

ПАШКОВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ

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

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

Доктор медицинских наук,  
профессор

**Попцов Виталий Николаевич**

### **ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

**Паршин Владимир Дмитриевич** - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Яблонский Петр Казимирович** - доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «17» декабря 2019 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан: «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета Д 208.055.01**

**кандидат ветеринарных наук**

**Волкова Елена Алексеевна**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Трансплантация легких является эффективным хирургическим методом лечения пациентов с заболеваниями легких в терминальной стадии дыхательной недостаточности [Ю.Н. Левашов и соавт., 1991; П.К. Яблонский и соавт., 2007; D. Weill et al., 2015]. Согласно регистру Международного общества трансплантации сердца и лёгких, по состоянию на 2016 год в мире выполнено более 60000 трансплантаций лёгких [R. Yusen et al., 2016]. Большая часть, около 39000, выполнено в США, где ежегодно проводится около 2500 таких операций [unos.org, 2019]. 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 [С.В. Готьё и соавт., 2018].

Продолжительность жизни после трансплантации лёгких варьирует в зависимости от показаний, исходного статуса, объёма операции и развития осложнений после трансплантации [R. Yusen et al., 2016; G. Thabut et al., 2017]. Наибольшее количество осложнений возникает в раннем послеоперационном периоде, который имеет ряд особенностей при сравнении с трансплантацией других солидных органов [С.А. Rogers et al., 2005; A. Banga et al., 2018]. 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 [О.П. Шевченко и соавт., 2017; M. Hamdorf et al., 2017; S.Z. Zahed et al., 2017]. 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 [W. Zhang et al., 2013; D. Wang et al., 2014; Z. Xu et al., 2015].

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 исследования**

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 исследования**

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 нормализации этих показателей в отдаленные сроки.

Впервые выявлена связь величины экспрессии в 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.

### **Теоретическая и практическая значимость**

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

## **Положения, выносимые на защиту**

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

2. Дефицит массы тела и хроническое инфицирование бронхиального дерева полирезистентной грамотрицательной флорой, включая *Burkholderia cerasia* 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. Измерение 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 результатов исследования**

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

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 196 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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе 60 ортотопических трансплантаций легких (ТЛ), выполненных в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова за период с сентября 2014 года по июнь 2019 года. Среди оперированных пациентов было 36 мужского и 24 женского пола в возрасте от 10 до 74 ( $35 \pm 15$ ) лет, из них 6 детей: 3 мужского и 3 женского пола в возрасте от 10 до 17 ( $14 \pm 2.5$ ) лет. Заболевания, послужившие показанием к трансплантации лёгких, перечислены в таблице 1.

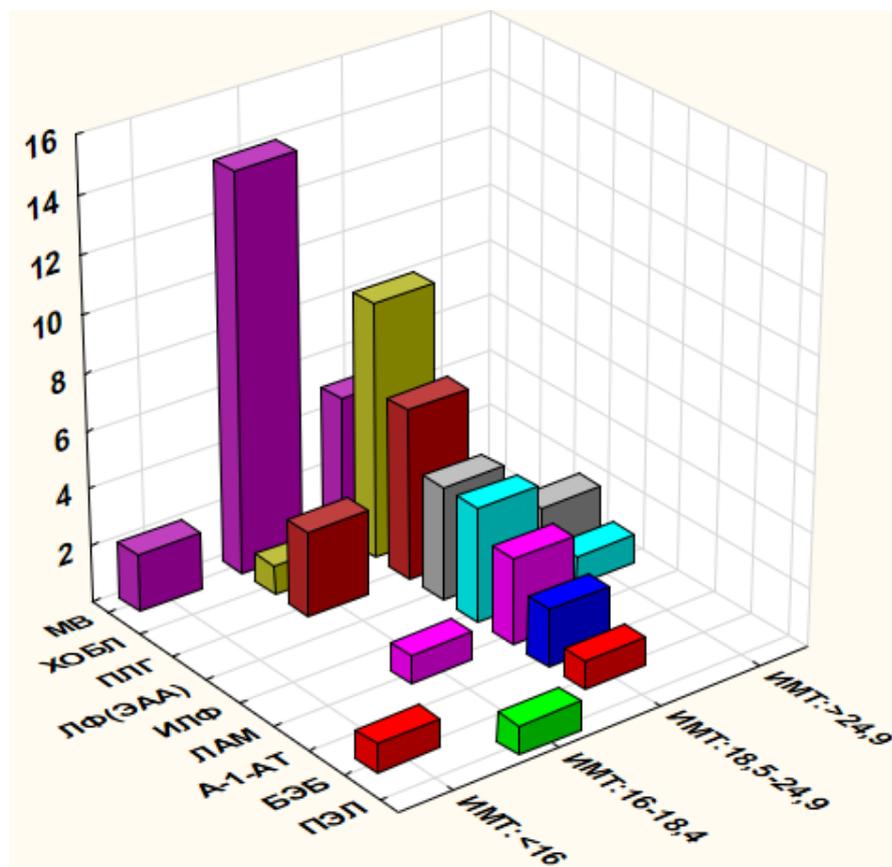
Таблица 1 – Заболевания реципиентов лёгочных трансплантатов

<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
Лимфангиолейомиоматоз	4
Эмфизема лёгких в исходе альфа1-АТ недостаточности	2
Бронхоэктатическая болезнь	2
Первичная эмфизема лёгких	1
Всего	60

В рамках предоперационного обследования всем пациентам выполняли общеклинические и инструментальные исследования по принятому протоколу обследования потенциальных реципиентов лёгких. ТЛ проводили по стандартной методике с формированием телескопического анастомоза: в 54 наблюдениях была выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких, в том числе одна трансплантация долей и одна симультантная трансплантация лёгких и печени; 6 реципиентов перенесли однолёгочную трансплантацию.

16 реципиентов имели в анамнезе хирургические вмешательства на органах грудной клетки по поводу основного заболевания: дренирующие вмешательства на плевральных полостях (n-4); химические и хирургические плевродезы (n-3); видеоторакоскопические биопсии (n-3); видеоторакоскопические и видеоассистированные резекции (n-2); резекции лёгких различного объёма, выполненные торакотомным доступом (n-2); атриосептостомия (n-2).

В исследованной группе реципиентов усреднённый показатель ИМТ составил  $20 \pm 3,31$ . Распределение пациентов в зависимости от показателя ИМТ и диагноза отражено на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Распределение реципиентов донорских лёгких в зависимости от исходного диагноза и показателя ИМТ**

Подавляющее большинство реципиентов, имевших ИМТ ниже оптимального (<18.5), представлено пациентами с муковисцидозом.

Исследуемая категория реципиентов характеризовалась хроническим инфицированием высоковирулентной полирезистентной грамотрицательной флорой. В 19 случаях было известно о хроническом инфицировании трахеобронхиального дерева *Pseudomonas aeruginosa*, в 4 случаях – в ассоциации с *Burkholderia cepacia complex* (BCC). Общее количество пациентов с BCC составило 6 больных. В одном случае наблюдалась ассоциация с аспергиллёзом, в 3 наблюдениях диагностирована контаминация *Achromobacter xylosoxidans*, в одном случае – MRSA.

В 34 случаях (56,7%) операция проводилась в условиях вспомогательного кровообращения, дополненного экстракорпоральной оксигенацией: периферическое ВА-ЭКМО (n- 30); центральное ВА-ЭКМО (n-3); ИК (n-1).

Для выявления особенностей экспрессии микроРНК (miR) 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  $36\pm 18$ ), среди которых двое детей (12,5%) – девочки 4 и 14 лет, а также 14 взрослых пациентов от 21 до 74 ( $40\pm 16$ ) 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  $33\pm 17$ ), 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 ( $38\pm 15$ ) 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.

## Результаты исследования

Течение раннего послеоперационного периода у 22 пациентов (36,7%) протекало без значимых клинических событий. Медиана продолжительности госпитализации в отсутствие послеоперационных осложнений составила 22 [19; 28] дня. У 38 пациентов (63,3%) в течение периода наблюдения имело место, по меньшей мере, одно осложнение; медиана продолжительности госпитализации составила 32,5 [26;51] дня.

Интраоперационные осложнения развились в 6 случаях: ДВС (n-3); кровотечение (n-1); перфорация пищевода (n-1); перфорация правого предсердия (n-1). Во всех случаях массивная интраоперационная кровопотеря, приводящая к развитию ДВС, носила продолжающийся характер, обуславливающий показания к реторакотомии. В нашей серии наблюдений массивная интраоперационная кровопотеря с развитием ДВС-синдрома являлась фатальным осложнением.

Предпосылкой для развития как интраоперационного, так и послеоперационного внутригрудного кровотечения было сочетание спаечного процесса разной степени выраженности в плевральных полостях реципиента и состояния медикаментозной гипокоагуляции, ассоциированного с применением методов вспомогательного кровообращения.

С целью систематизации характера и распространённости плевропульмональных спаек разработана и внедрена в практику собственная классификация:

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

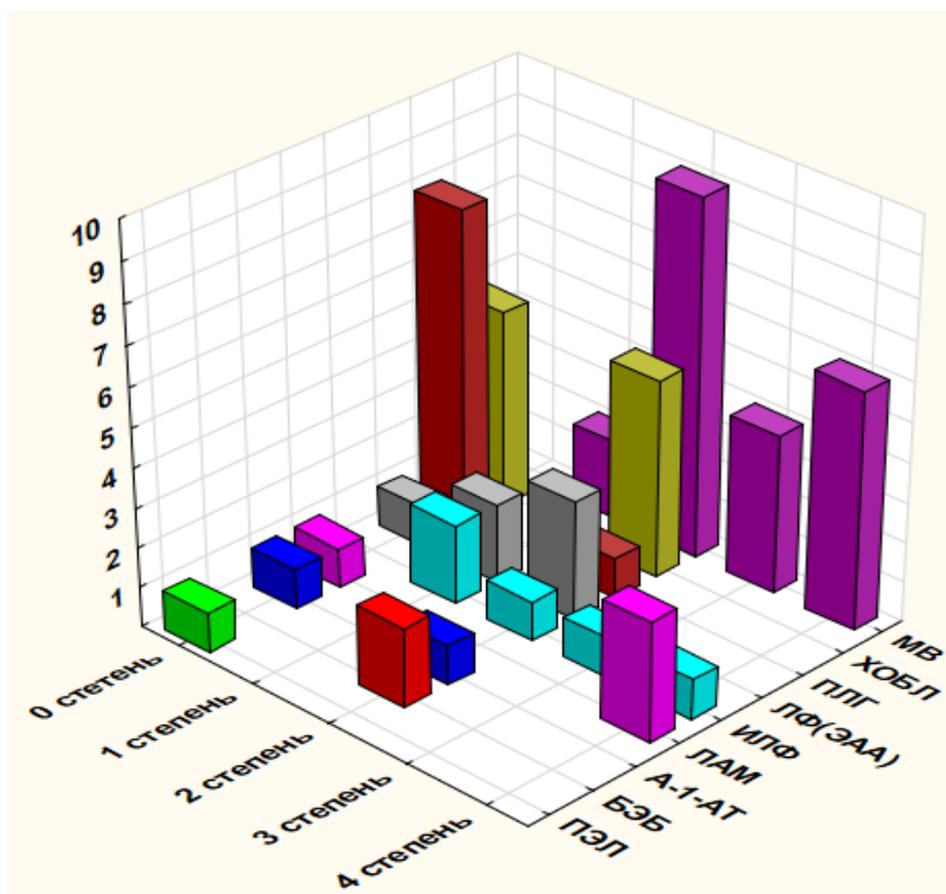
**1 степень** (минимальный спаечный процесс): представлен единичными плотными спайками на минимальной площади либо рыхлыми, легко разделяемыми спайками на ограниченной площади в проекции 1-3 сегментов, не ограничивающими подвижность органа.

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

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

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

Распространённость спаечного процесса в исследованной группе реципиентов представлена на рисунке 2.



*Рисунок 2 – Распространённость и выраженность спаечного процесса в зависимости от исходного заболевания*

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

## Оценка перитрансплантационных факторов, потенциально влиявших на результаты трансплантации лёгких

С целью оценки влияния параметров периоперационного периода на вероятность развития осложнений и неблагоприятных исходов в ранние сроки после трансплантации лёгких проанализированы следующие показатели предтрансплантационного статуса: дефицит массы тела ( $ИМТ < 18.5$ ); наличие хронического инфицирования высоковирулентной полирезистентной флорой; наличие спаечного процесса и степень его выраженности в плевральных полостях реципиента; наличие показаний к проведению продлённого ВА-ЭКМО.

При оценке роли продолжительности операции, 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 ( $p=0,035$ ).

Не выявлено 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 имели место статистически значимые различия 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 сохранённым состоянием пациентов – кандидатов на однолёгочную трансплантацию.

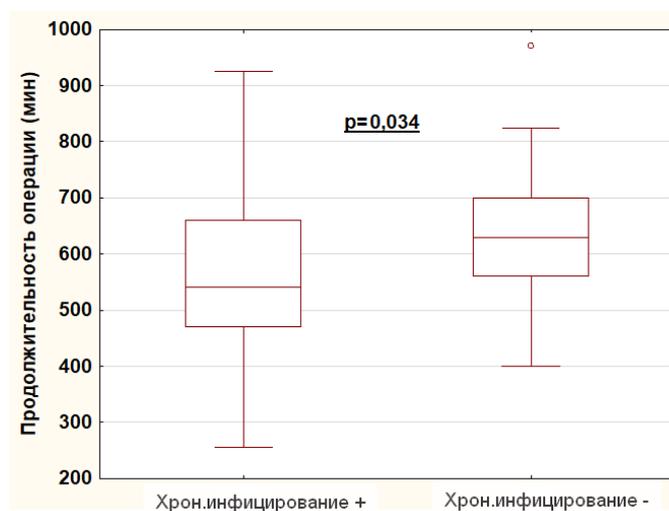
В мировой литературе мнение о влиянии дефицита массы тела на течение послеоперационного периода носит противоречивый характер: с одной стороны, результаты отдельных исследований [G.I. Snell et al., 1998; B.R. Celli et al., 2004;] демонстрируют высокую частоту развития осложнений и летальности в

послеоперационном периоде у пациентов с недостатком веса, с другой стороны, в положениях консенсуса международного общества трансплантации сердца и лёгких по отбору реципиентов лёгких [D.Weill et al., 2015] этот вопрос освещён недостаточно четко и ограничивается формулировкой относительных противопоказаний при низких функциональных резервах и недостаточном реабилитационном потенциале, что может соответствовать состоянию недостатка и дефицита массы тела.

В нашем исследовании установлено отсутствие статистически достоверного влияния низкого индекса массы тела ( $ИМТ < 18.5$ ) на развитие неблагоприятных событий ( $p=0.86$ ) и неблагоприятного исхода ( $p=0.68$ ) раннего послеоперационного периода после ТЛ. Продолжительность операции ( $p=0,286$ ); ИВЛ ( $p=0,53$ ); ЭКМО ( $p=0,72$ ); длительность пребывания в отделении реанимации ( $p=0,54$ ) и продолжительность госпитализации после операции ( $p=0,79$ ) не имели статистически достоверных отличий при сравнении с реципиентами с нормальными показателями ИМТ.

При сравнительном анализе предтрансплантационного статуса по факту наличия хронического инфицирования высоковирулентной полирезистентной грамотрицательной флорой пациенты с муковисцидозом (в том числе и ВСС) не являются группой повышенного риска неблагоприятного исхода ( $p=0.727$ ) в связи с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде ( $p=0.577$ ).

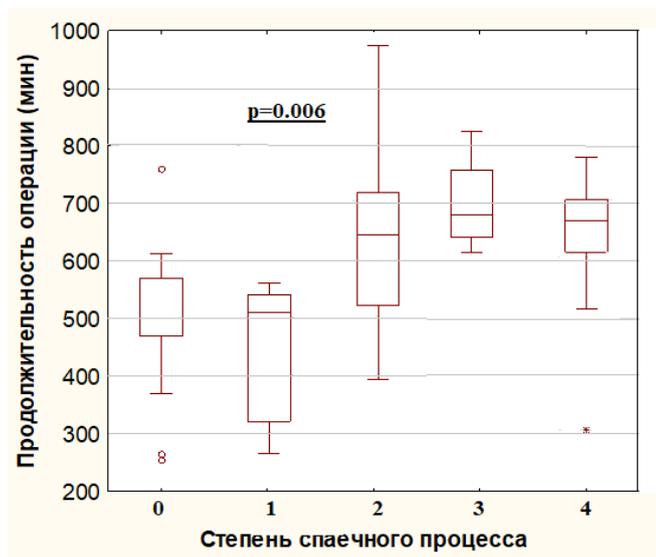
Достоверно большая продолжительность операции у пациентов с хроническим инфицированием объясняется тем, что в 90% случаев у данной группы пациентов имел место спаечный процесс 2-4 степени (рисунок 3).



**Рисунок 3 – Продолжительность операции в зависимости от наличия хронического инфицирования**

Статистически достоверных различий других параметров течения раннего послеоперационного периода: продолжительности ИВЛ ( $p=0,94$ ); ЭКМО ( $p=0,69$ ); длительность пребывания в отделении реанимации ( $p=0,88$ ) и продолжительности госпитализации после операции ( $p=0,49$ ) - выявлено не было.

Как уже было отмечено ранее, спаечный процесс в плевральных полостях реципиента, формирующийся в результате персистенции инфекции, влияет на продолжительность операции. Результаты нашего исследования демонстрируют правомерность данного утверждения вне зависимости от причин развития спаечного процесса от 2 степени и выше (рисунок 4).

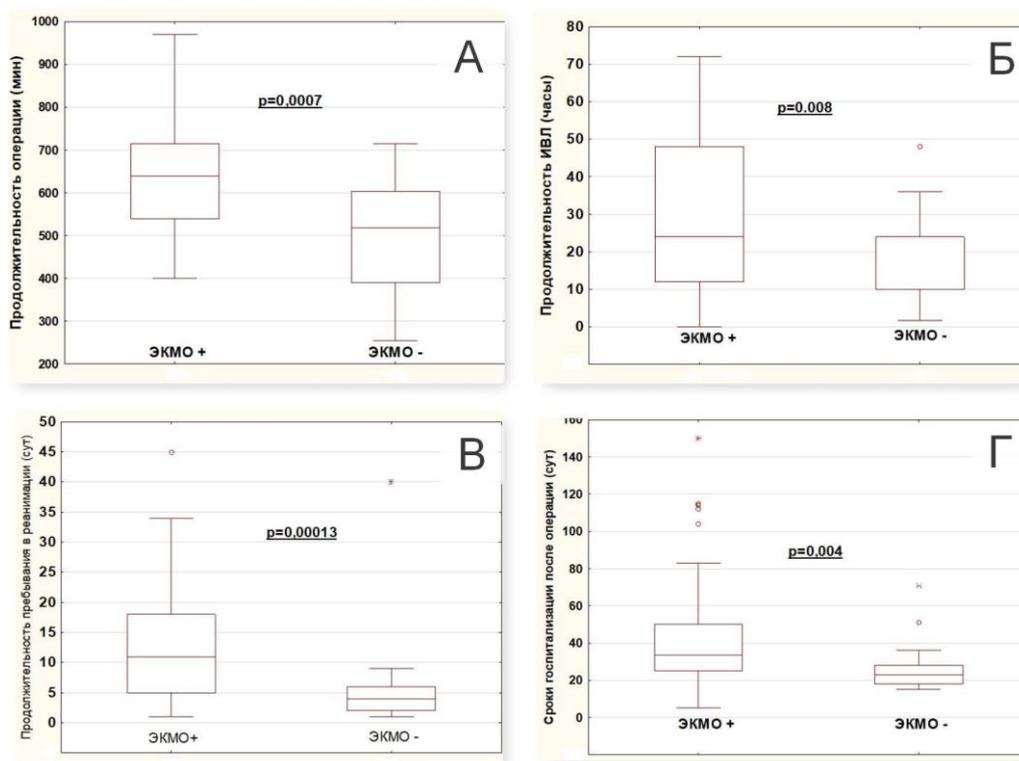


**Рисунок 4 – Продолжительность операции в зависимости от степени спаечного процесса**

Данные о влиянии спаечного процесса в плевральных полостях, анамнеза перенесенных инвазивных вмешательств на органах грудной клетки и плевральных полостях на течение послеоперационного периода, полученные в настоящей работе, согласуются с результатами других исследователей [M. Omarar et al., 2016; I.Inci et al., 2018] 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 ( $p=0.397$ ).

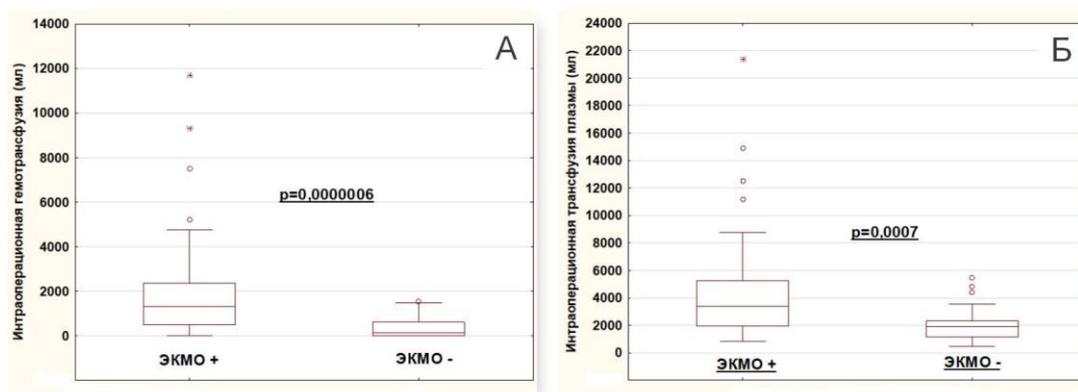
Группа пациентов, потребовавшая применения методов поддержки кровообращения и экстракорпоральной оксигенации, характеризовалась худшими

показателями основных параметров, характеризующих течение послеоперационного периода (рисунок 5).



**Рисунок 5 – 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 на этом фоне (рисунок 6).



**Рисунок 6 – Сравнительный анализ объёма интраоперационного кровезамещения: крови (А), плазмы (Б) – в зависимости от применения ЭКМО**

Развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде ( $p=0.018$ ), в частности – геморрагических ( $p=0.008$ ) и описанных специфических сосудистых осложнений; а также статистически большая потребность и продолжительность проведения заместительной почечной терапии ( $p=0,009$ ) у пациентов, статистически достоверно совпадали с проведением трансплантации лёгких в условиях ВА ЭКМО.

Сказанное выше касалось также всех случаев послеоперационных внутригрудных кровотечений. В 11 случаях (72,3%) внутригрудное кровотечение потребовало проведения реторакотомии. В трех случаях вмешательства носили повторный характер. В 5 наблюдениях проводилась консервативная терапия с положительным эффектом. Летальных исходов среди получавших консервативную терапию по поводу внутригрудного кровотечения не было.

Полученные результаты объясняются исходно более тяжелым состоянием реципиентов, потребовавших механической поддержки кровообращения и ЭКМО. Использование механической поддержки кровообращения, с одной стороны, позволяло добиться стабилизации состояния пациентов, в тоже время усложняло хирургические манипуляции и, в свою очередь, оказывало влияние на интраоперационные факторы риска и в раннем послеоперационном периоде.

Результаты настоящего исследования показали, что большинство нежелательных событий в разной степени влияли на функцию трансплантированных лёгких. Согласно консенсусу Международного общества трансплантации сердца и лёгких 2016 года [G.I.Snell et al. 2017], 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 ( $FiO_2 > 40\%$ )) и по результатам рентгенографии органов грудной клетки (наличие альвеолярного отёка лёгких).

Клиническая картина ранней дисфункции лёгочного трансплантата проявлялась 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 то же время у пациентов, перенесших превентивное или интраоперационное использование ЭЖМО с ее продлённым функционированием в послеоперационном периоде, оценка индекса оксигенации с целью определения степени первичной дисфункции, также не имела смысла.

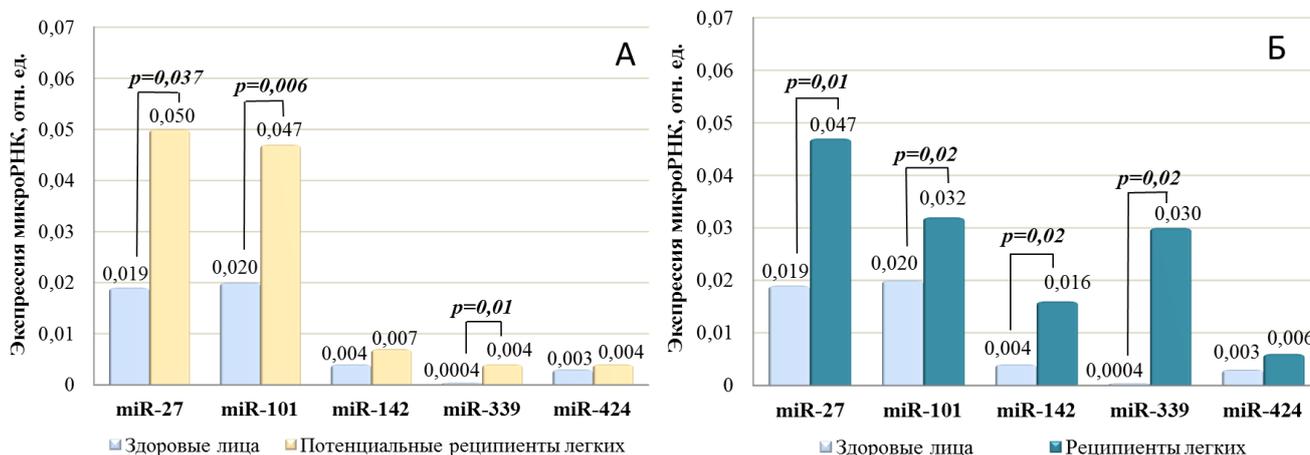
В связи с этим специального исследования мероприятий по оценке “первичной дисфункции” не проводилось. Наблюдение за пациентами прежде всего подразумевало оценку оксигенирующей функции, по мере восстановления которой решался вопрос о переходе на самостоятельное дыхание. Следует отметить отсутствие интраоперационной летальности в изученной группе реципиентов; летальные исходы в раннем послеоперационном периоде не связаны с функцией лёгочного трансплантата.

Восстановление функции лёгочного трансплантата наблюдалось у всех реципиентов, за исключением случаев ранней летальности, когда судить о восстановлении функции трансплантата не представлялось возможным.

### **Исследование экспрессии микроРНК при трансплантации лёгких**

Исследование экспрессии сигнальных молекул – микроРНК было предпринято с позиции их потенциальной значимости как молекулярно-генетических маркеров осложнений у реципиентов легочных трансплантатов.

Анализ уровней экспрессии исследуемых микроРНК у потенциальных реципиентов легких показал отсутствие гендерных различий. Установлено, что экспрессия miR-27, miR-101, miR-142 и miR-339 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 (miR-339), т.е. трансплантация легких приводила к постепенной нормализации экспрессии исследуемых микроРНК (рисунок 7).



**Рисунок 7 – Экспрессия микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424) у реципиентов легких до (А) и после (Б) трансплантации**

При анализе возможной связи экспрессии микроРНК с инфекцией трахеобронхиальных путей установлено, что экспрессия miR-101 у потенциальных реципиентов с муковисцидозом, как и у страдающих прочими заболеваниями легких, значимо выше, чем у здоровых лиц ( $p=0,01$  и  $p=0,03$  соответственно). Уровень экспрессии miR-27 у пациентов с муковисцидозом был выше в сравнении как со здоровыми лицами, так и с остальными потенциальными реципиентами.

Сравнение индивидуальных значений экспрессии отдельных микроРНК у пяти потенциальных реципиентов с муковисцидозом и инфекцией трахеобронхиальных путей и двух реципиентов с исходным диагнозом муковисцидоз и инфекцией на 26-е и 33-и сутки после трансплантации позволило выявить различия в экспрессии miR-27 и miR-101 до и после трансплантации, причины которых (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 позволили 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.

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

Опыт и анализ результатов трансплантации лёгких у пациентов, перенесших многократные инвазивные и оперативные вмешательства (включая плевротомии) на нативных лёгких, позволяют сделать заключение о перспективности проведения операции у этой категории пациентов, даже при наличии указанных факторов риска. Анализ результатов интраоперационной ревизии послужил основанием для создания собственной классификации спаечного процесса в плевральных полостях у реципиента.

Результаты исследования позволили оценить значение и место механической поддержки кровообращения, дополненной мембранной оксигенацией, при проведении трансплантации лёгких. Опыт лечения геморрагических и сосудистых осложнений, ассоциированных с медикаментозной гипокоагуляцией при проведении ЭКМО, демонстрирует возможность эффективной консервативной терапии, однако ввиду малого количества наблюдений данный вопрос требует дополнительного изучения.

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

Учитывая тенденцию к ежегодному росту количества трансплантаций лёгких в России, сформулирована концепция клинического и лабораторно-инструментального наблюдения, специального регламента, последовательности действия и логики принятия решений в случае развития осложнений.

## 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 miR-27 ( $p=0,001$ ), miR-101 ( $p=0,01$ ), miR-142 ( $p=0,04$ ) и miR-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трансплантация легких при первичной легочной артериальной гипертензии: особенности периоперационного периода / В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, И.В. Пашков, А.В. Беликова, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, О.М. Цирульникова, А.С. Епремян, Е.Ф. Шигаев, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018; Т XX.-№4.-С. 30-37.

2. Осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации легких / И.В. Пашков, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич, С.В. Готье. // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2019; Т.ХХI.-№2.- С.125-137.

3. Микро-РНК у реципиентов легких: перспективы клинического применения / Д.А. Великий, С.О. Шарапченко, И.В. Пашков, О.Е. Гичкун, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019; Т.ХХI.-№2.-С. 138-144.

4. Особенности профиля экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов легких / О.П. Шевченко, О.М. Цирульникова, О.Е. Гичкун, И.В. Пашков, С.О. Шарапченко, Д.А. Великий // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т.ХХI.- №3 – С. 33-38.

5. Обобщение опыта трансплантации лёгких ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» / С.В. Готье, О.М. Цирульникова, И.В. Пашков, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, А.Г. Сухорукова, М.Т. Беков, Е.Ф. Шигаев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; Т ХХI.- №5.- С. 60.

6. Экспрессия молекул микроРНК у пациентов с терминальной стадией заболевания лёгких различной этиологии. / О.Е. Гичкун, О.М. Цирульникова, И.В. Пашков, С.О. Шарапченко, Д.А. Великий, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; Т ХХI.- №5.- С. 61.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

БЭБ - бронхоэктатическая болезнь

ВА ЭКМО - система вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких

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

ПЛГ - первичная лёгочная гипертензия

ПЭЛ - первичная эмфизема лёгких

РНК – рибонуклеиновая кислота

цВА ЭКМО – система центральное вено-артериальной ЭКМО

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация

miR – микроРНК

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

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