ПДЛТ 3 степени и ранняя послеоперационная летальность [40]. Однако M. Schiavon et al. при изучении группы из 225 реципиентов, 68 из которых получили лёгкие от курящего донора, чёткой закономерности в развитии ПДЛТ и осложнений раннего послеоперационного периода достоверно выявить не удалось [41].

Установлено 4-8-кратное увеличение риска развития ПДЛТ при трансплантации от донора с достоверно известным злоупотреблением алкоголем [42, 43].

D.Jr. Hayes et al. на основании ретроспективного исследования 23905 реципиентов базы данных UNOS установили отсутствие негативного влияния возраста доноров более 60 лет на выживаемость у пожилых реципиентов [44].

N. Shegimura et al. при анализе 593 трансплантаций легких, 87 из которых выполнены от донора старше 55 лет, получили отсутствие достоверного различия частоты развития ранних послеоперационных осложнений в обеих группах [45].

H.H. Schultz et al. на основании ретроспективного анализа 588 трансплантаций лёгких установили, что сочетание возраста донора старше 55 лет с историей табакокурения, негативно сказывается как на непосредственных, так и на отдалённых результатах [46].

1.5.2 Приобретённые факторы риска

В качестве приобретённых факторов риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ассоциированных с донором, рассматриваются:

- продлённая искусственная вентиляция лёгких;
- аспирация;
- черепно-мозговая травма;

- эпизоды нестабильной гемодинамики после смерти мозга;
- бронхоспазм;
- пневмония;
- множественные трансфузии.

C.F. Borders et al проанализировали 16255 доноров лёгких из базы данных UNOS (8835 из которых потребовали трансфузии минимум 1 дозы эритроцитарной массы, а 1016 - более 10 доз эритроцитарной массы). Была установлена зависимость высокого уровня смертности реципиентов в раннем послеоперационном периоде от факта массивной гемотрансфузии (> 10 доз) у донора, что, по мнению автора, является следствием развития у донора повреждения лёгких, ассоциированного с гемотрансфузией, с исходом в ПДЛТ у реципиента, однако чётко механизм не установлен [47].

Установлена зависимость развития ПДЛТ от смерти мозга донора в результате травматического повреждения, приводящего в 13-25 % случаев к развитию нейрогенного отёка легких (механизм до конца не ясен) [48-50]. Однако K. Pilarczyk et al. настаивают на отсутствии влияния травматического повреждения головного мозга донора на исход трансплантации [51].

Установлена большая частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде при трансплантации от доноров, перенесших длительные эпизоды гипотензии и гемодинамической нестабильности, а также от доноров с остановкой кровообращения [33, 52, 53].

1.6 Факторы риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ассоциированные с реципиентом

Показания и противопоказания к трансплантации легких сформулированы и опубликованы Международным обществом трансплантации сердца и лёгких в 1998 и 2006 гг., дополнены в 2014 г. Противопоказания, отмеченные как “относительные”, индивидуально рассматриваются трансплантационными центрами в зависимости от собственного опыта и допустимо трактуются как факторы риска трансплантации лёгких [54].

Возраст реципиента более 65 лет – фактор риска ранних послеоперационных осложнений в связи с низкими функциональными резервами, наличием коморбидных состояний, и высокой вероятностью декомпенсации сопутствующих заболеваний. Однако тщательный отбор реципиентов позволяет добиться показателей 30-дневной послеоперационной выживаемости, аналогичных таковым у реципиентов моложе 65 лет [55-57]. Таким образом, вопрос отбора кандидатов на трансплантацию лёгких среди пациентов старшей возрастной группы остаётся предметом дальнейших исследований.

Установлена взаимосвязь риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде и ранней 30-дневной послеоперационной смертности с женским полом реципиента и избыточной массой тела (ИМТ 27-30) [38]. Абсолютный риск развития ПДЛТ при избыточной массе тела (ИМТ 25-30) составляет 6%, а при ожирении (ИМТ>30) абсолютный риск развития ПДЛТ составляет 11% [58]. E.S. Clausen, et al в ретроспективном исследовании 512 реципиентов, страдавших избыточной массой тела и ожирением, установили положительное влияние снижения веса до трансплантации на краткосрочные и долгосрочные клинические результаты. Выживание улучшилось пропорционально проценту потерянного веса. Механизмы, с помощью которых снижение избыточной массы тела улучшает клинические результаты, требуют дальнейшего изучения [59].

Влияние низкого индекса массы тела на характер течения послеоперационного периода и непосредственные результаты остаётся предметом дискуссий. Результаты отдельных исследований демонстрируют высокую частоту развития осложнений и летальности в послеоперационном периоде у пациентов с недостатком веса [60, 61], что является противопоказанием к трансплантации лёгких в отдельных центрах. В положениях консенсуса международного общества по отбору потенциальных реципиентов этот вопрос освещён расплывчато и ограничивается абсолютными противопоказаниями при низких функциональных резервах и недостаточном «реабилитационном потенциале» (что может соответствовать состоянию недостатка и дефицита массы тела) и относительными

противопоказаниями в случае прогрессирующего или тяжелого истощения. Однако чёткие указания по этому поводу не сформулированы [54].

S.Upala et al. на основании мета-анализа 13 исследований продемонстрировали влияние недостаточного индекса массы тела на развитие осложнений и летальность в послеоперационном периоде [62].

Хроническое инфицирование бронхиального дерева *B.Сerasia Complex* (ВСС) у пациентов с муковисцидозом в большинстве трансплантологических центров на настоящий момент перестало рассматриваться как абсолютное противопоказание к трансплантации лёгких. Однако все исследователи сходятся во мнении, что персистенция ВСС является фактором риска высокого уровня летальности и частоты развития тяжелых инфекционных осложнений после трансплантации лёгких [54].

Предшествующие трансплантации хирургические вмешательства на органах грудной клетки приводят к техническим сложностям при эксплантации нативных лёгких, к увеличению продолжительности оперативного вмешательства, у необходимости применения систем механической поддержки кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации, увеличению длительности ишемии трансплантата, объёма кровопотери и гемотрансфузии [63].

N. Shegimura et al. при оценке результатов 554 трансплантаций лёгких, из которых 238 реципиентов имели в анамнезе хирургические вмешательства на органах грудной клетки, установили значительно большую частоту развития ранних послеоперационных осложнений в группе оперированных реципиентов, особенно в подгруппе перенесших плевродез до трансплантации [64].

Напротив, M. Omara et al. при исследовании 453 трансплантаций лёгких, из которых 206 реципиентов (45%) имели в анамнезе предшествующие кардиоторакальные вмешательства, установили отсутствие значимых различий в частоте возникновения осложнений в раннем послеоперационном периоде и отсутствие различий в 30-дневной послеоперационной летальности [65]. I. Inci et al. на основании опыта 52 трансплантаций легких после ранее перенесенных хирургических редукций объёма при конечной стадии эмфиземы установили

отсутствие негативного влияния редукции на краткосрочные и отдалённые результаты [66].

При генетическом исследовании установлена большая частота развития ПДЛТ 3 степени у реципиентов с укороченными теломерами (концевые участки хромосом), в сравнении с нормальными (28% против 7%). Укорочение теломер может быть обусловлено мутациями в разных генах (TERT, TERC, PARN, RTEL1, NAF1) и с высокой частотой сочетаться с нарушением гемопоэза, инфекционными осложнениями, почечной дисфункцией [67, 68].

Генетические исследования семейных форм идиопатического лёгочного фиброза выявили в 15-20% гетерозиготные мутации в генах TERT (обратная транскриптаза теломеразы) и TR (компонент РНК теломеразы), влияющие на нормальное функционирование теломераз и клинически проявляющиеся в изменениях кожных и слизистых покровов (нарушение кожной пигментации, дистрофия ногтевых пластин, лейкоплакия), развитии цирроза печени, нарушении эритропоэза и развитии миелодиспластического синдрома, особенно в условиях иммуносупрессии [69].

J.M. Diamond et al. оценили вероятность развития ПДЛТ в зависимости от показаний к трансплантации лёгких [70, 71]:

- альфа-1-антитрипсиновая недостаточность - 9%;
- ХОБЛ - 11,8%;
- идиопатический легочный фиброз - 18 %;
- резидуальная легочная гипертензия 29,3%;
- первичная легочная гипертензия - 30,3%;
- муковисцидоз - 10-33 %;
- саркоидоз - 50%;

У основных нозологий – показаний к трансплантации лёгких отмечены специфические факторы риска осложнений раннего послеоперационного периода: высоковирулентная, полирезистентная флора дыхательных путей, диспепсические расстройства, сахарный диабет у пациентов с муковисцидозом; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с высоким риском аспирации у

пациентов с идиопатическим лёгочным фиброзом, ХОБЛ и системной склеродермией; правожелудочковая сердечная недостаточность у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией [72].

1.7 Факторы риска развития послеоперационных осложнений, обусловленные периоперационными событиями

Рядом авторов установлена зависимость уровня летальности в раннем послеоперационном периоде от объёма перенесенной операции. Однако статистически значимой разницы в частоте развития ПДЛТ после одно- и двулёгочной трансплантации не установлено [38].

Реципиенты, перенесшие трансфузию значительных объёмов эритроцитарной массы, имеют высокие риски развития ПДЛТ 3 ст. Установлено 2-кратное повышение риска развития ПДЛТ при трансфузии более 1 литра эритроцитарной массы [38, 73].

Использование ЭКМО в периоперационном периоде ассоциировано с развитием геморрагических, сосудистых и септических осложнений, а также явлений почечной недостаточности, требующих заместительной почечной терапии [74, 75].

Противоречиво мнение о роли искусственного кровообращения (ИК) в развитии первичной дисфункции лёгочного трансплантата. В группе реципиентов после однологочной трансплантации от 1 донора частота развития ПДЛТ была выше у реципиентов, потребовавших ИК. Также в группе пациентов, потребовавших ИК, уровень лёгочной гипертензии был выше. ИК ассоциировано с длительной ИВЛ, выраженными инфилтративными изменениями при рентгенографии [76].

Увеличение интраоперационного общего объёма инфузии повышает риск развития ПДЛТ 3 ст. Каждый “дополнительный” литр инфузии увеличивает вероятность развития ПДЛТ 3 ст. на 22% [73].

1.8 Осложнения раннего послеоперационного периода

В послеоперационном периоде около 75% реципиентов сталкиваются как минимум с одним осложнением [77]. Наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода по данным литературы являются первичная дисфункция трансплантата и инфекционные осложнения [1, 78]. Список наиболее частых осложнений раннего послеоперационного периода представлен ниже.

Хирургические осложнения:

- Осложнения со стороны дыхательных путей;
- Сосудистые осложнения;
- Плевральные осложнения;
- Осложнения, ассоциированные с повреждением периферических нервов;
- Осложнения, ассоциированные с несоответствием размеров трансплантата и плевральной полости реципиента;
- Осложнения со стороны нативного лёгкого при однолёгочной трансплантации;

Иммунологически-опосредованные осложнения:

- Первичная дисфункция лёгочного трансплантата;
- Отторжение трансплантата.

Терапевтические осложнения:

- Бактериальная инфекция;
- Грибковая инфекция;
- Сердечно-сосудистые осложнения;
- Абдоминальные и гастроинтестинальные осложнения;
- Почечные осложнения;
- Прочие осложнения.

1.8.1 Хирургические осложнения

Осложнения со стороны воздухоносных путей.

Частота осложнений со стороны бронхиальных анастомозов, требующих хирургического вмешательства, по данным последних публикаций составляет около 2-18% со смертностью 2-4% [79, 80]. Основные причины - ишемические нарушения, вызванные пересечением бронхиальных артерий, персистирующая инфекция, эпизоды острого отторжения. Наиболее часто данные осложнения развиваются у реципиентов, контаминированных высоковирулентной флорой. К дополнительным факторам риска относится техника консервации трансплантата, сроки ишемии, эпизоды гемодинамической нестабильности в периоперационном периоде у донора, тяжелый реперфузионный отёк, длительность ИВЛ более 7 суток, ранние эпизоды отторжения [81, 82].

Наиболее частым осложнением со стороны дыхательных путей в раннем послеоперационном периоде с частотой 1-10% являются несостоятельность бронхиального анастомоза [79].

Несостоятельность бронхиального анастомоза в результате ишемии вследствие перевязки бронхиальных артерий возникает в сроки 2-4 недели после трансплантации [83, 84]. Диагностика начальных проявлений и дальнейшая тактика лечения определяется локальными протоколами [85, 86].

Тактика при несостоятельности бронхиального анастомоза зависит от размеров дефекта. При дефекте размером менее 25% окружности анастомоза, в отсутствие клинических проявлений придерживаются выжидательной тактики. При дефекте размером более 25% или при появлении симптоматики предпринимаются интервенционные бронхоскопические вмешательства (имплантация саморасправляющегося покрытого металлического стента) или выполняется реторакотомия [86, 87]. Обширные дефекты анастомоза, обуславливающие показания к повторным оперативным вмешательствам, являются фактором неблагоприятного прогноза в связи с высокой частотой развития септических осложнений [79]. Частичная несостоятельность

бронхиального анастомоза может приводить к формированию бронхо-плевральных, бронхо-сосудистых и бронхо-кардиальных свищей с развитием внезапного массивного кровохаркания, воздушной эмболии и т.д. [88-91].

В литературе описываются отдельные случаи эффективной консервативной терапии несостоятельности бронхиального анастомоза локальной эндобронхиальной инстилляцией фибринового клея [92].

Сосудистые осложнения.

Частота сосудистых осложнений составляет в среднем 1-3%. Выделяют основные группы сосудистых осложнений: несостоятельность сосудистого анастомоза, стеноз в области анастомоза, сосудистый тромбоз [93].

Несостоятельность сосудистых анастомозов чаще выявляется и корректируется интраоперационно. В послеоперационном периоде она диагностируется клинически и по данным УЗИ [94, 95]. Стенозы в области сосудистых анастомозов возникают примерно в 5% случаев и в подавляющем большинстве случаев являются результатом дефектов техники сосудистого шва [96, 97].

Тромбоз лёгочных вен - осложнение, возникающее в ранние сроки, до 48 часов после трансплантации лёгких и характеризуется нарастающей гипоксемией, отёком трансплантата. Наибольшая выраженность изменений отмечается в нижних долях. Клиническая картина во многом схожа с ПДЛТ [96, 98].

Тромбоз лёгочной артерии возникает в результате несовпадения калибра сосудов донора и реципиента, встречается реже и характеризуется персистирующей гипоксией и лёгочной гипертензией. Может выражаться в гипоперфузии контралатерального лёгкого при однолёгочной трансплантации [98, 99].

Сосудистые осложнения, требующие повторных хирургических вмешательств или ретрансплантации, сопровождаются высоким уровнем смертности [100].

Плевральные осложнения.

Гемоторакс – следствие продолжающегося или возникшего в послеоперационном периоде внутригрудного кровотечения, наиболее частое хирургическое осложнение после трансплантации лёгких, встречается с частотой 9-18%. Чаще всего развивается в результате диафрезного или капиллярного кровотечения после пневмолиза у пациентов, имевших в анамнезе инвазивные манипуляции или оперативные вмешательства на органах грудной клетки, на фоне медикаментозной гипокоагуляции, ассоциированной с проведением бивентрикулярного обхода сердца, дополненного экстракорпоральной мембранной оксигенацией [65, 101-103]. Развитие гемоторакса в подавляющем большинстве случаев является показанием к повторным оперативным вмешательствам, что, в свою очередь, увеличивает летальность в раннем послеоперационном периоде.

А. Hong et al в серии из 132 трансплантаций наблюдали развитие гемоторакса в 17 случаях (13%), из которых в 65% случаев потребовалось проведение реторакотомии в связи с развитием нестабильной гемодинамики [104].

Пневмоторакс в послеоперационном периоде может развиваться в результате дефектов паренхимы трансплантата, отсутствия герметичности по линии механического шва после редукции объёма, в результате несостоятельности бронхиального анастомоза. При резистентном пневмотораксе необходимо проведение дифференциальной диагностики с целью уточнения его причин. Длительно персистирующий пневмоторакс, резистентный к консервативным методам лечения, является показанием к хирургическому лечению и связан с высокой послеоперационной летальности [105].

Хилоторакс возникает в результате повреждения внутригрудного протока, особенно ниже уровня карины. Наиболее часто встречается у пациентов, перенесших трансплантацию лёгких по поводу лимфангиолейомиоматоза. При проведении консервативной терапии показано соблюдение “сухоядения”, адекватное дренирование плевральных полостей. Уменьшение объёмов хилезного

плеврального экссудата может быть достигнуто назначением mTOR-ингибиторов [106]. Хилоторакс, резистентный к консервативной терапии, является показанием к хирургическому лечению: выполнению плевро-перитонеального шунтирования, перевязке внутригрудного протока, выполнению плевродеза.

Описываются единичные случаи эффективного лечения резистентного к типичным методам лечения хилоторакса введением фибринового клея в плевральную полость [107].

Осложнения, ассоциированные с ятрогенным повреждением периферических нервов.

Интраоперационное использование ледяной крошки на этапе реплантации лёгких может вызывать транзиторное или перманентное повреждение основных нервных стволов: вагус, диафрагмальный и возвратный нервы. При распространённом спаечном процессе, в ходе пневмолиза возможно механическое повреждение, пересечение крупных нервных стволов. Повреждение диафрагмального нерва приводит к параличу диафрагмы с соответствующей стороны, возникает с частотой 3-30% и проявляется нарушением механики дыхания и кашля. А. Gutierrez et al в серии из 319 трансплантаций лёгких наблюдали парез диафрагмы в 6,9% случаев. В исследованных группах реципиентов выявлены достоверные различия продолжительности ИВЛ, сроков пребывания в отделении реанимации и продолжительности госпитализации после операции, без статистически значимого влияния на летальность в раннем послеоперационном периоде [108].

Повреждение возвратного нерва чаще всего происходит слева, вызывает паралич голосовых связок с нарушением фонации, развитием одышки и высоким риском аспирации. Тем не менее, данное состояние может самостоятельно компенсироваться в течение нескольких недель. Повреждение вагуса приводит к нарушению моторики органов желудочно-кишечного тракта. [100, 108, 109].

Осложнения, ассоциированные с несоответствием размеров трансплантата и плевральной полости реципиента.

Характер влияния данного несоответствия на вероятность развития осложнений зависит от основного заболевания и того, как оно изменяет объём плевральных полостей и механику дыхания [110, 111]. Использование трансплантата большего размера приводит к его компрессии, развитию ателектазов и участков гиповентиляции. Использование трансплантата меньшего размера ассоциировано с высоким риском развития геморрагических осложнений, большей частотой и объёмом гемотрансфузий, высоким риском развития ПДЛТ и ранней дисфункции лёгочного трансплантата в результате гиперинфляции трансплантата меньшего размера при проведении ИВЛ на основании антропометрических параметров реципиента [112, 113]. Однако, существуют противоречивые мнения о влиянии антропометрического несоответствия на выживаемость или раннюю функцию трансплантата [114].

Для коррекции крупных размеров трансплантата выполняются лобэктомии, атипичные резекции [115, 116], в некоторых случаях применяется техника отсроченного закрытия торакотомной раны [117].

Осложнения со стороны нативного лёгкого при однолёгочной трансплантации.

Пациенты, перенесшие однолёгочную трансплантацию по поводу эмфиземы, подвергаются высокому риску сдавления трансплантата и дислокации средостения в результате гиперинфляции нативного лёгкого. В этом случае показана редукция объёма нативного лёгкого вплоть до лобэктомии [118]. У реципиентов, перенесших однолёгочную трансплантацию по поводу идиопатического лёгочного фиброза, возможно развитие тотального ателектаза нативного лёгкого с развитием постоянного резистентного кашля, требующего в некоторых случаях выполнения пульмонэктомии [119].

1.8.2 Иммуноопосредованные осложнения

Первичная дисфункция лёгочного трансплантата.

Первичная дисфункция лёгочного трансплантата (ПДЛТ) — это форма острого повреждения лёгочного трансплантата, возникающая в сроки до 72 часов после реперфузии. Она характеризуется гипоксемией, диффузным интерстициальным и альвеолярным отёком трансплантата. Ранее в литературе встречалось множество синонимичных определений: ишемически-реперфузионные повреждения, реплантационная реакция, реплантационный отёк, некардиогенный отёк лёгких, ранняя дисфункция трансплантата, посттрансплантационный острый респираторный синдром [120-123].

В 2005 году Международным обществом трансплантации сердца и лёгких проанализированы актуальные исследования, выявлены общие подходы, тенденции, противоречия, сформулированы основные положения, критерии и рекомендации по лечению пациентов с ПДЛТ, актуализированы направления для дальнейших исследований [124]. В 2016 г. внесены уточнения и дополнения. Установлена точка отсчёта времени для контроля за развитием ПДЛТ, а именно — момент снятия последнего зажима с лёгочной артерии. Сохранены прежними временные интервалы оценки индекса оксигенации и рентгенологической картины. Обозначена как 0 стадия ПДЛТ состояние с любым отношением PO_2/FiO_2 в отсутствие характерных рентгенологических изменений [125].

Диагноз ПДЛТ ставится при исключении сверхострого отторжения, тромбоза легочных вен, кардиогенного отёка лёгких, пневмонии и других острых состояний. ПДЛТ по разным источникам развивается в 7-30% случаев, частота развития ПДЛТ 3 ст. составляет около 30% [126-128] и является причиной 50% смертности в течение 30 дней после операции [128], а также является важным этиологическим фактором в развитии облитерирующего бронхиолита [129].

J.D.Christie et al. при исследовании базы данных Объединенной сети обмена органами (UNOS) и регистра Международного общества трансплантации сердца и лёгких (ISHLT) за период с 1994 по 2000 г. установлено: летальность в течение

года после трансплантации лёгких среди пациентов, перенесших ПДЛТ в течение 48 часов после операции, в 3 раза выше, чем у пациентов без первичной дисфункции, за обозначенный период [130].

Показана разница в продолжительности жизни среди реципиентов, перенесших атаку ПДЛТ 3 ст., в сравнении с реципиентами, перенесшими ПДЛТ 1-2 ст. Средняя продолжительность жизни реципиентов, перенесших ПДЛТ 3 ст., - 4,6 года; 2 ст. - 6,6 года; 1 ст. - 7,5 лет [131].

Установлена связь между ПДЛТ и сокращением продолжительности жизни реципиентов: 1-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 72,8%, 43,9% и 18,7% в группе с ПДЛТ по сравнению с 87,1%, 59,8% и 35,7% в группе без ПДЛТ, соответственно [126]. Также было показано, что ПДЛТ оказывает существенное влияние на функциональное состояние реципиента, что в конечном итоге влияет на качество жизни. Реципиенты, перенесшие ПДЛТ 3 ст., через год после трансплантации имели гораздо более низкий функциональные классы по результатам теста оценки 6-минутной ходьбы, чем те, у кого ПДЛТ не было [132]. Степень тяжести ПДЛТ определяется на основании индекса оксигенации (определяется как отношение парциального давления кислорода в артериальной крови (P_aO_2) к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси аппарата ИВЛ (F_iO_2)) при наличии рентгенологических признаков отёка лёгочных трансплантатов (таблица 3).

Таблица 3 - Степень первичной дисфункции лёгочного трансплантата на основании рекомендаций Международного общества трансплантации сердца и лёгких

Степень ПДЛТ	Индекс оксигенации*	Рентгенография грудной клетки (признаки интерстициального отёка)
0	> 300	Без инфильтративных изменений
1	> 300	Диффузная инфильтрация аллотрансплантата / отек легких
2	200-300	Диффузная инфильтрация аллотрансплантата / отек легких
3	<200	Диффузная инфильтрация аллотрансплантата / отек легких

Оценка проводится в определенные моменты времени после реперфузии: в течение первых 6 часов (T0), после 24 часов (T24), 48 часов (T48) и 72 часов (T72). В идеале отношение P / F измеряется при FiO₂ 1,0 и положительном конечном давлении выдоха (ПДКВ) 5 см водного столба. Характер рентгенологических изменений неспецифичен и характеризуется в первую очередь симптомом “матового стекла”.

При однолёгочной трансплантации и в случае превентивного использования ЭКМО первичная дисфункция лёгочного трансплантата не оценивается. При инсуффляции кислорода через назальные канюли в отсутствие рентгенологических проявлений стадия трактуется как 0. При наличии рентгенологических изменений стадия расценивается как 1. Необходимость ЭКМО в послеоперационном периоде трактуются как 3 степень. ИВЛ с фракцией более 0,5 с применением закиси азота более 48 часов трактуется как 3 степень [125].

Реакция отторжения.

Сверхострое отторжение развивается в течение нескольких минут или часов после реперфузии аллотрансплантата, обусловлено наличием предсуществующих донор-специфических антител (HLA, АВ0) [133].

Острое отторжение - гетерогенный процесс, включающий элементы клеточного и гуморального иммунитета.

Острое антитело-опосредованное отторжение является следствием наличия донор-специфических антител в низком титре до трансплантации или донор-специфических антител, образовавшихся после трансплантации; развивается в течение нескольких недель или месяцев после трансплантации [134].

Острое клеточное отторжение обусловлено клеточным иммунитетом, возникает в сроки от 1 недели до года, описывается примерно у 30% реципиентов. При отсутствии своевременной диагностики и/или при неадекватной терапии переходит в хроническую дисфункцию трансплантата [112]. Клеточно-опосредованный иммунный ответ возникает преимущественно на 2 неделе после операции. Повторяющиеся эпизоды острого клеточно-опосредованного отторжения в последующем приводят к развитию хронического отторжения по типу облитерирующего бронхолита, имеющего неспецифические рентгенологические проявления [109].

1.8.3. Инфекционные осложнения

Бактериальная инфекция – наиболее частое осложнение при трансплантации лёгких и составляет 35-66% инфекционных осложнений. От 50 до 85 % реципиентов переносили минимум 1 эпизод бактериальной инфекции, большинство из которых возникает в течение 2 недель после операции, с преимущественной локализацией (в 80% случаев) в лёгких, плевральной полости или средостении [135, 136]. Наиболее частыми формами бактериальных инфекционных осложнений является пневмония – ассоциирована преимущественно с внутрибольничной инфекцией [136-138].

Инфекционные агенты, наиболее часто вызывающие осложнения в послеоперационном периоде, относятся к грамотрицательной флоре, в особенности: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*. Среди грамположительных наиболее часто встречается: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. Инфекционные осложнения

повышают риски ранней послеоперационной летальности и риски развития бронхообструктивного синдрома [139].

Предрасполагающие факторы развития инфекционных осложнений: аспирация, развитие ателектазов, утрата эффективного мукоцилиарного клиренса в результате денервации лёгкого, нарушение фагоцитоза, контакт трансплантата с окружающей средой, отсутствие кашлевого рефлекса, пересечение лимфатических путей [109]. В 23% случаев инфекционные осложнения обусловлены предсуществующей микрофлорой [140], что, по мнению ряда авторов, не отражается на результатах и выживаемости после трансплантации [141].

Существует мнение, что в подавляющем большинстве случаев бактериальная флора переносится в организм реципиента вместе с донорским органом, причём риски инфицирования находятся в прямой зависимости от продолжительности ИВЛ донора [135].

Однако в случае пациентов с муковисцидозом ведущую роль в развитии инфекционных осложнений в послеоперационном периоде играет хроническое инфицирование высоковирулентной полирезистентной грамотрицательной микрофлорой с колонизацией трахеобронхиального дерева и придаточных пазух, что наблюдается от 56 до 90% случаев [142-144].

Установлены предикторные факторы высокого риска развития бактериальной инфекции: низкие концентрации аденозинтрифосфата и гипогаммаглобулинемия ассоциированы с большей частотой инфекционных осложнений и низкой выживаемостью [145,146].

Бактериemia возникает примерно в 9,4% случаев. Уровень 28-дневной смертности, ассоциированный с бактериемией, составляет около 25% [138].

Частота развития грибковой инфекции в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких, по мнению ряда авторов составляет от 15 до 35 % [147, 148]. В основном преобладают грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*. Наиболее агрессивный вид грибковой инфекции – грибы рода *Aspergillus*, проявляет себя в форме псевдомембранозного или некротического

Aspergillus-ассоциированный трахеобронхита, инвазивного легочного аспергиллеза, диссеминированного инвазивного аспергиллёза [148-150].

Летальность при развитии генерализованной грибковой инфекции, особенно в случае инвазивных форм достигает 100% [149,151].

1.8.4 Сердечно-сосудистые осложнения

Наиболее частыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких являются: нарушения сердечного ритма и артериальная гипертензия [152, 153]. Нарушения сердечного ритма - частое явление в послеоперационном периоде [154]. Мерцательная аритмия (МА) - общее осложнение торакальных некардиальных операций с частотой развития, по данным разных источников, 17-45% - ассоциирована с высокой послеоперационной летальностью и длительностью пребывания в стационаре [109, 155]. Факторы риска: пожилой возраст реципиента, наличие лёгочной гипертензии с расширением правых отделов сердца, двусторонняя трансплантация лёгких, медиастинит, несостоятельность бронхиального анастомоза. Возраст и использование механической поддержки кровообращения являются основными предикторами развития мерцательной аритмии в раннем послеоперационном периоде [156].

1.8.5 Абдоминальные и гастроинтестинальные осложнения

Частота ранних гастроинтестинальных осложнений, по данным литературы, составляет 7-48,6%. К наиболее частым относится: парез кишечника, гастростаз, острый холецистит, перфорация кишки [157]. Частота экстренных оперативных вмешательств на органах брюшной полости после трансплантации лёгких в некоторых сообщениях превышает 8-10%.

Парез кишечника после трансплантации лёгких развивается в 30-50% случаев. Он возникает вследствие: продолжительности операции, продлённой эпидуральной анестезии, водно-электролитных нарушений, повреждения

блуждающего нерва. Парез обычно регрессирует в течении нескольких дней. У пожилых пациентов, оперированных по поводу ХОБЛ, развитие гастропареза обусловлено ишемией на фоне сосудистой недостаточности, что также может вызывать клиническую картину терминального илеита, требующую дифференциальной диагностики с реактивацией ЦМВ-инфекции и симптомами кишечной непроходимости у больных муковисцидозом [158,159].

Гастроэзофагеальный рефлюкс в посттрансплантационном периоде может приводить к аспирации желудочного содержимого и повреждению трансплантата [109]. F. Grass et al. в группе из 227 реципиентов наблюдал гастроинтестинальные осложнения в 40,5% случаев. Гастроэзофагеальный рефлюкс наблюдался среди гастроинтестинальных осложнений в 22,9% случаев. Воспалительные и инфекционные заболевания толстой кишки наблюдались в 20,5%, гастропарез - в 10,7 % [157]. H.F. Costa et al., анализируя группу из 274 пациентов, приводят данные о 33 случаях (12%) ранних (до 30 дней) абдоминальных осложнений с 67% смертностью. В 15 наблюдениях потребовалось оперативное пособие, сопровождавшееся 80% летальностью. В группе из 18 больных, получавших консервативное лечение, смертность составила 55% [160].

Более 20% оперированных по поводу недостаточности альфа1-антитрипсина потребовали проведения оперативного вмешательства на органах брюшной полости в послеоперационном периоде в сроки в среднем до 8 дней после трансплантации лёгких [161].

Единичные наблюдения описывают редкие гастроинтестинальные осложнения. H. Kawawake et al. описали несколько наблюдений синдрома верхней брыжеечной артерии в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких, возникающего в результате значительной потери веса до и после операции [162].

1.8.6 Почечные осложнения

По данным E. Wehbe и F. Jacques, около 65% реципиентов сталкиваются с нарушением почечной функции в течение 1 недели после трансплантации лёгких [163, 164]. Факторы риска развития почечной недостаточности включают: неблагоприятный преморбидный фон, периоперационный острый тубулярный некроз, эмболия почечных сосудов, пролонгированная искусственная вентиляция лёгких, сахарный диабет, артериальная гипертензия, нефротоксические препараты (ингибиторы кальциневрина, рентген-контрастные препараты), массивная гемотрансфузия, использование вспомогательного кровообращения. Перечисленное значительно повышает частоту осложнения в раннем послеоперационном периоде и раннюю послеоперационную летальность, увеличивает сроки пребывания реципиента в стационаре, а также в 6-8% случаев обуславливают потребность в длительном проведении заместительной почечной терапии [163-165].

M.K. Balsi в 30 наблюдениях описывает 16 случаев (53,4%) острой почечной недостаточности, потребовавшей длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, продлившего сроки стационарного лечения [166].

1.8.7. Прочие осложнения

При отсутствии данных за наличие у реципиента нарушений углеводного обмена вплоть до сахарного диабета, развитие последнего может быть следствием нежелательных побочных реакций глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина [167].

F.J. Matten et al. и другие группы исследователей описывают высокую частоту (до 92%) развития таких неврологических осложнений, как: тремор, головные боли, приступы амнезии, делирий, временная потеря зрения, энцефалопатия вплоть до развития комы, ОНМК, периферическая нейропатия [168, 169].

Рецидив основного заболевания в ранние сроки после трансплантации лёгких наиболее характерен для саркоидоза и возникает в сроки от 2 недель до 2 лет после операции [170].

1.9 Перспективные биомаркеры для неинвазивной диагностики осложнений у реципиентов легких: микроРНК.

В настоящее время значительное количество исследований направлено на поиск малоинвазивных лабораторных технологий для ранней доклинической диагностики осложнений у реципиентов солидных органов. Имеются данные об изменении концентрации ряда специфических молекул – биомаркеров в крови, что является объективным отражением системности процессов, происходящих в организме реципиентов [171, 172].

Актуальность развития и совершенствования неинвазивных методов диагностики у реципиентов донорских легких обусловлена как необходимостью контроля адекватного баланса между риском отторжения легочного трансплантата и побочными действиями иммуносупрессии, так и потребностью уменьшения частоты и количества инвазивных вмешательств, в первую очередь, трансбронхиальной биопсии. Предполагают, что внедрение неинвазивных методов диагностики осложнений у реципиентов трансплантированных легких позволит увеличить продолжительность жизни пациентов за счет минимизации ранних и поздних посттрансплантационных осложнений.

Последние достижения в области секвенирования, биоинформатики и геномики определяют важность понимания механизмов, вовлеченных в экспрессию и регуляцию генов. Одним из ключевых компонентов регуляции клеточного функционирования являются сигнальные молекулы - небольшие рибонуклеиновые кислоты (микроРНК).

1.9.1 МикроРНК как биомаркеры развития осложнений у реципиентов солидных органов

МикроРНК представляют собой семейство небольших некодирующих одноцепочечных РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида (18—25), которые действуют как регуляторные элементы посттранскрипционных генов. МикроРНК ингибируют синтез белка путем блокирования трансляции посредством спаривания оснований с комплементарной РНК, способствуя тем самым деградации специфической мишени [173]. МикроРНК могут также высвобождаться из клетки в виде комплексов с белком Ago2 или с липопротеинами, секретироваться в экзосомах или упаковываться в микровезикулы [174].

Считается, что микроРНК регулируют экспрессию более чем 30% генов, кодирующих структуру белков. При этом микроРНК играют ключевую роль в регулировании функций как здоровых, так и поврежденных клеток. Они тесно связаны с различными биологическими процессами, включая развитие и дифференцировку кроветворных клеток, апоптоз и пролиферацию. Кроме того, экспрессия некоторых микроРНК связана с рядом патологических процессов, таких как нарушение обмена веществ, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования и отторжение трансплантированных органов [175].

Несмотря на активные исследования и идентификацию более тысячи микроРНК, нет однозначной информации об их биологических функциях и специфических мишенях. При этом определение роли микроРНК в патогенезе заболевания может иметь решающее значение [176]. Для понимания механизмов развития осложнений у реципиентов трансплантированных органов, в том числе возможности ранней диагностики отторжения, внимание исследователей сфокусировано на микроРНК, регулирующих экспрессию генов, ассоциированную с отторжением [177].

Многочисленные исследования последних лет позволили идентифицировать микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров посттрансплантационных осложнений [178]. При трансплантации сердца изменение уровней микроРНК может иметь значение для оценки риска развития отторжения. Достоверные различия уровней как отдельных микроРНК (микроРНК-10а, МикроРНК-31, микроРНК-92а, микроРНК-101, микроРНК-142-3р, МикроРНК-155 и др.), так и мультимаркерных тестов были описаны у пациентов после трансплантации сердца с острым клеточным отторжением и пациентов без отторжения [179].

Исследования диагностического потенциала измерения уровней микроРНК в плазме после трансплантации почки позволили установить ряд молекул (микроРНК-150, микроРНК-192, микроРНК-200b и микроРНК-423-3р), связанных с развитием отторжения и дисфункции почечного трансплантата [180].

Аналогично выделены специфичные микроРНК (микроРНК-122, микроРНК-148а и микроРНК-194), уровни экспрессии которых значительно возрастают в сыворотке крови при отторжении трансплантата печени [181].

1.9.2 МикроРНК при осложнениях у реципиентов трансплантированных легких

Несмотря на совершенствование режимов иммуносупрессивной терапии, необходимо поддержание определенного баланса активных компонентов иммунной системы у пациентов с трансплантированными легкими для предупреждения возникновения тяжелых инфекционных осложнений. Примерно треть реципиентов легких переносят острое клеточное отторжение в первый год после трансплантации, что связано с высоким риском развития хронической дисфункции трансплантата. На сегодняшний день трансбронхиальная биопсия является основным методом диагностики отторжения трансплантированных легких (характерным для инвазивных методов), однако техника проведения данной методики сопряжена с риском. Высказываются предположения о том, что

понимание молекулярных механизмов развития отторжения трансплантата и поиск новых менее инвазивных методов его диагностики могут способствовать улучшению клинических результатов трансплантации легких [182].

В экспериментальных исследованиях была установлена регуляторная роль и диагностическая значимость микроРНК при развитии осложнений после трансплантации легких. Показано, что микроРНК-124 через регуляцию экспрессии хемотаксического белка моноцитов-1 влияет на пролиферацию и активацию фибробластов сосудов легких [183], что имеет большое значение при развитии хронической дисфункции трансплантата. В другом исследовании на экспериментальной модели трансплантации легких у крыс отмечено увеличение экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 при развитии синдрома облитерирующего бронхиолита [184]. Схожие данные о возможной диагностической значимости при отторжении трансплантата легких были получены при исследовании микроРНК-376-5р, микроРНК-338-3р, микроРНК-16 и микроРНК-195 [185]. Было показано, что микроРНК-199b регулирует выраженность иммунных реакций при развитии отторжения после трансплантации легких [186].

В сыворотке крови пациентов с терминальной стадией дыхательной недостаточности в разные сроки после трансплантации легких было отмечено значительное увеличение экспрессии микроРНК-21, микроРНК-29а, микроРНК-103 и микроРНК-191 [187].

Последние результаты активного изучения микроРНК у реципиентов солидных органов позволяют охарактеризовать их в качестве потенциальных биомаркеров посттрансплантационных осложнений [188], однако ввиду немногочисленности исследований существует необходимость дальнейшего изучения вовлеченности данной группы молекул в биологические процессы у реципиентов донорских легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование хирургических методов, подходов к иммуносупрессивной и сопутствующей терапии, внедрение и активное использование систем экстракорпоральной мембранной оксигенации - улучшают как непосредственные, так и отдалённые результаты трансплантации, обеспечивают возможность выполнения трансплантации наиболее сложным категориям больных.

Несмотря на богатую историю и накопленный мировой опыт трансплантации лёгких, вопросу комплексного, мультидисциплинарного подхода к реципиентам в раннем послеоперационном периоде не уделяется достаточно внимания. Большинство научных исследований уделяют внимание лишь конкретным осложнениям и нежелательным явлениям.

Высокая частота и широкий спектр возможных осложнений раннего послеоперационного, периода после трансплантации лёгких, особенно при расширении показаний и либерализации противопоказаний, затрагивают все системы организма в зависимости от особенностей течения исходного заболевания, коморбидных состояний, технических аспектов трансплантации лёгких и посттрансплантационной терапии.

Согласно приведенным данным, описанные осложнения оказывают значительное влияние на послеоперационную летальность, общую выживаемость и качество жизни реципиентов в отдалённые сроки после трансплантации. Это диктует необходимость дальнейшего изучения возможных рисков при формулировании показаний и противопоказаний к трансплантации лёгких, а также лечения пациентов в раннем послеоперационном периоде.

На основании вышеизложенного представляется целесообразным обобщение и систематизация накопленного опыта трансплантации лёгких.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена на основании анализа 60 наблюдений трансплантаций лёгких, выполненных в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантации и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России за период с сентября 2014 года по июнь 2019 года.

Гендерное распределение среди взрослых пациентов: 36 пациентов мужского пола, в возрасте от 10 до 74 лет (средний возраст $37,3 \pm 15,4$ лет) и 24 пациентки женского пола, в возрасте от 13 до 59 лет ($31,91 \pm 13,22$ лет).

Среди прооперированных пациентов было 6 детей: 3 мужского и 3 женского пола в возрасте от 10 до 17 лет. Средний возраст $13,8 \pm 2,48$ лет. Нозологические формы исходного поражения легких представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Нозологические формы поражения лёгких

<u>Диагноз</u>	<u>n (из них дети)</u>
Муковисцидоз	21 (4)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	10
Первичная лёгочная гипертензия	9 (1)
Лёгочный фиброз в исходе интерстициальных заболеваний	6 (1)
Идиопатический лёгочный фиброз	5
Лимфангиолойомиоматоз	4
Эмфизема лёгких в исходе альфа1-АТ недостаточности	2
Бронхоэктатическая болезнь	2
Первичная эмфизема лёгких	1
Всего	60

Распределение по группам крови (по системе АВ0) реципиентов, перенесших трансплантацию лёгких (таблица 5) соответствует распределению среди человеческой популяции в целом.

Таблица 5 - Группы крови реципиентов

Группа крови АВ0	n (%)
0(I)	15 (25%)
A(II)	21 (35%)
A2(II)	3 (5%)
B(III)	13 (21,67%)
AB(IV)	5 (8,3%)
A2B(IV)	3 (5%)

Среди включенных в исследование пациентов 16 перенесли хирургические вмешательства по поводу основного заболевания:

- 4 больным (лёгочный фиброз, лимфангиомиоматоз, 2 пациента с муковисцидозом) выполнялись пункции и дренирования по поводу спонтанных пневмотораксов;
- 3 пациенткам с лимфангиолейомиоматозом выполнены химический и механический плевродезы;
- 3 больным с лёгочным фиброзом, с целью гистологической верификации проведены видеоторакоскопические биопсии;
- 2 пациентам с хронической обструктивной болезнью лёгких выполнена видеотораскопическая пластика гигантских булл и двусторонняя видеоассистированная краевая резекция нижних долей;
- резекции лёгких различного объёма выполнены 2 больным (идиопатический лёгочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь лёгких);
- 2 пациента с первичной легочной гипертензией перенесли атриосептостомию;

Медиана продолжительности пребывания в листе ожидания составила 6,5 [2.25;11] месяцев.

2.2 Обследование потенциальных реципиентов лёгких

Пациенты, нуждавшиеся в трансплантации лёгких, перед постановкой в лист ожидания проходили обследование с целью уточнения показаний и исключения противопоказаний к планируемому лечению. Селекция реципиентов осуществлялась в рамках консенсуса Международного общества трансплантации сердца и лёгких [54].

Лабораторная диагностика включала:

- определение группы крови по системе АВ0;
- общий и развёрнутый биохимический анализ крови;
- анализ на маркеры ВИЧ, вирусного гепатита В, С, сифилиса;
- ПЦР на наличие цитомегаловирусной инфекции и вируса Эпштейна-Барр;
- гемостазиограмму;
- оценка кислотно-щелочного состояния и газового состава артериальной (капиллярной) крови;
- HLA-типирование;
- бактериологические посевы мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, мазков зева, а так же крови и мочи по показаниям;

Из инструментальных методов обследования проводились:

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства;
- электро- и ЭХОкардиография;
- оценка функции внешнего дыхания;
- бодиплетизмография;
- оценка диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода;

- сцинтиграфия лёгких (по показаниям);
- бронхоскопия + бронхоальвеолярный лаваж.
- эзофагогастродуоденоскопия;
- доплерография почечных сосудов, сонных артерий, сосудов нижних конечностей (особенно важно при наличии показаний к проведению трансплантации лёгких в условиях ЭКМО).

По достижении возраста 45 лет и более, или при наличии показаний проводились:

- коронарография;
- колоноскопия.

При первичной лёгочной гипертензии или при выявлении лёгочной гипертензии, ассоциированной с хроническими заболеваниями лёгких, по результатам ЭХОКГ проводилась катетеризация полостей сердца. При наличии показаний назначалась ЛАГ-специфическая терапия.

Среди перечисленных инструментальных методов обследования особое значение придавалось методам оценки функционального состояния лёгких (функция внешнего дыхания, бодиплетизмография, диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода, сцинтиграфия лёгких). На основании указанных исследований оценивалась актуальная степень и скорость прогрессирования явлений дыхательной недостаточности, определялась срочность показаний к трансплантации, косвенно оценивался прогноз продолжительности жизни.

По результатам компьютерной томографии (исследование проводилось на 64/128-срезовом компьютерном томографе Revolution EVO фирмы GE Healthcare) органов грудной клетки оценивался характер структурных изменений дыхательных путей и паренхимы лёгкого, по косвенным признакам оценивалась выраженность спаечного процесса, исключались опухолевидные образования и онкологические заболевания, сосудистые аномалии, смещение средостения, нарушение анатомических отношений.

По показаниям проводились консультации смежных специалистов (эндокринолога, кардиолога, невролога, оториноларинголога, стоматолога,

гинеколога, онколога и т.д.), санация хронических очагов инфекции, коррекция коморбидных состояний и сопутствующих заболеваний, не являющихся абсолютными противопоказаниями к проведению трансплантации лёгких.

В плане комплексного обследования потенциального реципиента оценивались ростовые характеристики, измерялись поперечные и продольные размеры грудной клетки, как один из основных критериев (наравне с групповой принадлежностью) для подбора донора.

На основании показателя индекса массы тела (ИМТ) оценивался нутритивный статус и белково-энергетическая недостаточность, отставание в физическом развитии как косвенные показатели переносимости объёма и травматичности трансплантации лёгких и периоперационного периода.

По результатам проведенного обследования, после подтверждения показаний и исключения противопоказаний пациент включался в лист ожидания трансплантации лёгких от посмертного донора.

Длительность пребывания пациентов, включенных в исследование, в листе ожидания трансплантации лёгких от посмертного донора составила от 1 до 34 месяцев, в среднем $7,6 \pm 6,3$ месяцев.

2.3 Характеристика реципиентов донорских лёгких

2.3.1 Сопутствующие заболевания

У 34 больных (56,67%) не наблюдалось какой-либо значимой сопутствующей патологии. В остальных наблюдениях из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: сахарный диабет II типа (у пациентов, страдавших муковисцидозом); хронический вирусный гепатит С; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 2 из 4 пациентов в анамнезе перенесли стентирование коронарных артерий; гипертоническая болезнь (ГБ); хронический полипозный риносинусит (у пациентов, страдавших муковисцидозом); бронхиальная астма (БА); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; вторичная

лёгочная гипертензия (преимущественно у пациентов в лёгочным фиброзом). Прочие сопутствующие заболевания приведены в таблице ниже (Таблица 6).

Таблица 6 - Характер и частота сопутствующих заболеваний у реципиентов лёгких

Диагноз	n	%
Сахарный диабет II типа	6	10
Хронический вирусный гепатит С	5	8,3
Ишемическая болезнь сердца	4	6,6
Хронический полипозный синусит	3	5
Гипертоническая болезнь	3	5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	3,3
Бронхиальная астма	2	3,3
Аутоиммунный тиреоидит	1	1,7
Пропалс митрального клапана в рамках соединительнотканной дисплазии	1	1,7
Геморрагический васкулит	1	1,7
Хронический калькулёзный холецистит	1	1,7
Остеохондроз позвоночника с мышечно-тоническим синдромом	1	1,7
Миома матки	1	1,7
Хронический артроз височно-нижнечелюстного сустава	1	1,7

У 3 из 5 реципиентов, страдавших хроническим вирусным гепатитом С, методом ПЦР определялась репликация HCV с различными степенями вирусной нагрузки, однако это не стало препятствием к проведению трансплантации, так как по результатам проведенного обследования признаков цирроза печени и печеночной недостаточности выявлено не было. В 2 из 5 случаев на момент трансплантации определялись только антитела к вирусу гепатиту С (пациенты получили курс противовирусной терапии).

В 4 случаях на дотрансплантационном этапе у пациентов диагностирована репликация цитомегаловируса в крови методом ПЦР, по поводу чего проводилась терапия ганцикловиром внутривенно.

2.3.2 Оценка роста-весовых показателей

Важным фактором прогноза результата лечения является наличие дефицита или избытка массы тела, что оценивалось на основании индекса массы тела (ИМТ). В исследованной группе средний ИМТ составил $20 \pm 3,31$ кг/м².

Распределение пациентов по группам (в абсолютных и относительных числах) в зависимости от величины индекса массы тела представлено ниже (рисунок 3):

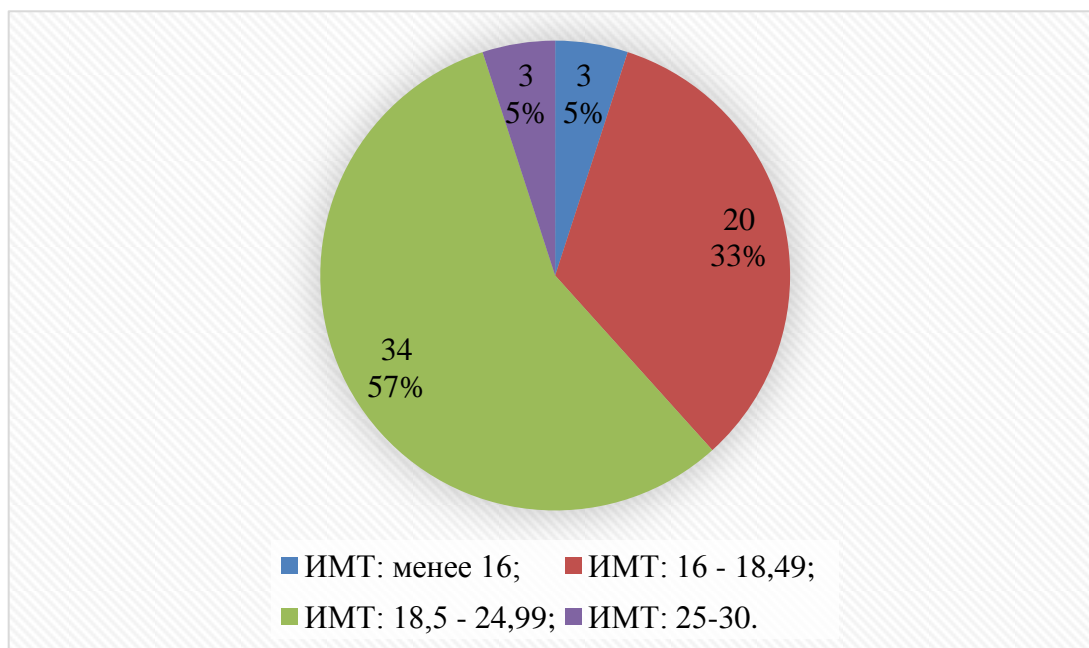


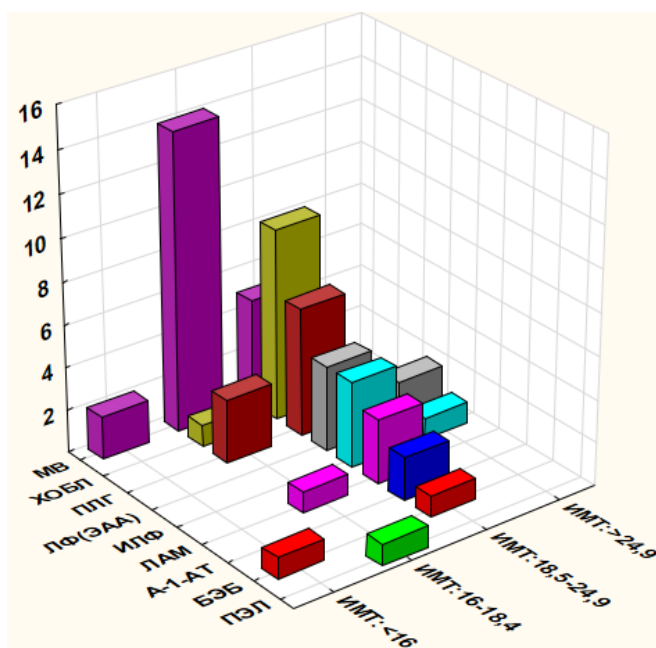
Рисунок 3 - Распределение по ИМТ среди реципиентов

1. Дефицит массы тела (ИМТ менее 16 кг/м²): 3 чел. (5%).
2. Недостаток массы тела (ИМТ 16-18,5 кг/м²): 20 чел. (33%).
3. Нормальная масса тела (ИМТ 18,5 – 24,99 кг/м²): 34 чел. (57%).
4. Избыточная масса тела (ИМТ 25-30 кг/м²): 3 чел. (5%).

Группа пациентов с дефицитом массы тела (n=3) представлена 2 больными с муковисцидозом и 1 больным с бронхоэктатической болезнью.

В группе с недостаточной массой тела (n=20) преобладали пациенты с муковисцидозом (n=14) – 70%, что объясняется сниженным нутритивным статусом на фоне ферментной недостаточности, частыми инфекционными обострениями на фоне персистенции полирезистентной Грам-отрицательной микрофлоры (во всех случаях имелось хроническое инфицирование *P.aeruginosa*).

Показатели ИМТ среди пациентов с муковисцидозом составили от 12,5 до 23,5 кг/м², в среднем 17,5±1,99 кг/м²). Из 21 реципиента с муковисцидозом 10 больным с целью коррекции алиментарной недостаточности и улучшения нутритивного статуса в разные сроки до трансплантации была выполнена эндоскопически-ассистированная гастростомия. Однако эффект от специального питания через гастростому был отмечен лишь в единичных случаях. Распределение по индексу массы тела в зависимости от диагноза отражено на рисунке 4.



ПЭЛ – первичная эмфизема лёгких; БЭБ – бронхоэктатическая болезнь; А-1-АТ – недостаточность α-1-антитрипсина; ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз; ЛФ(ЭАА) – лёгочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита. ПЛГ – первичная лёгочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; МВ – муковисцидоз.

Рисунок 4 - Отношение ИМТ к диагнозу реципиентов

Среди пациентов с нормальными показателями индекса массы тела (n=34) распределение по нозологиям представлено следующим образом:

- Хроническая обструктивная болезнь лёгких – 9;
- Лёгочный фиброз – 8;
- Первичная лёгочная гипертензия – 6;
- Муковисцидоз – 4;
- Лимфангиолейомиоматоз – 4;
- Альфа1-антитрипсиновая недостаточность – 2;
- Бронхоэктатическая болезнь – 1.

3 пациента с лёгочным фиброзом имели избыточную массу тела (ИМТ от 26,3 до 28,7 кг/м²).

2.3.3 Хроническое инфицирование полирезистентной микрофлорой

В исследованной группе только пациенты с муковисцидозом (n=21; 35,6%) анамнестически либо по результатам бактериологического исследования мокроты и промывных вод бронхо-альвеолярного лаважа имели хроническое инфицирование высоковирулентной полирезистентной грамотрицательной микрофлорой.

По результатам бактериологического исследования мокроты пациентов или согласно анамнестическим данным в 19 случаях установлено хроническое инфицирование трахеобронхиального дерева *Ps.aeruginosa*, в 4 случаях – в ассоциации с *Burkholderia cepacia complex* (BCC). Общее количество пациентов с BCC составило 6 больных. В отдельном случае наблюдалась ассоциация с аспергилёзом, в 3 наблюдениях диагностирована контаминация *Achromobacter xylosoxidans*, в одном случае – MRSA (Таблица 7).

Таблица 7 - Состав высоковирулентной полирезистентной микрофлоры у реципиентов легких

Разновидность флоры	Количество (n)
Ps.aeruginosa	19
B.ceracia complex	6
Achromobacter xylosoxidans	3
Aspergillus	1
MRSA	1

2.4 Характеристика посмертных доноров лёгких

Всем реципиентам выполнена трансплантация лёгких от посмертных доноров с установленным на основании действующего законодательства фактом смерти головного мозга [189].

Возраст 60 посмертных доноров составил от 22 до 58 лет, в среднем $39,62 \pm 10,03$ лет, гендерное распределение: 39 мужчин, 21 женщина.

Причины смерти доноров лёгких представлены на рисунке 5.



Рисунок 5 - Причины смерти доноров лёгких в проведенном исследовании

Продолжительность искусственной вентиляции лёгких на момент оценки потенциального донора в среднем составляла $49,1 \pm 35,36$ часов.

При предварительной оценке потенциальные доноры осматривались и обследовались на предмет ранее перенесенных хирургических вмешательств на органах грудной клетки, онкологических заболеваний в анамнезе или наличие при осмотре опухолей поверхностных локализаций.

Оценивались лабораторные, клиничко-биохимические показатели. Методом ПЦР осуществлялась диагностика инфекционных заболеваний. Определялась группа крови, проводилась перекрёстная лимфоцитотоксическая проба, оценивались показатели легочного газообмена. Оптимальными показателями считались [190]:

- $PaO_2/FiO_2 >350$ мм рт. ст. при FiO_2 1,0 и ПДКВ 5 см вод. ст.
- PCO_2 35-45 мм рт.ст.

Инструментальные обследования потенциального донора включали в себя: рентгенографию органов грудной клетки, диагностическую бронхоскопию, ЭХО-кардиография.

На основании рентгенографии органов грудной клетки исключали очаговые и инфильтративные изменения в лёгких, проявления пневмонии, последствия тупой травмы грудной клетки; оценивалась воздушность лёгочной паренхимы, участки гиповентиляции, гидратированность лёгких, наличие пневмо- и гидроторакса.

Основной целью диагностической бронхоскопии при выполнении оценки было исключение аспирации; оценивался характер и количество мокроты, признаки и выраженность трахеобронхита.

На основании эхокардиографии оценивалось давление в лёгочной артерии, наличие правожелудочковой недостаточности.

На основании результатов предварительной оценки принималось решение об изъятии легких, которое чаще всего проходило в рамках мультиорганного изъятия. Факт мультиорганного изъятия предполагает предварительное исключение онкологических заболеваний, однако с учётом возможных различных проявлений онкологического процесса необходима внимательная ревизия органов

грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения опухолевидных образований малого размера.

В ходе операции изъятия органов выполнялась окончательная макровизуальная и пальпаторная оценка трансплантата, оценивалось наличие, характер и выраженность плевропульмональных спаек.

Изъятие, перфузия и консервация лёгких выполнялась согласно стандартной методике. Для осуществления фармако-холодовой перфузии лёгких использовались консервирующие растворы с низкой концентрацией калия. В 13 случаях для перфузии и консервации использовался раствор Perfadex® (Швеция, компания XVIVO), в оставшихся 47 случаях использовался раствор Celsior® (Франция, компания IGL). Методика фармако-холодовой перфузии лёгких заключалась в предварительном промывании сосудистого русла трансплантата охлаждённым физиологическим раствором объёмом порядка 2 литров, с последующим введением консервирующего раствора из расчёта 50-60 мл на 1 килограмм массы тела донора: антеградно (до 3 литров) и ретроградно (около 1 литра). Транспортировка осуществлялась в холодном консервирующем растворе в стерильных условиях в изотермическом контейнере.

Проведенные трансплантации можно разделить на следующие группы:

- По АВ0-совместимости (таблица 8).

Таблица 8 - Совместимость доноров и реципиентов по группе крови

Соответствие	№
АВ0-Идентичные	43
АВ0-Совместимые	16
АВ0-Несовместимые	1

Единственная АВ0-несовместимая трансплантация лёгких выполнена по экстренным, витальным показаниям.

- По объёму проведенной трансплантации (таблица 9).

Таблица 9 - Виды предпринятых трансплантаций лёгких

Виды трансплантации лёгких	Количество (n)
Двусторонняя последовательная трансплантация лёгких	52
Однолегочная трансплантация (правого/левого легкого)	6 (4/2)
Двусторонняя трансплантация долей лёгких	1
Симультантная двусторонняя трансплантация лёгких и печени	1

Соотношение видов проведенных трансплантаций и исходного диагноза реципиента представлено на рисунке 6.

**Рисунок 6 - Характер проведенных операций в зависимости от диагноза**

2.5 Особенности анестезиологического пособия при трансплантации лёгких

Трансплантация лёгких проводилась в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии. Интубация трахеи осуществлялась двухпросветной интубационной трубкой. Для контроля показателей центральной гемодинамики устанавливался катетер swan-ganz, сосудистый доступ катетеризацией центральной вены. На основании показателей газового состава артериальной крови, при наличии гиперкапнии, не корригируемой за счет искусственной вентиляции лёгких, при наличии гемодинамической нестабильности на фоне

высокой легочной гипертензии, правожелудочковой недостаточности принималось решение об использовании экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), что было предпринято в 34 (56,67%) случаях. Продолжительность ЭКМО после операции определялось сроками нормализации газового состава крови, восстановлением функции правых отделов сердца (при исходном наличии лёгочной гипертензии). Отключению системы ЭКМО, как правило, предшествовала экстубация с переводом на спонтанное дыхание.

2.6 Хирургическая техника

2.6.1 Удаление нативных лёгких

Двусторонняя последовательная трансплантация лёгких выполнялась в положении больного на операционном столе, на спине с валиком на уровне нижних углов лопаток, с разведенными в сторону руками, установленными на подлокотники (рисунок 7).

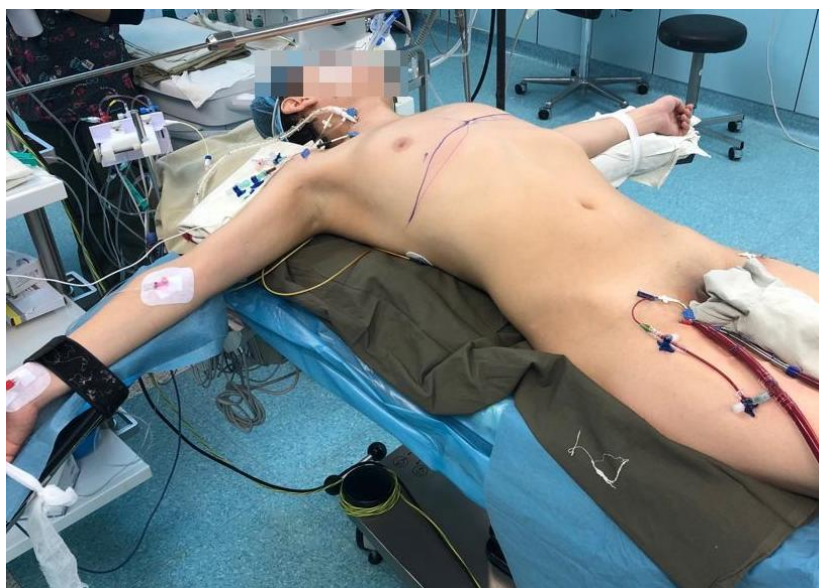


Рисунок 7 - Положение больного на операционном столе

При выполнении однолёгочной трансплантации использовали положение пациента на операционном столе на противоположном боку с отведенной и согнутой рукой, с валиком под грудной клеткой.

При выполнении двусторонней последовательной ортотопической трансплантации лёгких хирургический доступ осуществляется двусторонней передне-боковой торакотомией с поперечной стернотомией (разрез типа «clam-shell»). Разрез кожи и подкожной жировой клетчатки осуществляется на уровне V межреберья. Протяженность разреза ограничивалась средними подмышечными линиями с двух сторон (рисунок 8 А, Б).

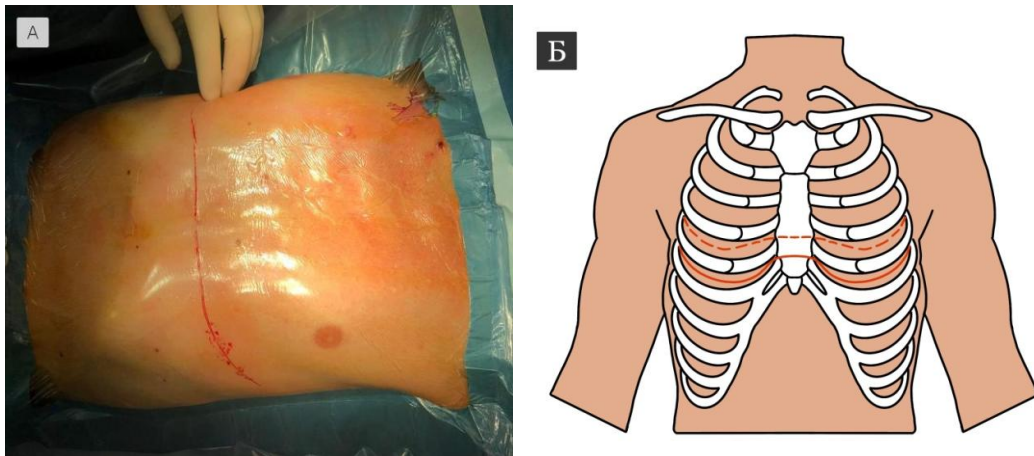


Рисунок 8 (А, Б) - Направление кожного разреза при двусторонней трансплантации лёгких

Кожно-жировой лоскут верхнего края раны мобилизовывали вверх на всем протяжении до IV межреберья. На этом уровне рассекали межрёберные мышцы, вскрывали обе плевральные полости по бокам от грудины. В латеральном направлении разрез продлевали до переднего латерального края широчайшей мышцы спины. Последняя частично отслаивалась. Внутренние грудные артерии выделяли с двух сторон с последующими прошиванием и пересечением, либо коагулировали. Диссектором в поперечном направлении формировали тоннель в ретростеральной клетчатке, через который проводили тесьму для тракции кпереди.

Поперечная стернотомия осуществлялась электропилой в наклонной плоскости (рисунок 9 А, Б) с аппликацией хирургического воска для гемостаза.

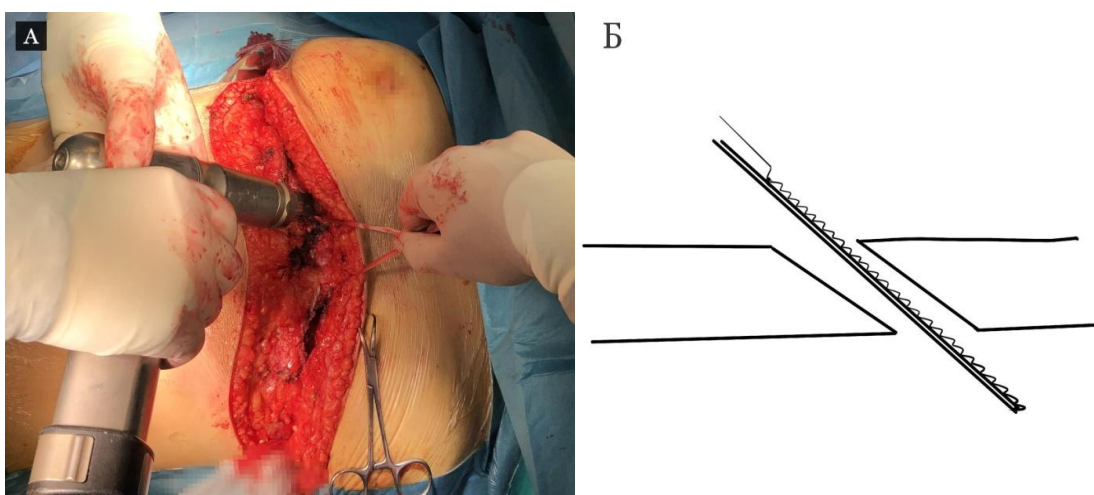


Рисунок 9 (А, Б) - Направление стернотомии при торакотомном доступе clam-shell

Устанавливали торакальные ретракторы и, постепенно увеличивая растяжение ретракторов, отсекали клетчатку переднего средостения от задней поверхности грудины.

После выполнения двусторонней торакотомии выполнялась ревизия плевральных полостей, оценивалось наличие и выраженность спаечного процесса в плевральных полостях.

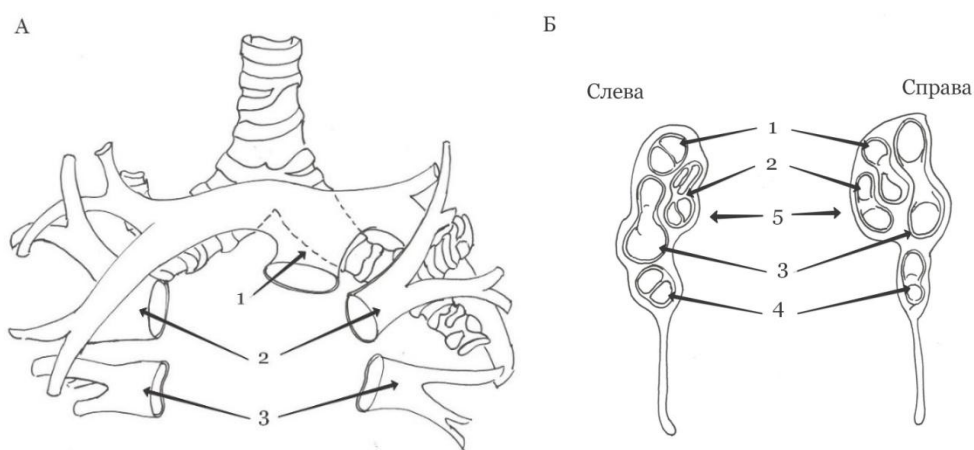
Дальнейший пневмолиз осуществлялся преимущественно с использованием электрокоагулятора и модуля Ligasure энергетической платформы Forse Triade (Valleylab, Covidien, США). По завершению хирургического доступа и достижению оптимальной экспозиции приступали к мобилизации нативных лёгких (рисунок 10).



Рисунок 10 - Вид завершённого хирургического доступа «clam-shell»

В первую очередь выполняли мобилизацию лёгкого, осуществлявшего меньший вклад в функцию дыхания, что оценивалось на основании выраженности патологических изменений (фиброз, кистозная, буллёзная трансформация, наличие ателектазов) по результатам КТ органов грудной клетки, рентгенографии, перфузионной сцинтиграфии и визуальной оценки.

В состав корней лёгких входят главный бронх, лёгочная артерия, верхняя и нижняя лёгочные вены, нервные сплетения и лимфоузлы. Элементы корня лёгкого окружены клетчаткой, сообщающейся с клетчаткой средостения; внутригрудной фасцией и плеврой, переходящей на корень с медиастинальной поверхности. Корни лёгких различаются по расположению основных элементов. В корне правого лёгкого самое верхнее положение занимает главный бронх. Ниже и кпереди лёгочная артерия. Еще ниже и кпереди лежит верхняя и нижняя лёгочные вены. Плевра с передней и задней поверхности при движении в каудальном направлении формируют дубликатуру – лёгочную связку. В корне левого лёгкого самое верхнее положение занимает лёгочная артерия, далее в каудальном направлении: главный бронх и лёгочные вены (рисунок 11 А, Б).

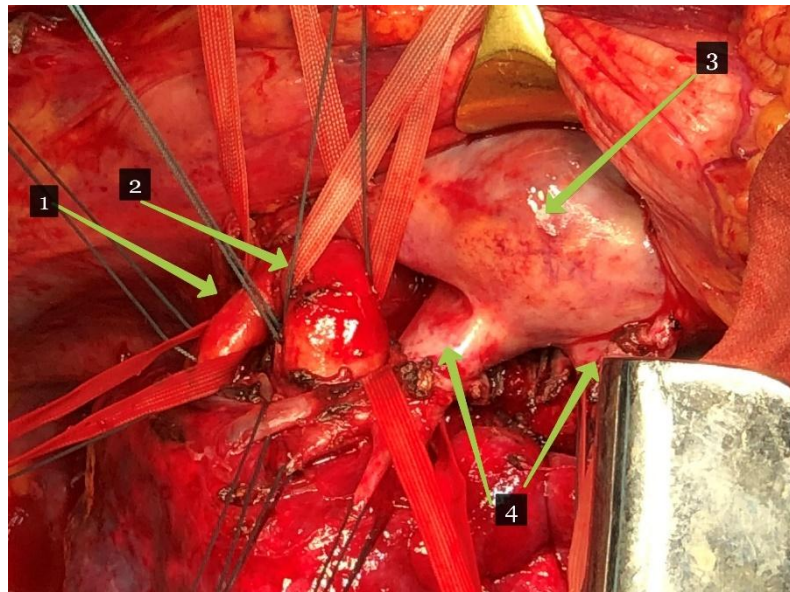


11А: 1 - ствол лёгочной артерии; 2 – верхние лёгочные вены; 3 – нижние лёгочные вены.

11Б: 1 – лёгочная артерия; 2 – верхняя лёгочная вена; 3 – бифуркация главного бронха; 4 - нижняя лёгочная вена; 5 – передняя поверхность корней лёгких.

Рисунок 11(А, Б) - Анатомическое строение корней лёгких. Соотношение структур корней лёгких

Диссекции корня лёгкого предшествовало выделение, надёжное лигирование и пересечение лёгочной связки. На всех этапах удаления нативного лёгкого уделяли внимание визуализации, контролю и сохранению диафрагмальных нервов, проходящих кпереди от корней лёгких по медиастинальной поверхности. Далее, направляясь снизу вверх, рассекалась медиастинальная плевро по передней поверхности корня лёгкого. Поочерёдно, с помощью диссектора, выделяли элементы корня лёгкого и вывешивали на турникетах (рисунок 12).



1-главный бронх (кзади от лёгочной артерии); 2-лёгочная артерия; 3-левое предсердие; 4-лёгочные вены

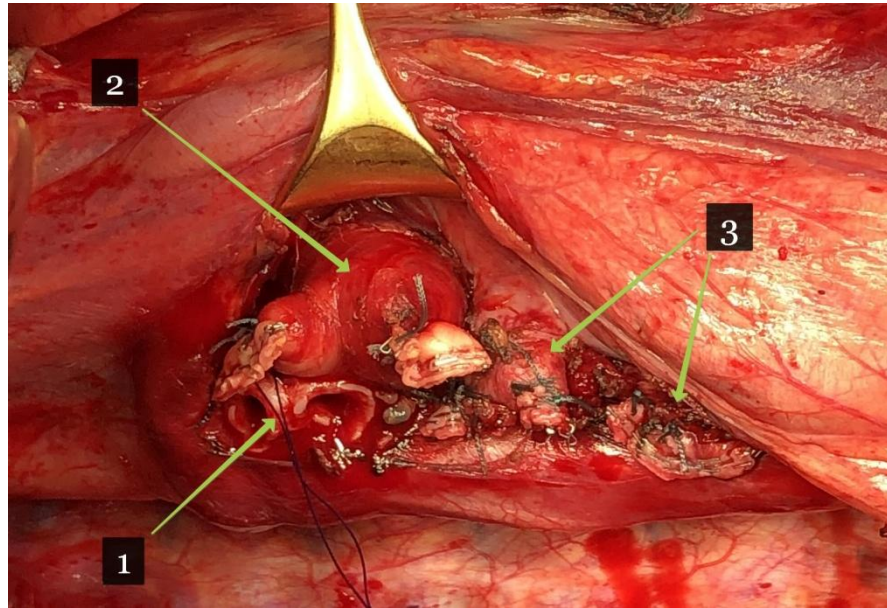
Рисунок 12 (А, Б) - Корень правого лёгкого

Бронхопульмональные лимфоузлы, в зависимости от своей формы, размера и контакта с основными элементами корня лёгкого, подвергались диссекции и целенаправленному смещению в сторону удаляемого препарата, либо удалялись.

Линейным сшивающим аппаратом TA Premium 30mm (Covidien, США) осуществлялось прошивание выделенных ветвей лёгочной артерии, верхней и нижней лёгочных вен. Культы последних дополнительно перевязывались.

По пересечению ветвей лёгочной артерии и лёгочных вен, для дальнейшей диссекции становился доступным главный бронх. В ходе выделения бронха на протяжении по направлению к бифуркации трахеи лигировались и пересекались

бронхиальные артерии. Пересечение главного бронха осуществляли на уровне его деления на долевые бронхи (рисунок 13).



1—культя главного бронха; 2—культя лёгочной артерии; 3 – культя лёгочных вен.

Рисунок 13 - Вид культи корня правого лёгкого

После пересечения бронха нативное легкое удалялось. Свободную плевральную полость обильно промывали растворами антисептиков. Гемостаз проводился различными доступными методами: электрохирургическим, механическим, термическим, аппликацией гемостатических средств.

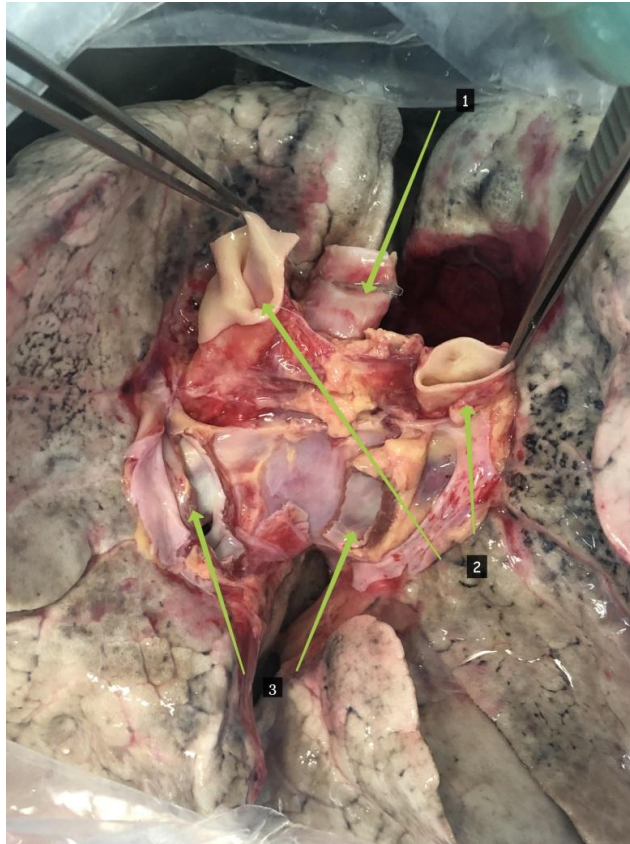
Культя легочной артерии и главный бронх выделялись на протяжении. При помощи электрокоагулятора вокруг устьев лёгочных вен рассекался перикард, выделялась соответствующая боковая стенка левого предсердия.

2.6.2 Подготовка донорских лёгких к имплантации

Донорские легкие доставлялись в виде двулёгочного трансплантата в стандартной упаковке с консервирующим раствором. Трансплантат извлекался из транспортного контейнера и вместе с пакетом, содержащим перфузат/консервирующий раствор, располагался на препаровочном столике в ёмкости с измельченным льдом.

Осуществлялся забор пробы перфузата для бактериологического исследования. Поскольку во всех случаях мультиорганных изъятий отдельно

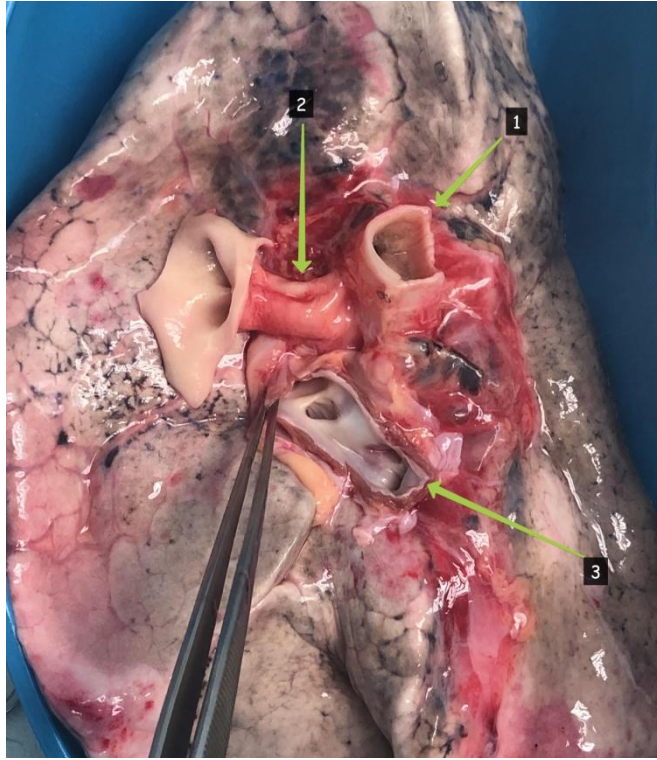
удаляли сердце для другого реципиента, каждое легкое содержало культю легочной артерии и часть правого предсердия в виде площадки с устьями легочных вен (рисунок 14).



1 – культя трахеи; 2 – культя лёгочных артерий; 3 – венозные площадки.

Рисунок 14 - Двухлёгочный трансплантат (вид спереди)

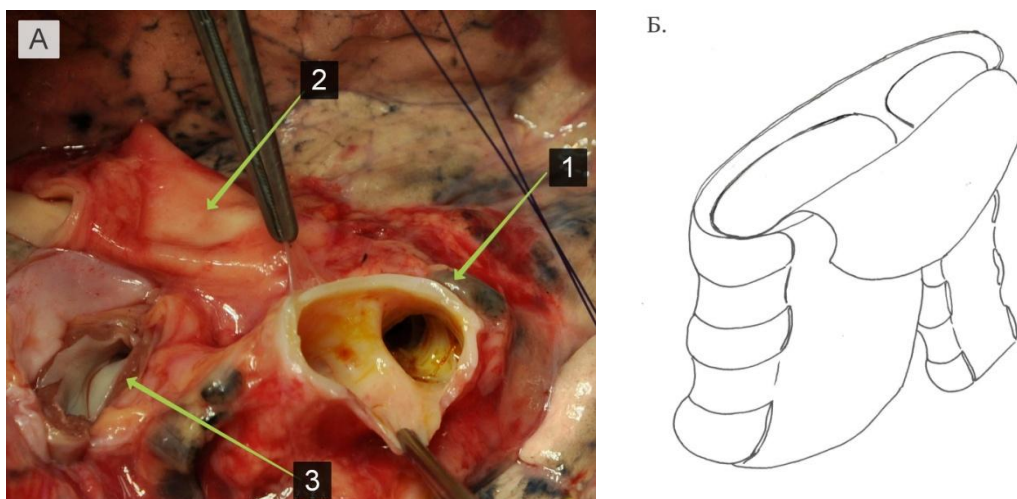
Выполнялось препарирование двухлегочного трансплантата: разделение правого и левого легкого пересечением венозной площадки, прошивание и пересечение главного бронха. В зависимости от принятого решения по очередности имплантации донорских легких отсекали правый или левый главный бронх, предварительно прошивая проксимально аппаратом ТА Premium 55mm для сохранения герметичности легкого, оставляемого для последующей имплантации. Лоскуты перикарда и жировая клетчатка, окружающие элементы корней легких, экономно иссекались с оставлением резерва ткани для формирования «муфт», дополнительно герметизирующих будущий бронхиальный анастомоз (рисунок 15).



1 – культя главного бронха трансплантата; 2- культя правой лёгочной артерии; 3 – права венозная площадка.

Рисунок 15 - Вид ворот правого трансплантата после разделения двулёгочного трансплантата

Избыток культи главного бронха удаляли с оставлением одного полукольца. Мембранозная часть бронха пересекалась из расчёта формирования некоторого избытка в виде «языка» (рисунок 16 А, Б).



1-бифуркация главного бронха трансплантата; 2-культя лёгочной артерии; 3-венозная площадка трансплантата.

Рисунок 16 (А, Б) - Вид главного бронха после подготовки к формированию анастомоза

Оценивали размер и форму площадки левого предсердия, её достаточность для формирования предсердно-венозного анастомоза, длину культи и диаметр лёгочной артерии. В случаях недостаточного размера венной площадки трансплантата или ее отсутствия, малой длины культи лёгочной артерии, в случае пересечения лёгочной артерии дистальнее места бифуркации на долевые предпринимались различные методы сосудистых реконструкций, что потребовалось выполнить в 13 случаях (рисунок 17 А, Б, В, Г, Д).

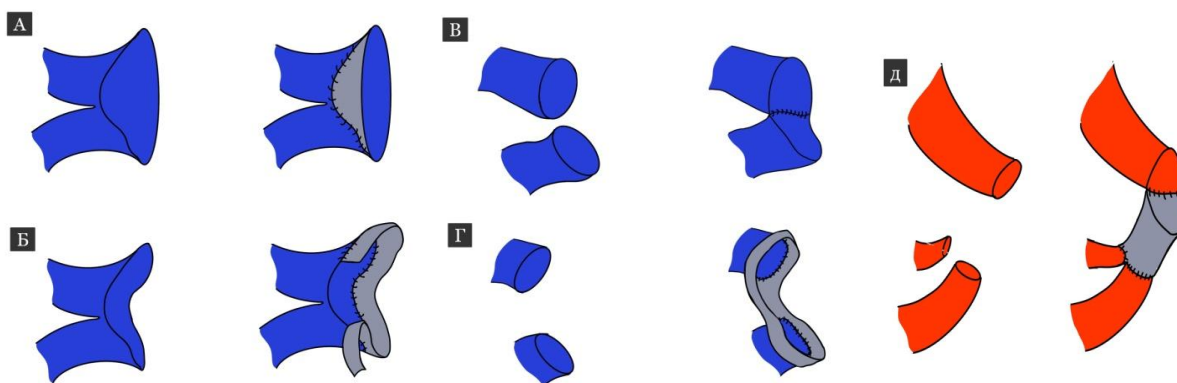


Рисунок 17 (А, Б, В, Г, Д) - Варианты сосудистых реконструкций при имплантации лёгочных трансплантатов

Надставка передней стенки мышечной площадки донорского предсердия фрагментом перикарда донора с одной стороны предпринята в 2 наблюдениях.

Реконструкция венозной площадки донорского лёгкого за счёт сближения долевых вен с одной стороны выполнена в 5 наблюдениях. В 2 наблюдениях реконструкция венозной площадки справа выполнена совместно с восполнением недостающей длины лёгочной артерии с использованием вставки из перикарда донора.

Надставка венозной площадки донорским перикардом с 1 стороны выполнена в 3 наблюдениях. 1 случай двусторонней надставки (коррекции) сочетался с реплантацией устья нижней лёгочной вены в площадку предсердия.

В 1 наблюдении выполнено сшивание восходящей и нисходящей ветви лёгочной артерии по боковой поверхности с целью формирования единого соустья.

В 1 наблюдении выполнено 2 артериальных анастомоза долевых лёгочных артерий реципиента и трансплантата.

В 3 случаях потребовалось выполнение пластики дефекта венозного анастомоза. В 2 наблюдениях для этой цели использовалась заплата из донорского перикарда, в единственном в качестве заплаты на дефект анастомоза использован мобилизованный фрагмент медиастинальной плевры с перикардальной жировой клетчаткой.

В 1 наблюдении выполнено протезирование правой лёгочной артерии сетчатым тефлоновым протезом 22 Fr и наружное протезирование восходящей дуги аорты.

При двух трансплантациях, выполненных детям, предпринималась редукция объёма лёгких. Редукция проводилась по двум методикам. В первом случае при разделении двулёгочного трансплантата и подготовке к имплантации трансплантации выполнена двусторонняя анатомическая редукция обоих трансплантатов в объёме двусторонней верхней лобэктомии, а оставшиеся доли были имплантированы в ортотопическую позицию.

Во втором случае редукция объёма лёгочной паренхимы была выполнена после имплантации и заключалась в двусторонней краевой резекции верхних и нижних долей.

2.6.3 Имплантация донорского лёгкого.

Подготовленный трансплантат переносился в плевральную полость. Проводилось локальное охлаждение аппликацией салфеток, смоченных охлажденным физиологическим раствором, и ледяной крошкой. Второй трансплантат оставлялся в ёмкости с охлаждённым консервирующим раствором, присыпанный ледяной крошкой.

Ворота трансплантата располагали напротив корня удаленного лёгкого.

В первую очередь формировали бронхиальный анастомоз. Перед формированием бронхиального анастомоза выполнялась санация трахеи. Скобочный механический шов с бронха реципиента срезали с оставлением избытка мембранозной части аналогично бронху трансплантата. На расстоянии 2-3 см от среза бронха нитью викрил 2/0 на колющей игле поверхностно прошивалась хрящевая часть стенки бронха реципиента с формированием «держалки» для тракции с целью визуализации. Через дубликатуры избытков мембранозной части анастомозируемых бронхов накладывали непрерывный обвивной шов монофиламентной синтетической нитью ПДС 4/0 на атравматической колющей игле (рисунок 18).

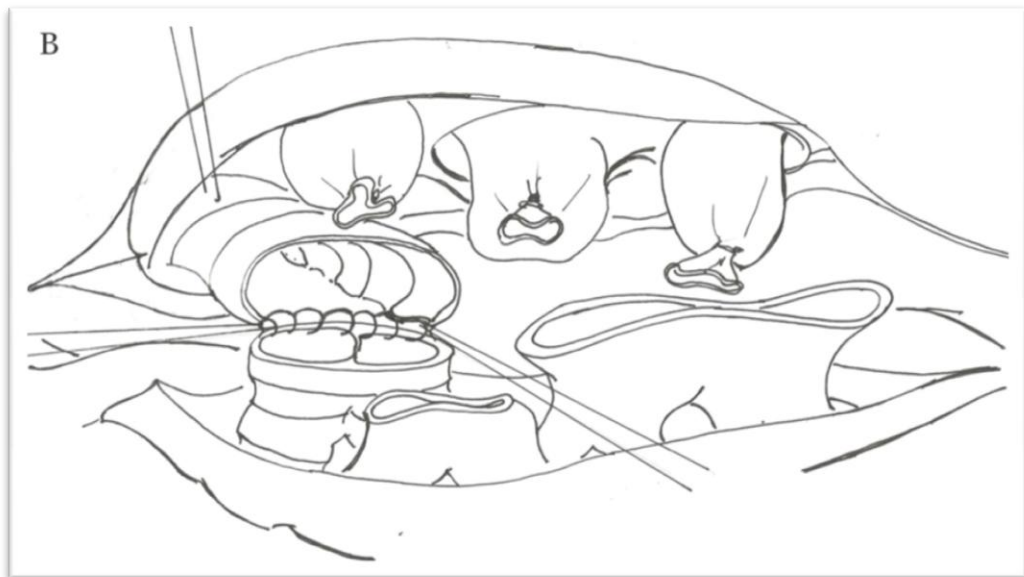
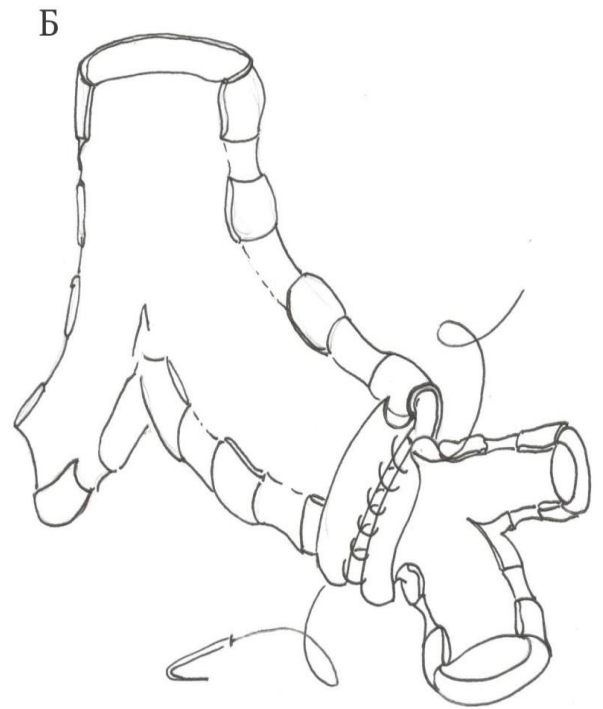
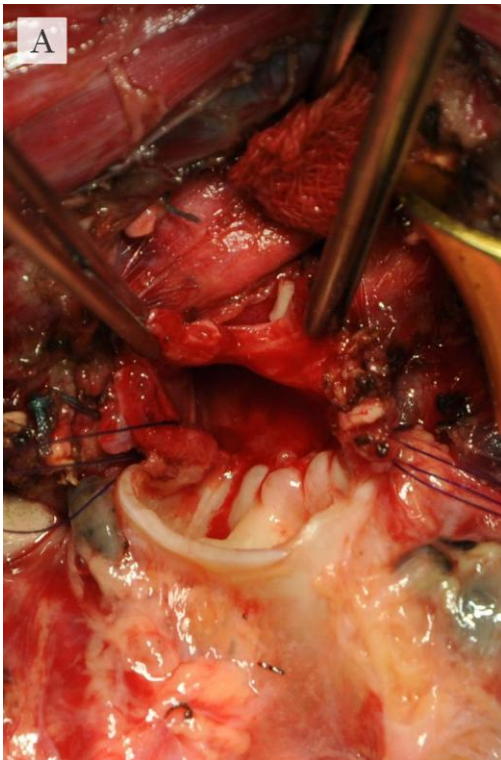


Рисунок 18 (А, Б, В) - Формирование задней стенки бронхиального анастомоза

Далее нитью ПДС 3/0 накладывался ряд одиночных узловых швов через межрассеивательную промежутку с захватом полуколец. При тракции за незавязанные лигатуры края бронха сопоставляли и инвагинировали с формированием телескопического анастомоза. В зависимости от соотношения просветов бронхов донора и трансплантата бронх меньшего диаметра инвагинировался в бронх большего (рисунок 19 А, Б).

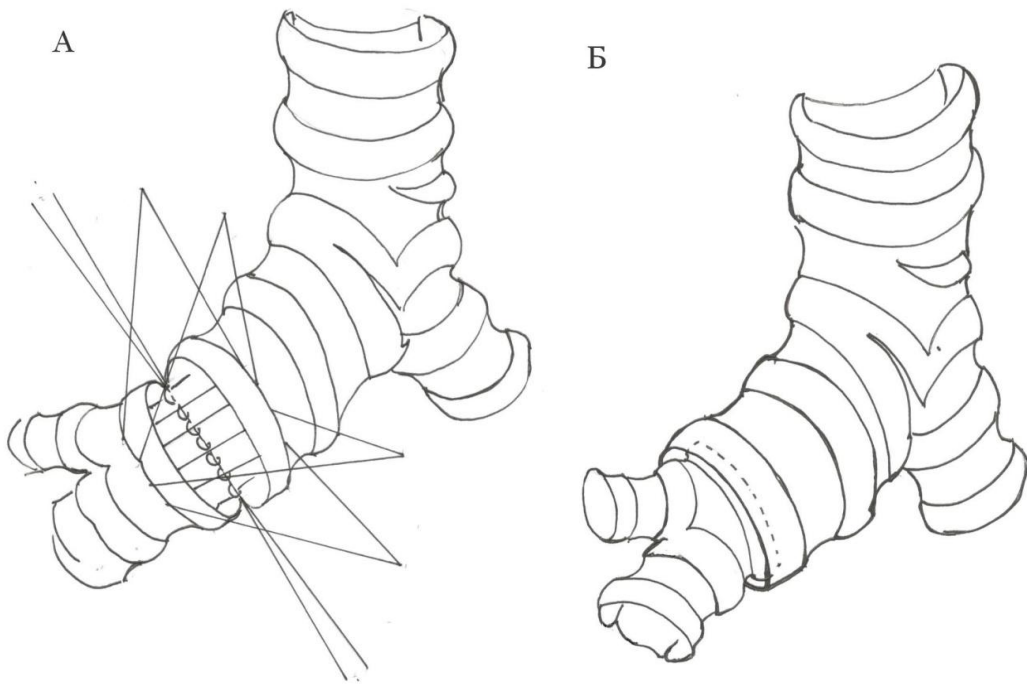


Рисунок 19 (А, Б) - Этапы формирования телескопического анастомоза

После затягивания лигатур выполняли проверку герметичности бронхиального анастомоза под уровнем жидкости с повышением давления в дыхательном контуре до 20-30 мм водного столба. По показаниям выполняли дополнительную герметизацию. Одиночными узловыми швами вокруг бронхиального анастомоза формировали дополнительную муфту из тканей перикарда и окружающей клетчатки или лимфатических узлов.

Вторым этапом, непрерывным обвивным швом нитью пролен 4/0 формировали анастомоз «венозной площадки» трансплантата с предварительно созданным единым соустьем лёгочных вен реципиента (рисунок 20 А, Б; рисунок 21 А, Б).

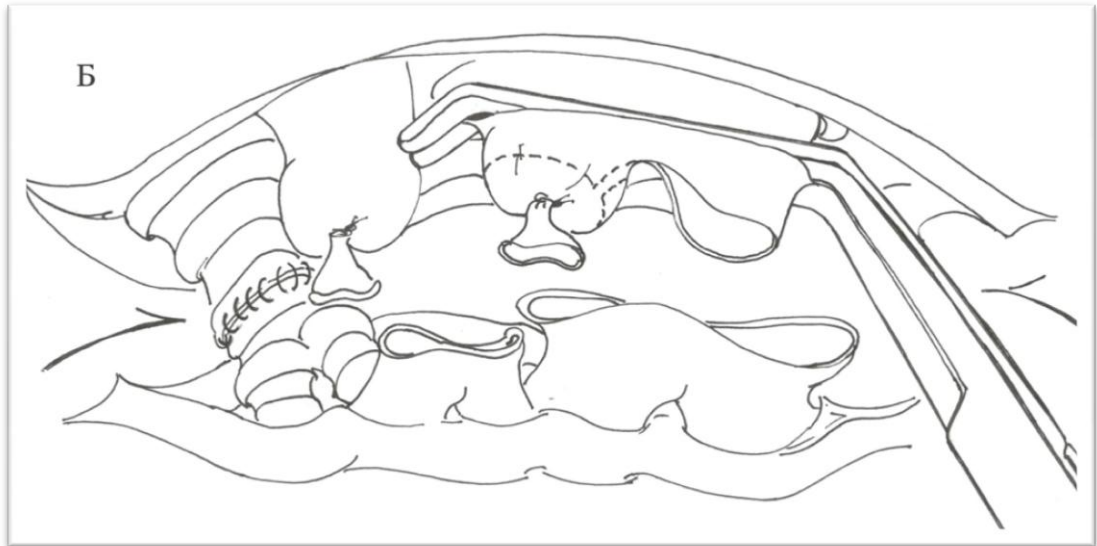
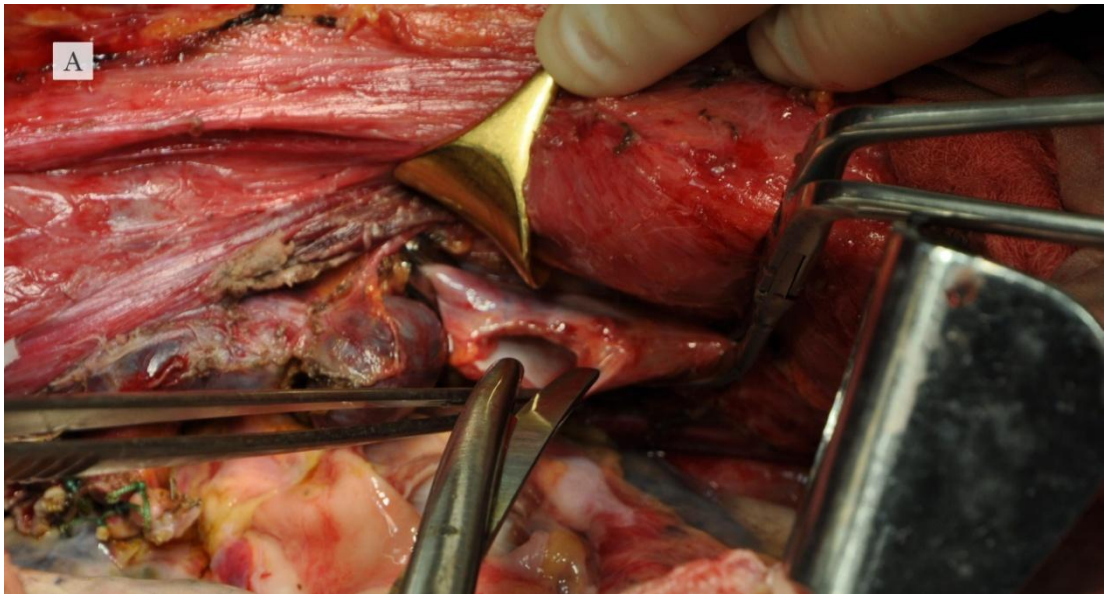


Рисунок 20 (А, Б) - Формирование единого соустья вен левого предсердия

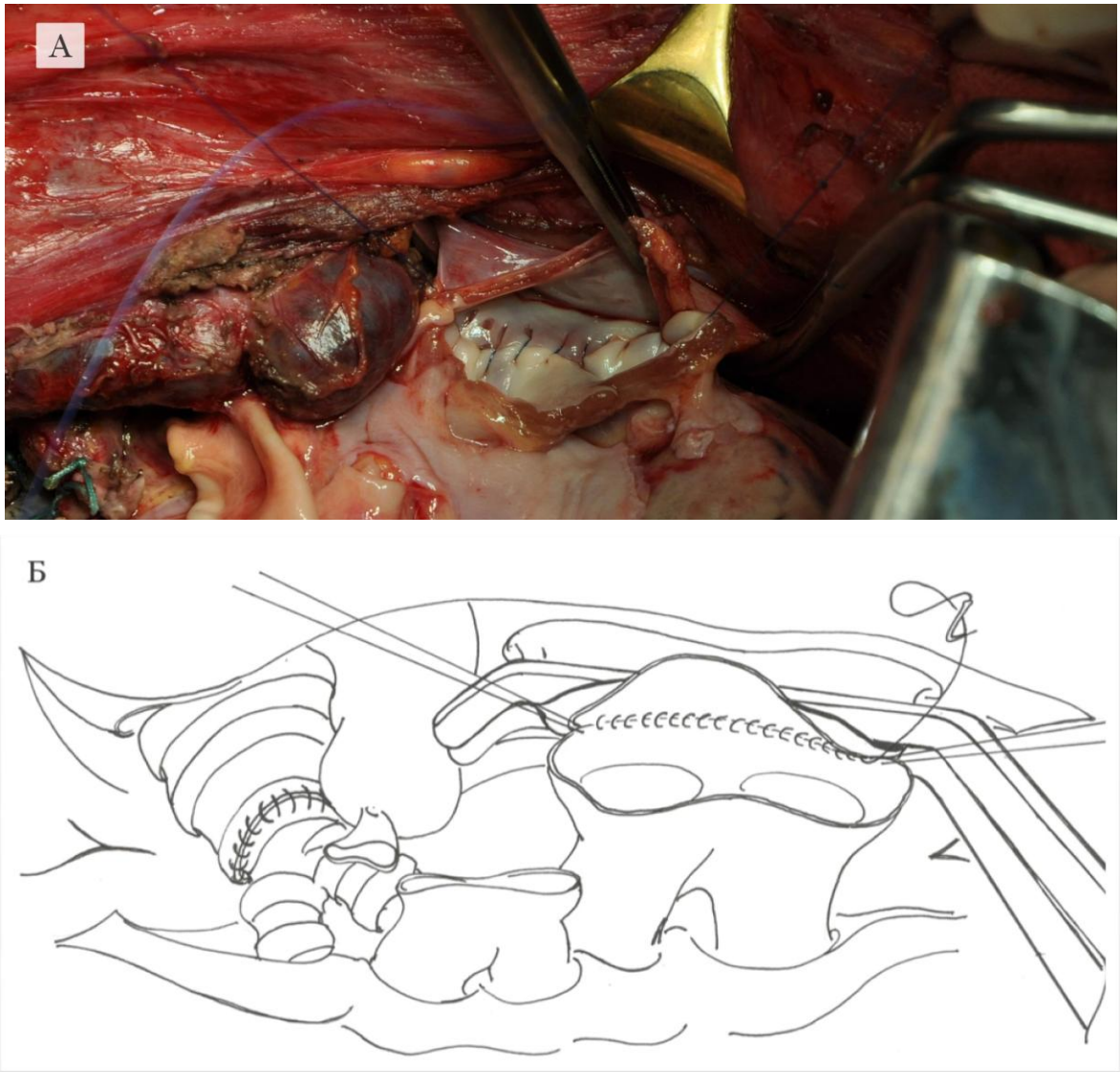


Рисунок 21 (А, Б) - Формирование венозного анастомоза

Третьим этапом формировали анастомоз лёгочной артерии конец-в-конец нитью пролен 5/0 непрерывным обвивным сосудистым швом (рисунок 22 А, Б).

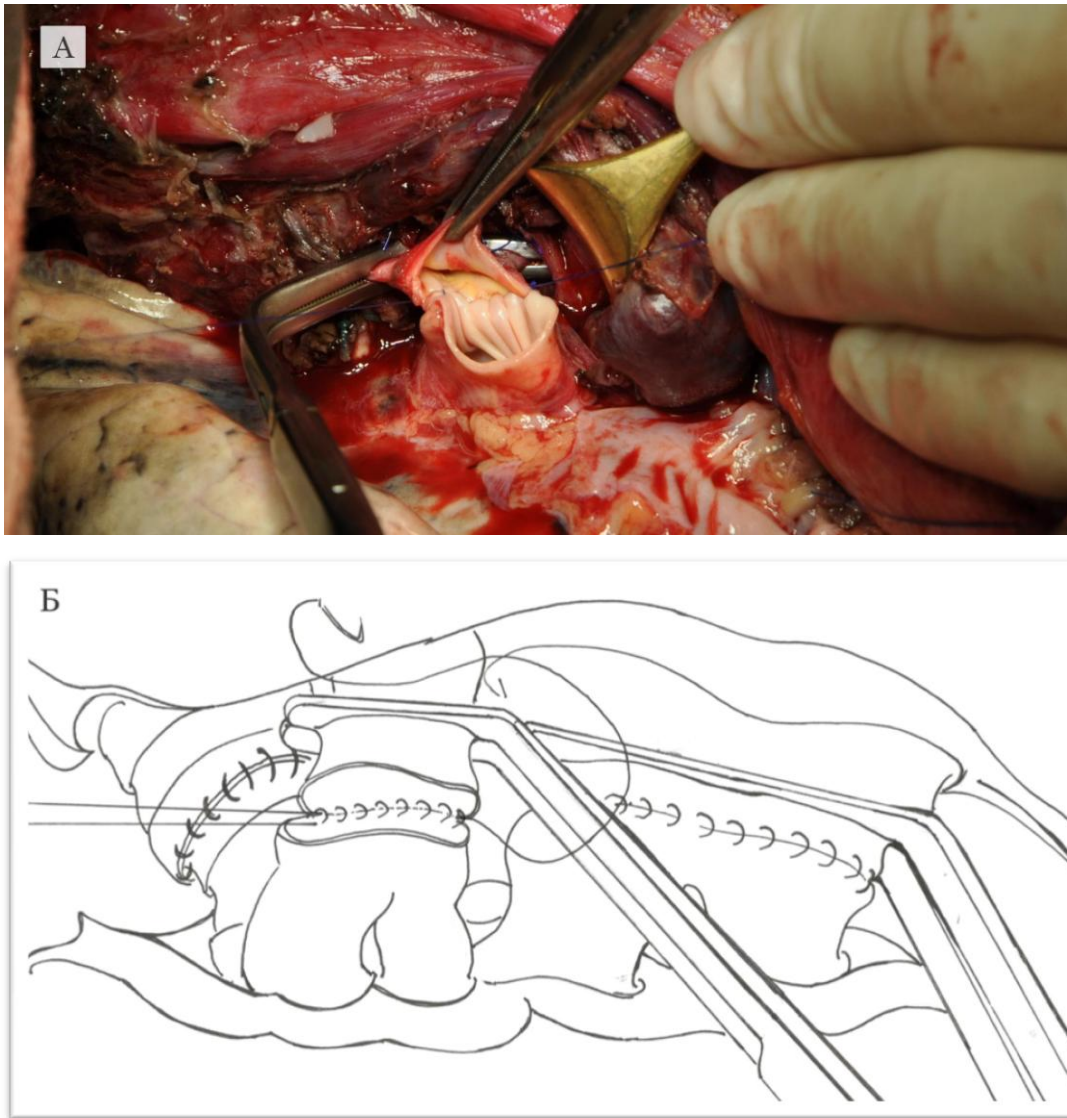


Рисунок 22 (А, Б). Формирование артериального анастомоза

По окончании формирования последнего анастомоза артериальное русло трансплантата заполняли физиологическим раствором (100-150 мл) через межшовный промежуток и затягивали лигатуру.

С целью реперфузии донорского легкого приоткрывали зажим легочной артерии. Полное заполнение сосудистого русла трансплантата заканчивалось поступлением крови через незатянутый шов венозного анастомоза. После снятия зажима с предсердия шов завязывали.

В течение 10-15 минут мешком Амбу осуществляли заполнение трансплантата атмосферным воздухом. После удовлетворительной оценки качества реперфузии и расправления лёгочной паренхимы трансплантат укрывался влажной салфеткой.

Аналогичным образом выполняли пневмонэктомию, наложение сосудистых и бронхиального анастомоза с противоположной стороны с последующей оценкой расправления, реперфузии трансплантата, состоятельности анастомоза.

В случае превышения объёма плевральных полостей лёгочными трансплантатами линейным сшивающе-режущим аппаратом выполняли редукцию объёма по типу атипичной краевой резекции (рисунок 23).

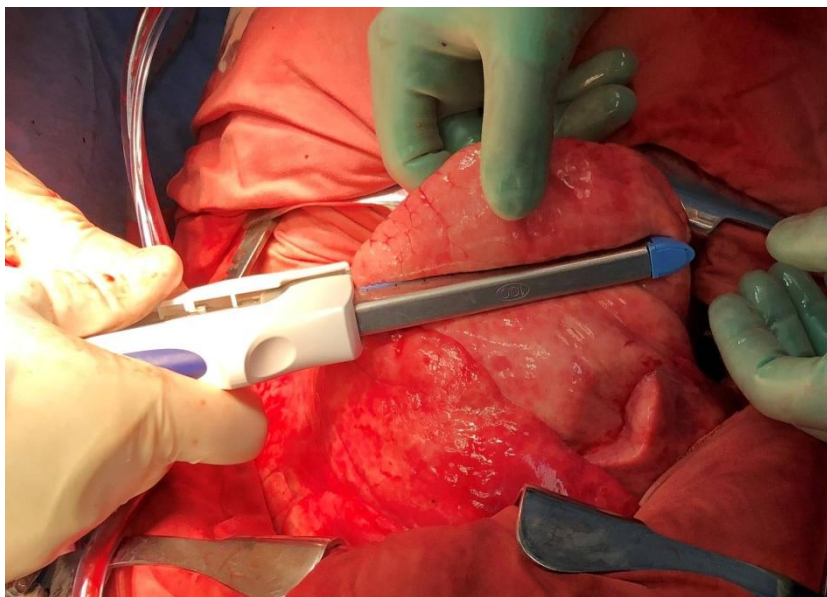


Рисунок 23 - Редукция паренхимы лёгочного трансплантата

Перед ушиванием раны грудной клетки осуществляли санацию плевральной полости растворами антисептиков, контроль аэростаза по линии механического скобочного шва под уровнем жидкости.

В каждую плевральную полость устанавливали 2 дренажа: задние (короткие) – в задние реберно-диафрагмальные синусы обеих плевральных полостей, передние (длинные) – кпереди от корней легких от диафрагмы до купола плевральной полости. Дренажи подключали к вакуумной аспирации с разрежением 20 кПа.

Торакотомная рана закрывалась послойно. На грудину накладывали металлические швы (чаще 3). После поочередного завязывания перикостальных швов затягивали скручиванием металлические швы на грудине.

Мягкие ткани грудной стенки ушивали послойно непрерывным швом рассасывающейся нитью викрил 2/0. Кожную рану закрывали непрерывным внутрикожным швом.

2.7 Отдельные аспекты ведения реципиента в раннем послеоперационном периоде

Длительность пребывания в отделении реанимации была обусловлена продолжительностью ИВЛ, сроками нормализации гемодинамических показателей, темпами нормализации газового состава крови, продолжительностью ЭКМО.

Осуществлялся комплексный контроль и мониторинг деятельности основных жизненных функций: мониторинг ЭКГ, частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, периферической температуры тела, центрального венозного давления, давления в лёгочной артерии, пульсоксиметрии и темпа диуреза.

Продолжалась ИВЛ в щадящем режиме Volume Control с дыхательным объёмом 8-10 мл/кг, положительным объёмом на выдохе 5 см водного столба (исключение составляли пациенты после однолёгочной трансплантации) и нетоксичной фракцией кислорода во вдыхаемой смеси.

Так как лёгочный трансплантат был подвержен развитию отёка в связи с нарушением лимфатического и микроциркуляторного сосудистого дренажа, на фоне реперфузионного повреждения сосудистого эндотелия и смешанного повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны, имелась необходимость поддержания отрицательного водного баланса как основного способа профилактики явлений отёка трансплантата. Существенным компонентом лечения было поддержание нормального уровня альбуминемии, адекватного диуреза, а в случае развития острой почечной недостаточности – проведение заместительной почечной терапии под контролем показателей центрального венозного давления, рентгенологических и эндоскопических проявлений отёка трансплантата.

Объём трансфузионной терапии зависел от объёма и травматичности перенесенной операции, интраоперационной кровопотери, эффективности гемостаза, показателей свёртывающей системы крови, особенно в условиях гепаринизации при проведении ЭКМО.

Коррекция инфузионной и трансфузионной терапии осуществлялась на основании ежедневных клинических, биохимических, анализов крови, оценки показателей свёртывающей системы и кислотно-щелочного равновесия. Плановая оценка газового, кислотно-щелочного электролитного состава артериальной крови осуществлялась с периодичностью 1 раз в 3 часа или чаще – по показаниям.

В отдельных случаях, у астенизированных пациентов с низкими показателями индекса массы тела (преимущественно пациенты с муковисцидозом) в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания, проявлявшейся прогрессирующей гиперкапнией, проводилась неинвазивная вентиляция лёгких с подобранными параметрами.

Основные направления в терапии реципиентов донорских лёгких в раннем послеоперационном периоде заключались в проведении иммуносупрессии, противомикробной химиотерапии, симптоматической терапии, профилактики и лечения нежелательных эффектов иммуносупрессантов.

2.7.1 Иммуносупрессивная терапия

В рассмотренной группе реципиентов донорских лёгких иммуносупрессивная терапия состояла из индукции препаратом моноклональных антител к CD25 (базиликсимаб) с последующей трёхкомпонентной поддерживающей иммуносупрессией.

Индукционная иммуносупрессивная терапия:

- Базиликсимаб 20 мг – первое введение в виде часовой инфузии на вводимом наркозе; второе введение 20 мг – часовая инфузия на 4 сутки после трансплантации.
- Метилпреднизолон вводился интраоперационно в суммарной дозировке из расчёта 10 мг на 1 кг массы тела. Перед реперфузией каждого

лёгочного трансплантата вводилась половина расчётной дозы. Момент введения совпадал с окончанием наложения швов задней стенки артериального анастомоза. В случае однолёгочной трансплантации вводилась полная доза.

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия:

- Метилпреднизолон в первые сутки послеоперационного периода вводился в пятикратно редуцированной дозировке, далее пошаговое снижение дозировки до достижения поддерживающей дозы 1 мг/кг, но не меньше 50 мг, что чаще всего достигалось к 4 суткам. Конверсия на пероральный приём в эквивалентной дозировке (из расчёта 0,2 мг/кг массы тела) осуществлялся после появления перистальтики и восстановления способности к самостоятельному питанию.

- Приём такролимуса начинался после восстановления перистальтики, в дозировке 0,1-0,2 мг/кг/сут за два приёма, за исключением случаев почечной недостаточности, когда дозировка снижалась. Ежедневно осуществлялся контроль концентрации с коррекцией дозировки до достижения целевых показателей в коридоре от 10 до 15 нг/мл при отсутствии побочных эффектов или противопоказаний. Добор дозировки до целевых показателей концентрации осуществлялся с шагом в 0,5 мг на приём.

- Мофетила микофенолат или микофеноловая кислота назначались в отсутствие противопоказаний в минимальной дозировке (250 мг и 180 мг 2 раза в сутки, соответственно) под контролем функции желудочно-кишечного тракта и формулы крови. При отсутствии нежелательных явлений в течение 3-5 суток дозировка увеличивалась.

После назначения препаратов микофеноловой кислоты дозировка метилпреднизолона снижалась до расчётной в 0.1 мг/кг.

В единичных случаях, при развитии нежелательных явлений и побочных эффектов, выполнялась конверсия с такролимуса на циклоспорин. Исключения составляли случаи нефротоксичности, при которых дозировку такролимуса снижали.

2.7.2 Противомикробная химиотерапия

Выбор препаратов для проведения противомикробной терапии зависел от исходного хронического инфицирования реципиента; результатов микробиологических исследований перфузата, бронхольвеолярного лаважа донора; информации о внутрибольничной флоре. В случае отсутствия в анамнезе указаний на хроническое инфицирование трахеобронхиального дерева противомикробная терапия назначалась эмпирически с учётом сведений о внутрибольничной инфекции. Использовались как парентеральные, так и ингаляционные способы введения препаратов, что позволяло добиться высокой концентрации в лёгких при минимизации системных и побочных эффектов.

Обязательными компонентами схемы антибактериальной терапии были препараты с антисинегнойной активностью (линезолид, меропенем, полимиксин). Коррекция противомикробной терапии осуществлялась на основании результатов регулярных посевов крови, БАЛ, мокроты и т.д.

В случае утраты контроля за течением инфекционного процесса, при наличии бактериемии, выраже маркёров воспаления, выполнялась смена всех внутрисосудистых доступов, коррекция антибактериальной терапии по чувствительности.

2.7.3 Симптоматическая терапия

На протяжении всего периода пребывания в отделении реанимации у реципиента сохранялись центральный венозный катетер, катетер swan-gans, назогастральный зонд (до разрешения гастростаза и пареза кишечника), мочевого катетер Фолея. Некоторые пациенты потребовали проведения заместительной почечной терапии в различные сроки после хирургического лечения.

Медикаментозная терапия включала:

- адекватную анальгезию;

- комплексную пролонгированную противомикробную терапию, с учётом особенностей основной болезни и с целью профилактики внутрибольничной инфекции;
- гастропротективную терапию;
- противорвотное средство (отменяется через сутки после удаления назогастрального зонда);
- антикоагулянтную терапию (низкомолекулярный гепарин), в отсутствие гепаринизации, связанной с проведением экстракорпоральных методов оксигенации и детоксикации, при условии отсутствия признаков кровотечения;
- поддержание нутритивного статуса (парентеральное/энтеральное питание);
- терапию сопутствующих и ассоциированных с основным заболеванием (например, инсулинотерапия при сахарном диабете).

2.7.4 Комплексная оценка состояния реципиента в послеоперационном периоде

Ежедневно проводилось и оценивалось:

- качество и количество плеврального экссудата, а также поступление воздуха по плевральным дренажам;
- термометрия не менее четырех раз в сутки;
- мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений, рисунка ЭКГ;
- мониторинг оксигенирующей функции лёгочных трансплантатов по показателям газового состава крови и сатурации кислорода;
- измерение центрального венозного давления;
- лабораторные методы обследования (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, развернутый биохимический анализ крови, коагулограмма, в том числе контроль биохимических маркеров воспаления);

- контроль цитомегаловирусной инфекции методом ПЦР-диагностики ДНК вируса 1 раз в 2 недели;
- контроль концентрации такролимуса ежедневно;
- рентгенография органов грудной клетки ежедневно;
- ежедневные санационные бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважом и последующим бактериологическим и цитологическим исследованием материала;
- ультразвуковое исследование плевральных полостей, сосудов нижних конечностей;
- трансторакальная эхокардиография;
- мероприятия по ранней активизации пациентов, проводилась дыхательная гимнастика;
- общая лечебная диета со вторых послеоперационных суток (при отсутствии гастростаза, пареза ЖКТ).

Рутинные мероприятия по инструментальному контролю в раннем послеоперационном периоде проводились согласно принятой в отделении методике.

Видеобронхоскопия проводилась с первых часов после трансплантации с целью оценки состояния и санации трахеобронхиального дерева, взятия материалов для микробиологического и бактериологического исследования.

Процедура выполнялась ежедневно 1-2 раза в сутки в течение недели, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 3 суток.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась регулярно с момента окончания операции, для оценки расправления паренхимы лёгкого, наличия гемо-и/или пневмоторакса, наличия и степени выраженности отёка, косвенной оценки проходимости трахеобронхиального дерева по наличию ателектазов, оценки положения дренажей в плевральных полостях.

Рентгенография выполнялась после проведения санационной бронхоскопии ежедневно 1 раз в сутки в течение 2 недель, при выполнении пробы с пережатием

дренажей перед их удалением и после него, после замены центральных сосудистых доступов; далее по показаниям, но не реже 1 раза в 3 суток.

Ультразвуковое исследование плевральных полостей проводилось с первых суток после трансплантации для оценки содержимого плевральных полостей, а следовательно – оценки эффективности функционирования дренажей. После удаления плевральных дренажей при помощи УЗИ оценивалось наличие, объём, локализация жидкостных скоплений, осуществлялась навигация при пункции и дренировании плевральных полостей.

Эхокардиография проводилась для оценки сократительной способности миокарда, процесса ремоделирования правых отделов сердца, а после завершения инвазивного мониторинга показателей гемодинамики – для оценки давления в лёгочной артерии. Сроки и частота проведения исследования определялись наличием акустического окна и исходным заболеванием реципиента.

Ультразвуковое исследование и доплерография сосудов нижних конечностей проводилась с целью контроля артериального и венозного кровотока при проведении периферического ВА ЭКМО и после удаления канюль для оценки проходимости сосудов.

КТ-ангиография сосудов нижних конечностей проводилась в случае подозрения на артериальный тромбоз нижних конечностей для точной оценки его локализации и протяженности.

КТ органов грудной клетки проводилось по показаниям, для дополнительной объективизации состояния грудной полости, трансплантатов, бронхиального дерева.

2.8 Анализ экспрессии микроРНК

Для выделения микроРНК из плазмы периферической крови образцы периферической крови пациентов собирали в одноразовые пробирки с антикоагулянтом ЭДТА и центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотов в минуту. Плазму крови отделяли от клеточного осадка и незамедлительно замораживали при -200°C . РНК выделяли из 100 мкл плазмы крови с использованием наборов SerumPlasma (Qiagen, США) с предварительным добавлением $1,6 \times 10^8$ копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen) после инкубации плазмы с фенольной смесью Qiazol. Cel-miR-39 использовали в качестве внутреннего контроля эффективности выделения РНК, синтеза комплементарной ДНК (кДНК) и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Обратная транскрипция и количественная ПЦР в режиме реального времени. МикроРНК из каждого образца конвертировали в кДНК в реакционной смеси (20 мкл), содержащей буфер 1xmiScriptHiSpecBuffer, нуклеотидную смесь 1xmiScriptNucleicsMix, при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$ в течение 60 минут с последующей инкубацией при 95°C в течение 5 минут, охлаждением на льду и доведением объема образца деионизированной водой до 200 мкл. Синтезированная кДНК (2 мкл) служила в качестве матрицы в ПЦР в реальном времени с использованием праймеров, специфичных для исследуемых микроРНК: miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424, cel-miR-39 (miScriptPrimerassay, Ce_miR-39_1, Qiagen), и набора miScriptSYBRGreenPCRKit (Qiagen). Условия реакции ПЦР: 15 минут при $t^{\circ}=95^{\circ}\text{C}$ с последующим проведением 40 циклов по 15 секунд при $t^{\circ}=94^{\circ}\text{C}$, 30 секунд при $t^{\circ}=55^{\circ}\text{C}$ и 30 секунд при $t^{\circ}=70^{\circ}\text{C}$ в амплификаторе CFX 96 (Biorad). Интенсивность экспрессии микроРНК выражалась в относительных единицах, эквивалентных $2^{-\Delta\text{Ct}}$, где ΔCt – рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39.

2.9 Статистическая обработка результатов исследования

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$), верхние и нижние границы 95%-ого доверительного интервала (95% ДИ) для параметрических и как медиана и интерквартильный размах для непараметрических переменных. Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна-Уитни или Краскал-Уоллиса. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ

В работу включены результаты 60 наблюдений пациентов, перенесших трансплантацию лёгких. Выживаемость реципиентов в течение 30 дней после операции составила 91,67%. В раннем послеоперационном периоде умерло 5 пациентов: 3 больных умерли от полиорганной недостаточности на фоне перенесенного развёрнутого ДВС-синдрома; 1 больной скончался от пневмонии; 1 от острой аритмогенной сердечной недостаточности. Течение раннего послеоперационного периода у 22 пациентов (36,7%) из рассмотренной группы в целом протекало без значимых клинических событий. Медиана продолжительности госпитализации в отсутствие послеоперационных осложнений составила 22 [19,25; 27,5] дня. Оставшиеся 38 пациентов (63,3%) за обозначенный период наблюдения столкнулись как минимум с 1 осложнением и в среднем имели медиану продолжительности госпитализации 32,5 [26; 50, 75] дня.

3.1 Влияние интраоперационных факторов на течение послеоперационного периода

Развитие интраоперационных осложнений является важным предиктором смертности и осложнённого течения раннего послеоперационного периоде после трансплантации лёгких.

Клинически значимые интраоперационные осложнения развились у 6 пациентов (10%). Характер и количество представлены ниже (рисунок 24).



Рисунок 24 - Клинически значимые интраоперационные осложнения при трансплантации лёгких

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания в 3 наблюдениях был ассоциирован с операционной травмой у пациентов с плевропюльмональными сращениями (от умеренно выраженных до тотальной облитерации плевральных полостей), объёмом кровопотери, интраоперационным использованием дополнительных методов искусственного кровообращения (центральное ВА-ЭКМО – 2; ИК – 1). Это проявлялось неэффективностью гемостаза и необходимостью повторных оперативных вмешательств с целью его достижения, в условиях продолжающейся механической поддержки кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Во всех рассмотренных случаях повторные оперативные вмешательства (реторакотомии) были проведены в первые сутки после трансплантации. Источники кровотечения были представлены обширными диффузно-кровооточащими десерозированными участками после проведенного пневмолиза. Пациенты умерли от осложнений, ассоциированных с развитием ДВС синдрома, на 5 (2 пациента) и 24 послеоперационные сутки.

Интраоперационное кровотечение из области диссекции правой лёгочной связки потребовало расширения хирургического доступа: были отсечены 3 и 4 ребра по парастеральной линии с выполнением частичной торакотомии в 4 межреберье справа. Несмотря на проводимый гемостаз, продолжающееся

кровотечение потребовало реторакотомии в первые послеоперационные сутки. Гемостаз достигнут прошиванием и аппликацией гемостатических материалов. Других значимых событий в послеоперационном периоде не было. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Перфорация пищевода произошла в 1 наблюдении. В ходе пневмолиза справа была повреждена стенка пищевода в средне-грудном отделе. Выполнено ушивание сквозного дефекта стенки пищевода с укрытием линии швов местными тканями. Течение послеоперационного периода без особенностей.

Перфорация правого предсердия венозной канюлей ЭКМО в области основания ушка правого предсердия произошло в 1 наблюдении. В результате развился гемоперикард объёмом около 200 мл., потребовавший перикардотомии, ушивания дефекта стенки правого предсердия. Течение послеоперационного периода без особенностей.

Таким образом, в нашей серии наблюдений, массивная интраоперационная кровопотеря с развитием ДВС-синдрома являлась фатальным осложнением.

3.2 Особенности течения раннего послеоперационного периода в зависимости от применения методов вспомогательного кровообращения и экстракорпоральной оксигенации

В нашей серии наблюдений методы экстракорпоральной мембранной оксигенации применялись в 34 случаях (56,7%) (таблица 10).

Таблица 10 - Сравнительный анализ возрастных и антропометрических характеристик у реципиентов, оперированных в условиях ЭКМО и оперированных без ЭКМО

Характеристика	Группа реципиентов, оперированных с ЭКМО (n-34)	Группа реципиентов, Оперированная без ЭКМО (n-26)	p
Возраст (лет)	32±14	39±14	0,04
ИМТ	20±3,5	20±3,2	0,81
Пол: м/ж, n (%)	20/14	16/10	0,83

ВА ЭКМО осуществлялась с использованием консолей: Medtronic Bio-Console 560 (Medtronic, США); RotaFlow Console (Maquet, Швеция). В предоперационном периоде для предтрансплантационной поддержки газообмена в качестве “моста к трансплантации” постановка ЭКМО выполнена у 2 пациентов.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка В., 54 лет (история болезни № 3415/14), с диагнозом «идиопатический лёгочный фиброз», 22.12.2014 переведена из другого лечебного учреждения в связи с резким ухудшением состояния, нарастанием явлений дыхательной недостаточности. В тот же день с целью протезирования дыхательной функции выполнена постановка ВАВ ЭКМО, пациентка включена в ургентный лист трансплантации лёгких. 27.12.2014 выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких от АВ0-идентичного донора. В ходе операции отмечалась выраженная кровоточивость тканей с последующим развитием ДВС-синдрома. Во время выполнения пневмонэктомии слева произошла остановкой сердечной деятельности, что потребовало перехода на центральное ЭКМО. Операция закончена наложением провизорных кожных швов без сведения грудины и рёбер, выведением канюль центрального ЭКМО через торакотомную рану. Пациентка скончалась на 5 сутки после трансплантации от полиорганной недостаточности на фоне ДВС-синдрома.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка Ш., 19 лет (история болезни №747/17), из листа ожидания, с диагнозом «муковисцидоз, хронический гнойно-обструктивный бронхит, непрерывно рецидивирующее течение, диффузные бронхоэктазы, диффузный пневмосклероз», госпитализирована 25.02.2017 с прогрессированием признаков дыхательной и сердечной недостаточности. В первые часы после поступления пациентка переведена на ИВЛ, выполнены постановка системы ВА ЭКМО, пункционная трахеостомия. Статус в листе ожидания изменён на ургентный. С 28.02.2017 развилось рецидивирующее лёгочное кровотечение. 03.03.2017 на фоне профузного рецидивирующего лёгочного кровотечения произошла полная обтурация трахеостомической трубки сгустками крови, в связи с чем ИВЛ была

вынужденно прекращена. В дальнейшем газообмен осуществлялся только за счёт ЭКМО. 10.03.2017 по жизненным показаниям выполнена двусторонняя последовательная трансплантация легких (ABO-несовместимая: A(II) Rh+ в O(I) Rh-). В связи с интраоперационно развившейся картиной острой сердечной недостаточности выполнена конверсия на центральное вено-артериальное ЭКМО. Интраоперационно отмечалась большая кровопотеря, потребовавшая массивной трансфузии компонентов крови. Операция закончена сохранением центрального бивентрикулярного обхода с ушиванием кожи провизорными швами. В послеоперационном периоде по поводу продолжающегося внутригрудного кровотечения дважды, 11.03.2017 и 13.03.2017, потребовалось выполнение реторакотомии. 13.03.2017 при повторной реторакотомии, в связи с нормализации функции сердца, выполнена переключение с центрального ВА ЭКМО на периферическое ВВ ЭКМО. Пациентка скончалась на 5 сутки после трансплантации от полиорганной недостаточности на фоне ДВС-синдрома.

В 24 случаях показанием к превентивной постановке ВА-ЭКМО служили:

- Исходные вентиляционные нарушения, сопровождающиеся развитием артериальной гипоксемии, гиперкапнии с респираторным ацидозом, или высокая вероятность их развития при переводе на однолѳочную вентиляцию (как собственного лѳкого, так и трансплантата);
- Хроническое лѳочное сердце со снижением насосной функции;
- Лѳочная гипертензия более 70 мм рт. ст. – как метод профилактики и уменьшения последствий реперфузионных повреждений лѳгих, особенно первого лѳочного трансплантата.

В 8 случаях решение о применении дополнительных методов кровообращения и/или ЭКМО принималось интраоперационно в связи с:

- Развитием нестабильной центральной гемодинамики при смещении средостения, в ходе манипуляций на корне лѳкого, острой сердечной недостаточности аритмогенного генеза;
- Выраженными нарушениями лѳочного газообмена с развитием артериальной гипоксемии, гиперкапнии;

• В качестве циркуляторной поддержки после отключения системы искусственного кровообращения, примененной для реконструкции правой лёгочной артерии и восходящего отдела аорты – 1 случай.

Таким образом, в нашей серии наблюдений у 30 реципиентов проводилась периферическая ВА ЭКМО. В 3 случаях трансплантация проводилась в условиях центрального ВА ЭКМО (2 случая пролонгированного использования, 1 случай интраоперационного переключения на периферический тип). В 1 случае развитие интраоперационных осложнений потребовало конверсии с периферического ВА-ЭКМО на искусственное кровообращение (рисунок 25).

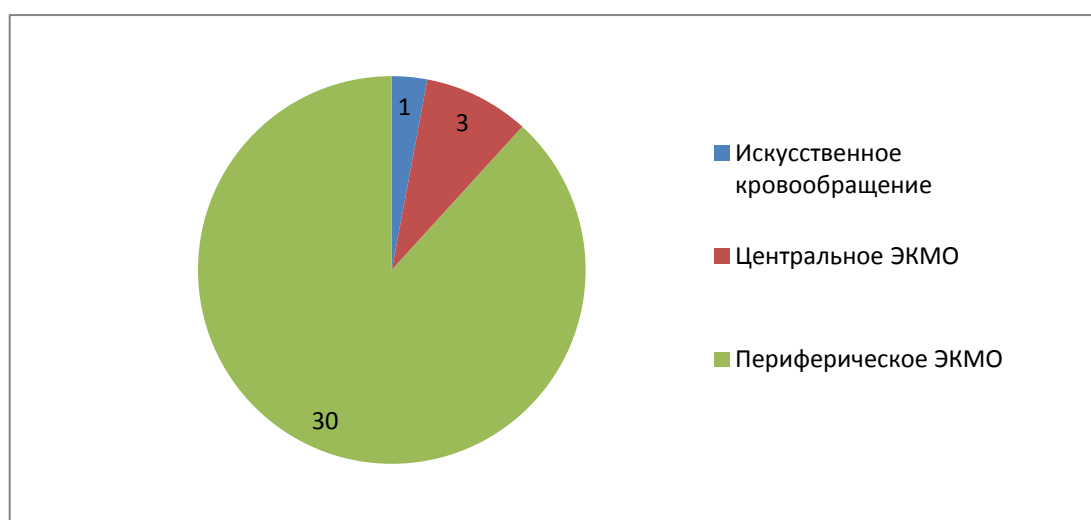


Рисунок 25 - Виды и частота интраоперационной циркуляторной поддержки.

Частота использования системы ЭКМО в зависимости от диагноза представлена на рисунке 26.

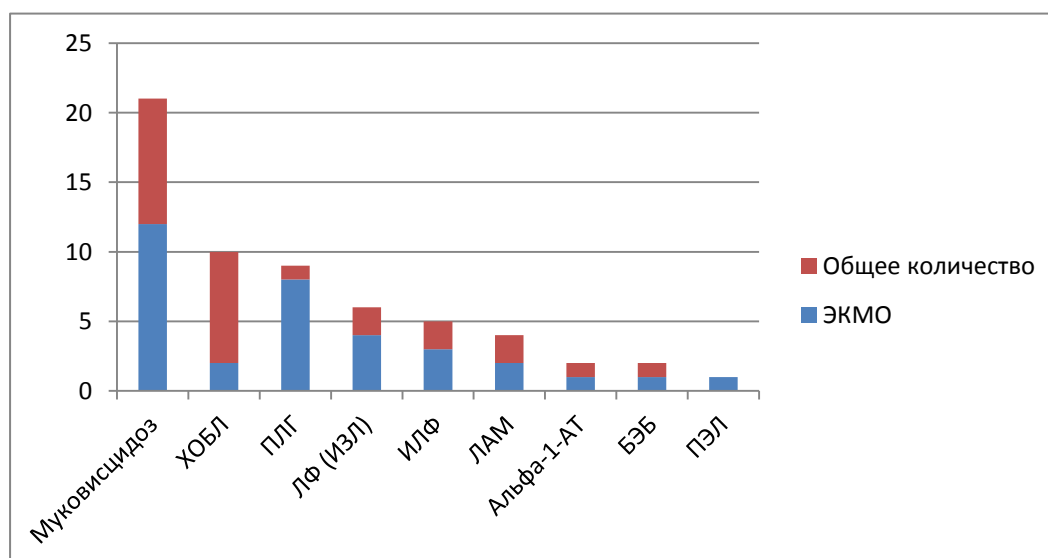


Рисунок 26 - Частота использования ЭКМО при различных заболеваниях лёгких.

В 6 случаях сохраняющихся нарушений газообменной функции трансплантированных лёгких, не поддающихся коррекции при помощи ИВЛ, но при нормализации гемодинамических показателей выполнялась конверсия с вено-артериального ЭКМО на вено-венозное ЭКМО на 2-4 сутки после операции.

Летальность в раннем послеоперационном периоде в группе пациентов, потребовавших механической поддержки и ЭКМО, составила 14,7% (5 реципиентов).

Медиана продолжительности госпитализации в группе с ЭКМО составила 33,5 [25;49.5] дней, против 23 [18.5;28] дней в группе без ЭКМО ($p=0.004$).

У 6 пациентов (17,6%) в группе с ЭКМО имело место в целом гладкое течение послеоперационного периода, без каких-либо значимых клинических событий, с медианой продолжительности госпитализации 22 [19,5;24,5] дней, что сопоставимо со сроками госпитализации пациентов, перенесших операцию без ($p=0.75$).

В остальных случаях течение послеоперационного периода носило осложнённый характер; у 19 больных (55,9%) в сроки от первых часов до 30 послеоперационных суток наблюдались тромбозы катетеризированных сосудов, внутриплевральные кровотечения, лёгочные кровотечения.

У 13 больных (38,23%) в сроки от 1 до 30 дня (медиана 5[4.5;6.5] суток) после трансплантации развились артериальные тромбозы в области постановки канюль ЭКМО. Диагноз устанавливали на основании проведения ультразвукового исследования и КТ-ангиографии сосудов нижних конечностей. У 6 пациентов тромбоз сопровождался признаками ишемии соответствующей нижней конечности с болевыми ощущениями, в отдельных случаях – с развитием контрактур, что потребовало проведения открытой тромбэктомии. В 2 случаях операции носили повторный характер.

У 7 пациентов (20,59%) с наличием подтверждённого по данным КТ и УЗДГ артериального тромбоза в области стояния канюль ЭКМО клиническая картина носила компенсированный характер в связи с наличием коллатерального кровотока и ретроградным заполнением сосудистого артериального русла, что

позволило избрать выжидательную тактику, следовательно – избежать повторных операций и исключить риски развития осложнений от повторных оперативных вмешательств. Проводилась консервативная терапия (антикоагулянтная, антиагрегантная).

У 8 (23,5%) пациентов из рассмотренной группы одновременно развилось и внутригрудное кровотечение, и тромбоз сосудов нижних конечностей в области постановки канюль.

3.3 Спаечный процесс в плевральной полости

Наряду с проведением операции и раннего послеоперационного периода в условиях продолженного использования вспомогательного кровообращения и экстракорпоральной оксигенации, изучена роль спаечного процесса в плевральных полостях реципиента как фактора риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Основные факторы и причины развития плевропульмональных спаек в исследованной группе пациентов:

- Перенесенные в анамнезе инвазивные хирургические вмешательства на органах грудной клетки.
- Длительная персистенция в дыхательных путях высоковирулентной, полирезистентной грамотрицательной микрофлоры.

Известно, что 14 пациентов в анамнезе перенесли оперативные вмешательства и инвазивные манипуляции на органах грудной клетки:

- Пункции и дренирование плевральных полостей: 4;
- Резекции лёгких различных объёмов: 3;
- Видеоторакоскопические биопсии: 3;
- Плевродезы: 3;
- Видеоторакоскопическая пластика гигантских булл: 1.

Во всех случаях перенесенные оперативные вмешательства в последующем сопровождались развитием спаечного процесса, вплоть до тотальной облитерации

плевральных полостей после перенесенных плевродезов, что в значительной степени затрудняло мобилизацию нативных лёгких.

Хроническое инфицирование полирезистентной грамотрицательной микрофлорой в исследованной группе было диагностировано только у реципиентов с муковисцидозом, что в 90% случаев сочеталось со спаечным процессом от умеренной степени до тотальной облитерации плевральных полостей. У 3 больных (14.2%) из анамнеза было известно о проведенных плевроцентезах по поводу спонтанных пневмотораксов, что также характерно для пациентов, страдающих муковисцидозом.

Распределение, выраженность и характер спаечного процесса были разделены на 5 групп (степеней).

Отсутствие спаечного процесса (0 степень): плевропульмональные сращения отсутствуют либо представлены единичными рыхлыми, легко разделяемыми спайками.

Минимальный спаечный процесс (1 степень): представлен единичными плотными спайками на минимальной площади либо рыхлыми, легко разделяемыми спайками на ограниченной площади в проекции 1-3 сегментов, не ограничивающими подвижность органа.

Умеренный спаечный процесс (2 степень): плотные спайки в проекции 1-3 сегментов либо плоскостные спайки в проекции 3-6 сегментов, значимо затрудняющие выведение лёгкого в торакотомную рану.

Выраженный спаечный процесс (3 степень): множественные плотные либо плоскостные спайки на площади в проекции 6-9 сегментов лёгкого, делающие невозможным выведение лёгкого в рану.

Тотальный спаечный процесс (4 степень): плотные плоскостные спайки, занимающие всю поверхность плевры, затрудняющие выполнение торакотомии, разведение торакотомной раны и экспозицию области операции.

В проведенном исследовании реципиенты распределены по группам в зависимости от степени выраженности и распространённости спаечного процесса в плевральных полостях (рисунок 27).

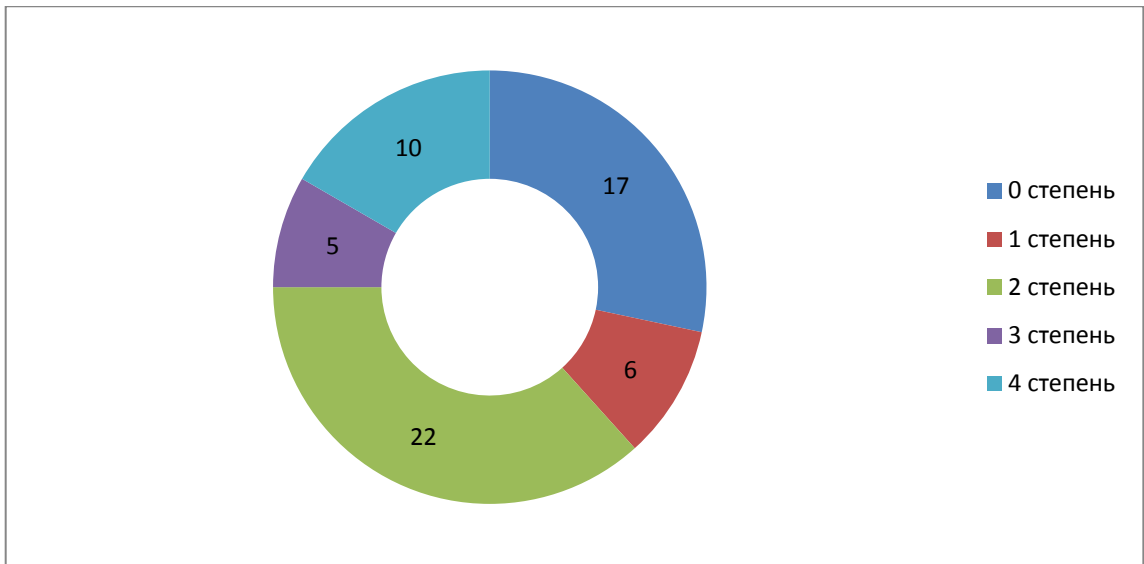
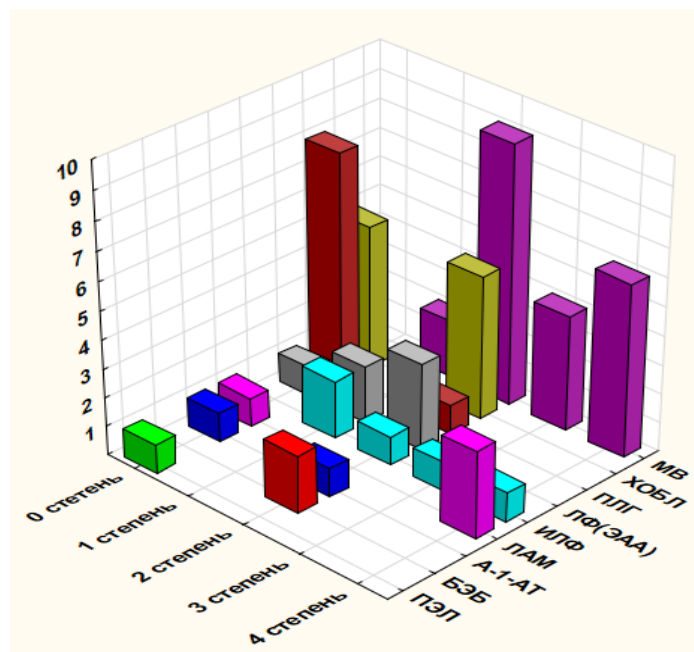


Рисунок 27 - Соотношение степеней выраженности спаечного процесса среди исследованных реципиентов

Наиболее часто спаечный процесс встречался у пациентов с муковисцидозом, реже всего – у пациентов с первичной лёгочной гипертензией (рисунок 28).



ПЭЛ – первичная эмфизема лёгких; БЭБ – бронхоэктатическая болезнь; А-1-АТ – недостаточность α -1-антитрипсина; ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз; ЛФ(ЭАА) – лёгочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита. ПЛГ – первичная лёгочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; МВ – муковисцидоз.

Рисунок 28 - Распространённость и выраженность спаечного процесса в зависимости от исходного заболевания

В 18% случаев спаечный процесс носил односторонний характер либо был выражен асимметрично (таблица 11). В этом случае при стадировании учитывалась большая степень.

Таблица 11 - Количественное распределение реципиентов в зависимости от степени выраженности спаечного процесса

Степени спаечного процесса	n	%	Односторонний	Двусторонний
0 степень	17	28,3	0	17
1 степень	6	10	2	4
2 степень	22	36,7	3	19
3 степень	5	8,3	1	4
4 степень	10	16,7	2	8

Наличие спаечного процесса от 2 степени и больше затрудняло мобилизацию лёгких. В отдельных случаях единственным возможным способом мобилизации нативных лёгких была экстраплевральная мобилизация, что сопровождалось массивной кровопотерей.

По завершению имплантации и достижению гемостаза, перед закрытием торакотомной раны, производилась оценка объёма трансплантатов относительно ёмкости плевральных полостей. В 26 случаях (43,3%) объём лёгочных трансплантатов при объёмной вентиляции в разной степени превышал объём плевральных полостей реципиента, либо вызывал компрессию сердца при закрытии торакотомной раны, в связи с чем была выполнена редукция паренхимы трансплантата разного объёма. При двусторонней последовательной трансплантации лёгких редукция выполнена в 22 случаях (88%), при односторонней – в 3 случаях (12%).

В отдельных случаях у пациентов, перенесших редукцию, длительно (до 10-12 дней) продолжалось поступление воздуха по плевральным дренажам, тогда как при выполнении бронхоскопии дефектов бронхиальных анастомозов выявлено не было, следовательно, по нашему предположению, источником могли быть линии

скобочных швов, что не требовало каких-либо дополнительных действий, кроме использования активной аспирации и выжидательной тактики.

3.4 Хирургические осложнения после трансплантации лёгких

3.4.1 Внутригрудное кровотечение

Наблюдалось у 15 больных (25%) в сроки от 1 до 16 суток после трансплантации. Во всех случаях развития внутригрудного кровотечения трансплантация лёгких у рассмотренной группы реципиентов была выполнена в условиях вспомогательного кровообращения и экстракорпоральной оксигенации ($p=0.008$). Медиана продолжительности госпитализации составила 42 [26, 5; 77] дня, против 25 [19, 5; 32] у пациентов без кровотечения, но с другими осложнениями ($p=0,063$).

Летальность в раннем послеоперационном периоде среди пациентов, перенесших внутригрудное кровотечение, составила 26,7% (4 пациента). Внутригрудное кровотечение оказывало статистически достоверное влияние на развитие неблагоприятного исхода в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких ($p=0.006$).

По результатам ревизии плевральных полостей в ходе выполнения трансплантации лёгких в 10 случаях из 15 (66,7%) имел место спаечный процесс разной степени выраженности.

В 11 случаях (73,3%) внутригрудное кровотечение потребовало проведения реторакотомии, санации, ревизии плевральных полостей с целью поиска источника кровотечения и дополнительного гемостаза (таблица 12); в 8 случаях по поводу продолжающегося кровотечения реторакотомия была выполнена в течение 24 часов после завершения трансплантации; в 3 случаях вмешательства носили повторный характер.

Таблица 12 - Источники внутригрудного кровотечения в исследованной группе

Источник кровотечения	n	%
Десерозированные участки после пневмолиза	4	26,67%
Торакотомная рана	3	13,30%
Сосуды лёгочной связки	2	13,30%
Источник кровотечения не выявлен	2	13,30%

Особого внимания заслуживают 5 пациентов, достоверно перенесших эпизод внутригрудного кровотечения, однако имевших на момент развития событий чрезвычайно высокие риски развития осложнений от попытки реторакотомии для проведения хирургического гемостаза, в связи с чем принималось решение о консервативной и активно-выжидательной тактике.

В 4 наблюдениях внутригрудное кровотечение имело место на 1-2 сутки после трансплантации лёгких и в 1 наблюдении – после перенесенной реторакотомии и попытки гемостаза. Учитывая отсутствие гемодинамически значимых потерь крови по дренажам и своевременное их восполнение, а также отсутствие коллабирования или компрессии лёгочных трансплантатов, проводилось консервативное лечение под динамическим наблюдением. Осуществлялся постоянный клинико-лабораторный контроль (уровень гемоглобина в сосудистом русле и в отделяемом по плевральным дренажам, гематокрит, гемостазиограмма). Оценивалось количество, скорость, характер отделяемого по плевральным дренажам. Выполнялся постоянный мониторинг гемодинамических показателей.

Проводилась гемостатическая терапия с использованием комплексных препаратов факторов свёртывания крови, препаратов транексамовой кислоты и компонентов крови. Потери своевременно восполнялись. При оценке в динамике достоверно зафиксировано формирование свернувшегося гемоторакса.

По данным КТ грудной клетки, в среднем объём свернувшегося гемоторакса составлял 340 ± 75 мл. Дальнейшая динамическая оценка демонстрировала уменьшение объема гемоторакса вплоть до полного лизирования и эвакуации по дренажам. В случае, если жидкостное скопление было доступно, выполнялась пункция и дренирование плевральной полости.

Клиническое наблюдение 3.

Пациентке Б. 28 лет (история болезни №32/19) с диагнозом: «муковисцидоз, легочная форма, тяжелое течение, хроническое инфицирование P.aeruginosa» – 09.01.2019 была выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких от ABO-совместимого донора в условиях продлённого ВА-ЭКМО.

При ревизии в плевральных полостях выявлен выраженный спаечный процесс (3 степ.) с преимущественным распространением по задней и диафрагмальной поверхности, плоскостные спайки плотной консистенции. Верхняя доля левого лёгкого фиброзирована, жестко фиксирована к куполу плевральной полости. Выполнен экстраплевральный пневмолиз левого лёгкого. После удаления нативного лёгкого слева в куполе левой плевральной полости сформировался десерозированный, обильно, диффузно кровоточащий участок размером 4x5 см. На момент выполнения операции гемостаз достигнут электрокоагуляцией и аппликацией гемостатических материалов. С первых часов после операции по дренажам из левой плевральной полости длительно сохранялось поступление геморрагического отделяемого. При рентгенографии в динамике – формирование и увеличение в объёме левостороннего гемоторакса, «выключение» из вентиляции коллабированной верхней доли левого легкого (рисунок 29 А, Б). При бронхоскопии признаки компрессии левого верхнедолевого бронха. Таким образом, дефицит вентилируемого объёма лёгких затруднял эффективный газообмен, в связи с чем сохранялись показания к продлённой ЭКМО.

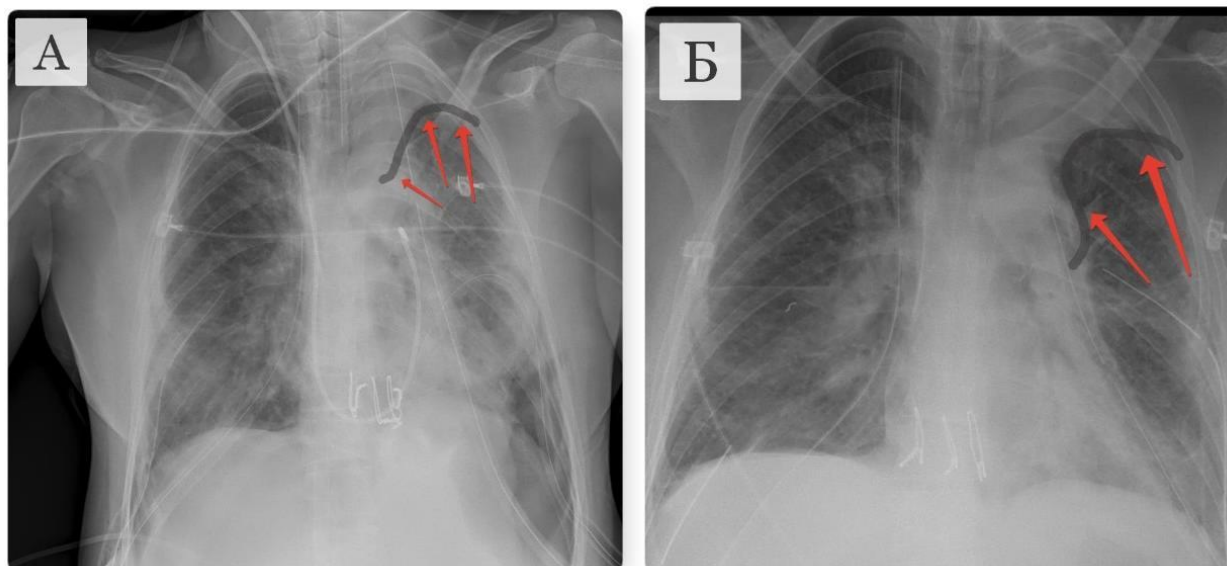


Рисунок 29 (А, Б) - Рентгенография пациентки Б. на 2 и 4 сутки после трансплантации.

Учитывая признаки продолжающегося кровотечения в условиях функционирования ВА ЭКМО, отсутствие эффекта от консервативной и гемостатической терапии, на 4 сутки после трансплантации выполнена реторакотомия, санация плевральных полостей. При ревизии: верхняя доля коллабирована за счёт сгустка объёмом до 400 мл в куполе правой плевральной полости, в плевральных синусах слева жидкая кровь объёмом до 300 мл. Плевральная полость санирована. Гемостаз коагуляцией и тампонадой гемостатическими салфетками. Рецидив кровотечения наблюдался на 2 сутки после реторакотомии и удаления системы ЭКМО на фоне улучшения оксигенирующей функции лёгких. Учитывая низкую интенсивность кровотечения, отсутствие гемодинамически значимых потерь, стабильность клинических и лабораторных показателей, дыхательной функции – принято решение о проведении консервативной гемостатической терапии. Достигнута положительная динамика на фоне проводимого лечения. Дренажи из плевральных полости удалены по мере уменьшения количества отделяемого. При оценке в динамике на КТ грудной клетки отмечено уменьшение объёма свернувшегося гемоторакса с 360 мл до 180 мл через 3 месяца после трансплантации (рисунок 30 А, Б, В, Г).

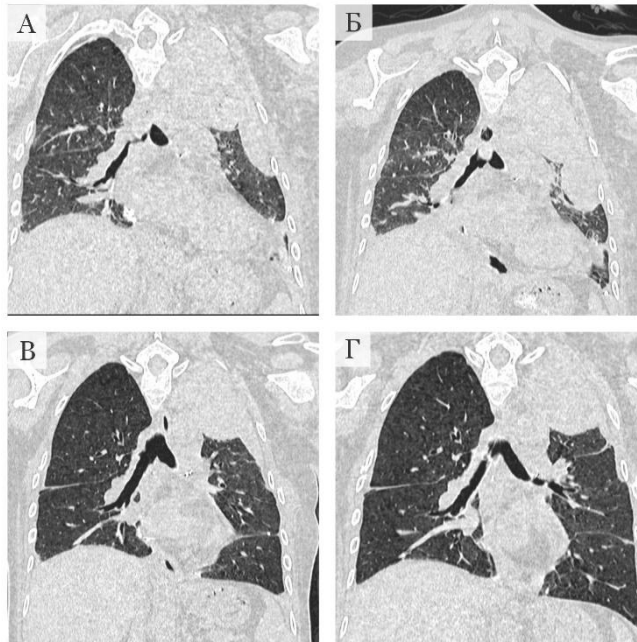


Рисунок 30 (А, Б, В, Г) - Динамика изменения КТ-картины и объёма осумкованного гемоторакса

Аналогичная тактика была использована еще у 4 реципиентов. Летальность в группе из 5 реципиентов, получавших консервативную терапию по поводу внутригрудного кровотечения, отсутствовала.

3.4.2 Парез диафрагмы

У 5 реципиентов (8,33%) в исследованной группе в раннем послеоперационном периоде был диагностирован парез диафрагмы. Из них 4 пациентам выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких, 1 больному выполнена левосторонняя трансплантация лёгкого. Среди пациентов, перенесших двустороннюю последовательную трансплантацию лёгких: у 3 развился двусторонний парез диафрагмы, в 1 случае – правосторонний парез диафрагмы. Левосторонний парез диафрагмы развился у больного после односторонней трансплантации. Летальность в рассмотренной группе пациентов отсутствовала. Медиана продолжительности госпитализации составила 30 [27; 33] суток. Статистически значимых различий со сроками госпитализации пациентов, не перенесших парез диафрагмы, не установлено ($p=0,39$).

Основной предпосылкой к парезу диафрагмы в результате механического повреждения диафрагмального нерва при выполнении пневмолиза является степень и выраженность спаечного процесса. Однако, лишь в 2 из 5 рассмотренных случаев в плевральных полостях реципиента установлено наличие спаечного процесса: в одном наблюдении плевральные полости были тотально облитерированы, в одном имелся спаечный процесс 2 степени, в оставшихся трёх – спаечный процесс отсутствовал.

Только в 1 случае интраоперационно зафиксирован факт механического повреждения диафрагмального нерва, что привело к парезу правого купола диафрагмы. В остальных случаях достоверно установить механизм возникновения пареза диафрагмы (механическое, температурное воздействие на диафрагмальный нерв) не представлялось возможным.

Расстройство механики дыхания в результате пареза диафрагмы участвовало в общей картине дыхательной недостаточности при попытках перевода пациента во вспомогательные режимы вентиляции, что клинически проявлялось нарушением эвакуации мокроты, активным участием

вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, и, как следствие, в более быстрой астенизации пациента.

Рентгенологически определялась элевация и отсутствие экскурсии куполов диафрагмы при дыхании со стороны повреждения.

В 3 наблюдениях из 5, учитывая перспективу продлённой искусственной вентиляции лёгких, была выполнена трахеостомия пункционным методом. Проведение искусственной вентиляции лёгких через трахеостому использовалось не только с целью протезирования механизма дыхания, но и для тренировки вспомогательной дыхательной мускулатуры. Пациенты деканюлировались и переводились на самостоятельное дыхание после нормализации, газового состава крови и в случае отсутствия дальнейшей потребности в проведении ИВЛ в сроки от 7 до 29 дней. Парез диафрагмы во всех случаях приводил к нарушению эвакуации мокроты, в связи с чем 2 раза в сутки проводилась санационная бронхоскопия.

В 2 наблюдениях последствия дыхательной недостаточности на фоне пареза диафрагмы носили менее выраженный характер, в связи с чем удалось добиться нормализации механики дыхания, проводя ночные сеансы неинвазивной вентиляции лёгких с подобранными параметрами.

3.4.3 Несостоятельность бронхиального анастомоза.

Несостоятельность бронхиального анастомоза в раннем послеоперационном периоде в исследованной группе диагностирована у 4 (6,67%) реципиентов. 3 реципиентам была выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких, в 1 случае – однолёгочная левосторонняя трансплантация. В случае однолёгочной трансплантации рассматриваемое осложнение носило изолированный характер, в остальных – развилось в совокупности с другими хирургическими осложнениями. Манифестация несостоятельности бронхиального анастомоза происходила в сроки от 11 до 16 суток (медиана 15,5). Летальность при развитии несостоятельности бронхиального анастомоза составила 50%.

В случае несостоятельности бронхиального анастомоза после левосторонней трансплантации осложнение манифестировало на 16 сутки послеоперационного периода в виде левостороннего пневмоторакса по данным рентгенографии органов грудной клетки. При бронхоскопии визуализировался дефект мембранозной части главного бронха диаметром 2 мм в области анастомоза. Клиническая картина сопровождалась развитием подкожной эмфиземы. По совокупности показаний выполнена реторакотомия слева, однако достоверно выявить дефект не удалось. Проверка герметичности под уровнем жидкости при ручной вентиляции с пиковым давлением 35 мм водн.ст. показала отсутствие поступления воздуха из области предполагаемого дефекта. Операция закончена дренированием плевральной полости. Поступление воздуха не возобновлялось. В дальнейшем гладкое течение послеоперационного периода. Пациент выписан на 28 сутки после трансплантации и 12 сутки после реторакотомии.

В 3 других случаях несостоятельность носила рецидивирующий характер, по поводу чего предпринимались повторные оперативные вмешательства, плановые ревизии плевральной полости, главного бронха на стороне развития осложнения. В одном случае при выполнении реторакотомии достоверно выявить дефект не удалось, проба на герметичность под уровнем жидкости отрицательная. Однако на 4 сутки после реторакотомии повторно выявлена рентгенологическая картина левостороннего пневмоторакса. После дренирования левой плевральной полости отмечался сброс воздуха в умеренном темпе. При многократных диагностических бронхоскопиях и попытках контрастирования выявить источник сброса воздуха не удалось. На фоне проводимой консервативной терапии состояние пациента осложнилось двусторонней полисегментарной пневмонией, полиорганной недостаточностью, с летальным исходом на 26 сутки после трансплантации лёгких.

В двух оставшихся случаях предпринимались попытки ушивания и реконструкции анастомоза главного бронха с использованием васкуляризированных тканей (оментопексия, укрывание ушитого дефекта мембранозной части сформированным мышечно-надкостничным лоскутом от 6 ребра). Однако все

предпринимаемые усилия не принесли ожидаемого результата, в связи с чем в обоих случаях выполнена трансплантатэктомия.

Клиническое наблюдение 4.

Пациенту Н., 24 лет (история болезни №2056/13), с диагнозом «первичная лёгочная артериальная гипертензии, 4 ФК» 07.09.2016 в условиях периферического ВА ЭКМО выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких от АВ0-совместимого донора. Пациент экстубирован на 1 сутки, ВА ЭКМО прекращено на 3 сутки. В послеоперационном периоде длительно сохранялся высокий темп поступления геморрагического отделяемого по плевральным дренажам из правой плевральной полости с признаками формирования правостороннего гемоторакса, по поводу чего 23.09.2016 (на 16 сутки) выполнена диагностическая видеоторакоскопия. При ревизии диагностирован дефект правого бронхиального анастомоза. Выполнена конверсия доступа на правостороннюю боковую торакотомию, ушивание дефекта анастомоза. 24.09, 25.09 (17, 18 сутки после трансплантации) предприняты повторные реторакотомии по поводу рецидивирующей несостоятельности. Выполнено формирование мышечно-надкостничного лоскута на питающей ножке от резецированного 6 ребра с ушиванием дефекта анастомоза. При контрольной бронхоскопии 30.09.2016 (23 сутки) диагностирован рецидив несостоятельности правого бронхиального анастомоза. При рентгенографии выявлен пневмоторакс справа, выполнено дренирование правой плевральной полости. По дренажу из правой плевральной полости длительно сохранялось поступление воздуха со скоростью до 4,5 литров в минуту. Учитывая сохраняющееся поступление воздуха по дренажу из правой плевральной полости, отсутствие эффекта и бесперспективность дальнейшего консервативного лечения, 05.10.2016 (28 сутки) выполнена правосторонняя трансплантатэктомия. Гладкое течение послеоперационного периода. Экстубирован на 1 сутки. Выписан в удовлетворительном состоянии на 41 сутки после трансплантации лёгких, 13 сутки после трансплантатэктомии справа.

Клиническое наблюдение 5.

Пациенту К., 52 лет (история болезни №2124/17), с диагнозом «интерстициальный лёгочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита» 07.06.2017 в условиях ВА ЭКМО выполнена двусторонняя последовательная АВ0-идентичная трансплантация лёгких. Первые сутки послеоперационного периода осложнились развитием внутригрудного кровотечения, по поводу чего 08.06.2017 выполнена реторакотомия справа, удаление свернувшегося гемоторакса справа. Экстубирован к исходу первых суток после реторакотомии, ВА ЭКМО прекращено на 2 сутки.

13.06.2017 (6 сутки) отмечено поступление гнойного отделяемого из правого угла торакотомной раны. Рана санирована, установлена вакуумная терапевтическая система (VivanoTec, Hartmann). При бактериологическом исследовании посевов крови и раневого отделяемого выявлена полирезистентная *Klebsiella pneumoniae*. 18.06.2017 (11 сутки) отмечено значительное поступление воздуха по магистралям вакуумной системы. При рентгенографии грудной клетки диагностирован двусторонний пневмо-гидроторакс. 19.06.2017 (12 сутки после трансплантации) выполнена реторакотомия справа. При бронхоскопии на операционном столе в области правого бронхиального анастомоза визуализирован участок, подозрительный на несостоятельность. При ревизии правой плевральной полости выявлена картина эмпиемы, точечный дефект по верхнему краю правого бронхиального анастомоза – ушит одиночным П-образным швом, укрыт лоскутом из правой зубчатой мышцы на питающей ножке. Выполнена некрэктомия в пределах здоровых тканей торакотомной раны. При бактериологическом исследовании отделяемого по дренажам из правой плевральной полости высевалась *Klebsiella pneumoniae*. 26.06.2017 (19 сутки) развился рецидив несостоятельности бронхиального анастомоза справа в виде активного поступления воздуха по дренажам. 27.06.2017 (20 сутки) выполнена задняя реторакотомия справа, реконструкция правого бронхиального анастомоза с оментопексией. Несмотря на проводимое лечение, сохранялось поступление инфицированного отделяемого из раны грудной стенки справа.

08.07.2017 (31 сутки) при выполнении перевязки выявлен сформировавшийся плевро-торакальный свищ справа. Повторно установлена вакуумная терапевтическая система. 11.07.2018 (34 сутки) диагностирован двусторонний пневмоторакс, нарастание явлений дыхательной недостаточности, потребовавшей перевода на ИВЛ 15.07.2017, пункционной трахеостомии 16.07.2017. По данным фибробронхоскопии отмечено увеличение размеров дефекта, некротические изменения главного бронха справа. Учитывая отрицательную динамику в виде прогрессирования септических осложнений, бесперспективность дальнейшей консервативной терапии, 17.07.2017 (40 сутки) по жизненным показаниям выполнена пневмонэктомия справа. Пациент скончался 18.07.2017 (41 сутки). По данным патологоанатомического вскрытия: смерть наступила от полисегментарной пневмонии единственного левого лёгочного трансплантата.

3.4.4 Легочное кровотечение

В изученной нами литературе отсутствуют источники, посвящённые бронхиальным геморрагическим осложнениям у реципиентов лёгочных трансплантатов. Например, кровохаркание, как правило, связывают с несостоятельностью бронхиальных анастомозов. Однако в нашей серии наблюдений мы дважды встретились с лёгочным кровотечением из бронхиального дерева пересаженных лёгких. Для понимания возможных источников и причин этих осложнений мы проанализировали в динамике цикл макроскопических изменений слизистой оболочки бронхов лёгочных трансплантатов по данным видеобронхоскопии.

Состояние бронхиального дерева трансплантата в раннем послеоперационном периоде претерпевало череду последовательных изменений, оценка которых осуществлялась при выполнении регулярных санационных бронхоскопий. Первая эндоскопическая оценка производилась на операционном столе. Далее, в течение первой недели бронхоскопию проводили ежедневно 1-2 раза в сутки, далее по показаниям. Изменения определялись от уровня

бронхиального анастомоза до субсегментарных бронхов. Ниже приведено описание изменений бронхиального дерева при неосложнённом характере течения послеоперационного периода.

Первые сутки: чётко визуализировался шовный материал, эпителий в области анастомоза гладкий. В долевых и сегментарных бронхах умеренно выраженная гиперемия слизистой оболочки, без видимого отёка, проходимость не нарушена, просвет может быть сужен за счёт мокроты или пристеночных геморрагических сгустков (рисунок 31).

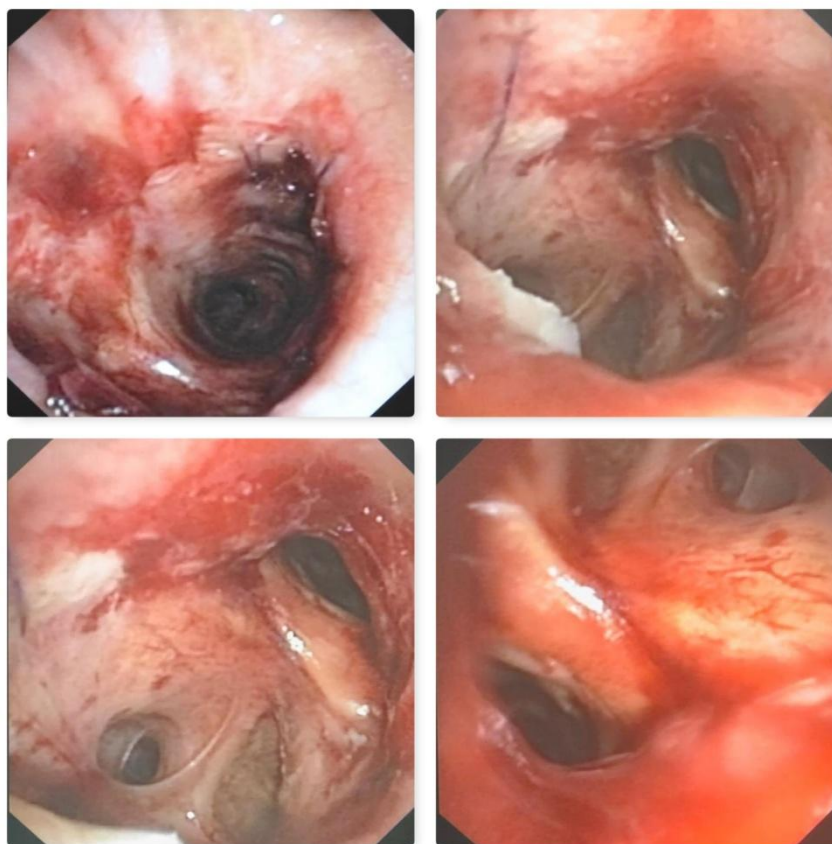


Рисунок 31 – Эндоскопическая картина лёгочного трансплантата в первые часы-сутки после операции

2-3 сутки: отёк слизистой оболочки главного бронха в области анастомоза, “выбухание” межшовных промежутков бронхиального анастомоза. На уровне главных и долевых бронхов: бронхиальный эпителий отёчный, гладкий, шпоры бронхов сглажены. На сегментарном уровне сохранялась гиперемия слизистой. Исходным состоянием трансплантата и диагнозом реципиента определяется наличие и характер saniруемой мокроты (рисунок 32).



Рисунок 32 – Эндоскопическая картина лёгочного трансплантата на 2-3 сутки после операции.

3-7 сутки: в области анастомоза выраженный отёк слизистой, обильные наслоения фибрина, скрывающие шовный материал, начальные проявления ишемических нарушений и явлений анастомозита. На уровне главных, долевых и сегментарных бронхов сохранялся отёк слизистой. К исходу первой недели, преимущественно в проксимальных отделах трахеобронхиального дерева появлялись предвестники и начальные признаки десквамации бронхиального эпителия – слизистая принимала тусклый, бледно-серый цвет (рисунок 33).

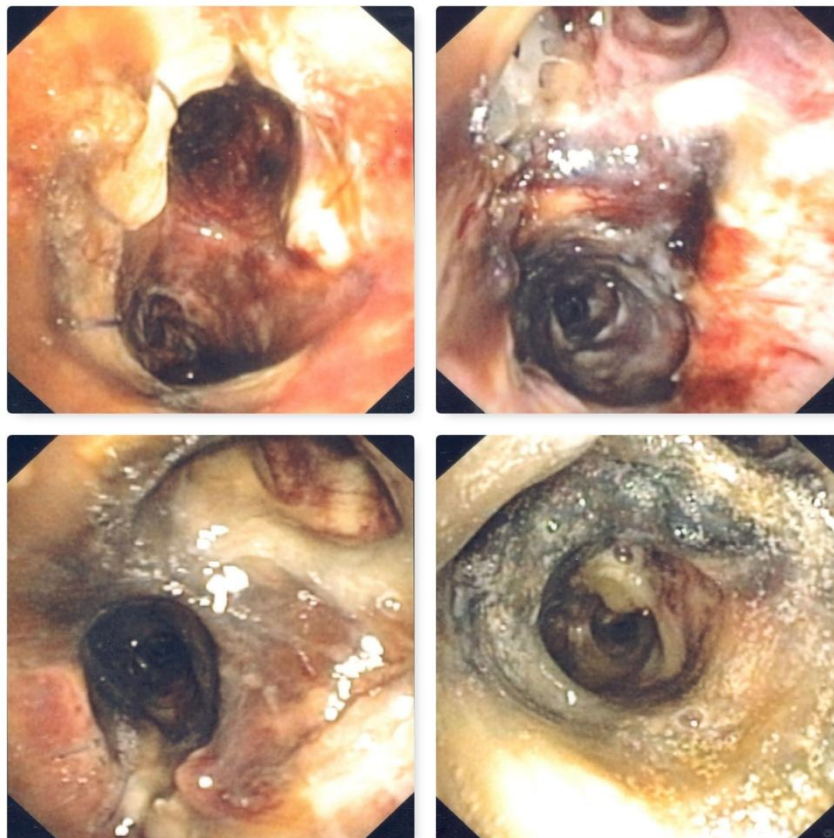


Рисунок 33 – Эндоскопическая картина лёгочного трансплантата на 3-7 сутки после операции

7-14 сутки: на уровне анастомоза развивались язвенно-некротические изменения (анастомозит), участки некроза были покрыты плотным, “грязным” фибрином тёмно-серого цвета. Визуализировалась развёрнутая картина десквамации бронхиального эпителия за счёт тотального некроза слизистой с формированием слепков, способных обтурировать сегментарные и долевые бронхи, что требовало проведения регулярных санационных бронхоскопий. Глубина некроза и толщина отторгающегося слоя эпителия варьировалась. При агрессивном механическом удалении участков отторгавшегося бронхиального эпителия формировались участки эрозий, с развитием бронхиальных кровотечений разной интенсивности (рисунок 34).

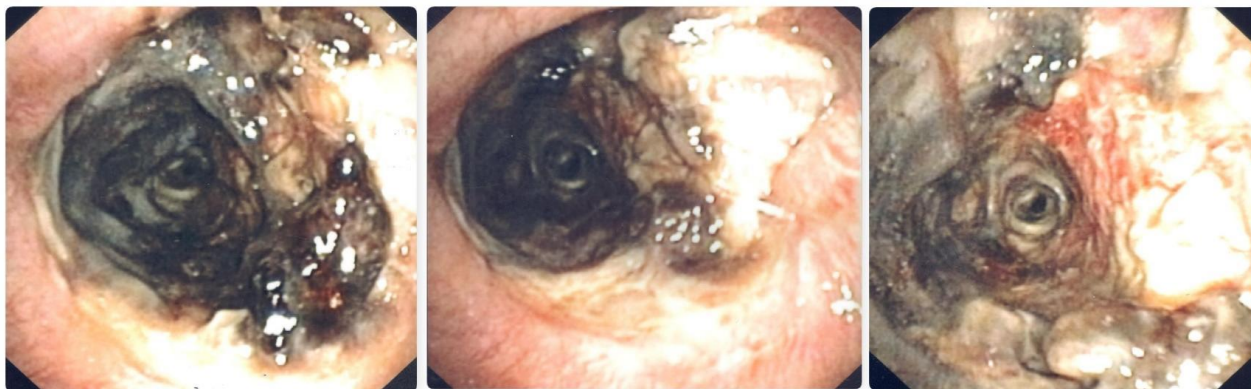


Рисунок 34 – Эндоскопическая картина лёгочного трансплантата на 7-14 сутки после операции

14-21 сутки: В области анастомозов формировался жесткий, фиксированный струп. На уровне сегментарных бронхов – продолжающиеся явления десквамации с формированием нового бронхиального эпителия. Бронхиальное дерево с тенденцией к очищению (рисунок 35).

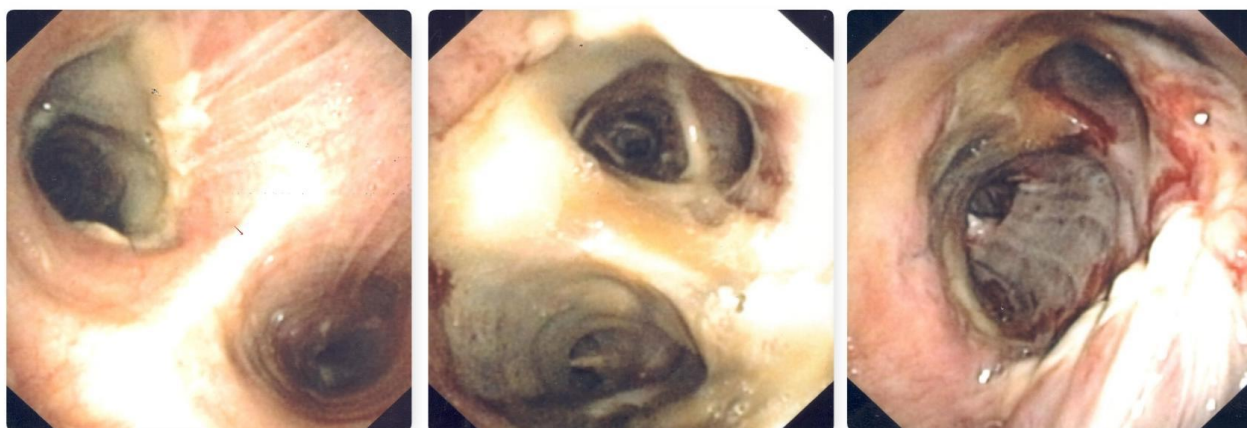


Рисунок 35 - Эндоскопическая картина лёгочного трансплантата на 14-21 сутки после операции

21-28 сутки: в области анастомоза после отторжения струпа начиналось формирование грануляционной и рубцовой ткани. Бронхиальное дерево преимущественно очищалось, некротизированный эпителий замещался молодым (рисунок 36).

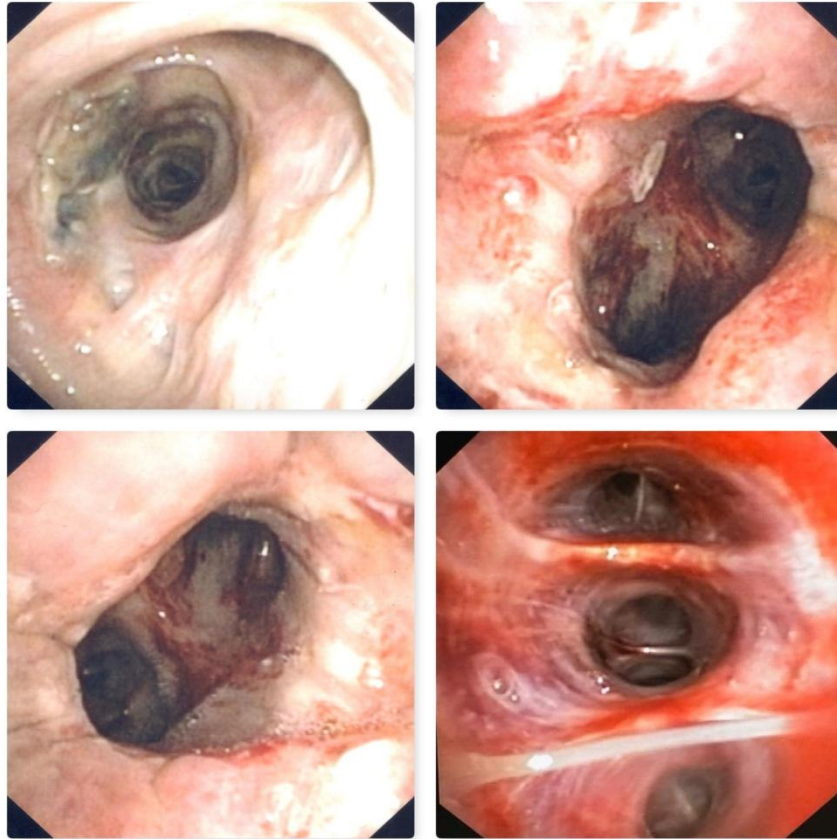


Рисунок 36 - Эндоскопическая картина лёгочного трансплантата на 21-28 сутки после операции

С 28 и далее: наблюдалось формирование рубцов и грануляций на уровне анастомозов, полное замещение бронхиального эпителия происходило к концу первого месяца (рисунок 37).

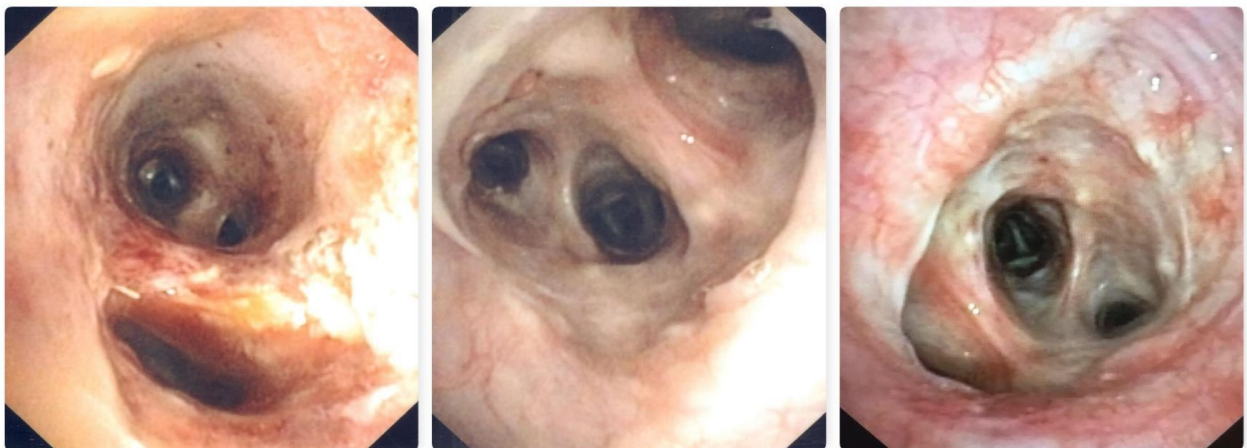


Рисунок 37. Эндоскопическая картина лёгочного трансплантата на 28 сутки и далее после операции

В послеоперационном периоде у 2 пациентов (3,33%) развилось лёгочное кровотечение малой интенсивности, носившее характер рецидивирующего и развившееся в комплексе с другими хирургическими осложнениями.

В 1 случае у пациента Б., 38 лет (история болезни №4128/16) рецидивирующее лёгочное кровотечение манифестировало на 8 сутки после трансплантации лёгких, на фоне эрозивно-гнойного трахеобронхита и перенесенного ранее ДВС-синдрома. В дальнейшем развилась полисегментарная пневмония, в результате которой на 26 сутки наступил летальный исход.

Во втором случае, у пациента С-Г., 58 лет (история болезни №4924/18) кровотечение развилось на 14 сутки после двусторонней трансплантации лёгких, при выполнении санационной бронхоскопии, после частичного удаления струпа, перекрывающего устье верхнедолевого бронха справа в области анастомоза. По поводу рецидивирующего кровотечения проводилась консервативная гемостатическая терапия, регулярные бронхосанации с инстилляцией аминокaproновой кислоты. Достигнут устойчивый гемостаз, реципиент выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, учитывая малое количество наблюдений, сочетанный характер осложнений, оценить объективно роль и значимость легочного кровотечения в рамках раннего послеоперационного периода после трансплантации лёгких не представляется возможным.

3.5 Инфекционные осложнения

В раннем послеоперационном периоде у 14 пациентов (23%) в исследованной группе были зафиксированы инфекционные осложнения. В 3 случаях инфекционные осложнения имели сочетанный характер. Основные инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода представлены на рисунке 38.

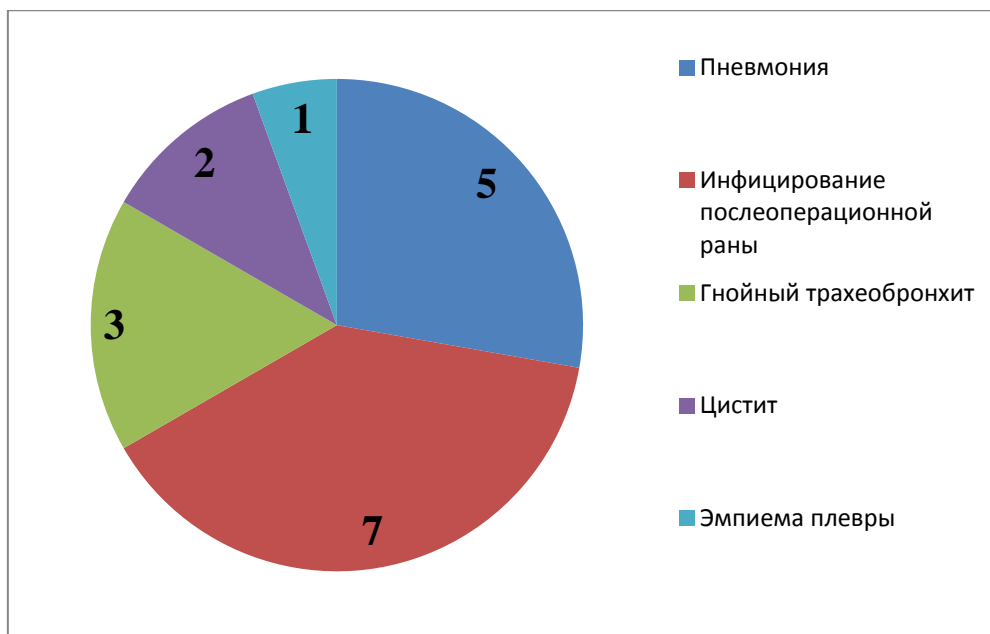


Рисунок 38 - Инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких

3.5.1 Инфицирование и нагноение торакотомной раны

У 10 пациентов (16,67%) наблюдались изменения со стороны послеоперационной торакотомной раны разной степени выраженности, с медианой сроков манифестации 12 [6,25;14,75] суток после трансплантации.

Во всех рассмотренных случаях осложнения со стороны торакотомной раны не являлись единственными у конкретных пациентов. 30-дневная летальность в рассмотренной группе пациентов отсутствовала.

Медиана продолжительности госпитализации составила 68 [37,5; 110] суток, против 26 [20,25; 33,75] суток у пациентов без раневых осложнений ($p=0,01$).

В проведенном исследовании раневые осложнения были распределены в следующие группы:

1. Нагноение торакотомной раны при наличии соответствующих клинических проявлений, результатов бактериологических исследований, посевов раневого отделяемого диагностировано в 4 наблюдениях. Нагноение торакотомной раны манифестировало в среднем на $8,5 \pm 5$ день после операции. Во всех наблюдениях из раны выделялась флора, идентичная полученной по

результатам исследования мокроты или БАЛ (*Acinetobacter baumannii/haemolyticus*, *Pseudomonas species*). В 2 наблюдениях диагностирована бактериемия (*Acinetobacter baumannii/haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*).

2. “Инфицированная” несостоятельность торакотомной раны – проявлялась диастазом краёв кожной раны после снятия швов (на 16-18 сутки) при отсутствии клинической картины воспаления. Наличие роста микрофлоры в посевах мазка из раны диагностировано в 3 случаях (*Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus sp.*). Инфицирование носило локальный характер, обнаруженная флора отсутствовала при бактериологическом исследовании других сред организма.

3. “Неинфицированная” несостоятельность торакотомной раны – диастаз краёв кожной раны, отсутствие консолидации после снятия, при отсутствии роста микрофлоры в посевах мазка из раны, диагностирована в 3 наблюдениях.

Описанные осложнения развивались на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии с применением метилпреднизолона, снижающего репаративные процессы; антибактериальной терапии с учётом результатов ранее проведенных бактериологических исследований или подобранной эмпирически.

У пациентов с отсутствием консолидации краёв кожной раны проводилась коррекция иммуносупрессии (снижалась дозировка метилпреднизолона), после очищения полости раны и появления грануляций накладывались вторичные отсроченные хирургические швы.

3.5.2 Пневмония

Несмотря на комплексную антибактериальную терапию и введение иммуноглобулина, у 5 реципиентов (8,33 %) течение раннего послеоперационного периода осложнилось развитием пневмонии трансплантата с медианой сроков манифестации - 14 суток. Диагноз был установлен на основании клинко-рентгенологической картины. В одном случае (пациент П., 39 лет, история болезни №770/15) пневмония была единственным осложнением раннего послеоперационного периода после двусторонней трансплантации лёгких по поводу терминальной эмфиземы. В остальных – развилась в составе комплекса

осложнений. Летальность в рассмотренной группе представлена 1 наблюдением. Медиана продолжительности госпитализации в рассмотренной группе составила 31[29;36] суток против 27 [20,5; 42,5] дней у пациентов без пневмонии ($p=0.57$). Проводилась комплексная антибактериальная терапия по результатам бактериологического исследования мокроты, БАЛ, посевов крови; противогрибковая, противовирусная терапия, выполнялись инфузии человеческого иммуноглобулина. Во всех случаях бактериологического исследования мокроты и промывных вод БАЛ реципиента диагностировали наличие Грам-отрицательной микрофлоры: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*. В одном случае также была диагностирована бактериемия, обусловленная полирезистентной *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* (таблица 13).

Таблица 13 - Результаты бактериологических исследований БАЛ и мокроты реципиентов, перенесших пневмонию

Пациент	Диагноз	Хрон.инф.	Перфузат+ БАЛ донора.	БАЛ и мокрота реципиента	Другие среды
П., 39 лет ИБ № 770/15	ХОБЛ	Нет	<i>Kl.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i> <i>A.baumannii/haemolyticus</i>	Нет
А., 25 лет ИБ № 3745/16	МВ	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Kl.pneumoniae</i>	<i>Kl.pneumoniae</i>	Кровь: <i>bacillus spp.</i>
Б., 38 лет ИБ № 4128/16	Дефицит α -1-АТ	Нет	<i>S.epidermiditis</i>	<i>Kl.pneumoniae</i>	Кровь: <i>A.baumannii/haemolyticus</i>
Т., 45 лет ИБ № 1084/17	Дефицит α -1-АТ	Нет	<i>A.baumannii/haemolyticus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	Рана: <i>A.baumannii/haemolyticus</i>
С., 14 лет ИБ № 4395/18	МВ	<i>P.aeruginosa</i>	Нет	<i>P.aeruginosa</i> <i>Kl.pneumoniae</i>	Нет

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; *МВ* – муковисцидоз; *БАЛ* – бронхоальвеолярный лаваж.

В 3 наблюдениях при бактериологическом исследовании перфузата и БАЛ диагностирован аналогичный возбудитель (*Klebsiella pneumoniae*, (n=2); *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* (n=1).

3.5.3 Гнойный трахеобронхит

У 3 пациентов в раннем послеоперационном периоде, к концу второй недели – началу третьей, развилась и длительно персистировала клиническая картина гнойного бронхита (таблица 14).

Таблица 14 - Результаты бактериологических исследования у пациентов с клинической картиной гнойного бронхита

Пациент	Диагноз	Хрон.инф.	Перфузат+ БАЛ донора.	БАЛ и мокрота реципиента	Другие среды
Г., 38 лет ИБ № 651/16	ЛАМ	Нет	<i>Empedobacter brevis</i>	<i>Candida albicans</i>	Нет
Б., 38 лет ИБ № 4128/16	Дефицит α -1-АТ	Нет	<i>St.epidermiditis</i>	<i>Kl.pneumoniae</i>	Кровь: <i>A.baumannii/ haemolyticus</i>
К., 17лет ИБ № 2486/18	ЛФ	Нет	<i>St. aureus</i>	Нет	Нет

ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ЛФ – легочный фиброз.

В 1 наблюдении бронхит носил изолированный характер и имел грибковую этиологию. В 1 случае – развился на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии. По результатам бактериологического исследования мокроты и БАЛ была выявлена *Klebsiella pneumoniae*.

В последнем случае, несмотря на развёрнутую клиническую картину гнойного трахеобронхита, достоверно определить возбудителя не удалось.

3.5.4 Цистит

Зафиксированы 2 случая бактериурии в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких (таблица 15).

Таблица 15 - Результаты бактериологических исследований у больных с клинической картиной цистита.

Пациент	Пол	Диагноз	Хрон.инф.	Перфузат+БАЛ донора	Результаты посева мочи	Другие среды
Д., 24 года ИБ № 1284/15	Жен	ПЛГ	Нет	Kl.pneumoniae	Kl.pneumoniae	БАЛ Kl.pneumoniae
Б., 28 лет ИБ № 32/19	Жен	МВ	P.aeruginosa	Нет	P.aeruginosa	БАЛ, мокрота P.aeruginosa

ПЛГ – первичная лёгочная гипертензия; МВ – муковисцидоз; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

В первом наблюдении бактериурия, обусловленная *Klebsiella pneumoniae*, носила транзиторный характер и не сопровождалась клиническими проявлениями.

Во втором наблюдении у пациентки с муковисцидозом, имеющей в анамнезе хронический высеv *Pseudomonas aeruginosa*, к исходу 3 недели после операции развился цистит, вызванный тем же возбудителем. Осложнение носило резистентный характер к проводимой с учётом чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам парентеральной антибактериальной терапии и сопровождалось соответствующей клинической картиной. Положительный клинический эффект был достигнут путем инстилляций раствора меропенема в мочевой пузырь.

3.5.5 Бактериемия

На основании рутинных бактериологических исследований крови в 10 наблюдениях диагностирована бактериемия в сроки от 11,3±8,2 дней. В 60% случаев бактериемия обусловлена персистенцией полирезистентной Грам отрицательной флорой: *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*. В остальных случаях выявлена малозначимая флора, зачастую рассматриваемая как резидент кожных покровов.

4 пациента (40%), перенесших эпизоды бактериемии, в раннем послеоперационном периоде скончались, причем 3 – на фоне развития генерализованного инфекционного процесса.

3.6 Отторжение лёгочного трансплантата.

У 2 пациентов (3,3%) в раннем послеоперационном периоде наблюдалось развитие острого отторжения, что было установлено на основании клинико-рентгенологической картины, в том числе данных компьютерной томографии грудной клетки, после исключения других причин (таблица 16).

Таблица 16 – Пациенты, перенесшие эпизод острого отторжения

ФИО	Диагноз	Дата опер.	Дата осложнения	Гист.вер.	Терапия	Результат
М., 13 лет ИБ № 3512/16	МВ	22.09.16	05.10.2016	нет	ГКС 1500 мг.	Выписана на 33 сутки
Г., 47 лет ИБ № 342/17	ИЛФ	31.01.18	08.02.2018	нет	ГКС 2250 мг	Выписана на 16 сутки

МВ – муковисцидоз, ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз, ГКС – глюкокортикостероиды.

Клиническая картина острого клеточного отторжения манифестировала как приступ острой дыхательной недостаточности с наличием диффузного интерстициального уплотнения в лёгких по данным КТ и рентгенологического исследования. Во всех случаях трансбронхиальная биопсия не проводилась в связи с высокими рисками развития геморрагических осложнений на фоне проведения

заместительной почечной терапии и тромбоцитопении (в особенности после проведения ЭКМО). Медиана продолжительности госпитализации среди пациентов, перенесших атаку острого отторжения, в среднем составила 43,5 дней. После исключения других причин, потенциально способных вызвать аналогичную клиническую картину, приступали к проведению пульс-терапии метилпреднизолоном. Далее проводилась конверсия на пероральный приём из расчёта 0,2 мг/кг массы тела пациента. В дальнейшем, в течение месяца дозировку снижали до 0,1 мг/кг. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная клинко-рентгенологическая динамика с разрешением явлений дыхательной недостаточности.

Летальность в раннем послеоперационном периоде среди пациентов, перенесших эпизоды острого отторжения, отсутствовала.

3.7 Нейротоксическое действие иммуносупрессантов

В исследованной группе у 2 пациентов (3,33%) в послеоперационном периоде зафиксированы нейротоксические побочные эффекты такролимуса.

Клиническое наблюдение 6.

Больному Б., 20 лет, по поводу по поводу смешанной формы муковисцидоза с хроническим инфицированием В.Серасиа 27.01.2017 выполнена АВ0-идентичная двусторонняя последовательная трансплантация лёгких. С 26.02 начал отмечать появление неврологической симптоматики, двоение в глазах, спутанность речи (концентрация такролимуса от 26.02 – 7,4 нг/мл), 28.02.16 – два судорожных приступа, купированные Sol. Relanii.

29.02.2016 в 5:30 развился приступ острой дыхательной недостаточности. При КТ грудной клетки - визуализируются диффузные зоны интерстициального уплотнения в обоих легких, появление множественных очагов уплотнения в нижних долях и в верхней доле правого легкого. При МРТ головного мозга - множественные корково-подкорковые очаги повышенного сигнала в обоих полушариях головного мозга, картина характерна для токсической лейкоэнцефалопатии, назначена противоэпилептическая терапия: вальпроевая кислота 500 мг x 2 р/с.

Коррекция иммуносупрессивной терапии заключалась в отмене такролимуса, назначении микофеноловой кислоты 720 мг x 2 р/с внутрь. Неврологическая симптоматика на фоне уменьшения концентрации такролимуса регрессировала. При МРТ-контроле - положительная динамика в виде уменьшения зон повышенного сигнала.

Во втором случае – после начала поддерживающей иммуносупрессивной терапии такролимусом на 6 послеоперационные сутки развилось выраженное психо-эмоциональное возбуждение, головные боли. Выполнено МРТ головного мозга – патологии не выявлено. Состояние было расценено как такролимус-обусловленная нейротоксичность, такролимус был отменен с купированием неврологической симптоматики. Одновременно начата иммуносупрессивная терапия циклоспорином А.

3.8 Гастроинтестинальные осложнения

Единственное гастроинтестинальное осложнение в раннем послеоперационном периоде представлено желудочно-кишечным кровотечением.

У пациента Б., 20 лет, перенесшего двустороннюю трансплантацию лёгких от АВ0-идентичного донора по поводу муковисцидоза, на 15 сутки после трансплантации развилась клиническая картина желудочно-кишечного кровотечения. При выполнении экстренной и контрольной эзофагогастродуоденоскопии достоверно определить источник кровотечения не удалось. Колоноскопия не проводилась. На фоне консервативной гемостатической терапии явления кишечного кровотечения купированы. В дальнейшем признаков возобновления кровотечения не наблюдалось.

3.9 Сердечно-сосудистые осложнения

Сердечно-сосудистые осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации лёгких в исследованной группе реципиентов представлены нарушениями сердечного ритма. У 6 (10%) реципиентов в ранние сроки после

операции зафиксировано развитие клинически значимой фибрилляции предсердий.

В одном случае нарушение ритма после трансплантации по поводу ИЛФ сопровождалось тромбозом ушка левого предсердия с последующим развитием на 6 сутки острого нарушения мозгового кровообращения по кардиоэмболическому типу, угнетением сознания вплоть до комы, развитием дыхательной недостаточности, потребовавшей выполнения пункционной трахеостомии и продлённой ИВЛ.

Во втором случае нарушение ритма развилось с 3 суток после трансплантации лёгких по поводу лёгочного фиброза в исходе интерстициального заболевания лёгких, на фоне миокардиальной недостаточности с низким уровнем сердечного индекса (СИ 1,6 - 2,9л/мин) и сопровождалось развитием гипотонии. Несмотря на проведение трёхкратной электроимпульсной терапии, пациент скончался на 15 сутки от сердечной недостаточности аритмогенного генеза.

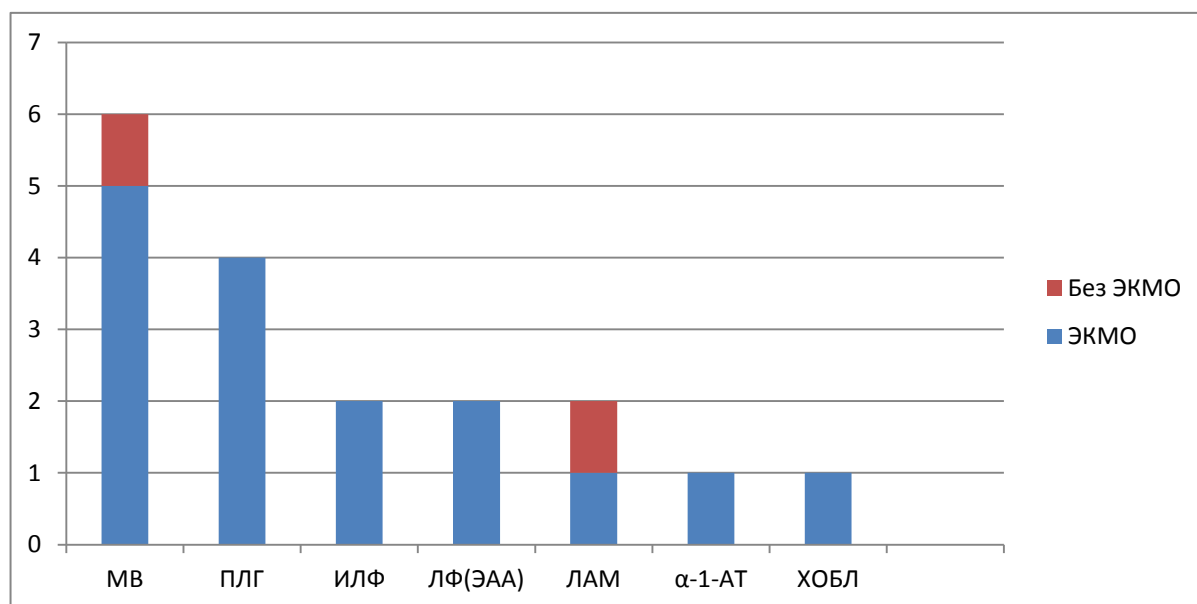
В 4 оставшихся случаях развившееся осложнение было эффективно купировано одно- или двукратной кардиоверсией и/или инфузией антиаритмических препаратов.

Таким образом, в 1 случае развившееся осложнение послужило непосредственной причиной смерти пациента в раннем послеоперационном периоде. В другом случае развившийся кардиоэмболический ишемический инсульт привёл к развитию комы, что послужило причиной длительного пребывания пациента на ИВЛ. Пациентка умерла на 104 сутки после трансплантации лёгких от явлений полиорганной недостаточности.

3.10 Острая почечная недостаточность

У 18 реципиентов (30%) в раннем послеоперационном периоде, развилась клиническая картина острой почечной недостаточности, потребовавшая проведения заместительной почечной терапии, причём у 7 пациентов (41,17%) продолжительность проведения заместительной терапии составила больше 30 дней. Медиана сроков манифестации ОПН составила 3,5 [3,5;5,75] суток.

В группе пациентов, потребовавших проведения заместительной почечной терапии, преобладали пациенты, перенесшие трансплантацию лёгких в условиях ЭКМО (рисунок 39).



ЗПТ – заместительная почечная терапия; МВ – муковисцидоз; ПЛГ – первичная лёгочная гипертензия; ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз; ЛФ (ЭАА) – лёгочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита; ЛАМ – лимфангиолойомиоматоз; α-1-АТ – недостаточность альфа-1-антитрипсина; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

Рисунок 39 – Пациенты, получавшие ЗПТ после трансплантации лёгких

Продолжительность ЭКМО у пациентов, потребовавших проведения ЗПТ в послеоперационном периоде, была достоверно больше ($p=0.008$), чем у пациентов, не потребовавших ЗПТ.

Медиана сроков госпитализации у пациентов, получавших ЗПТ, составила 46,5 [29,75;66] суток, тогда как в группе, где проведение ЗПТ не потребовалось, она составила 25,5 [20,25;32,5] суток. При сравнительном анализе разница сроков госпитализации достоверная ($p=0.01$).

Всем умершим в нашем исследовании пациентам ($n=5$) в разные сроки после трансплантации проводилась заместительная почечная терапия разной продолжительности.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ микроРНК У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ

Развитие и совершенствование неинвазивных методов диагностики осложнений у реципиентов донорских легких, как и у реципиентов других органов, обусловлено потребностью уменьшения частоты и количества инвазивных вмешательств. В первую очередь, речь идет о трансбронхиальной биопсии, используемой для контроля баланса между риском отторжения легочного трансплантата, которое может привести к его необратимой дисфункции, и побочными действиями иммуносупрессии, которые в раннем периоде часто приводят к развитию инфекционных осложнений.

Одним из эффективно разрабатываемых направлений является идентификация и валидизация биомаркеров, потенциально пригодных для неинвазивной или малоинвазивной диагностики посттрансплантационных осложнений и прогнозирования клинических результатов.

МикроРНК – это широкий спектр стабильных в сыворотке (плазме) крови малых некодирующих молекул РНК, регулирующих экспрессию генов; уровень экспрессии микроРНК связан с выраженностью и характером физиологических и патологических процессов в организме. В этом контексте предполагается, что данные об изменении экспрессии отдельных видов микроРНК у реципиентов солидных органов могут быть полезны для ранней доклинической диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов легких.

В настоящей главе представлены результаты пилотного исследования, включающего следующие этапы:

- во-первых, оценены уровни экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) в плазме крови пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких различной этиологии в терминальной стадии, – потенциальных реципиентов легких;

- во-вторых, проведен сравнительный анализ экспрессии указанных микроРНК у реципиентов легких после трансплантации;

- и, наконец, на основании полученных результатов отобраны параметры, потенциально значимые для диагностики посттрансплантационных осложнений.

Для выявления особенностей экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов легких, а также у реципиентов легочных трансплантатов, были обследованы 34 пациента. Среди них 16 пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний легких в возрасте от 4 до 74 лет (в среднем 36 ± 18), среди которых двое детей (12,5%) – девочки 4 и 14 лет, а также 14 взрослых пациентов от 21 до 74 (40 ± 16) лет, 6 (42,9%) мужчин и 8 женщин. Основными заболеваниями, послужившими причиной развития тяжелой дыхательной недостаточности, являлись: муковисцидоз ($n=5$), идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия ($n=4$), легочный фиброз различной этиологии (идиопатический легочный фиброз – 1; легочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита – 1; постлучевой легочный фиброз – 1), лимфангиолейомиоматоз ($n=2$), гистиоцитоз ($n=1$) и эмфизема легких ($n=1$).

Кроме того, проанализированы данные 18 реципиентов легких в возрасте от 10 до 59 лет (в среднем 33 ± 17), которым была осуществлена пересадка донорских легких. Среди них четверо детей (22,2%) – трое мальчиков 10, 13 и 17 лет и девочка 14 лет; а также 14 взрослых пациентов от 18 до 59 (38 ± 15) лет, из которых 9 (64,3%) мужчин и 5 женщин. Заболеваниями, послужившими причиной развития дыхательной недостаточности и определившими показания к трансплантации, были муковисцидоз ($n=8$), хроническая обструктивная болезнь легких ХОБЛ ($n=5$), легочная артериальная гипертензия ($n=2$), легочный фиброз ($n=3$).

Группу сравнения составили 12 здоровых лиц. Средний возраст и соотношение мужчин и женщин в группе сравнения не отличались от таковых в основной группе.

4.1 Оценка уровня экспрессии микроРНК у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких в терминальной стадии, – потенциальных реципиентов легких

Установлено, что у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, развившейся в исходе хронических заболеваний легких, показатели экспрессии микроРНК варьировали в широком диапазоне. Распределение значений отличалось от нормального, поэтому в настоящем фрагменте работы результаты представлены значениями медианы и интерквартильного размаха, выраженными в относительных единицах (отн. ед.). Анализ уровней экспрессии исследуемых микроРНК у потенциальных реципиентов легких показал отсутствие гендерных различий (таблица 17).

Таблица 17 - Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК в плазме крови пациентов мужского и женского пола

МикроРНК	Пол		Достоверность различий (p)
	Мужской (n=6)	Женский (n=10)	
miR-27	0,071 [0,059;0,33]	0,030 [0,016;0,067]	0,09
miR-101	0,057 [0,031;0,083]	0,046 [0,022;0,057]	0,63
miR-142	0,011 [0,007;0,072]	0,006 [0,003;0,011]	0,31
miR-339	0,023 [0,001;0,130]	0,004 [0,001;0,076]	0,43
miR-424	0,007 [0,005;0,014]	0,002 [0,001;0,008]	0,12

Примечание. Данные представлены в виде: медиана [интерквартильный размах].

В то же время, имеет место значимая обратная корреляция уровня экспрессии miR-27 с возрастом больных ($r=-0,50$, $p=0,04$); для остальных видов микроРНК корреляции с возрастом не выявлено.

На рисунке 40 представлены результаты сравнительного анализа экспрессии исследуемых микроРНК у здоровых лиц и пациентов, страдающих дыхательной недостаточностью, – потенциальных реципиентов легких.

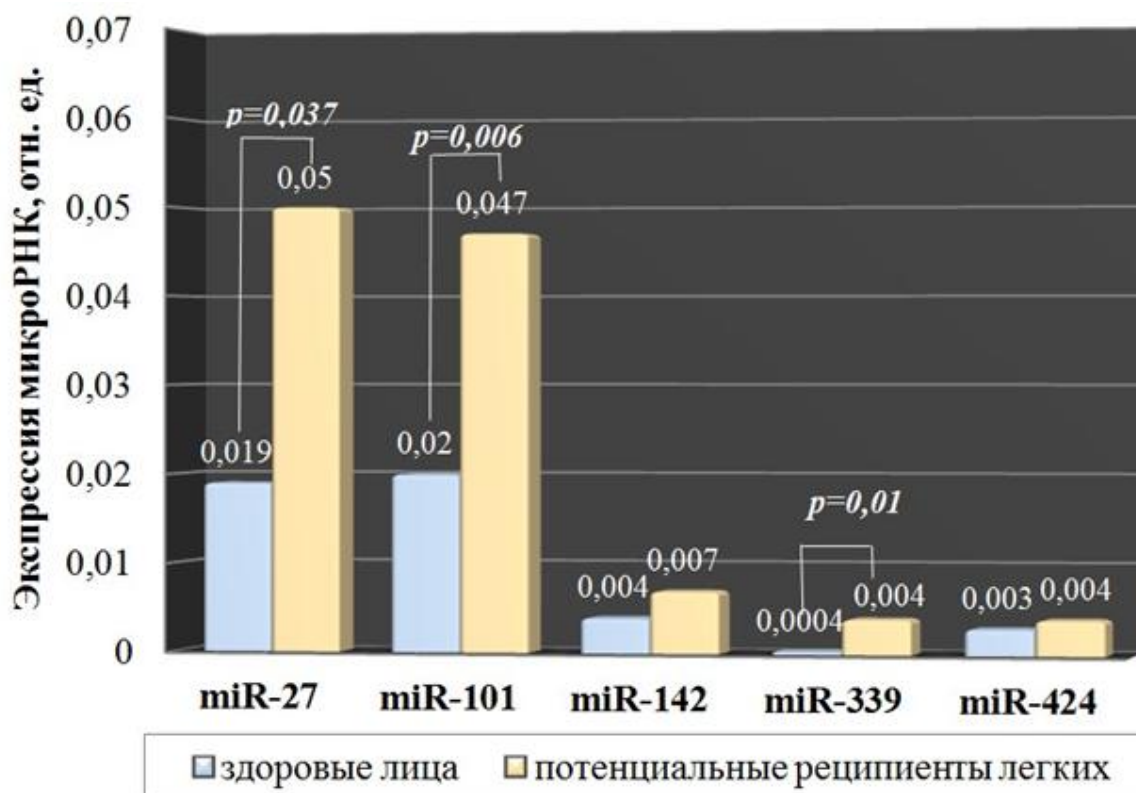


Рисунок 40 - Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) у здоровых лиц и пациентов, страдающих дыхательной недостаточностью, – потенциальных реципиентов легких

Анализ показал, что у пациентов, ожидающих трансплантацию легких, уровни экспрессии трех из пяти исследованных видов микроРНК достоверно выше, чем у здоровых лиц: miR-27 ($p=0,037$), miR-101 ($p=0,006$) и miR-339 ($p=0,01$).

Установлено, что различия в экспрессии микроРНК связаны с этиологией и характером заболевания, послужившего причиной развития дыхательной недостаточности. У пяти (31,3%) из шестнадцати потенциальных реципиентов легких, включенных в настоящий анализ, причиной развития дыхательной недостаточности явилось инфекционно-опосредованное заболевание – муковисцидоз. У всех пациентов с муковисцидозом имела место хроническая инфекция, вызванная следующими возбудителями: *Ps.aeruginosa* (у четырех

пациентов), *V.сerasia complex* (в одном случае). Остальные 11 пациентов страдали заболеваниями, в патогенезе которых ведущую роль играют обструктивные, рестриктивные процессы; сосудистые нарушения (ИЛАГ, легочный фиброз различной этиологии, эмфизема и др.). Признаков инфекции у всех 11 пациентов не выявлено.

С целью выявления возможной связи экспрессии микроРНК с инфекцией трахеобронхиальных путей был проведен сравнительный анализ уровня экспрессии каждого вида микроРНК у потенциальных реципиентов легких, страдающих муковисцидозом ($n=5$), остальных 11 потенциальных реципиентов, страдающих другими заболеваниями (далее обозначены как «прочие») и здоровых лиц.

Анализ показал, что экспрессия *miR-101* как у пациентов с муковисцидозом ($p=0,01$), так и у потенциальных реципиентов, страдающих прочими заболеваниями легких ($p=0,03$), значимо выше, чем у здоровых лиц (рисунок 41).

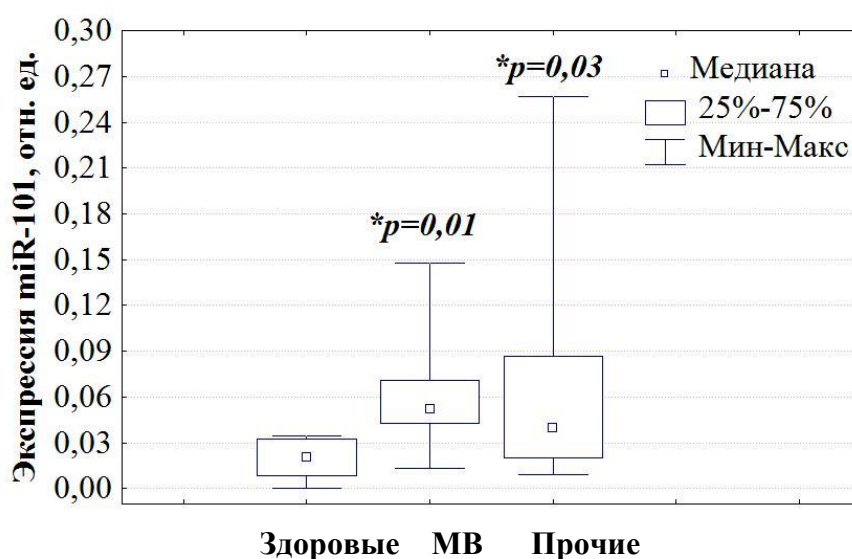


Рисунок 41 - Сравнительный анализ уровней экспрессии *miR-101* у здоровых лиц, пациентов с муковисцидозом (МВ) и прочими патологиями (* – в сравнении со здоровыми лицами)

Уровень экспрессии *miR-27* у пациентов с муковисцидозом был выше в сравнении как со здоровыми лицами ($p=0,001$), так и с остальными пациентами ($p=0,01$). У пациентов с прочими патологиями уровень экспрессии *miR-27* не отличался от такового у здоровых лиц (рисунок 42).

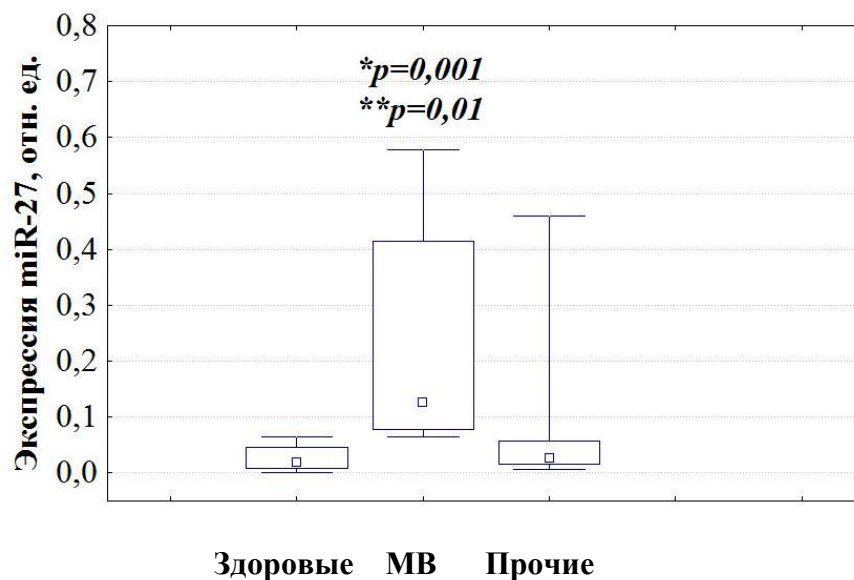


Рисунок 42 - Сравнительный анализ уровней экспрессии miR-27 у здоровых лиц, пациентов с муковисцидозом (МВ) и прочими патологиями (* – в сравнении со здоровыми лицами; ** – в сравнении с пациентами с прочими патологиями)

Следует отметить, что различия в экспрессии miR-27 не были обусловлены более молодым возрастом пациентов с муковисцидозом ($p=0,07$).

Более высокий уровень экспрессии miR-142 и miR-339 в сравнении со здоровыми лицами был выявлен только у пациентов с муковисцидозом ($p=0,004$ и $p=0,01$, соответственно). У пациентов с прочими патологиями уровень экспрессии указанных микроРНК не отличался от таковых у здоровых лиц (рисунки 43 и 44).

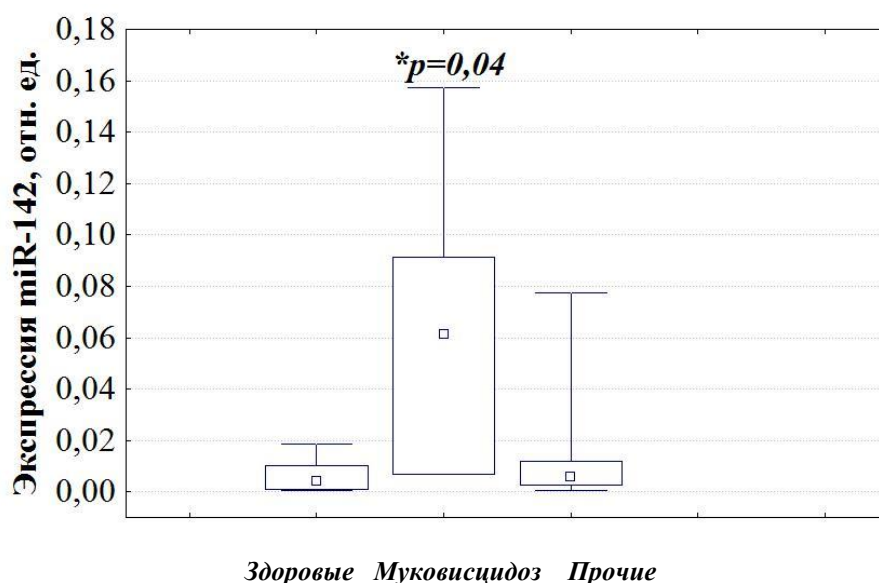


Рисунок 43 - Сравнительный анализ уровней экспрессии miR-142 у здоровых лиц, пациентов с муковисцидозом и прочими патологиями (* – в сравнении со здоровыми лицами)

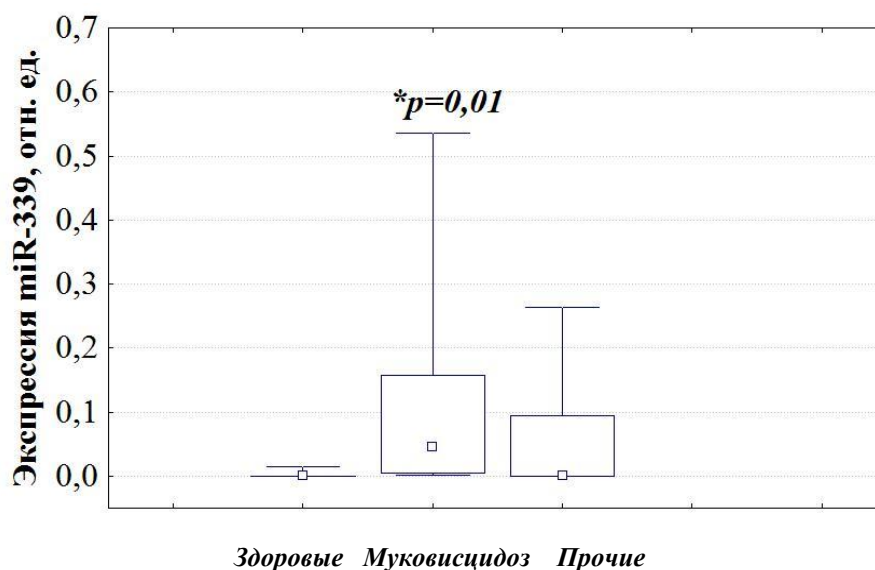


Рисунок 44 – Сравнительный анализ уровней экспрессии miR-339 у здоровых лиц, пациентов с муковисцидозом и прочими патологиями (* – в сравнении со здоровыми лицами)

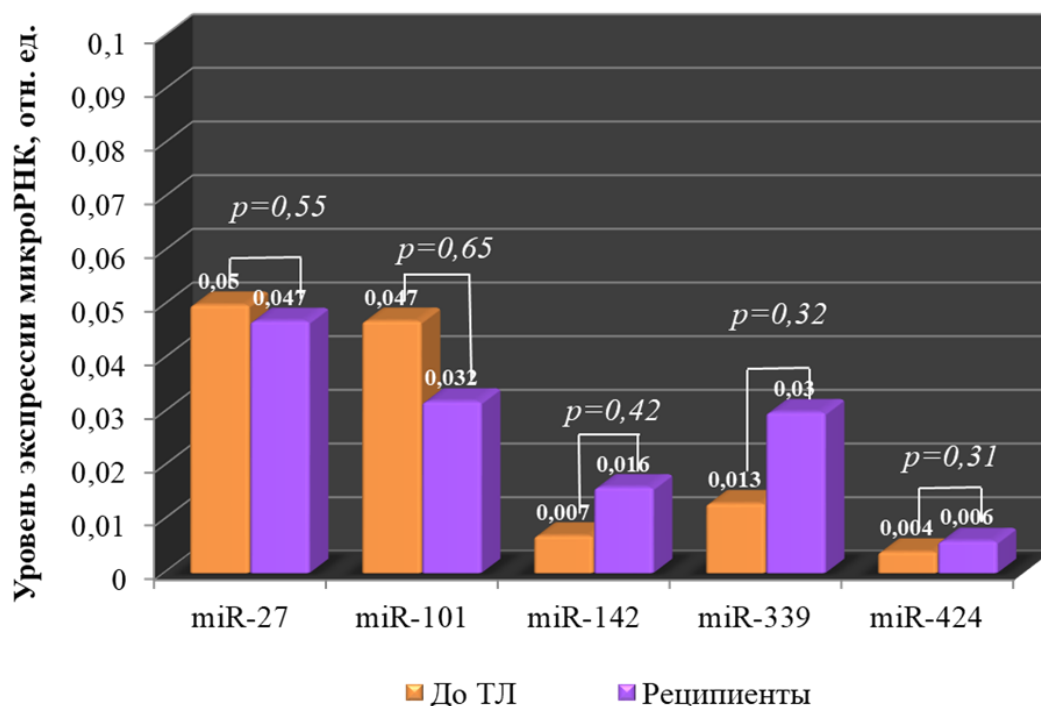
Уровень экспрессии miR-424 не отличался от такового у здоровых лиц ни в общей группе из 16-ти потенциальных реципиентов, ни в подгруппах пациентов с различной этиологией заболевания.

Представленные данные показывают, что уровень экспрессии различных видов микроРНК у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, ожидающих трансплантацию легких, отличается от такового у здоровых лиц. Так,

уровень экспрессии микроРНК-101 у потенциальных реципиентов выше, чем у здоровых. Более того, экспрессия отдельных видов микроРНК связана с характером патологии легких: у пациентов с муковисцидозом показатели экспрессии miR-101, miR-142 и miR-339 существенно выше в сравнении со здоровыми лицами, а miR-27 – также достоверно выше в сравнении с пациентами, у которых инфекционно-опосредованные нарушения не играют ведущую роль.

4.2 Оценка уровня экспрессии микроРНК у реципиентов легких после трансплантации

У реципиентов легочного трансплантата диапазон вариации показателей экспрессии каждой их исследуемых микроРНК был достаточно широк. Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК у пациентов, ожидающих трансплантацию легких, и у реципиентов после трансплантации представлен на рисунке 45.

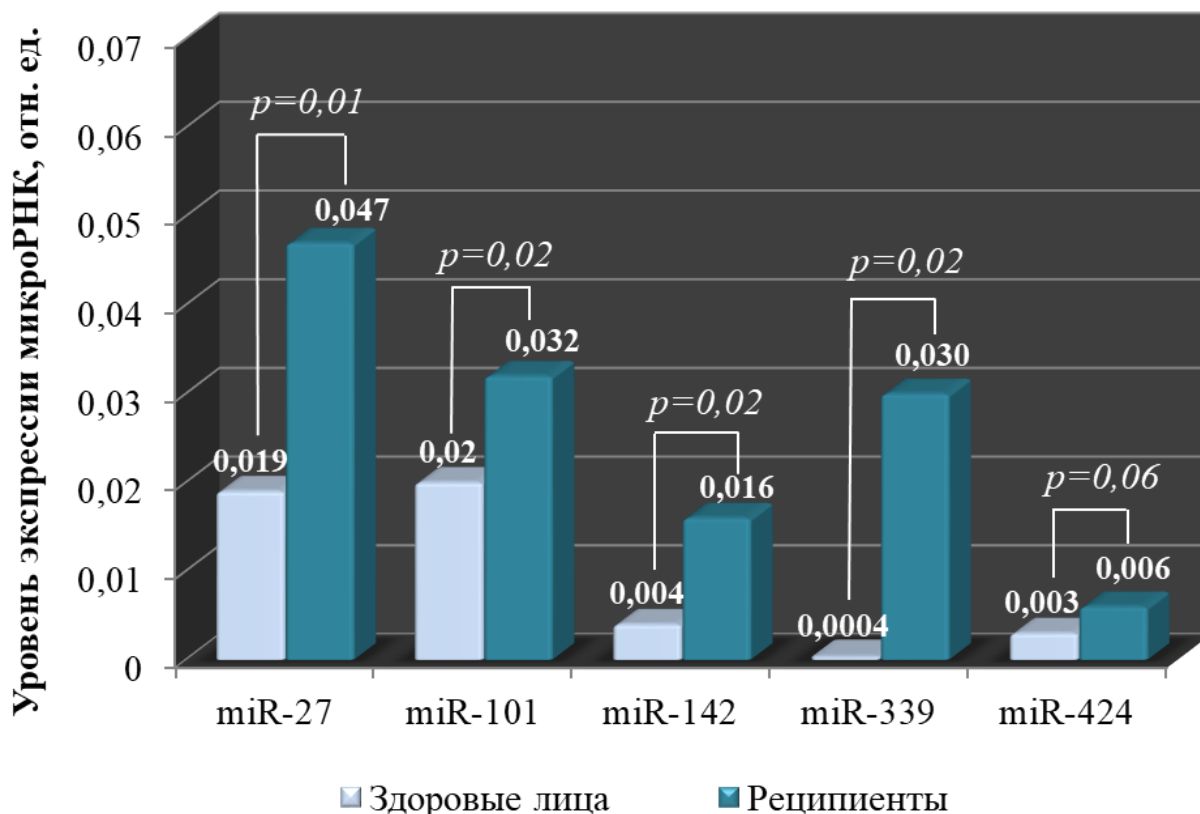


Уровни экспрессии отражены в виде значений медианы

Рисунок 45 - Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) у пациентов до трансплантации легких (ТЛ) и у реципиентов легких после трансплантации.

Сравнительный анализ показал отсутствие значимых различий между медианой значений, отражающих уровень экспрессии микроРНК у пациентов, ожидающих трансплантацию легких, и реципиентов легочного трансплантата.

На рисунке 46 представлены результаты сравнительного анализа уровней экспрессии микроРНК у реципиентов после трансплантации легких по сравнению с группой здоровых лиц.

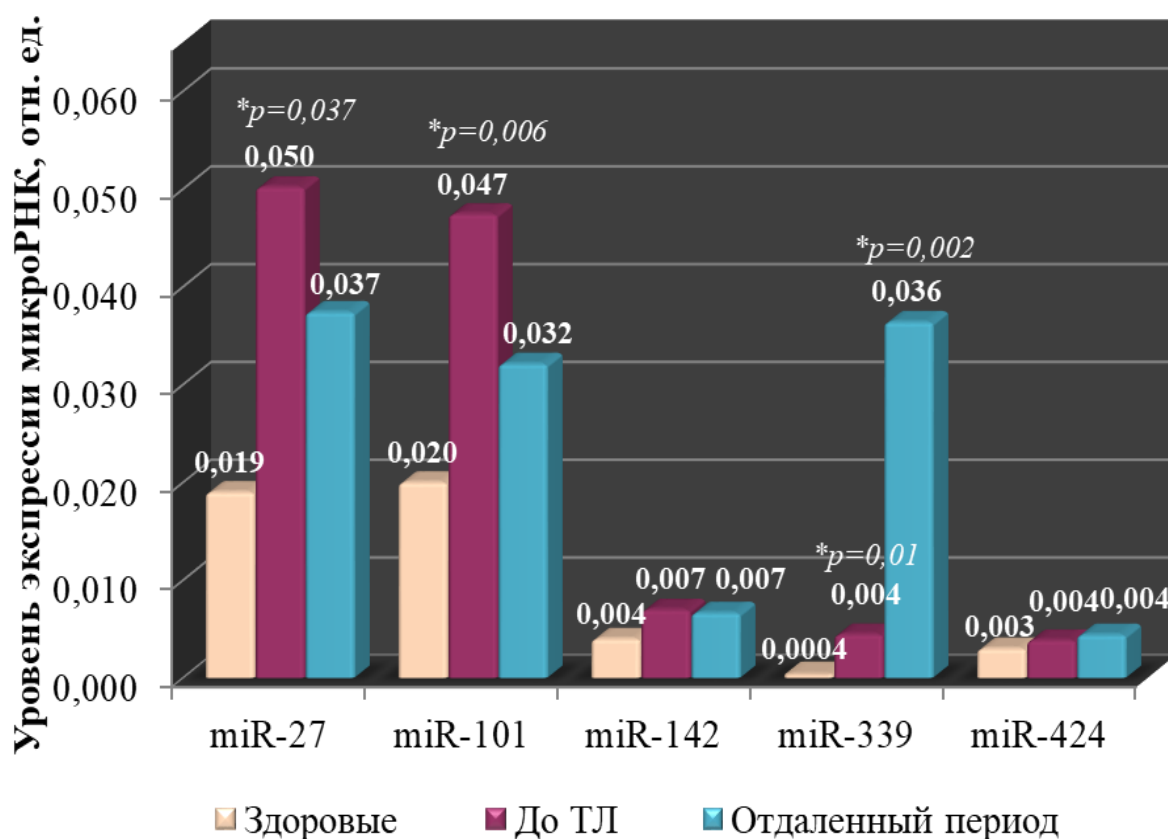


Уровни экспрессии отражены в виде значений медиан

Рисунок 46 - Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК у реципиентов легких и у здоровых лиц

Экспрессия большей части исследуемых микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339) у реципиентов легких отличалась от таковой у здоровых лиц и была достоверно выше ($p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,02$ и $p=0,02$ соответственно), показатели экспрессии miR-424 у реципиентов в послеоперационном периоде, как и у потенциальных реципиентов легких, значимо не отличаются от показателей у здоровых лиц ($p=0,06$).

Учитывая, что в раннем периоде после трансплантации легких уровень экспрессии различных микроРНК может отражать влияние, в том числе преходящее, целого ряда факторов периоперационного периода, а также в связи с тем, что данных об экспрессии исследуемых микроРНК у реципиентов легких крайне мало, либо они полностью отсутствуют, мы оценили выраженность экспрессии исследуемых микроРНК у реципиентов легких в отдаленные сроки. На рисунке 47 представлены данные сравнительного анализа уровней экспрессии микроРНК у 9 реципиентов легких в отдаленные сроки после трансплантации – от 388 до 1380 ($822,7 \pm 370,4$) суток с уровнем у здоровых лиц и у потенциальных реципиентов.



*- в сравнении со здоровыми лицами

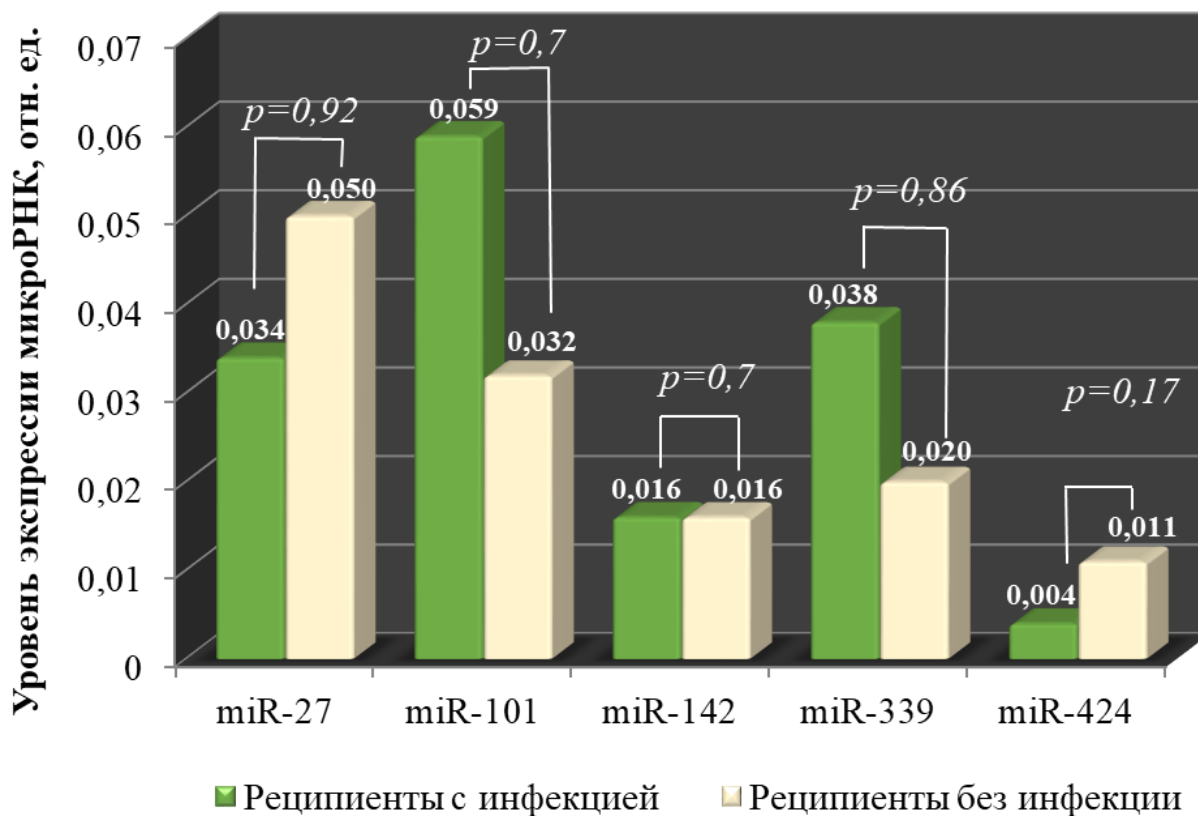
Рисунок 47 - Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) у пациентов до трансплантации легких, реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации и у здоровых лиц

Сравнительный анализ показал, что у реципиентов легких в отдаленные сроки величина экспрессии двух параметров (miR-27, miR-101) не отличалась от уровня у здоровых лиц, в то же время в предыдущем разделе были представлены данные, указывающие на наличие повышенного уровня экспрессии miR-27 и miR-101 у потенциальных реципиентов и у реципиентов легких в раннем периоде после трансплантации.

Результаты настоящего фрагмента работы показывают, что после трансплантации легких происходит постепенная нормализация исходно повышенных уровней экспрессии микроРНК miR-27 и miR-101 до уровня, определяемого у здоровых лиц. Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать заключение о возможной целесообразности использования обоих параметров в процессе наблюдения за пациентами до трансплантации легких, за течением раннего, а если покажут результаты последующих исследований, то и отдаленного посттрансплантационного периода. В связи с этим был предпринят анализ возможной связи уровней miR-27 и miR-101 с развитием инфекционных осложнений.

У пяти из 18-ти включенных в исследование реципиентов донорских легких были диагностированы инфекции трахеобронхиального дерева, верифицированные по результатам микробиологического исследования. В двух случаях был идентифицирован возбудитель *Klebsiella pneumoniae*, в двух - *Streptococcus sp.*, в одном - *Staphylococcus epidermidis*.

Анализ показал, что в посттрансплантационном периоде уровень экспрессии всех исследованных микроРНК, выраженный значениями медианы, у реципиентов с инфекционными осложнениями и без таковых значимо не различался (рисунок 48).



Уровни экспрессии отражены в виде медианы

Рисунок 48 - Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК у реципиентов легких с инфекционными осложнениями после трансплантации и без таковых

В настоящий пилотный фрагмент исследования включен небольшой общий объем наблюдений, не позволяющий провести полноценный статистический анализ зависимости уровня экспрессии отдельных микроРНК от вариантов течения осложнений раннего посттрансплантационного периода. В связи с этим, мы сравнили примеры индивидуальных значений величины экспрессии miR-27 и miR-101 у пациентов с инфекциями трахеобронхиальных путей, страдающих муковисцидозом, и реципиентов легких с исходным диагнозом муковисцидоз и инфекцией трахеобронхиальных путей в раннем периоде после трансплантации.

У всех пациентов до трансплантации, страдающих муковисцидозом (n=5), были выражены хронические инфекции трахеобронхиального дерева. В качестве возбудителей были идентифицированы *Ps.aeruginosa* (у четырех пациентов), *B.ceracia complex* (в одном случае).

После трансплантации из 8 реципиентов легких, исходно страдавших муковисцидозом, у двух отмечались инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода. В обоих случаях идентифицирован возбудитель - *Klebsiella pneumoniae*.

На рисунке 49 представлены примеры индивидуальных значений величины экспрессии miR-27 у пяти потенциальных реципиентов легких и у двух реципиентов спустя 26 и 32 дня после трансплантации. У всех пациентов диагнозом заболевания, послужившего причиной развития дыхательной недостаточности, был муковисцидоз; у всех пациентов на момент обследования имела место инфекция трахеобронхиальных путей.

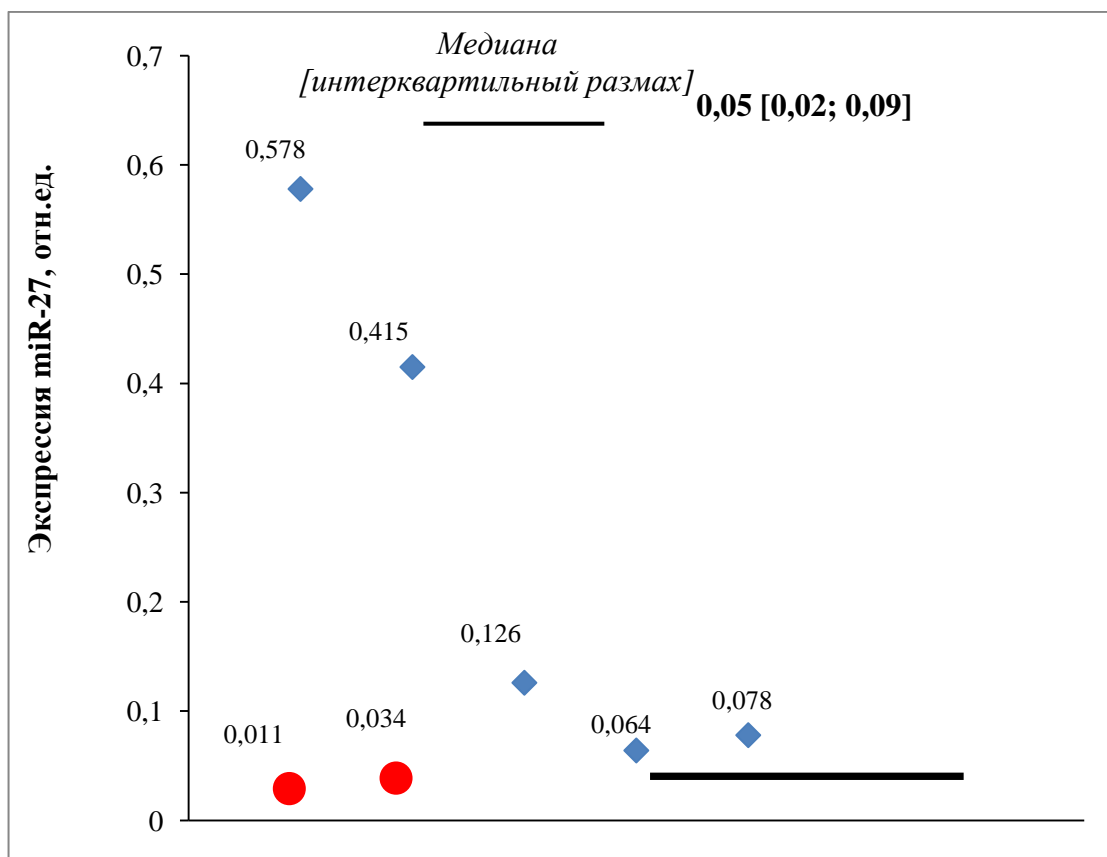


Рисунок 49 - Индивидуальные значения уровней экспрессии miR-27 у пациентов с муковисцидозом и инфекцией до трансплантации легких и реципиентов легких с исходным диагнозом «муковисцидоз» и инфекцией в раннем периоде после трансплантации

На рисунке 50 представлены аналогичные примеры результатов определения экспрессии miR-101 у тех же пациентов.

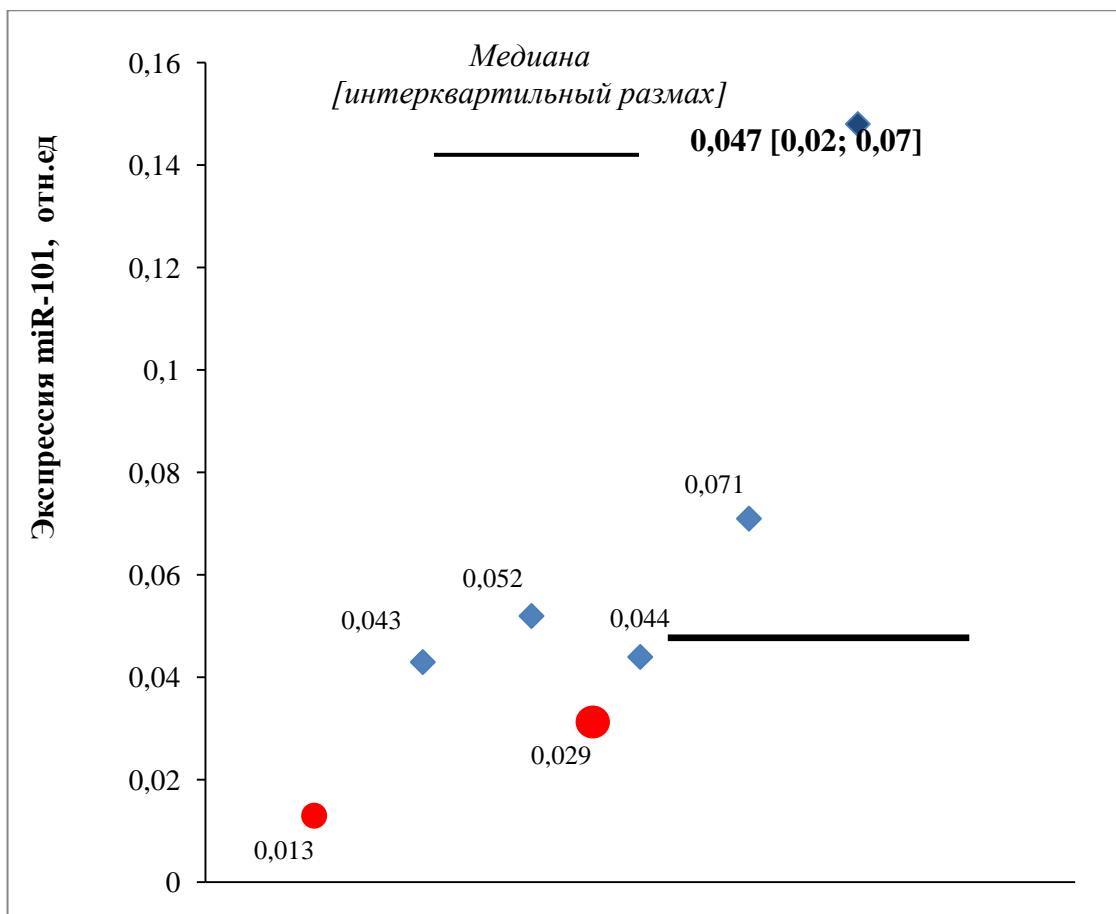


Рисунок 50 - Индивидуальные значения уровней экспрессии miR-101 у пациентов с муковисцидозом и инфекцией до трансплантации легких и реципиентов легких с исходным диагнозом «муковисцидоз» и инфекцией в раннем периоде после трансплантации

На рисунках видно, что во всех случаях у реципиентов с инфекцией до трансплантации величина экспрессии обоих микроРНК находится выше значения медианы, определенного для всей группы потенциальных реципиентов. В то же время, у обоих реципиентов легких с исходным диагнозом муковисцидоз и инфекцией в раннем посттрансплантационном периоде те же показатели находятся ниже уровня медианы, определенного для потенциальных реципиентов.

В числе возможных причин выявленных различий в экспрессии микроРНК miR-27 и miR-101 у потенциальных реципиентов легких и реципиентов после трансплантации могут быть не только замена функционально несостоятельного органа на донорское легкое, но также различия, связанные со спецификой

возбудителя инфекции, действием иммуносупрессии и адъювантной терапии, других факторов периоперационного и раннего посттрансплантационного периода.

Результаты, представленные в настоящей главе, показывают наличие выраженных изменений в экспрессии 4-х из пяти исследованных микроРНК у потенциальных реципиентов легких после трансплантации.

После трансплантации легких происходит постепенное снижение экспрессии микроРНК miR-27 и miR-101 до уровня, определяемого у здоровых лиц. Наибольшие изменения профиля экспрессии микроРНК miR-27, miR-101, miR-142 и miR-339 до трансплантации обнаружены у пациентов с муковисцидозом. Приведенные сравнительные исследования пяти различных микроРНК и анализ примеров индивидуальных различий в экспрессии miR-27 и miR-101 позволяют сделать предположение о целесообразности дальнейших исследований панели микроРНК для оценки их эффективности в качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров не только при инфекции трахеобронхиальных путей, но и при наблюдении пациентов, ожидающих трансплантацию легких, и реципиентов после трансплантации.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Течение раннего послеоперационного периода после трансплантации легких имеет ряд особенностей при сравнении с трансплантацией других солидных органов. Специфика обусловлена объёмом, травматичностью и продолжительностью оперативного вмешательства; специальными методами анестезиологического пособия и протезирования витальных функций в периоперационном периоде; непосредственным контактом трансплантата с окружающей средой в ходе акта дыхания, как в организме донора, так и реципиента; исходным наличием у ряда реципиентов высоковирулентной эндобронхиальной микрофлоры; наличием, степенью выраженности и уровнем компенсации сопутствующих заболеваний и коморбидных состояний; возможным развитием специфических осложнений в зависимости от заболевания, послужившего показанием к выполнению трансплантации.

Изучив данные литературы, посвящённой трансплантации, можно заключить, что протоколы ведения больных в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких весьма разнятся и зависят как от популяции пациентов, с преобладанием тех или иных форм поражения лёгких, так и от традиционных принципов, присущих конкретному трансплантологическому центру. Описаны разные варианты подходов и протоколов медикаментозной, иммуносупрессивной и сопутствующей терапии, приведены многочисленные статистические данные по развитию осложнений в послеоперационном периоде и их влиянию на выживаемость реципиентов.

Основным поводом к проведению данного исследования являлась необходимость получить собственные представления об особенностях, характерных для отечественного контингента пациентов, и о возможностях оптимизации течения раннего послеоперационного периода, как предиктора отдалённых результатов трансплантации лёгких.

При анализе нозологических форм заболеваний лёгких у реципиентов в нашем исследовании установлено преобладание реципиентов с муковисцидозом (35%), в то время как основным показанием к трансплантации лёгких в мире, по

информации международного общества трансплантации сердца и лёгких, является хроническая обструктивная болезнь легких в 30,6% случаев от общего количества реципиентов [1, 54], которая занимает в нашем исследовании второе место по количеству реципиентов. По нашему мнению, это связано с тем, что на данном этапе в РФ у ХОБЛ показания к трансплантации лёгких обсуждаются на более поздних стадиях развития болезни, чем при муковисцидозе с, как правило, более демонстративными и показательными проявлениями.

Выживаемость пациентов в раннем послеоперационном периоде согласуется с данными других крупных исследований и мета-анализов, демонстрирующими 30-дневную выживаемость в пределах 87,5%– 96,5% [32, 33]. Оценка частоты развития клинически значимых осложнений (63,3%), при сравнении с литературными данными, демонстрирует сравнительно лучшие результаты [77].

Установленные факторы риска и частота развития острой почечной недостаточности, обуславливающей показания к проведению заместительной почечной терапии, соответствуют и даже превосходят результаты, продемонстрированные в последних публикациях [163, 164], что, по видимому, обусловлено особенностями популяции реципиентов, сбалансированными подходами к пери- и послеоперационной терапии.

Большая частота эпизодов кровотечений в раннем послеоперационном периоде (25%) в нашей серии наблюдений, при сравнении с данными других авторов [101-103], на наш взгляд, обусловлена объективно большей частотой показаний к проведению продлённого ЭКМО, следовательно – созданием условий медикаментозной гипокоагуляции, особенно в случае наличия спаечного процесса от 2 степени и выше.

Частота и количество (n-4) несостоятельности бронхиальных анастомозов согласуются с лучшими результатами, опубликованными в литературе [79, 80], что было достигнуто благодаря отработанной и воспроизводимой хирургической техники формирования телескопического бронхиального соустья, позволяющей минимизировать частоту несостоятельности в раннем послеоперационном

периоде. Однако катастрофические в 50% случаев последствия их развития демонстрируют худшие показатели выживаемости.

Лёгочные кровотечения в изученной литературе рассматриваются в рамках бронхиальных осложнений, преимущественно в контексте несостоятельности бронхиального анастомоза [88-91]. Однако в нашем исследовании описанные случаи (n-2) носили самостоятельный характер и не были связаны с развитием несостоятельств бронхиальных анастомозов.

Частота гастроинтестинальных осложнений в наших наблюдениях значительно уступает частоте и разнообразию возможных гастроинтестинальных и абдоминальных осложнений, описанных в литературе [157-159]. Полученные результаты достигнуты благодаря всестороннему предоперационному обследованию, исключающему возможность проведения трансплантации реципиенту без соответствующей предоперационной подготовки, коррекции терапии с учетом сопутствующих заболеваний.

Относительно низкая частота клинически значимых инфекционных осложнений в проведенном исследовании при сравнении с последними опубликованными результатами [135-139], отсутствие в нашем исследовании статистически достоверных различий в частоте развития инфекционных осложнений у пациентов, имеющих хроническое инфицирование, относительно низкий уровень летальности от инфекционных осложнений – обусловлены комплексным подходом к асептике и антисептике, рациональной антибактериальной терапией, в особенности у пациентов с исходно известным бактериологическим пейзажем, профилактикой развития внутрибольничной инфекции.

Осознанный отказ от проведения бронхобиопсии для морфологической верификации отторжения обусловлен высокими рисками осложнений, особенно в условиях гипокоагуляции и тромбоцитопении. В описанных наблюдениях развития острого отторжения диагноз был поставлен на основании клинико-инструментальной картины. В результате эффективного патогенетического лечения явления острого отторжения были купированы.

На основании опыта 60 трансплантаций лёгких от посмертных доноров сформулированы принципы послеоперационного ведения реципиентов в раннем послеоперационном периоде с учётом особенностей исходного статуса пациента, обстоятельств и особенностей хирургической операции, а также стратегия и логика принятия решений в случае развития осложнений.

Вошедшие в исследование реципиенты донорских лёгких перед постановкой в лист ожидания трансплантации проходили обследование с целью уточнения показаний и оценки противопоказаний согласно положениям консенсуса Международного общества трансплантации сердца и лёгких по отбору реципиентов 2014 года [54].

Исходя из консенсуса, в работе оценили влияние следующих факторов:

- Показатели индекса массы тела;
- Хроническое инфицирование грамотрицательной полирезистентной флорой;
- Наличие и степень выраженности спаечного процесса в плевральных полостях реципиента.

5.1 Влияние показателя индекса массы тела

Как следует из таблицы 18, снижение индекса массы тела (ИМТ) имело место у 23 больных (38,3%), сопровождалось осложнениями менее чем в половине случаев (43,5%), и только 1 случаем летальности. В то же время, в группе пациентов с нормальными показателями ИМТ (n-34) осложнения наблюдались у 76,4% и сопровождалась летальностью у 4 реципиентов (14,7%).

Таблица 18 - Результаты лечения в зависимости от показателей ИМТ

Значение ИМТ кг/м ²		N	%	Осложнения		Летальность		ЗПТ
				N	%	N	%	
Недостаток и дефицит МТ	Менее	23	38,3	10	43,5	1	4,4	4
	16-18,5							
Нормальная МТ	18.5 –	34	56,7	26	76,4	4	11,7	11
	24.99							
Избыточная МТ	25-30	3	5	3	100	0	0	3

Анализ продолжительности послеоперационного койко-дня, ЭКМО, сроков пребывания в отделении реанимации и продолжительности операции продемонстрировал отсутствие различий в зависимости от показателей индекса массы тела (Таблица 19).

Таблица 19 - Сравнительный анализ показателей периоперационного периода у пациентов с недостаточными и нормальными показателями массы тела.

Показатели	<18,5-18,5 (n-23)	18,5-25 (n-34)	Достоверность различий (p)
КД (с)	26 [21;37]	27 [19.25;39,75]	0,788
ИВЛ (ч)	24 [16,25;33]	24 [12;48]	0,527
ОАР (с)	6 [4;13]	5 [3;13]	0,543
ЗПТ (начало)	3 [1;4]	3 [3;5,5]	0,533
ЗПТ (с)	19 [13;39]	6 [4,5;18]	0,286
ЭКМО (с)	3,5 [2,75;4,25]	4 [2,25;5]	0,718
T операции (м)	590 [513,5;675]	562,5 [486,25;665]	0,286

КД (с) – койко-день (сутки); ИВЛ (ч) – искусственная вентиляция лёгких (часы); ОАР (с) – сроки пребывания в отделение реанимации (сутки); ЗПТ (начало): сроки начала заместительной почечной терапии (сутки); ЗПТ (с) – продолжительность заместительной почечной терапии (сутки); ЭКМО (с) – продолжительность ЭКМО (сутки); T операции (м) – время операции (минуты).

Установлено отсутствие статистически достоверного влияния недостаточного индекса массы тела ($ИМТ < 18,5$) на осложнённое течение ($p=0.86$) и неблагоприятный исход раннего послеоперационного периода ($p=0.675$). Относительно малое количество осложнений в группе со сниженной массой тела свидетельствует о рациональной тактике ведения этих пациентов, направленной на адекватное возмещение энергетических затрат на осуществление дыхательных движений и активное применение неинвазивной вентиляции при повышенных значениях pCO_2 в сочетании с регулярными санационными бронхоскопиями.

Что касается случаев избыточной массы тела и продолжительности пребывания этих реципиентов в стационаре, то малое количество наблюдений не позволяют выявить какую-то закономерность.

Результаты нашего исследования, при сравнении с данными последних публикаций [54, 60-63], дают основания для заключения, что дефицит массы тела реципиента лёгочного трансплантата не столько является предиктором послеоперационных осложнений, сколько указывает на необходимость активной компенсации энергетических затрат и своевременной коррекции гиперкапнии не только в период пребывания в отделении реанимации, но и на последующих этапах реабилитации.

5.2 Хроническое инфицирование грамтрицательной микрофлорой

Частота хронического инфицирования дыхательных путей у пациентов муковисцидозом в нашем исследовании в целом соответствует данным литературы [142-144]. Данный контингент пациентов в нашей серии наблюдений характеризовался не только наличием высоковирулентной полирезистентной флоры, но и перенесенными в анамнезе ситуациями, связанными с нарушением целостности собственных лёгких с образованием пневмоторакса, эмпиемы плевры и хирургических вмешательств с целью их устранения. Сравнительная оценка течения послеоперационного периода у пациентов с хроническим инфицированием представлена на таблице 20.

Таблица 20 - Показатели послеоперационного периода пациентов в зависимости от хронического инфицирования полирезистентной микрофлорой

Показатели	Хроническая инфекция (+)	Хроническая инфекция (-)	Достоверность различий (p)
КД (сут.)	29 [21;45]	27 [19;41,5]	0,495
ИВЛ (часы)	24 [20,75;48]	24 [10,75;48]	0,94
ЭКМО (сутки)	3,5 [2,75;4,25]	4 [2;5]	0,694
ОАР (сутки)	5,5 [4;13,25]	6 [3,25;13]	0,876
ЗПТ (начало)	3 [1,5;6,75]	2,5 [3; 5,25]	0,673
ЗПТ (сутки)	15 6,75;18,75]	8,5 [3,75;28,5]	0,815
Т.операции (мин)	630 [560; 700]	540[472,5;655]	0,034

КД (сут.) – койко-день (сутки); ИВЛ (часы) – искусственная вентиляция лёгких (часы); ЭКМО (сутки) – продолжительность ЭКМО (сутки); ОАР (сутки) – сроки пребывания в отделение реанимации (сутки); ЗПТ (начало): сроки начала заместительной почечной терапии (сутки); ЗПТ (сутки) – продолжительность заместительной почечной терапии (сутки); Т операции (мин) – время операции (минуты).

Установлено отсутствие статистически значимой разницы в продолжительности послеоперационного койко-дня, ИВЛ, ЭКМО, длительности пребывания в отделении реанимации, сроках манифестации явлений почечной недостаточности и в продолжительности проведения заместительной почечной терапии.

Статистически большая продолжительность операции у пациентов с хроническим инфицированием (рисунок 51) объясняется тем, что в 90% случаев у данной группы пациентов мы одновременно сталкивались с спаечным процессом 2-4 степени.

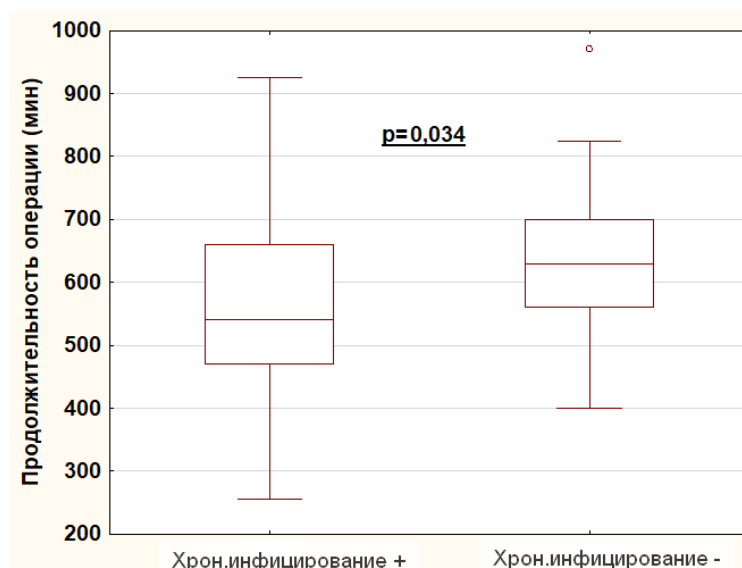


Рисунок 51 - Влияние хронического инфицирования на продолжительность операции

Все пациенты с муковисцидозом имели в анамнезе хроническое инфицирование дыхательных высоковирулентной полирезистентной грамотрицательной микрофлорой, в подавляющем большинстве случаев представленной *Ps.aeruginosa*. В 6 наблюдениях было известно о хроническом инфицировании *Burkholderia cerasia complex*. В нашем исследовании установлено отсутствие статистически значимого влияния хронического инфицирования ВСС на течение послеоперационного периода (таблица 21).

Таблица 21 - Анализ послеоперационного периода пациентов, инфицированных *Burkholderia cerasia complex*

Показатели	Хроническая инфекция ВСС	Хроническая инфекция (-)	Достоверность различий (p)
КД (с)	30,5 [22,75;61,5]	27 [19;41,5]	0,413
ИВЛ (ч)	23 [21,25;42]	24 [10,75;48]	0,985
ЭКМО (с)	1 наблюдение	4 [2;5]	
ОАР (с)	5 [4,25; 5,75]	6 [3,25;13]	0354
ЗПТ (начало)	1 наблюдение	2,5 [3; 5,25]	
ЗПТ (с)	1 наблюдение	8,5 [3,75;28,5]	
T операции (м)	568,5[517,5;687]	540 [472,5;655]	0,462

КД (с) – койко-день (сутки); ИВЛ (ч) – искусственная вентиляция лёгких (часы); ЭКМО (с) – продолжительность ЭКМО (сутки); ОАР (с) – сроки пребывания в отделение реанимации (сутки); ЗПТ (начало): сроки начала заместительной почечной терапии (сутки); ЗПТ (с) – продолжительность заместительной почечной терапии (сутки); T операции (м) – время операции (минуты).

Течение раннего послеоперационного периода у 12 реципиентов (57%) не сопровождалось значимыми клиническими событиями. Медиана продолжительности госпитализации этих реципиентов составила 24 [21;28] суток.

У 5 пациентов в послеоперационном периоде мы наблюдали массивное внутригрудное кровотечение, связанное с интраоперационным пневмолизом на фоне спаечного процесса 3-4 степени по нашей классификации и функционирующей ЭКМО в условиях медикаментозной гипокоагуляции. В одном из этих случаев наблюдался летальный исход на фоне ДВС.

Наблюдения, интересные с точки зрения вирулентности грамотрицательной флоры, представляют пациенты-носители *Burkholderia ceracia* complex, у 3 из которых наблюдалось нагноение раны в отдалённом послеоперационном периоде, что потребовало длительного лечения раневого процесса.

Наши наблюдения показали, что, несмотря на хроническое инфицирование бронхиального дерева высоковирулентной полирезистентной флорой, пациенты с муковисцидозом не являются группой повышенного риска неблагоприятного исхода ($p=0.727$) в связи с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде ($p=0.577$). Исследование не выявило статистически достоверного влияния хронического инфицирования на развитие рассмотренных ранее осложнений ($p>0.05$). Однако, для достижения благоприятного результата трансплантации лёгких необходим контроль течения инфекционного процесса как до, так и после операции в сочетании с интраоперационной санацией плевральных полостей антисептиками.

5.3 Спаечный процесс в плевральных полостях реципиента

Не только анамнез оперативных вмешательств на органах грудной клетки, но и персистенция хронической лёгочной инфекции является фактором развития спаечного процесса в плевральных полостях.

С целью систематизации характера и распространённости спаечного процесса в плевральных полостях нами предложена классификация, о чем

детально рассказано в главе 3. Влияние спаечного процесса плевральной полости отражено в таблице 22.

Таблица 22 - Статистический анализ показателей послеоперационного периода пациентов в зависимости от степени выраженности спаечного процесса

Показатели	Достоверность различий (p)			
	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
КД (с)	0,362	0,321	0,433	0,451
ИВЛ (ч)	0,242	0,101	0,424	0,144
ЭКМО (с)	0,508	0,958	0,640	0,64
ОАР (с)	0,107	0,246	0,072	0,248
ЗПТ (начало)	1 наб-е	0,135	0,156	0,867
ЗПТ (с)	1 наб-е	0,165	0,228	0,177
T операции	0,575	0,006	0,04	0,008
V. гем-ии	0,887	0,539	0,159	0,241

КД (с) – койко-день (сутки); ИВЛ (ч) – искусственная вентиляция лёгких (часы); ЭКМО (с) – продолжительность ЭКМО (сутки); ОАР (с) – сроки пребывания в отделение реанимации (сутки); ЗПТ (начало): сроки начала заместительной почечной терапии (сутки); ЗПТ (с) – продолжительность заместительной почечной терапии (сутки); T операции (м) – время операции (минуты); V.гем-ии: объём гемотрансфузии.

По данным литературы, перенесенные хирургические вмешательства на органах грудной клетки являются относительными противопоказаниями к трансплантации лёгких в связи с развитием спаечного процесса в плевральной полости [54], и, как следствие, значительными техническими трудностями при мобилизации нативных лёгких, [63] что подтверждается в нашем исследовании достоверно большей продолжительностью операции ($p=0,006$) у реципиентов лёгких со спаечным процессом 2-4 степени (рисунок 52).

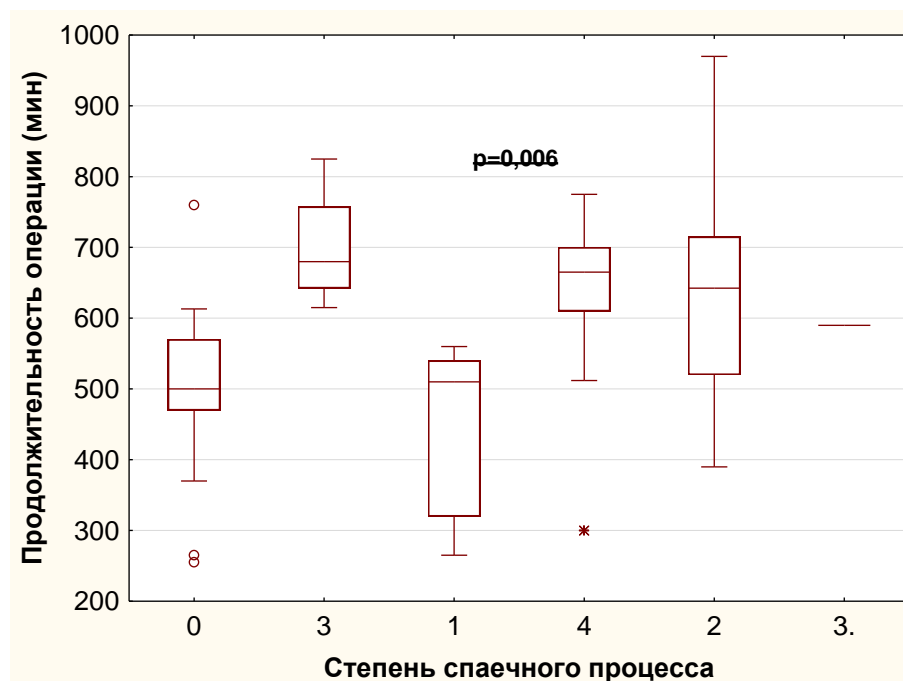


Рисунок 52 - Зависимость продолжительности операции от степени выраженности спаечного процесса

В остальных аспектах влияние спаечного процесса в плевральных полостях, анамнеза перенесенных инвазивных вмешательств на органах грудной клетки и плевральных полостях на течение послеоперационного периода, согласуются с результатами других исследователей [65, 66] и демонстрируют отсутствие статистически достоверного влияния на развитие осложнений ($p=0.51$), неблагоприятный исход раннего послеоперационного периода ($p=0.68$), сроки лечения ($p=0.247$) и продолжительности протезирования функции дыхания после операции с использованием ЭКМО ($p=0.861$) и ИВЛ ($p=0.397$).

В нашем исследовании было известно, что у 14 пациентов в анамнезе имелись перенесенные инвазивные манипуляции и хирургические вмешательства на органах грудной клетки.

Лишь у 2 пациентов течение раннего послеоперационного периода из рассмотренной группы протекало без осложнений и значимых клинических событий. Характер осложнений у оставшихся 12 больных представлен ниже (Таблица 23).

Таблица 23 - Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов с наличием спаечного процесса в плевральных полостях

Осложнение	Количество (n)
Внутригрудное кровотечение	3
Парез диафрагмы	3
Резистентный гидроторакс	3
Нарушение ритма	2
Гнойный трахеобронхит	2
Несостоятельность бронхиального анастомоза	1
Нагноение торакотомной раны	1
Хилоторакс	1
ОПН	5
Всего	21

У 3 пациентов в раннем послеоперационном периоде развилось внутригрудное кровотечение, в 2 случаях потребовавшее выполнения реторакотомии. В 1 случае, по поводу подозрения на несостоятельность бронхиального анастомоза была выполнена реторактомия, однако достоверно выявить источник не удалось.

В 3 наблюдениях течение послеоперационного периода сопровождалось резистентным гидротораксом, в 1 случае – хилотораксом, что потребовало выполнения многократных плевроцентезов.

Из 14 пациентов, перенесших ранее оперативное вмешательство на органах грудной клетки, умерли 3 (21,4%). В каждом случае интраоперационно установлено наличие двустороннего спаечного процесса 3-4 степени.

5.4 Влияние экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Современное развитие анестезиологического обеспечения, постоянное совершенствование интеллектуальной и материально-технической базы анестезиологической службы позволяет на сегодняшний день длительно и эффективно протезировать дыхательную функцию и поддерживать сердечную деятельность у пациентов, нуждающихся в трансплантации лёгких. В нашем исследовании оценена роль экстракорпоральной мембранной оксигенации в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких.

Продолжительность операции, длительность проведения ИВЛ, сроки нахождения в реанимации и продолжительность госпитализации после трансплантации лёгких в группе пациентов, перенесших операцию в условиях ЭКМО, статистически достоверно отличалось ($p < 0,05$) от аналогичных показателей реципиентов, не потребовавших механической поддержки кровообращения и экстракорпоральной оксигенации (рисунок 53).

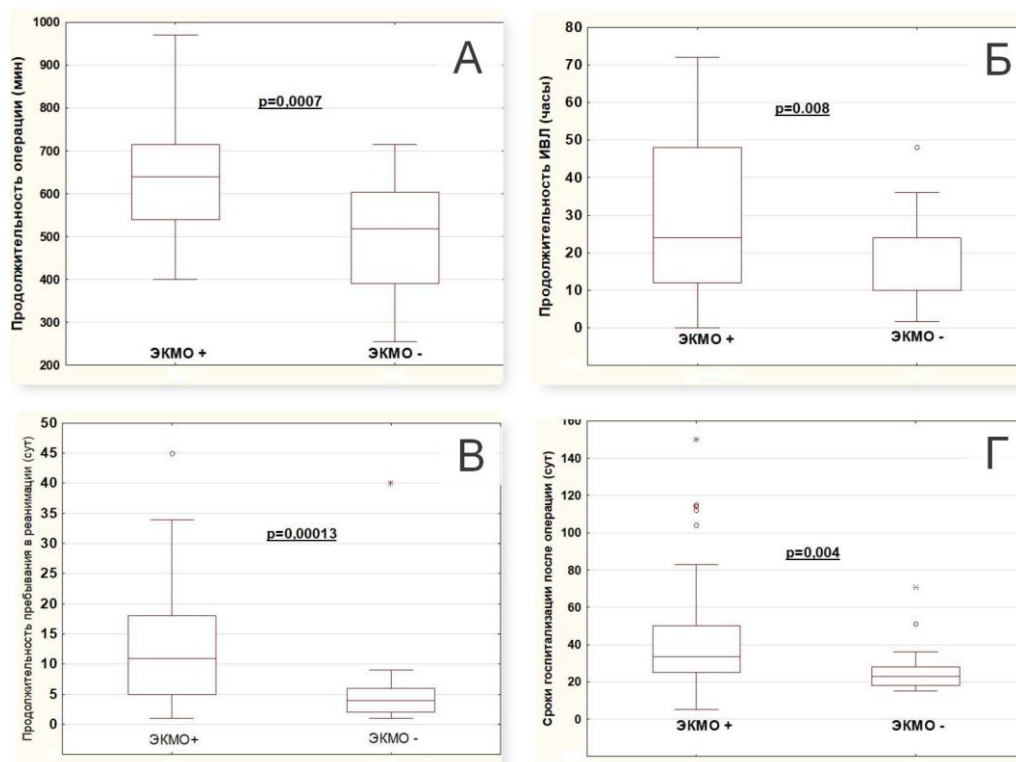


Рисунок 53 - Сравнительный анализ продолжительности операции (А), искусственной вентиляции лёгких (Б), пребывания в реанимации (В), и сроков госпитализации (Г) после трансплантации лёгких у пациентов, оперированных в условиях ЭКМО и без ЭКМО

Установлена статистически достоверная разница в объёмах интраоперационной гемотрансфузии и трансфузии компонентов крови, что объясняется проведением операции в условиях медикаментозной гипокоагуляции и объёмами кровопотери (рисунок 54).

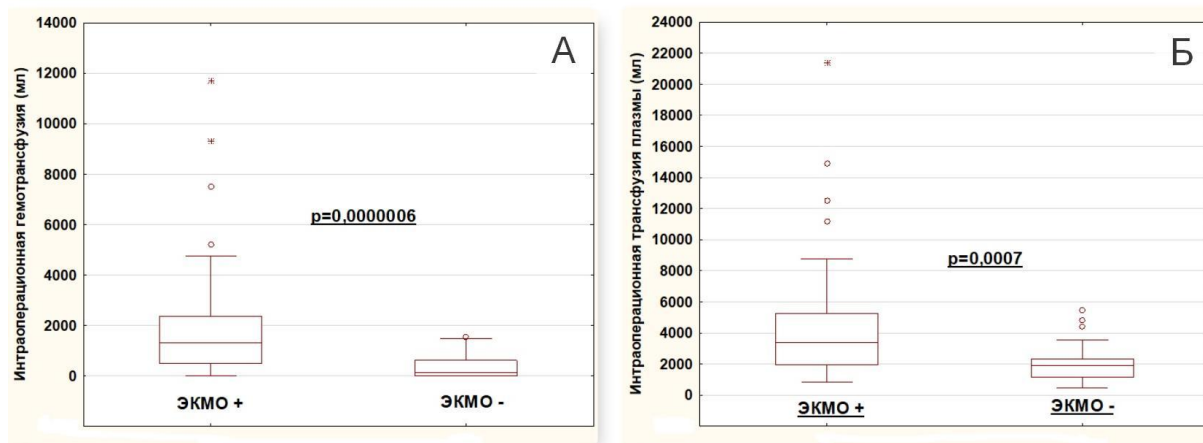


Рисунок 54 – Сравнительный анализ интраоперационного кровезамещения: крови (А), плазмы (Б) у пациентов, оперированных в условиях ЭКМО и без ЭКМО.

Полученные данные можно связать с применением ЭКМО у изначально более тяжёлых пациентов. Использование продлённой ЭКМО являлось необходимым условием успешного выполнения трансплантации лёгких у наиболее тяжелой категории реципиентов, так как позволяло корригировать и предотвращать развитие грубых нарушений газообмена в периоперационном периоде у пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью; корригировать гемодинамические показатели у пациентов с явлениями правожелудочковой недостаточности; создавать условия функционального покоя для лёгочных трансплантатов путём уменьшения потребности в использовании “агрессивных” режимов искусственной вентиляции лёгких [191].

Продлённое использование ВА ЭКМО в послеоперационном периоде у пациентов с высокой лёгочной гипертензией, в период ремоделирования правых отделов сердца способствовало разрешению систолической дисфункции левого желудочка, уменьшало явления и последствия реперфузионного отёка лёгочных трансплантатов [192].

Повышение рисков развития осложнений в раннем послеоперационном периоде в условиях применения ЭКМО общеизвестно и широко иллюстрировано в мировой литературе [74, 75].

Несмотря на статистически достоверное влияние ЭКМО на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p=0.018$), в частности – геморрагических ($p=0.008$) и описанных специфических сосудистых осложнений; статистически большую потребность и продолжительность проведения заместительной почечной терапии ($p=0,009$) у пациентов, перенесших трансплантацию лёгких в условиях ВА ЭКМО, – следует чётко понимать, что использование вспомогательных методов кровообращения в дополнении с экстракорпоральной оксигенацией являлись жизнеспасающей техникой и вариантом выбора при выполнении трансплантации лёгких у реципиентов с высокими рисками развития интра– и послеоперационных осложнений.

5.5 Объём и продолжительность операции

Продолжительность операции и сроки ишемии трансплантата в зависимости от характера предпринятой трансплантации представлены на таблице 24.

Таблица 24 - Продолжительность операций и сроки ишемии трансплантата

Параметры	Однолёгочная трансплантация	Двулёгочная трансплантация*
Продолжительность операции (мин)	282 [265;315]	610 [516;693]
Продолжительность ишемии первого трансплантата (мин)	428 [373;498]	376 [325;435]
Продолжительность ишемии второго трансплантата (мин)		546 [500;620]

При оценке роли продолжительности операции, а следовательно – сроков ишемии лёгочного трансплантата как фактора риска осложнённого течения раннего послеоперационного периода, установлено достоверное возрастание

частоты развития внутригрудных кровотечений ($p=0,004$) и острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии ($p=0,035$).

В то же время, исследование не выявило достоверного возрастания частоты развития раневых осложнений ($p=0,76$), несостоятельности бронхиальных анастомозов ($p=0,81$), частоты развития гнойных бронхитов и пневмоний трансплантата ($p=0,69$), развития эпизодов мерцательной аритмии ($p=0,917$) и развития пареза диафрагмы ($p=0,382$) в зависимости от продолжительности операции.

Характер выполнения трансплантации (одно-, двулёгочная) не оказывал статистически значимого влияния на продолжительность госпитализации ($p=0,129$), длительность ИВЛ ($p=0,135$), частоту развития осложнений ($p=0,375$) и летальность в раннем послеоперационном периоде ($p=0,71$), но имел статистически значимую разницу в объёмах интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии ($p=0,039$) и продолжительности пребывания в отделении реанимации ($p=0,006$), что, по-видимому, было связано с исходно более благоприятным прогнозом и сохранным состоянием, позволявшим рассматривать их в качестве кандидатов на однолёгочную трансплантацию.

5.6 Зависимость частоты развития осложнений от интраоперационной гемотрансфузии и её объёма

Интраоперационная гемотрансфузия проводилась в 45 случаях (75%). Показания к гемотрансфузии и их объём определялись конкретными интраоперационными обстоятельствами и в подавляющем большинстве случаев были характерны для пациентов со спаечным процессом 2-4 степени. ($p=0,049$). Именно эти пациенты были наиболее декомпенсированы по дыхательной функции до трансплантации и требовали проведения интраоперационной ЭКМО. Установлена статистически достоверная разница продолжительности операции и

длительности пребывания в отделении реанимации у пациентов, потребовавших проведение интраоперационной гемотрансфузии (рисунок 55).

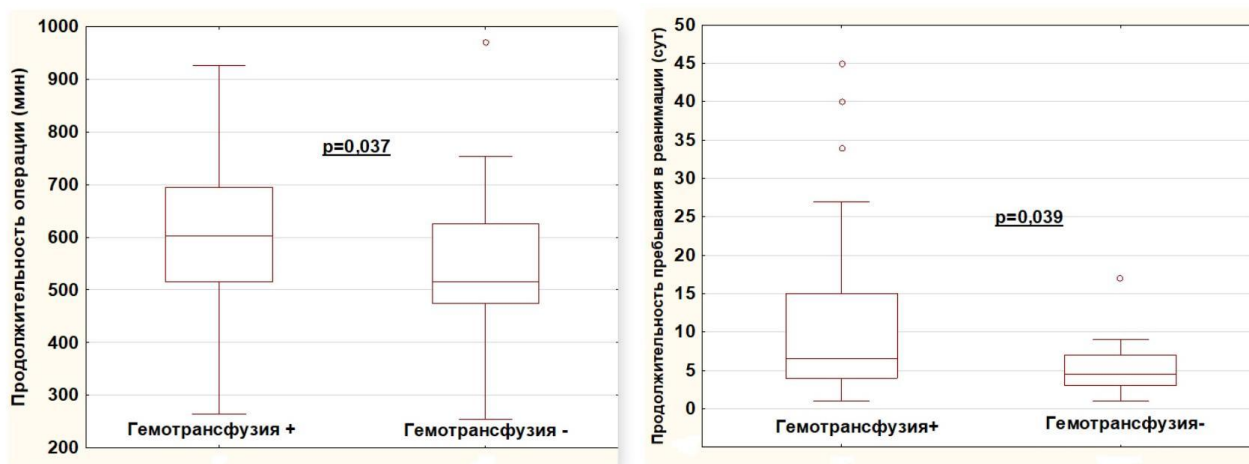


Рисунок 55 – Сравнительный анализ продолжительности операции и сроков пребывания в отделении реанимации у пациентов в зависимости от потребности в интраоперационной гемотрансфузии

У 29 пациентов (64,4%), перенесших интраоперационную гемотрансфузию, течение послеоперационного периода носило осложнённый характер ($p=0,71$).

18 пациентам (30%) в раннем послеоперационном периоде потребовалось проведение заместительной почечной терапии ($p=0,012$). Медиана объёма интраоперационной гемотрансфузии в этой группе составила 1256,5 [422,25;2399.75] мл.

При оценке других параметров периоперационного периода установлено отсутствие статистически достоверной зависимости от факта интраоперационной гемотрансфузии [$p>0,05$].

Проведение операции в условиях медикаментозной гипокоагуляции, ассоциированной с проведением ЭЖМО, предъявляло высокие требования к хирургической технике. При удалении нативных лёгких в первую очередь старались перевязывать и пересекать ветви лёгочной артерии, что позволяло избежать развития полнокровия лёгкого и нагрузки на правые отделы сердца. Лигирование и пересечение ветвей лёгочных вен на сегментарном уровне позволяло избежать дефицита стенки левого предсердия реципиента при формировании венозного анастомоза с лёгочными венами трансплантата.

Соблюдение классических принципов сосудистой хирургии, отсутствие натяжения или избыточной длины культей сосудов, позволяло избежать перегиба сосудов трансплантата и обеспечило отсутствие осложнений со стороны сосудистых анастомозов.

Отработанная и воспроизводимая техника формирования телескопического бронхиального анастомоза, интраоперационная проверка герметичности под уровнем жидкости являлись залогом профилактики несостоятельности бронхиальных соустьев, частота которых составила 6,7%, что сопоставимо с лучшими мировыми показателями [79, 80].

Заканчивая обсуждение особенностей и осложнений раннего послеоперационного периода у реципиентов лёгочных трансплантатов, необходимо отметить, что большинство нежелательных событий в разной степени влияли на функцию трансплантированных лёгких. Согласно консенсусу Международного общества трансплантации сердца и лёгких 2016 года [125], оценка первичной функции лёгочных трансплантатов осуществляется в динамике до 72 часов с момента реперфузии второго лёгкого на основании расчёта респираторного индекса (отношение парциального давления кислорода (P_{aO_2}) в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газо-воздушной смеси аппарата ИВЛ ($F_{iO_2} > 40\%$)) и по результатам рентгенографии органов грудной клетки (наличие альвеолярного отёка лёгких).

Клиническая картина ранней дисфункции лёгочного трансплантата проявляется в потребности в продлённой искусственной вентиляции лёгких и экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Учитывая рекомендации международного общества трансплантации сердца и лёгких, оценка первичной функции трансплантата в нашей серии наблюдений была возможна только в случае проведения двусторонней трансплантации (n-53). В тоже время, у пациентов, перенесших превентивное или интраоперационное использование ЭКМО с ее продлённым функционированием, оценка индекса оксигенации с целью определения степени первичной дисфункции также не имела смысла.

В связи с этим специального исследования мероприятий по оценке “первичной дисфункции” не проводилось. В то же время наблюдение за пациентами прежде всего подразумевало оценку оксигенирующей функции, по мере восстановления которой решался вопрос о переходе на самостоятельное дыхание. Подводя итоги обсуждению проведенного исследования, следует еще раз отметить отсутствие интраоперационной летальности в изученной группе реципиентов. Летальные исходы в раннем послеоперационном периоде не связаны с функцией лёгочного трансплантата.

Восстановление функции лёгочного трансплантата наблюдалось во всех случаях, за исключением наблюдений ранней летальности, когда судить о восстановлении функции трансплантата не представлялось возможным.

5.7 Роль микроРНК при трансплантации лёгких

Одним из фрагментов настоящей работы было исследование сигнальных молекул – микроРНК – у реципиентов легочного трансплантата. Важная регуляторная роль микроРНК в развитии патологических процессов описана во многих исследованиях последних лет [193]. Активное изучение малых молекул производится с позиции их потенциальной значимости как биомаркеров осложнений у реципиентов после трансплантации и использования в качестве потенциальных мишеней таргетной терапии при отторжении солидных органов [194, 195].

Опубликованных данных об экспрессии микроРНК у реципиентов легких крайне мало. Одной из задач настоящего исследования было установление связи исследуемых биомаркеров с развитием патологических процессов у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью и осложнений у реципиентов после трансплантации легких, а также определение возможности использования биомаркеров в качестве потенциальных диагностических тестов. В настоящем разделе проведен сравнительный анализ уровня экспрессии исследуемых микроРНК у пациентов с инфекционно-опосредованной патологией легких (муковисцидоз) и пациентов с хронической дыхательной недостаточностью иного

генеза, а также у реципиентов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.

На сегодняшний день идентифицировано и охарактеризовано достаточно большое число различных видов микроРНК [196]. Для настоящего исследования были отобраны пять из них, предположительно играющих роль в развитии заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и/или потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов легких. Механизмы влияния отдельных микроРНК на трансплантационный иммунитет и различные аспекты взаимоотношений трансплантата с организмом реципиента изучены недостаточно, большая часть сведений основана на результатах экспериментальных исследований [197]. Отбор конкретных тестов на микроРНК для целей настоящего исследования производили с учетом следующих данных:

- микроРНК-142 экспрессируется на Т-лимфоцитах, играющих основную роль в развитии острого клеточного отторжения. Тот факт, что микроРНК-142 происходит из иммунных клеток, а не из ткани трансплантата, позволяет предположить возможность прогнозирования отторжения еще до повреждения самого органа;
- микроРНК-101 участвует в регуляции процессов фиброобразования, в том числе за счет ингибирования экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и его рецептора TGF- β RI;
- другой микроРНК, оказывающей негативное влияние на экспрессию TGF- β , является микроРНК-27;
- микроРНК-424 секретируется эндотелиальными клетками легочных артерий и играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии;
- регулирующее действие микроРНК-339 опосредовано через влияние на нуклеарный фактор κB (NF- κB) и влияние на регуляторный белок Sirtuin 2 (SIRT2) и может быть значимо при различных заболеваниях и осложнениях.

Таким образом, был составлен набор из пяти микроРНК (микроРНК-142, микроРНК-101, микроРНК-424, микроРНК-27 и микроРНК-339), потенциально пригодный для выявления патологии легочного трансплантата [198].

В проведенный пилотный фрагмент исследования включены 34 пациента: 16 пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний легких, 18 реципиентов легких, а также 12 здоровых лиц.

На основании полученных в настоящей работе данных установлено, что экспрессия 4-х из 5-ти исследованных микроРНК была выше, чем у здоровых лиц, как у потенциальных реципиентов, так и у реципиентов в ранние сроки после трансплантации. Более того, у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации легких только один параметр оставался выше, чем у здоровых, т.е. трансплантация легких приводит к постепенной нормализации экспрессии микроРНК.

Сравнение уровня экспрессии каждого вида микроРНК у пяти потенциальных реципиентов легких с муковисцидозом и инфекцией, 11-ти потенциальных реципиентов с заболеваниями другой этиологии и у здоровых лиц показало наличие связи экспрессии микроРНК с инфекцией трахеобронхиальных путей. Наиболее выраженные отличия выявлены для двух видов микроРНК: miR-101, miR-27.

Сравнение индивидуальных значений экспрессии miR-27 и miR-101 у пяти потенциальных реципиентов с муковисцидозом и инфекциями трахеобронхиальных путей и двух реципиентов с исходным диагнозом муковисцидоз и инфекцией на 26-е и 33-и сутки после трансплантации показало, что у всех потенциальных реципиентов с инфекцией величина экспрессии обеих микроРНК выше значений медианы, определенных для всей группы обследованных пациентов. В то же время, у реципиентов с исходным диагнозом «муковисцидоз» и инфекцией в раннем периоде после трансплантации те же показатели находятся ниже уровня медианы. Причины выявленных различий в экспрессии miR-27 и miR-101 до и после трансплантации: замена собственного поврежденного органа на донорское легкое; специфика возбудителя инфекции; действие иммуносупрессивной и адьювантной терапии и др., – могут быть установлены в ходе дальнейшего исследования.

Сравнительные исследования экспрессии пяти различных микроРНК у реципиентов до и после трансплантации легких и анализ примеров индивидуальных различий в экспрессии miR-27 и miR-101 позволяют сделать заключение о целесообразности дальнейших исследований панели микроРНК и оценке их эффективности в качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров не только при инфекции трахеобронхиальных путей, но и при наблюдении пациентов, ожидающих трансплантацию легких, и реципиентов после трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний послеоперационный период после трансплантации лёгких характеризуется многообразием вариантов осложнений, компрометирующих процесс реабилитации пациента.

Основанием для настоящего исследования послужил опыт 60 трансплантаций лёгких, накопленный с сентября 2014 г. по август 2019 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

В работе был проведен анализ причин развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, изучение структуры и состава осложнений, их влияние на частоту повторных оперативных вмешательств, а также на сроки госпитализации и раннюю летальность.

Опыт трансплантации лёгких у пациентов, перенесших многократные инвазивные и оперативные вмешательства (включая плевротомии) на нативных лёгких, даёт основание утверждать о перспективности проведения операции у этой категории пациентов. Анализ результатов интраоперационной ревизии послужил материалом для создания собственной классификации спаечного процесса в плевральных полостях у реципиента.

Регулярный видеоэндоскопический контроль позволил установить и описать основные этапы и сроки деструкции и регенерации бронхиального эпителия трансплантата и изменения, протекающие в области анастомоза главного бронха.

Полученный опыт наглядно демонстрирует значение и место механической поддержки кровообращения, дополненной мембранной оксигенацией при проведении трансплантации лёгких.

Собственный опыт лечения геморрагических и сосудистых осложнений, ассоциированных с процедурой ЭЖМО, демонстрирует возможность эффективной консервативной терапии, однако ввиду малого количества наблюдений данный вопрос требует дополнительного опыта и изучения.

Предпосылки к развитию некоторых осложнений могут быть определены и учтены при планировании лечения больного.

Учитывая сохраняющуюся тенденцию ежегодного роста количества трансплантаций лёгких в России, необходимо иметь как общую концепцию клинического и лабораторно-инструментального наблюдения, так и специального регламента, последовательности действия и механизма принятия решений в случае развития осложнений.

Считаем, что наш опыт будет полезен для дальнейшей оптимизации подходов к лечению реципиентов донорских лёгких, позволит расширить когорту потенциальных реципиентов за счёт объективизации противопоказаний и послужит основанием к принятию правильного решения в случае развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких.

ВЫВОДЫ

1. У реципиентов лёгочных трансплантатов неосложнённое течение раннего послеоперационного периода имело место в 36,7% случаев. С наибольшей частотой осложнения развивались у пациентов, ранее перенесших оперативное вмешательство на органах грудной клетки (93% всех случаев осложнений). Ранняя послеоперационная летальность составила 8,3%.

2. В раннем послеоперационном периоде у реципиентов легких наиболее часто развиваются следующие виды осложнений: острая почечная недостаточность (30%); внутригрудное кровотечение (25%); инфекционные осложнения (23%); нарушения сердечного ритма (10%); парез диафрагмы (8,3%); несостоятельность бронхиального анастомоза (6,7%).

3. Анамнез оперативных вмешательств на органах грудной клетки реципиента, с развитием спаечного процесса в плевральных полостях, равно как и хроническое инфицирование грамотрицательной флорой, статистически достоверно влияют на продолжительность операции ($p=0,0006$ и $p=0,034$ соответственно). Влияние этих факторов, а также низкого индекса массы тела, на объём интраоперационной гемотрансфузии, продолжительность ИВЛ, ЭКМО, ЗПТ, сроки пребывания в реанимации и в стационаре статистически не достоверно ($p>0,05$). При этом продолжительность операции не влияла на летальность в раннем послеоперационном периоде ($p=0,098$).

4. У пациентов с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью, независимо от этиологии, и у реципиентов лёгких в раннем периоде после трансплантации уровень экспрессии микроРНК-101 превышает, а в отдаленном периоде – не отличается от такового у здоровых лиц ($p=0,006$ и $p=0,169$, соответственно). Повышение экспрессии микроРНК-27 ($p=0,001$), микроРНК-101 ($p=0,01$), микроРНК-142 ($p=0,04$) и микроРНК-339 ($p=0,01$) имеет место у потенциальных реципиентов легких с муковисцидозом и инфекцией трахеобронхиальных путей.

5. Основные принципы ведения реципиентов легких в раннем послеоперационном периоде включают: профилактику инфекционных осложнений с использованием многокомпонентной антимикробной химиотерапии; уменьшение риска гипергидратации трансплантата путем поддержания отрицательного баланса волемии, высокого уровня альбумина сыворотки крови; обеспечение проходимости трахеобронхиального дерева путем программного проведения бронхоскопий с целью санации, диагностических смывов и удаления мокроты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики ранних послеоперационных осложнений при трансплантации лёгких:
 - 1.1. Разделение плевропульмональных сращений целесообразно выполнять с помощью высокоэнергетических устройств типа Ligasure, Harmonic и т.д.
 - 1.2. Подготовка элементов корня лёгкого (ветвей лёгочной артерии и лёгочной вены) к пересечению при пульмонэктомии у реципиента предусматривает сочетание лигирования с аппаратным скобочным швом, что обеспечивает профилактику кровотечения при “соскальзывании” лигатур.
 - 1.3. При пересечении нативного бронха необходимо контролировать гемостаз бронхиальных артерий перед наложением бронхиального анастомоза.
 - 1.4. При обработке бронха трансплантата необходимо оставлять 1 полукольцо над уровнем бифуркации главного бронха.
 - 1.5. При отсечении нативного бронха и подготовке донорского бронха целесообразно оставлять избыток мембранозной части для обеспечения герметизма при формировании бронхиального анастомоза.
 - 1.6. Следует избегать избыточной скелетизации главного бронха реципиента. Не следует выполнять лимфодиссекцию корней, т.к. лимфоузлы, как и клетчатка, служат дополнительным пластическим материалом для герметизации бронхиального анастомоза.
 - 1.7. Оптимальной является техника формирования телескопического анастомоза, при которой бронх меньшего диаметра инвагинируется в бронх большего.
 - 1.8. Линия скобочного шва может угрожать развитием кровотечения низкой интенсивности, особенно в условиях гепаринизации. Как правило, гемостаз удаётся достичь электрокоагуляцией.

1.9. Перед снятием проксимального зажима с лёгочной артерии для реперфузии трансплантата необходимо обильное заполнение артериального русла большим количеством физраствора для профилактики воздушной эмболии. Перед началом формирования артериального анастомоза необходимо удостовериться в отсутствии тромба в культе лёгочной артерии реципиента.

2. Видеобронхоскопия как основной метод оценки состояния бронхиального дерева трансплантата проводится интраоперационно, после окончательной имплантации и далее в течение первой недели ежедневно, с целью санации и взятия материала для микробиологического исследования, далее по показаниям, в зависимости от индивидуальных особенностей течения процесса репарации слизистой бронхиального дерева.

3. При продлённом использовании ВА ЭКМО в послеоперационном периоде показано проведение УЗИ исследования с доплерографией и КТ-ангиографии сосудов нижних конечностей.

4. Внутригрудное кровотечение и свернувшийся гемоторакс не являются абсолютными показаниями к повторному оперативному вмешательству в случае отсутствия гемодинамически значимых потерь и компрессии донорских лёгких на фоне эффективной гемостатической и трансфузионной терапии.

5. Важным условием успешной реабилитации реципиентов лёгких в раннем послеоперационном периоде является поддержание отрицательного баланса волемии и высокого уровня альбумина (минимум 40 г/л).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Альфа -1-АТ - недостаточность альфа-1-антитрипсина

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

БЭБ - бронхоэктатическая болезнь

ВА ЭКМО - система вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

ВВ ЭКМО - система вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание.

ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких

кДНК – кодирующая ДНК

ИК - искусственное кровообращение

ИЛАГ – идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия

ИЛФ - идиопатический лёгочный фиброз

ИМТ - индекс массы тела

ЛАГ - лёгочная артериальная гипертензия

ЛАМ - лимфангиолейомиоматоз

ЛФ(ЭАА) - лёгочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита

МА - мерцательная аритмия

МВ – муковисцидоз

микроРНК – микрорибонуклеиновая кислота

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ПДКВ - положительное давление конца выдоха

ПДЛТ - первичная дисфункция лёгочного трансплантата

ПЛГ - первичная лёгочная гипертензия

ПЦР - полимеразно-цепная реакция

ПЭЛ - первичная эмфизема лёгких

РНК – рибонуклеиновая кислота

СЛК - сердечно-лёгочный комплекс

цВА ЭКМО - центральное вено-артериальное ЭКМО

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЦМВ - цитомегаловирус

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация

ISHLT (The International Society for Heart & Lung Transplantation) - международное общество трансплантации сердца и легких

Ex vivo – экстракорпоральная перфузия

LAS (The lung allocation score) – шкала приоритетного распределения донорских лёгких

miR – микроРНК

NYHA (New York Heart Association) – функциональная классификация степени сердечной недостаточности

UNOS (United Network for Organ Sharing) – объединённая сеть по обмену органами

BCC (Burkholderia cepacia complex) – род высоковирулентных полирезистентных грамотрицательных бактерий

P_aO_2 – парциальное давление кислорода

F_iO_2 – фракция кислорода

P_{CO_2} – парциальное давление углекислого газа

MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) - метициллинрезистентный золотистый стафилококк

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* / R. Yusem, L. Edwards, A. Dipchand [et al.]. - Текст: электронный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* – 2016. – Vol. 35. – № 11. – P. 1170-1184. - DOI: 10.1046/j.1600-6135.2003.00254.x (дата обращения: 12.04.2019).
2. UNOS: United Network for Organ Sharing: [сайт].- США, 2019 -.URL: <https://unos.org/>.-Текст: электронный. (дата обращения 15.05.2019).
3. Carrel A. The surgery of blood vessels etc. / A. Carrel - Текст: непосредственный // *Johns Hopkins Hospital Bulletin.* – 1907. – Vol. 18. – № 190. – P. 18-28.
4. Демихов, В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте / В.П. Демихов - Текст: непосредственный // М.: Медгиз, 1960. – 260с. -Библиогр.: с.228-257.
5. Lung homotransplantation in man: report of the initial case / J. Hardy, W. Webb, M. Dalton, R.Walker - Текст: непосредственный // *JAMA.* - 1963. – Vol. 186. – № 12. – P. 1065-1074. - Библиогр.: с. 1074 (назв.6).
6. Single lung transplantation for pulmonary hypertension / M. Pasque, E. Trulock, J. Cooper [et al.]. - Текст: непосредственный // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92, No 8. - P. 2252-2258. Библиогр.: с.2258 (назв.14).
7. Single-lung transplantation for obstructive airway disease / M. Yacoub, A. Khaghani, S. Theodoropoulos [et al.]. - Текст: непосредственный // *Transplant Proc.* - 1991. - Vol. 21. - № 1. - P. 1213-1214.
8. Петровский, Б.В. Аутотрансплантация легкого в эксперименте/ Б.В. Петровский, М.И. Перельман, Ю.Я. Рабинович - Текст: непосредственный // М.: Наука, 1975. – 351 с.
9. Human lung transplantation. / J. Nelems, A. Rebeck, J. Cooper [et al.]. - Текст: непосредственный // *Chest.* - 1980. – Vol. 186. – № 12. – P. 569-573. - Библиогр.: с. 572-573 (назв.27).

10. Heart and lung transplantation / W.A. Baumgartner, B. Reitz, E. Kasper, J. Theodore.- Текст: непосредственный // WB Saunders Company - 2002. - P. 624 с.
11. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis / J. Cooper, R. Ginsberg, M. Goldberg [et al.]. - Текст: электронный // The New England Journal of Medicine. – 1986. – Vol. 314. – № 18. – P. 1140-1145. - URL: <https://doi.org/10.1056/NEJM198605013141802> (дата обращения: 10.05.2019).
12. Distant organ procurement for heart and lung transplantation / M.H. Yacoub, A. Khaghani, N. Banner [et al.]. - Текст: непосредственный // Transplantation Proceedings. - 1989. - Vol. 21. - № 1. - P. 2548-2550. - URL: <https://europepmc.org/abstract/med/2495643> (дата обращения 10.05.2019).
13. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. / R. Yusef, J. Christie, L. Edwards et al. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2013. – Vol. 32. – № 10. – P. 965-978. - DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.007 (дата обращения: 12.04.2019).
14. Bisson, A. A new technique for double lung transplantation." Bilateral single lung" transplantation / A. Bisson, P. Bonnette - Текст: электронный // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 1992. – Vol. 103. – № 1. – P. 40. - URL: <https://europepmc.org/abstract/med/1728712> (дата обращения 10.05.2019).
15. Kootstra, G. Categories of non-heart-beating donors / G. Kootstra, J. Daemen, A. Oomen. - Текст: непосредственный // Transplantation proceedings. – 1995. – Vol. 27. – № 5. – P. 2893-2894.
16. Successful lung transplantation using a non-heart-beating donor / R.B. Love, J.C. Stringham, P.N. Chomiak et al. - Текст: непосредственный // J Heart Lung transplant. - 1995. - Vol. 14. - P. 88.
17. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor / S. Steen, T. Sjöberg, L. Pierre et al. - Текст: электронный // The Lancet. – 2001. – Vol. 357. – № 9259. – P. 825-829. - DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04195-7 (дата обращения: 12.05.2019).

18. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heartbeating donors who died out of hospital / J. Nuñez, A. Varela, F. del Rio [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2004. - Vol. 127. - № 1. - P. 297-299. - Библиограф.: с. 299 (назв.5).

19. Urgent lung transplantation national program: the Italian experience / R. Pretagostini, D. Peritore, L. Rizzato [et al.]. - Текст: непосредственный // Transplantation proceedings- 2013. - Vol. 45. - № 7. - P. 2607-2609. Библиогр.: с.2609 (назв.5).

20. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France / V. Boussaud, H. Mal, L. Trinquart et al. - Текст: электронный // Transplantation. - 2012. - Vol. 93. - № 10. - P. 1058-1063.-Библиогр.: с.1063 (назв.20).- DOI:10.1097/TP.0b013e31824d7079. (дата обращения: 12.05.2019).

21. Girgis, R. A global perspective of lung transplantation: Part 1 - Recipient selection and choice of procedure / R. Girgis, A. Khaghani - Текст: электронный // Global Cardiology Science and Practice. - 2016. - Vol. 2016. - № 1. - e201605.- Библиогр.:(назв.111).-DOI: 10.21542/gcsp.2016.5 (дата обращения: 10.05.2019).

22. Симбирцев, С.А. Изолированное легкое. / С.А Симбирцев., Н.А.Беляков, М.Я.Ливчак.- Текст: непосредственный//— Л.: Медицина, 1983.— 224 с.

23. Левашов Ю. Н. Трансплантация изолированного легкого. / Ю.Н. Левашев, П.К Яблонский, И.М. Кузнецов- Текст: непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1991. — № 2.— С. 142–144. - Библиогр.: с. 144 (1 назв.).

24. Яблонский, П.К. Трансплантация изолированного легкого (Экспериментальное и клиническое исследование): специальность 14.00.27 «Хирургия»:автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Яблонский Петр Казимирович ; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, 1999. – 32 с. - Библиогр.: с. 32-34. - Текст: непосредственный.

25. Первая в России успешная двусторонняя трансплантация лёгких / П.К. Яблонский, А.Г. Чучалин, Ж. Массард и др. - Текст: непосредственный // Вестник хирургии. - 2007. — Т. 166. — № 1. — С. 88–95. – Библиогр.: с. 95 (назв.7).

26. Первая трансплантация легких в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / М.Ш. Хубутя, А. Г. Чучалин, М.М. Абакумов и др.-Текст: непосредственный // Трансплантология. - 2011. — № 2-3. — С. 5–9. – Библиогр.: с. 9 (назв. 7).

27. Готье С. В. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год / С.В. Готье. - Текст: непосредственный // Тверь: Триада. – 2015. – С. 448.

28. Клинические рекомендации: трансплантация сердца и комплекса сердце-лёгкие. (первый пересмотр) /Профессиональная ассоциация: Общероссийская организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».-2016.-URL: http://transpl.ru/files/rto/transpl_legkih.pdf (дата обращения 20.11.2018).

29. 10 ведущих причин смерти в мире / Всемирная организация здравоохранения - Текст: электронный // Информационный бюллетень. - 2017. - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 12.12.2018).

30. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь - декабрь 2018 года / Федеральная служба государственной статистики - Текст: электронный // Официальная статистика. - 2019. - URL: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:YcYhzFliCykJ:www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru (дата обращения: 12.12.2018).

31. Готье С.В. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации) / С.В. Готье, С.М. Хомяков. - Текст: непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2013. - Т. 15. - № 3. С. 11-24. - Библиогр.: с. 24 (назв.4).

32. Incidence and Variables associated with 30-day Mortality after Lung Transplantation / A.Banga, M. Mohanka, J. Mullins [et al.]. - Текст: электронный // *Clinical Transplantation*. - 2018. – Vol. 33. – № 2. – P. 13468-13491. -Библиогр.: (назв.27).- DOI: 10.1111/ctr.13468 (дата обращения: 24.01.2019).

33. Cumulative risk adjusted monitoring of 30-day mortality after cardiothoracic transplantation: UK experience / C.A. Rogers, J.S. Ganesh, N.R. Banner [et al.]. - Текст: непосредственный // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. - 2005. – Vol. 27. – № 6. – P. 1022-1029. - Библиогр.: с. 1028-1029 (назв.23).

34. "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015: Focus Theme: Early Graft Failure / K. Yusen, L. Edwards, A. Kucheryavaya [et al.]. - Текст: непосредственный // *The Journal Heart and Lung Transplantation*. - 2015.– Vol. 34. – № 10. – P. 1264-1277. - Библиогр.: с.1277 (назв.8)."

35. "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure / S. Goldfarb, C. Benden, L. Edwards [et al.]. - Текст: непосредственный // *The Journal Heart and Lung Transplantation*. - 2015.– Vol. 34. – № 10. – P. 1255-1263. - Библиогр.: с.1263 (назв.7)."

36. Lung donor selection criteria / J. Chaney, Y. Suzuki, E. Cantu [et al.].- Текст: электронный // *Journal of Thoracic Disease*. - 2014. - Vol. 6. – № 8. – P. 1032-1038. - Библиогр.: (назв. 59).- DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.24 (дата обращения: 20.11.2018).

37. The use of extended criteria donors decreases one-year survival in high-risk lung recipients: A review of the United Network of Organ Sharing Database / M. Mulligan, P. Sanchez, C. Evans [et al.]. - Текст: электронный // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2016.– Vol. 152. – № 3. – P. 891-898. - DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.014 (дата обращения: 20.11.2018).

38. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis / Y. Liu, Y. Liu, L. Su, S.

Jiang - Текст: электронный // PLoS One. - 2014.- Vol. 9. – № 3. – P. e92773.- Библиогр.: (назв. 58).- DOI: 10.1371/journal.pone.0092773 (дата обращения: 26.01.2019).

39. The relationship between plasma lipid peroxidation products and primary graft dysfunction after lung transplantation is modified by donor smoking and reperfusion hyperoxia / J.M. Diamond, M.K. Porteous, L.J. RobertsII [et al]. - Текст: непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2016. - Vol. 35. - № 4. - P. 500-507. - Библиогр.: с. 506-507 (назв.46).

40. Donor smoking history and age in lung transplantation: a revisit / N. Shigemura, Y. Toyoda, J. Bhama [et al]. - Текст: электронный // Transplantation Journal. - 2012.- Vol. 95. – № 3. – P. 513-518. - Библиогр.: с. 517-518 (назв.16).- DOI: 10.1097/TP.0b013e3182751f1f (дата обращения: 03.03.2019).

41. Smoking donors in lung transplantation: clinical and pathological study of their impact at short- and long-term outcomes / M. Schiavon, G. Marulli, M. Loy [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2017.- Vol. 36. – № 4. – P. S317. - DOI:10.1016/j.healun.2017.01.1524 (дата обращения: 03.03.2019).

42. The role of donor chronic alcohol abuse in the development of primary graft dysfunction in lung transplant recipients / A. Pelaez, P. Mitchell, N. Shah [et al.]. - Текст: электронный // The American Journal of the Medical Sciences. - 2015.- Vol. 349. – № 2. – P. 117-123. - Библиогр.: с. 122-123 (назв.30).- DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000361 (дата обращения: 03.03.2019).

43. Heavy alcohol use in lung donors increases the risk for primary graft dysfunction / E.M.Lowery, E.A.Kuhlmann, E.L.Mahoney [et al.].-Текст: электронный // Alcoholism clinical and experimental research. - 2014.-Vol.38.-№11.-P.2853-2861.- Библиогр.: (назв.35).-DOI: 10.1111/acer.12553 (дата обращения 03.03.2019).

44. Influence of donor and recipient age in lung transplantation / D. Hayes, S. Black, J. Tobias [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2015.- Vol. 34. – № 1. – P. 43-49. - Библиогр.: с. 49 (назв.20).- DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.017 (дата обращения: 17.02.2019).

45. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes / N. Shigemura, T. Horai, J. Bhama [et al.]. - Текст: электронный // Transplantation. - 2014.– Vol. 98. – № 8. – P. 903-908. -DOI: 10.1097/TP.0000000000000134 (дата обращения: 30.03.2019).

46. Donor Smoking and Older Age Increases Morbidity and Mortality After Lung Transplantation / H.H. Schultz, C.H. Møller, M. Zemtsovski [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2017. - Vol. 49. - № 9. - P.2161-2168 - Библиогр.: с. 2167-2168 (назв.25).- DOI:10.1016/j.transproceed.2017.09.021 (дата обращения: 30.03.2019).

47. Massive donor transfusion potentially increases recipient mortality after lung transplantation / C. Borders, Y. Suzuki, J. Lasky [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2016.– Vol. 153. – № 5. – P. 1197-1203. - Библиогр.: (назв.15) DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.006 (дата обращения: 27.04.2019).

48. The HMGB1-RAGE inflammatory pathway: implications for brain injury-induced pulmonary dysfunction / D. Weber, Y. Allette, D. Wilkes, F. White - Текст: электронный // Antioxid Redox Signaling. - 2015.– Vol. 23. – № 17. – P. 1316-1328. - Библиогр.: (назв.141).- DOI: 10.1089/ars.2015.6299 (дата обращения: 01.04.2019).

49. Нейрогенный отёк лёгких / В. Шаталов, А. Щеголев, А. Грицай, и др. - Текст : электронный // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018.– Т. 15. – № 1. – P. 55-62. - DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-55-62 (дата обращения: 10.02.2019).

50. Nicolls, M. Traumatic brain injury: lungs in a RAGE / M. Nicolls, V. Laubach - Текст: электронный // Science translation medicine. - 2014.– Vol. 6. – № 252. – P. 1-3. - Библиогр.: (назв.10).- DOI: 10.1126/scitranslmed.3010259 (дата обращения: 10.02.2019).

51. Does Traumatic Donor Cause of Death Influence Outcome after Lung Transplantation? A SingleCentre Analysis / K. Pilarczyk, J. Heckmann, H. Carstens [et al.]. – Текст: электронный // Antioxid Redox Signaling. - 2017.– Vol. 65. – № 5. – P.

395-402. - Библиогр.: (назв.28).-DOI: 10.1055/s-0035-1564447 (дата обращения: 10.02.2019).

52. Zych B. Lung donor shortage - how to overcome it? / B. Zych, D. Garcia-Saez, A.R. Simon. - Текст: непосредственный // Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2016. – Vol. 13. – № 3. – P. 195-197. - Библиогр.: с. 197 (назв.21).

53. DCD lung donation: donor criteria, procedural criteria, pulmonary graft function validation, and preservation / M.E. Erasmus, D. van Raemdonck, M.Z. Akhtar [et al.]. - Текст: непосредственный // Transplant International. - 2016. – Vol. 29. – № 7. – P. 790-797. - Библиогр.: с. 796-797 (назв.42).

54. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation / D. Weill, C. Benden, P. Corris [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2015.– Vol. 34. – № 1. – P. 1-15. Библиогр.: с. 13-15 (назв. 98).

55. Courtwright, A. Lung transplantation in elderly patients / A. Courtwright, E. Cantu - Текст: непосредственный// Journal of Thoracic Disease. - 2017.– Vol. 9. – № 9. – P. 3346-3351. - Библиогр.: с. 3350-3351 (назв. 35).

56. Is there an age limit to lung transplantation? / S. Biswas, D. Alarcon, R. Walia [et al.]. - Текст: непосредственный // The Annals of Thoracic surgery. - 2015.– Vol. 100. – № 2. – P. 443-451. - Библиогр.: с. 449 - 450 (назв. 23).

57. Contemporary analysis of early outcomes after lung transplantation in the elderly using a national registry / A. Hayanga, J. Aboagye, H. Hayanga [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2015.– Vol. 32. – № 2. – P. 182-188. -Библиогр.: с. 188 (назв. 17). DOI:10.1016/j.healun.2014.09.028 (дата обращения: 02.04.2019).

58. Shaver, C. Primary graft dysfunction: pathophysiology to guide new preventive therapies / C. Shaver, L. Ware. - Текст: электронный // Expert Review of Respiratory Medicine. - 2017.– Vol. 11. – № 2. – P. 119-128. - Библиогр.: (назв 85).-DOI: 10.1080/17476348.2017.1280398 (дата обращения: 05.04.2019).

59. Pre-transplant weight loss and clinical outcomes after lung transplantation / E. Clausen, C. Frankel, S. Palmer [et al.]. - Текст: электронный // Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2018.– Vol. 37. – № 12. – P. 1443-1447. - Библиогр.: (назв.30).- DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.015 (дата обращения: 05.04.2019).

60. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation / G.I. Snell, K. Bennetts, J. Bartolo et al. - Текст : электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 1998. – Vol. 17. – № 11. – P. 1097-1103.-URL: <https://europepmc.org/abstract/med/9855449> (дата обращения: 05.04.2019).

61. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, C.G. Cote, J.M. Marin [et al.]. - Текст: непосредственный // The new england journal of medicine. - 2004. – Vol. 350. – № 10. – P. 1005-1012. - Библиогр.: с. 1011-1012 (назв.35).

62. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis / S. Upala, T. Panichsillapakit, K. Wijarnpreecha [et al.]. - Текст: непосредственный // Transplant International. - 2015. – Vol. 29. – № 3. – P. 285-296. - Библиогр.: с. 295-296 (назв.43).

63. Weill, D. Lung transplantation: indications and contraindications / D. Weill. - Текст: непосредственный // Journal of Thoracic Disease. - 2018.– Vol. 10. – № 7. – P. 4574-4587. - Библиогр.: с. 4584-4587 (назв.93).

64. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures / N. Shigemura, J. Bhama, C. Gries [et al.]. - Текст: непосредственный // American Journal of Transplantation. - 2012.– Vol. 12. – № 5. – P. 1249-1255. Библиогр.: с. 1254-1255 (назв.12).

65. Lung transplantation in patients who have undergone prior cardiothoracic procedures / M. Omara, T. Okamoto, A. Arafat [et al.]. - Текст: электронный // Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2016.– Vol. 35. – № 12. – P. 1462-1470. - Библиогр.: (назв.15).- DOI: 0.1016/j.healun.2016.05.030 (дата обращения: 05.03.2019).

66. Previous lung volume reduction surgery does not negatively affect survival after lung transplantation / I. Inci, I. Iskender, J Ehram [et al.]. - Текст: электронный // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. - 2017.– Vol. 53. – № 2018. – P. 596-602. -Библиогр.: (назв.22).- DOI: /10.1093/ejcts/ezx318 (дата обращения: 05.04.2019).

67. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post–lung transplantation survival / C. Newton, J. Kozlitina, J. Lines [et al.]. - Текст: электронный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. - 2017.– Vol. 36. – № 8. – P. 845-853. - Библиогр.: (назв.48).- DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.005 (дата обращения: 02.05.2019).

68. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post–lung transplantation survival / C.A. Newton, J. Kozlitina, J.R. Lines [et al.] - Текст: электронный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. - 2017. – Vol. 36. - № 8. - P. 845-853. -Библиогр.: (назв.49).- DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.005 (дата обращения:02.05.2019).

69. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations / R. Borie, C. Kannengiesser, S. Hirschi [et al.]. - Текст: электронный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. - 2015.– Vol. 34. – № 4. – P. 538-546. - Библиогр.: (назв.33).- DOI: 10.1016/j.healun.2014.11.010 (дата обращения: 05.04.2019).

70. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation / J. Diamond, J. Lee, S. Kawut [et al.]. - Текст: электронный // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2013.– Vol. 187. – № 5. – P. 527-534. - Библиогр.: (назв.34).-DOI: 10.1164/rccm.201210-1865OC (дата обращения: 02.03.2019).

71. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study / C. Kunz, D. Hadjiliadis, V. Ahyia [et al.]. - Текст: непосредственный // *Clinical Transplantation*. - 2009.– Vol. 23. – № 6. – P. 819-830. -Библиогр.: с. 828-830 (назв.48).

72. Vignes Waran W.T. Lung transplantation: principles and practice / W.T. Vignes Waran, E.R. Garrity, J.A. Odell. - Текст: непосредственный // Boca Raton. - 2015. – P. 443.

73. Increased intraoperative fluid administration is associated with severe primary graft dysfunction after lung transplantation / M. Geube, S. Perez-Protto, T. McGrath D. [et al.]. - Текст: электронный // Clinical Transplantation. - 2016.– Vol. 122. – № 4. – P. 1081-1088. - Библиогр.: (назв.37).-DOI:10.1213/ANE.0000000000001163 (дата обращения: 02.03.2019).

74. Extracorporeal support, during and after lung transplantation: the history of an idea / F. Ius, I. Tudorache, G. Warnecke1. [et al.]. - Текст: электронный // Journal of Thoracic Disease. - 2018.– Vol. 10. – № 8. – P. 5131-5148. -Библиогр.: 5147-5148 (назв.74).-DOI: 10.21037/jtd.2018.07.43 (дата обращения: 07.03.2019).

75. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results / I. Fabio, W. Sommer, I. Tudorache, [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2016.– Vol. 35. – № 1. – P. 49-58. - Библиогр.: с. 58 (назв.25).-DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.016 (дата обращения: 07.03.2019).

76. The role of cardiopulmonary bypass in lung transplantation / P.N. Mohite, A. Sabashnikov, N.P. Patil [et al.]. - Текст: непосредственный // Clinical Transplantation. - 2016. – Vol. 30. – № 3. – P. 202-209. - Библиогр.: с. 208-209 (назв.19).

77. Clinical predictors and outcome implications of early readmission in lung transplant recipients / A. Osho, A. Castleberry, B. Yerokun [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2017.– Vol. 36. – № 5. – P. 546-553. - Библиогр.: 553 (назв.12).- DOI: 10.1016/j.healun.2016.11.001 (дата обращения: 07.03.2019).

78. Acute postoperative management after lung transplantation / C. Potestio, D. Jordan, B. Kachulis. [et al.]. - Текст: электронный // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. - 2017.– Vol. 31. – № 2. – P. 273-284. -Библиогр: с.282-284 (назв.70).-DOI: 10.1016/j.bpra.2017.07.004 (дата обращения: 15.03.2019).

79. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics / M. Crespo, D. McCarthy, P. Hopkins [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2018.– Vol. 37. – № 5. – P. 548-563. - Библиогр.: с.560-563 (назв.97).-DOI:10.1016/j.healun.2018.01.1309 (дата обращения: 19.02.2019).

80. The diagnosis and management of airway complications following lung transplantation / A. Mahajan, E. Folch, S. Khandhar [et al.]. - Текст: электронный // CHEST. - 2017.– Vol. 152. – № 3. – P. 627-638. - Библиогр.: с. 636-638 (назв.75).- DOI:10.1016/j.chest.2017.02.021 (дата обращения: 19.02.2019).

81. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management / V. Kshetry, T. Kroshus, M. Hertz [et al.]. - Текст: непосредственный // CHEST. - 1997.– Vol. 63. – № 6. – P. 1576-1583. - Библиогр.: с. 1583 (назв.25).

82. A comparative analysis of bronchial stricture after lung transplantation in recipients with and without early acute rejection / A. Castleberry, M. Worni, M. Kuchibhatla [et al.]. - Текст: непосредственный // The Annals of Thoracic Surgery. - 2013.– Vol. 96. – № 3. – P. 1008-1018. - Библиогр.: с.1016-1017 (назв. 35).

83. Airway complications have a greater impact on the outcomes of livingdonor lobar lung transplantation recipients than cadaveric lung transplantation recipients / S. Sugimoto, M. Yamane, S. Otani [et al.]. - Текст: электронный // Surgery Today. - 2018.– Vol. 48. – № 9. – P. 848-855. -Библиогр.: с. 855 (назв.29).- DOI:10.1007/s00595-018-1663-6 (дата обращения: 19.02.2019).

84. Airway Complications After Lung Transplantation / M. Machuzak, J.F. Santacruz, T. Gildea, S.C. Murthy. - Текст: непосредственный // Thoracic Surgery Clinics. - 2015. - Vol. 25. - № 1. - P. 55-75. - Библиогр.: с. 70-75 (назв.127).

85. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification / H. Dutau, T. Vandemoortele, S. Laroumagne [et al.]. - Текст: электронный // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. - 2014.– Vol. 45. – № 2. – P. e33-e38. - Библиогр.: (назв. 27).- DOI: /10.1093/ejcts/ezt499 (дата обращения: 19.02.2019).

86. Management of bronchial complications after lung transplantation and sequelae / A. Varela, L. Hoyos, A. Romero [et al.]. - Текст: электронный // Thoracic Surgery Clinics. - 2018. - Vol. 28. - № 3. - P. 365-375. - Библиогр.: с.373-375 (назв.68).-DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.04.006 (дата обращения: 19.02.2019).

87. Chhajed, P. Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation / P. Chhajed, M. Tamm. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2005.– Vol. 24. – № 9. – P. 1447-1448. - Библиогр.: с.1448 (назв.4).- DOI:10.1016/j.healun.2004.08.004 (дата обращения: 19.02.2019).

88. Bronchial Complications Following Lung Transplantation / M. Samano, H. Minamoto, J. Junqueira [et al.]. - Текст: электронный // Transplantation Proceedings. - 2009.– Vol. 41. – № 3. – P. 921-926. - Библиогр.: с.925-926 (назв.34).-DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.01.047 (дата обращения: 19.02.2019).

89. Bronchial-atrial fistula after lung transplant resulting in fatal air embolism / R. Karmy-Jones, E. Vallieres, B. Culver [et al.]. - Текст: непосредственный // The Annals of Thoracic Surgery. - 1999.– Vol. 67. – № 2. – P. 550-551. - Библиогр.: с. 551 (назв.7).

90. Hoff S.J. Aortobronchial fistula after unilateral lung transplantation / S.J Hoff, J.EJohnson, W.H. Frist. - Текст: непосредственный // The Annals of Thoracic Surgery. - 1993.– Vol. 56. – № 6. – P. 1402-1403. - Библиогр.: с. 1403 (назв.8).

91. Salvaging the dehisced lung transplant bronchial anastomosis with homograft aorta / D. McGiffin, K. Wille, K. Young, K.Leon. - Текст: электронный // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. - 2011.– Vol. 13. – № 6. – P. 666-668. - Библиогр.: с.668 (назв.10).- DOI: 10.1510/icvts.2011.269910 (дата обращения: 20.02.2019).

92. Closure of a post-transplant bronchial dehiscence with endobronchial fibrin sealant / B.W. Luna, L. Paoletti, C.E. Denlinger [et al.]. - Текст: электронный // The Annals of Thoracic Surgery. - 2018. – Vol. 106. – № 4. – P. 193-195. - Библиогр.: с.195 (назв.8).- DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.03.077 (дата обращения: 20.02.2019).

93. Keller C.A. Posttransplantation critical care management / C.A. Keller, J.L. Diaz-Gomez. - Текст: непосредственный // Lung Transplantation: Principles and Practice. - 2016. – P. 229-247.
94. Aortobronchial fistula after unilateral lung transplantation / Т. Saranteas, E. Santaitidis, V. Valtzoglou, G. Kostopanagiotou. - Текст: непосредственный // Anaesthesia and Intensive Care. - 2012. – Vol. 40. – № 3. – P. 564-565. - Библиогр.: с. 564 (назв.3).
95. McEwan, K. Ultrasound to detect haemothorax after chest injury / К. McEwan, P. Thompson. - Текст: электронный // Emergency Medicine Journal. - 2007.– Vol. 24. – № 8. – P. 581-582. - Библиогр.: с.582 (назв.6).- DOI:10.1136/emj.2007.051334 (дата обращения: 20.02.2019).
96. Vascular anastomotic complications in lung transplantation: a single institution's experience / A. Siddique, A. Bose, F. Özalp [et al.]. - Текст: электронный // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. - 2013.– Vol. 17. – № 4. – P. 625-631. Библиогр.с.630. (назв.24).-DOI:10.1093/icvts/ivt266 (дата обращения: 20.02.2019).
97. Reconstruction technique for a short recipient left atrial cuff during lung transplantation / J. Bhamaa, A. Bansalb, N. Shigemura [et al.]. - Текст: электронный // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. - 2013.– Vol. 45. – № 6. – P. 1106-1107. -Библиогр.:с.1107 (назв.1).-DOI:10.1093/ejcts/ezt509 (дата обращения: 22.02.2019).
98. "Diagnosis and interventions of vascular complications in lung transplant / К. Batra, M. Chamarchy, M. Reddick [et al.]. - Текст: электронный // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. - 2018.– Vol. 8. – № 3. – P. 378-386. - Библиогр.: с.384-385 (назв.34).-DOI: 10.21037/cdt.2018.03.05 (дата обращения: 22.02.2018).
99. Radiological findings of complications after lung transplantation / С. Habre, P. Socal, F. Triponez [et al.]. - Текст: электронный // Insights Imaging. - 2018.– Vol. 9. – № 5. – P. 709-719. -Библиогр.: с.719 (назв.25).- DOI:10.1007/s13244-018-0647-9 (дата обращения: 20.02.2019).
100. "Postoperative surgical complications after lung transplantation/ M. de la Torre, R. Fernández, E. Fieira [et al.]. - Текст: электронный // Revista Portuguesa de

Pneumologia (English Edition). - 2018.– Vol. 21. – № 1. – P. 36-40. - Библиогр.: с.40 (назв.10).-DOI:10.1016/j.rppnen.2014.09.007 (дата обращения: 19.02.2019).

101. Complicaciones del trasplante de pulmón en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica / J.C. Navarro, K. de Aguiar Quevedo, N.M. Franch et al. - Текст: непосредственный // Medicina Clínica. - 2013. - Vol. 140. - № 9. - P. 385-389. - Библиогр.: с. 389 (назв.31).

102. Risk factors for early bleeding complications after lung transplantation a retrospective cohort study/Adelmann, D., Koch, S., Menger, J. [et al.].-Текст: электронный // Transplant International. -2019.-Accepted Article.-Библиогр.: (назв.27).-DOI: 10.1111/tri.13491 (дата обращения 25.02.2019).

103. Comparison of single lung transplant with and without the use of cardiopulmonary bypass / C. Burdett, T. Butt, J. Lordan [et al.]. - Текст: непосредственный // Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery. - 2012. - Vol. 15. - P. 432-436. - Библиогр.: с. 435-436 (назв.12).

104. Hemothorax following lung transplantation: incidence, risk factors, and effect on morbidity and mortality / A. Hong, C.S. King, A.W.W. Brown [et al.]. - Текст: непосредственный // Multidisciplinary Respiratory Medicine. - 2016. - Vol. 11. - № 40. - P. 1-9. - Библиогр.: с. 9 (назв.8).

105. Pleural space problems after living lobar transplantation / L.M.Backhus, E.M. Sievers, F.A. Schenkel [et al.]. - Текст: непосредственный // Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2005. - Vol. 24. - № 12. - P. 2086-2090. - Библиогр.: с. 2090 (назв.11).

106. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus / A.M. Taveira-DaSilva, O. Hathaway, M. Stylianou, J. Moss. - Текст: непосредственный // Annals of Internal Medicine. - 2011. - Vol. 154. - № 12. - P. 797-805. - Библиогр.: с. 804-805 (назв.45).

107. A case of successful therapy by intrapleural injection of fibrin glue for chylothorax after lung transplantation for lymphangiomyomatosis / H. Oishi, Y. Hoshikawa, T. Sado [et al.]. - Текст: электронный // J-STAGE home Annals of

Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2017. - Vol. 23. - P. 40-44. - Библиогр.: с. 44 (назв.14). DOI: 10.5761/atcs.cr.15-00319. (дата обращения 25.02.2019).

108. Phrenic nerve injury during lung transplantation increases operative morbidity and reduces survival / V.A. Gutierrez, F. Rosenfeldt, A. Zimmet [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2015. - Vol. 34. - № 4. - P. 259-260.

109. Advances in understanding bronchiolitis obliterans after lung transplantation / S.E. Verleden, A. Sacreas, R. Vos [et al.]. - Текст: непосредственный // Chest. - 2016. - Vol. 150. - № 1. - P. 219-225. - Библиогр.: с. 224-225 (назв.50).

110. Lung Transplant Outcomes Group. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation / M. Eberlein, R.M. Reed, S. Bolukbas [et al.]. - Текст: непосредственный // Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2015. - Vol. 34. - № 2. - P. 233-240. - Библиогр.: с. 240 (назв.37).

111. An oversized allograft is associated with improved survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension / M. Eberlein, E. Diehl, S. Bolukbas [et al.]. - Текст: непосредственный // Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2013. - Vol. 32. - № 12. - P. 1172-1178. - Библиогр.: с. 1178 (назв.19).

112. Transplant size mismatch in restrictive lung disease / A.M. Ganapathi, M.S. Mulvihill, B.R. Englum [et al.]. - Текст: электронный // Transplant International. - 2017. - Vol. 30. - № 4. - P. 378-387. - Библиогр.: (назв.15).- DOI:10.1111/tri.12913 (дата обращения: 03.03.2019).

113. Lung size mismatch and survival after single and bilateral lung transplantation / M. Eberlein, R.M. Reed, S. Bolukbas [et al.]. - Текст: непосредственный // The Annals of Thoracic Surgery. - 2013. - Vol. 96. - № 2. - P. 457-463. - Библиогр.: с. 462-463 (назв.16).

114. Matching donor to recipient in lung transplantation: How much does size matter? / M. Eberlein, R.M. Reed, S. Bolukbas [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2009. - Vol. 137. - № 5. - P. 1234-1240. - Библиогр.: с. 1239-1240 (назв.26).

115. Lobar lung transplantation-is it comparable with standard lung transplantation? / A. Slama, B. Ghanim, T. Klikovits et al. - Текст: непосредственный // *Transplant International*. - 2014. - Vol. 27. - № 9. - P. 909-916. - Библиогр.: с. 916 (назв.23).

116. Managing extreme airway size mismatch in lung transplantation: The “upper lobectomy” technique / S. Raja, S.C. Murthy, G.B. Pettersson, D.P. Mason. - Текст: непосредственный // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2011. - Vol. 23. - № 4. - P. 336-338. - Библиогр.: с. 338 (назв.5).

117. Delayed chest closure after lung transplantation: techniques, outcomes, and strategies / N. Shigemura, Y. Orhan, J.K. Bhama [et al.]. - Текст: непосредственный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. - 2014. - Vol. 33. - № 7. - P. 741-748. - Библиогр.: с. 747-748 (назв.25).

118. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum / M.S. Krishnam, R.D. Suh, A. Tomasian [et al.]. - Текст: непосредственный // *RadioGraphics*. - 2017. - Vol. 27. - № 4. - P. 957-974. - Библиогр.: с. 973-974 (назв.42).

119. Progression of native lung fibrosis in lung transplant recipients with idiopathic pulmonary fibrosis / B.M. Elicker, J.A. Golden, K.G. Ordovas [et al.]. - Текст: непосредственный // *Respiratory Medicine*. - 2010. - Vol. 104. - № 3. - P. 426-433. - Библиогр.: с. 432-433 (назв.26).

120. Respiratory failure after lung transplantation / W.M. Chatila, S. Furukawa, J.P. Gaughan, G.J. Criner. - Текст: непосредственный // *Chest*. - 2003. - Vol. 123. - № 1. - P. 165-173. - Библиогр.: с. 172-173 (назв.27).

121. Primary graft failure following lung transplantation / J.D. Christie, J.E. Bavaria, H.I. Palevsky [et al.]. - Текст: непосредственный // *Chest*. - 1998. - Vol. 114. - № 1. - P. 51-60. - Библиогр.: с. 60 (назв.32).

122. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response / S.U. Khan, J. Salloum, P.B. O'Donovan [et al.]. - Текст: непосредственный // *Chest*. - 1999. - Vol. 116. - № 1. - P. 187-194. - Библиогр.: с. 193-194 (назв.26).

123. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation / R.C. King, O.A.R. Binns, F. Rodriguez [et al.]. - Текст: непосредственный // The Annals of Thoracic Surgery. - 2000. - Vol. 69. - № 6. - P. 1681-1685. - Библиогр.: с. 1685 (назв. 15).

124. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction Part I: Introduction and Methods / J.D. Christie, D. Van Raemdonck, M. De Perrot [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2005. - Vol. 24. - № 10. - P. 1451-1453. - Библиогр.: с. 1452-1453 (назв.7).

125. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation / G.I. Snell, R.D. Yusem, D. Weill [et al.]. - Текст: электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2017. - Vol. 36. - № 10. - P. 1097-1103. - Библиогр.: (назв.32).- DOI:10.1016/j.healun.2017.07.021 (дата обращения: 02.02.2019).

126. Short- and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center / D. Kreisel, A.S. Krupnick, V. Puri [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2011. - Vol. 141. - № 1. - P. 215-222. - Библиогр.: с. 220-221 (назв.29).

127. Objective estimates improve risk stratification for primary graft dysfunction after lung transplantation / R.J. Shah, J.M. Diamond, E. Cantu [et al.]. - Текст \: непосредственный // American Journal of Transplantation. - 2015. - Vol. 15. - P. 2188-2196. - Библиогр.: с. 2195-2196 (назв.30).

128. Altun G.T. Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation / G.T. Altun, M.K Arslantaş, İ. Cinel. - Текст: непосредственный // Turk J Anaesth Reanim. - 2015. - Vol. 43. - № 6. - P. 418-423. - Библиогр.: с. 422-423 (назв.46).

129. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome / S.A. Daud, R.D. Yusem, B.F. Meyers [et al.]. - Текст: непосредственный // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2007. - Vol. 175. - № 5. - P. 507-513. - Библиогр.: с. 512-512 (назв.44).

130. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation / J.D. Christie, R.M. Kotloff, V.N. Ahya [et al.]. - Текст: непосредственный // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2005. - Vol. 171. - № 11. - P. 1312-1316. - Библиогр.: с. 1315-1316 (назв.21).

131. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation / B.A. Whitson, D.S. Nath, A.C. Johnson [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2006. - Vol. 131. - № 1. - P. 73-80. - Библиогр.: с. 79 (назв.21).

132. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation / M.E. Prekker, D.S. Nath, A.R. Walker [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2006. - Vol. 25. - №4. - P. 371-378. - Библиогр.: с. 378 (назв.18).

133. Hyperacute rejection after lung transplantation caused by undetected low-titer anti-HLA antibodies / E.M. Pharm, M. Stern, J. Chabod [et al.]. - Текст: непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2007. - Vol. 26. - № 6. - P. 642-645. - Библиогр.: с. 644-645 (назв.19).

134. Yousem S. A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies / S. A. Yousem, A. Zeevi. - Текст: непосредственный // The Annals of Thoracic Surgery. - 2012. - Vol. 36. - № 7. - P. 987-992. - Библиогр.: с. 991-992 (назв.29).

135. Pulmonary infections in lung Transplant recipients / K. Czebe, B. Antus, E. Csiszer, I. Horvath. - Текст: непосредственный // Pulmonary Disease. - 2014. - Vol. 14. - P. 2-22.

136. Lung transplant infection / S.R. Burguete, D.J. Maselli, J.F. Fernandez, S.M. Levine. - Текст: непосредственный // Respirology. - 2013. - Vol. 18. - № 1. - P. 22-38. - Библиогр.: с. 34-38 (назв.160).

137. Parada M.T. Early and late infections in lung transplantation patients / M.T. Parada, A. Alba, C. Sepúlveda. - Текст: непосредственный // Transplantation Proceedings. - 2010. - Vol. 42. - № 1. - P. 333-335. - Библиогр.: с. 335 (назв.11).

138. Ramaprasad C. Bacterial infections after lung transplantation / C. Ramaprasad, K. Pursell. - Текст: непосредственный // Lung Transplantation. - London: Informa Healthcare. - 2010. - P. 311-319. - Библиогр.: с. 318-319 (назв.58).

139. Bacterial Infections During Hospital Stay and Their Impact on Mortality After Lung Transplantation: A Single-Center Study / J. Wojarski, M. Ochman, W. Medrala et al. - Текст: электронный // Transplantation Proceedings. - 2018. - Vol. 50. - № 7. - P. 2064-2069. Библиогр.: с. 2069 (назв.23).- DOI:10.1016/j.transproceed.2017.11.080 (дата обращения: 06.02.2019).

140. Epidemiology and outcomes of deep surgical site infections following lung transplantation / R.K. Shields, C.J. Clancy, L.R. Minces [et al.]. - Текст: непосредственный // American Journal of Transplantation. - 2013. - Vol. 13. - № 8. - P. 2137-2145. - Библиогр.: с. 2143-2145 (назв.41).

141. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre / C. Dobbin, M.Maley, J. Harkness [et al.]. - Текст: непосредственный // Journal of Hospital Infection. - 2004. - Vol. 56. - № 4. - P. 277-282. - Библиогр.: с. 282 (назв. 22).

142. Burkholderia cepacia, cystic fibrosis and outcomes following lung transplantation: experiences from a single center in Brazil / D.S. Carraro, R.M. Carraro, S.V. Campos [et al.]. - Текст: электронный // Clinics. - 2018. - Vol. 73. - P. 1-5. - Библиогр.: с. 5 (назв. 21).- DOI:10.6061/clinics/2018/e166 (дата обращения: 08.02.2019).

143. Morrell M.R. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis / M.R. Morrell, J.M. Pilewski. - Текст: непосредственный // Clinics in Chest Medicine. - 2016. - Vol. 37. - № 1. - P. 127-138. - Библиогр.: с. 135-138 (назв.70).

144. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis: Results, Indications, Complications, and Controversies / J.P. Lynch III, D.M. Sayah, J.A. Belperio, [et al.]. - Текст: непосредственный // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. - 2015. - Vol. 36. - № 2. - P. 299-320. - Библиогр.: с. 311-320 (назв.359).

145. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis / D.F. Florescu, A.C. Kalil,

F. Qiu et al. - Текст: непосредственный // American Journal of Transplantation. - 2013. - Vol. 13. - № 10. - P. 2601-2610. - Библиогр.: с. 2609-2610 (назв.43).

146. Experience with immune monitoring in lung transplant recipients: Correlation of low immune function with infection / S. Husain, K. Raza, J.M. Pilewski [et al.]. - Текст: непосредственный // Transplantation. - 2009. - Vol. 87. - № 12. - P. 1852-1857. - Библиогр.: с. 1857 (назв.26).

147. Marino E. Prophylactic Antifungal Agents Used After Lung Transplantation / E. Marino, J.C. Gallagher. - Текст: непосредственный // Annals of Pharmacotherapy. - 2010. - Vol. 44. - № 3. - P. 546-556. - Библиогр.: с. 554-555 (назв.67).

148. Epidemiology of invasive mold infections in lung transplant recipients / C.T. Doligalski, K.Benedict, A.A. Cleveland [et al.]. - Текст: непосредственный // American Journal of Transplantation. - 2014. - Vol. 14. - P. 1328-1333. - Библиогр.: с. 1333 (назв.20).

149. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients on long-term azole antifungal prophylaxis / P.P. Chong, C.C. Kennedy, M.A. Hathcock [et al.]. - Текст: непосредственный // Clinical Transplantation. - 2015. - Vol. 29. - № 4. - P. 311-318. - Библиогр.: с. 315-318 (назв.25).

150. Silveira F.P. Fungal infections in lung transplant recipient / F.P. Silveira, S. Husain. - Текст: непосредственный // Current Opinion in Pulmonary Medicine. - 2008. - Vol. 14. - № 3. - P. 211-218. - Библиогр.: с. 216-218 (назв.62).

151. Solé A. Fungal infections after lung transplantation / A. Solé, M. Salavert. - Текст : непосредственный // Current Opinion in Pulmonary Medicine. - 2009. - Vol. 15. - № 3. - P. 243-253. - Библиогр.: с. 252-253 (назв.67).

152. Barbari A. Posttransplant hypertension: multipathogenic disease process / A. Barbari. - Текст: непосредственный // Experimental and Clinical Transplantation. - 2013. - Vol. 11. - № 2. - P. 99-108. - Библиогр.: с. 105-108 (назв.98).

153. Atrial fibrillation after pulmonary transplantation: Incidence, impact on mortality, treatment effectiveness, and risk factors / C. Henri, G. Giraldeau, M. Dorais

[et al.]. - Текст: непосредственный // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* - 2012. - Vol. 5. - № 1. - P. 61-67. - Библиогр.: с. 66-67 (назв.22).

154. Atrial arrhythmias after lung transplant: underlying mechanisms, risk factors, and prognosis / C.M. Orrego, A.M. Cordero-Reyes, J.D. Estep [et al.] - Текст: непосредственный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* - 2014. - Vol. 33. - № 7. - P. 734-740. - Библиогр.: с. 740 (назв.22).

155. A Comparison of atrial arrhythmias after heart or double-lung transplantation at a single center insights into the mechanism of post-operative atrial fibrillation / J. Dizon, K. Chen, M. Bacchetta [et al.]. - Текст: непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2009. - Vol. 54. - № 22. - P. 2043-2048. - Библиогр.: с. 2048 (назв.34).

156. Contemporary analysis of incidence of post-operative atrial fibrillation, its predictors, and association with clinical outcomes in lung transplantation / D. Raghavan, A. Gao, C. Ahn [et al.]. - Текст: непосредственный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* - 2015. - Vol. 34. - № 4. - P. 563-570. - Библиогр.: с. 569-570 (назв.24).

157. Incidence and risk factors of abdominal complications after lung transplantation / F. Grass, M. Schäfer, A. Cristaudi [et al.]. - Текст: непосредственный // *World Journal of Surgery.* - 2015. - Vol. 39. - № 9. - P. 2274-2281. - Библиогр.: с. 2280-2281 (назв.30).

158. Early postoperative problems after lung transplantation: first-year experiences in light of the newly established National Hungarian lung transplantation program / I. Madurka, J. Elek, N. Schönauer [et al.]. - Текст: электронный // *Transplantation Proceedings.* - 2017. - Vol. 49. - № 7. - P. 1538-1543. - Библиогр.: с. 1543 (назв.15).- DOI:10.1016/j.transproceed.2017.06.018 (дата обращения: 06.02.2019).

159. Razonable R.R. Cytomegalovirus infection after solid organ transplantation / R.R. Razonable , R.R Limate. - Текст: непосредственный // *Transplant Infections.* - 2010. - Vol. 3. - P. 328.

160. Abdominal complications after lung transplantation in a Brazilian single center / H.F. Costa, F.P. dos Reis, O. Gomes-Junior [et al.]. - Текст: электронный // Transplantation Proceedings. - 2017. - Vol. 49. - № 4. - P. 878-881. - Библиогр.: с.881 (назв.30).-DOI:10.1016/j.transproceed.2017.03.002 (дата обращения: 06.04.2019).

161. Early laparotomy after lung transplantation: increased incidence for patients with α 1-anti-trypsin deficiency / P. Bredahl, M. Zemtsovski, M. Perch [et al.]. - Текст : непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. - 2014. - Vol. 33. - № 7. - P. 727-733. - Библиогр.: с. 732-733 (назв.37).

162. Superior mesenteric artery syndrome after lung transplantation: a rare early gastrointestinal complication of lung transplantation / H. Kayawake, T.F. Chen-Yoshikawa, A. Aoyama [et al.]. - Текст: электронный // Surgery Today. - 2017. - Vol. 47. - № 11. - P. 1415-1418. - Библиогр.: с. 1417-1418 (назв.14).-DOI:10.1007/s00595-017-1513-у (дата обращения: 06.04.2019).

163. Recovery from AKI and short- and long-term outcomes after lung transplantation / E. Wehbe, A.E. Duncan, G. Dar [et al.]. - Текст: непосредственный // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2013. - Vol. 8. - № 1. - P. 19-25. - Библиогр.: с. 25 (назв.17).

164. Acute renal failure following lung transplantation: Risk factors, mortality, and long-term consequences / F. Jacques, I. El-Hamamsy, A. Fortier [et al.]. - Текст: непосредственный // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. - 2012. - Vol. 41. - № 1. - P. 193-199. - Библиогр.: с. 198-199 (назв.23).

165. Robinson P.D. Renal complications following lung and heart-lung transplantation. / P.D. Robinson, R.C. Shroff, H. Spencer. - Текст: непосредственный // Pediatric Nephrology. - 2013. - Vol. 28. - № 3. - P. 375-386. - Библиогр.: с. 384-386 (назв.77).

166. Incidence of early acute kidney injury in lung transplant patients: a single-center experience / M.K. Balci, M. Vayvada, C. Salturk [et al.]. - Текст: электронный // Transplantation Proceedings. - 2017. - Vol. 49. - № 3. - P. 593-598. - Библиогр.: с. 397-298 (назв.23).- DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.031 (дата обращения: 06.04.2019).

167. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors / J.E. Ollech, M.R. Kramer, N. Peled [et al.]. - Текст: непосредственный // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. - 2008. - Vol. 33. - № 5. - P. 844-848. - Библиогр.: с. 848 (назв.25).

168. Early major neurologic complications after lung transplantation: incidence, risk factors, and outcome / N. Shigemura, R.J. Sclabassi, J.K. Bhama [et al.]. - Текст: непосредственный // *Transplantation*. - 2013. - Vol. 95. - № 6. - P. 866-871. - Библиогр.: с. 871 (назв.27).

169. Neurological complications following adult lung transplantation / F.J. Mateen, R.A. Dierkhising, A.A. Rabinstein [et al.]. - Текст: непосредственный // *American Journal of Transplantation*. - 2010. - Vol. 10. - № 4. - P. 908-914. - Библиогр.: с. 914 (назв.23).

170. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation / J. Collins, M.J. Hartman, T.F. Warner [et al.]. - Текст: непосредственный // *Radiology*. - 2001. - Vol. 219. - № 2. - P. 503-509. - Библиогр.: с. 509 (назв.39).

171. Protein biomarkers associated with primary graft dysfunction following lung transplantation / B.C.S. Hamilton, J. Kukreja, L.B. Ware, M.A. Matthay. - Текст: электронный // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. - 2017. - Vol. 312. - № 4. - P. 531-541. - Библиогр.: с. 539-541 (назв.69).-DOI:10.1152/ajplung.00454.2016 (дата обращения: 06.05.2019).

172. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment / S.E. Verleden, R. Vos, B.M. Vanaudenaerde, G.M. Verleden. - Текст: электронный // *Journal of Thoracic Disease*. - 2017. - Vol. 9. - № 8. - P. 2650-2659. - Библиогр.: с. 2656-2659 (назв.75).- DOI:10.21037/jtd.2017.07.81 (дата обращения: 06.05.2019).

173. Harris A. MicroRNAs as immune regulators: implications for transplantation / A. Harris, S.M. Krams, O.M. Martinez. - Текст: непосредственный // *American Journal of Transplantation*. - 2010. - Vol. 10. - № 4. - P. 713-719. - Библиогр.: с. 718-719 (назв.42).

174. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions / D.P. Bartel. - Текст: непосредственный // Cell. - 2009. - Vol. 136. - № 2. - P. 215-233. - Библиогр.: с.230-233 (назв.112).

175. Великий Д.А. МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата / Д.А. Великий, О.Е. Гичкун, О.П. Шевченко. - Текст: электронный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2017. - Т. 19. - № 2. - С. 126 – 132. - URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/760> (дата обращения: 08.05.2019).

176. Identification of miRNAs potentially involved in bronchiolitis obliterans syndrome: a computational study / S. Di Carlo, E. Rossi, G. Politano [et al.]. - Текст: непосредственный // PLoS One. - 2016. - Vol.11. - № 8. - P. 1-22. - Библиогр.: с. 19-22 (назв.69).

177. MicroRNA-10b downregulation mediates acute rejection of renal allografts by derepressing BCL2L11 / X. Liu, C. Dong, Z. Jiang [et al.]. - Текст: непосредственный // Experimental Cell Research. - 2015. - Vol. 333. - № 1. - P. 155-163. - Библиогр.: с. 162-163 (назв.35).

178. Hamdorf M. The Potential of MicroRNAs as Novel Biomarkers for Transplant Rejection / M. Hamdorf, S. Kawakita, M. Everly. - Текст: электронный // Journal of Immunology Research. - 2017. - Vol. 2017. - P. 1-12. - Библиогр.: с. 10-12 (назв.73).- DOI: 10.1155/2017/4072364 (дата обращения: 08.05.19).

179. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection / J.P. Duong Van Huyen, M. Tible, A. Gay [et al.]. - Текст: непосредственный // European Heart Journal. - 2014. - Vol. 35. - № 45. - P. 3194-3202. - Библиогр.: с. 3201-3202 (назв. 50).

180. Circulating miR-150, miR-192, miR-200b, and miR-423-3p as Non-invasive biomarkers of chronic allograft dysfunction / S.Z. Vahed, A.P. Zonouzi, F. Mahmoodpoor [et al.]. - Текст: электронный // Archives of Medical Research. - 2017. - Vol. 48. - N 1. - P. 96-104. - Библиогр.: с. 103-104 (назв. 52).-DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.03.004 (дата обращения: 10.05.2019).

181. Hepatocyte-derived microRNAs as serum biomarkers of hepatic injury and rejection after liver transplantation / W.R.R. Farid, Q. Pan, A.J.P. Van der Meer [et al.].

- Текст: непосредственный // *Liver Transplantation*. - 2012. - Vol. 18. - № 3. - P. 290-297. - Библиогр.: с.296-297 (назв.40).

182. MicroRNAs implicated in dysregulation of gene expression following human lung transplantation / W. Zhang, T. Zhou, S.F. Ma [et al.]. - Текст: непосредственный // *Translational Respiratory Medicine*. - 2013. - Vol. 1. - № 12. - P. 1-9. - Библиогр.: с. 9 (назв.36).

183. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts / D. Wang, H. Zhang, M. Li [et al.]. - Текст: непосредственный // *Circulation Research*. - 2014. - Vol. 114. - № 1. - P. 67-78. - Библиогр.: с. 77-78 (назв.80).

184. MicroRNA screening and functional study of obliterative bronchiolitis in a rat model simulating lung transplantation / J. Wang, H. Cao, X. Hong [et al.]. - Текст: непосредственный // *Genetics and Molecular Research*. - 2015. - Vol. 14. - № 4. - P. 19309-19316. - Библиогр.: с. 19316 (назв. 34).

185. Integrated analysis of transcription factor, microRNA and LncRNA in an animal model of obliterative bronchiolitis / M. Dong, X. Wang, H.L. Zhao [et al.]. - Текст : непосредственный // *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*. - 2015. - Vol. 8. - № 6. - P. 7050-7058. - Библиогр.: с. 7057-7058 (назв.25).

186. De novo-developed antibodies to donor MHC antigens lead to dysregulation of microRNAs and induction of MHC class II / Z. Xu, D.K. Nayak, N. Benschoff [et al.]. - Текст: непосредственный // *The Journal of Immunology*. - 2015. - Vol. 194. - № 12. - P. 6133-6143. - Библиогр.: с. 6143 (назв.53).

187. MiR-199b-5p regulates immune-mediated allograft rejection after lung transplantation through the GSK3 β and NF- κ B pathways / L. Zhu, H. Xu, W. Lu et al. - Текст : электронный // *Inflammation*. - 2018. - Vol. 41. - № 4. - P. 1524-1535. - Библиогр.: с. 1534-1535 (назв.28).- DOI:10.1007/s10753-018-0799-2 (дата обращения: 12.05.2019).

188. MicroRNAs: potential biomarker in organ transplantation / J. Shan, L. Feng, L. Luo [et al.]. - Текст: непосредственный // *Transplant Immunology*. - 2011. - Vol. 24. - № 4. - P. 210-215. - Библиогр.: с. 214-215 (назв.67).

189. О порядке установления диагноза смерти мозга человека: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 25 декабря 2014 г. № 908н : сайт / Справочная правовая система «ГАРАНТ.РУ». - 2014. - URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70921232> (дата обращения:). - Текст: электронный.

190. Головинский С.В. Многофакторная оценка и защита структурно-функционального состояния легких у доноров со смертью головного мозга : специальность 14.01.24 «Трансплантология и искусственные органы» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Головинский Сергей Владимирович ; Федеральний научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова. - Москва, 2014. - 24 с - Текст: непосредственный.

191. Готье С.В. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в кардиохирургии и трансплантологии / С.В. Готье, В. Н. Попцов, Е. А. Спирина. - Текст: непосредственный // Тверь: Триада. – 2013. – С. 272.

192. Трансплантация легких при первичной легочной артериальной гипертензии: особенности периоперационного периода / В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, И.В. Пашков и др. - Текст: электронный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Т. 20. - № 4. - С. 30-37. - URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/947/751> (дата обращения: 06.08.2019).

193. Sayed D. MicroRNAs in development and disease / D. Sayed, M. Abdellatif. - Текст: непосредственный // *Physiological Reviews*. - 2011. - Vol. 91. - № 3. - P. 827-887. - Библиогр.: с. 868-887 (назв.719).

194. Amrouche L. MicroRNAs as biomarkers of graft outcome / L. Amrouche, M. Rabant, D. Anglicheau. - Текст: непосредственный // *Transplantation Reviews*. - 2014. - Vol. 28. - № 3. - P. 111-118. - Библиогр.: с. 117-118 (назв.73).

195. Modulation of immune responses following solid organ transplantation by microRNA / N.J. Sarma, V. Tiriveedhi, S. Ramachandran [et al.]. - Текст: непосредственный // *Experimental and Molecular Pathology*. - 2012. - Vol. 93. - № 3. - P. 378-385. - Библиогр.: с. 384-385 (назв.138).

196. Association of Serum MiR-142-3p and MiR-101-3p Levels with Acute Cellular Rejection after Heart Transplantation / I.S. Dewi, Z. Hollander, K.K. Lam [et al.]. - Текст : электронный // *PLoS One*. - 2017. - Vol. 12. - № 1. - P. 1-16. - Библиогр.: с. 14-16 (назв.33) URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0170842&type=printable> (дата обращения: 05.06.2019).

197. Великий Д.А. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения / Д.А. Великий, О.Е. Гичкун, А.О. Шевченко. - Текст: непосредственный // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2018. - Т. 63. - № 7. - С. 403-409.

198. Особенности профиля экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов легких/ О.П. Шевченко, О.М. Цирульникова, О.Е Гичкун и др. - Текст: непосредственный // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. - 2019. - Т. 21. - № 3. - С. 33-38.