

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
ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ

3.1.14. – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Шевченко Алексей Олегович

Москва 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЁГКИХ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПУТИ ИХ УЛУЧШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Трансплантация лёгких как способ радикального лечения хронической дыхательной недостаточности.....	16
1.2 Отбор претендентов на трансплантацию лёгких	16
1.3 Препикторы неблагоприятного исхода послеоперационного периода трансплантации лёгких	19
1.4 Отдельные аспекты хирургической техники трансплантации лёгких	32
1.5. Роль и значение экстракорпоральной мембранной оксигенации в трансплантации лёгких	42
1.6 Факторы, определяющие долгосрочные результаты трансплантации лёгких .	46
1.7. Малоинвазивная диагностика осложнений при трансплантации легких.....	50
1.8 Оценка эффективности трансплантации лёгких	53
1.9 Заключение	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
2.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование.....	59
2.2 Обследование претендентов на трансплантацию лёгких	61
2.3 Подготовка к трансплантации лёгких	63
2.4 Характеристика посмертных доноров лёгких.....	64
2.5 Условия проведения трансплантации донорских лёгких	66
2.6 Трансплантация лёгких.....	67
2.7 Послеоперационный мониторинг реципиентов донорских лёгких	68
2.8 Послеоперационная терапия реципиентов донорских лёгких	70
2.9. Мониторинг реципиентов донорских лёгких в отдалённые сроки после трансплантации.....	71

2.10 Определение содержания лабораторных биомаркеров в плазме крови и оценка их клинической значимости	72
2.11 Статистическая обработка информации	74
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ.....	76
3.1 Характеристика интраоперационного периода трансплантации лёгких	80
3.1.1 Ключевые аспекты хирургической техники трансплантации лёгких	83
3.1.2 Результаты интра- и послеоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации	115
3.2. Послеоперационный период наблюдения	117
3.2.1 Варианты течения раннего послеоперационного периода у реципиентов донорских лёгких	118
3.2.2 Оценка функции трансплантированных лёгких в раннем послеоперационном периоде	119
3.2.3. Структура и частота развития осложнений у реципиентов донорских лёгких в послеоперационном периоде.....	121
3.3 Период реабилитации и отдалённые сроки наблюдения реципиентов донорских лёгких	140
3.3.1 Структура и частота развития осложнений у реципиентов донорских лёгких в период реабилитации и отдалённого наблюдения.....	140
3.3.2 Анализ биомаркеров, диагностически значимых при развитии стеноза бронхов трансплантированного лёгкого.....	143
3.3.3 Оценка функции трансплантированных лёгких, диагностика и стадирование хронической дисфункции трансплантированных лёгких в период наблюдения .	151
ГЛАВА 4: АНАЛИЗ СОБЫТИЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУТЕЙ УЛУЧШЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ.....	155
4.1 Анализ событий и поиск предикторов неблагоприятного исхода.....	155
4.2 Анализ событий послеоперационного периода	156

4.3 Анализ причин неблагоприятных исходов периода реабилитации	178
4.4 Анализ причин неблагоприятного исхода отдалённого периода наблюдения.....	181
4.5 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём оптимизации выбора варианта хирургического доступа.....	195
4.6 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём разработки и внедрения нового способа формирования бронхиального анастомоза.....	200
4.7 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов	203
4.8 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём интраоперационного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации	205
4.9 Повышение эффективности трансплантации лёгких путем применения комбинированных методов лечения бронхиальных стенозов.....	210
4.10 Роль биомаркеров в повышении эффективности трансплантации лёгких ...	216
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	219
ВЫВОДЫ	224
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	226
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	230

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Клиническая трансплантология на сегодняшний день является особой, наиболее высокотехнологичной и инновационной областью современной медицины, по уровню развития которой можно судить о состоянии системы здравоохранения в стране в целом. Идея замены органа, необратимо утратившего свою функцию, на функционально полноценный орган посмертного донора, является одним из высоких проявлений гуманизма. Эта концепция находит широкое применение и является основой для спасения жизни пациентов, страдающих тяжелой, необратимой дисфункцией собственных жизненно важных органов. Создание условий и обеспечение процесса передачи органа с целью его трансплантации - сложный процесс, включающий юридические, организационные, технические аспекты [1, 2].

На сегодняшний день в отечественном здравоохранении достигнуты значительные успехи в трансплантации солидных органов от посмертных и родственных доноров [3].

Трансплантация лёгких – эффективный способ радикального хирургического лечения тяжелой лёгочной и/или сердечно-лёгочной недостаточности путём замены лёгких пациента (реципиента) лёгкими донора.

В отечественной клинической трансплантологии трансплантация лёгких является сравнительно молодым направлением, но уже продемонстрировавшим свою состоятельность и эффективность.

Трансплантация лёгких достоверно улучшает показатели выживаемости пациентов с тяжелыми хроническими, прогрессирующими и резистентными к другим методам лечения заболеваниями лёгких. Хронические заболевания лёгких, приводящие к развитию тяжелых, инвалидизирующих форм дыхательной недостаточности (хроническая обструктивная болезнь лёгких, лёгочный фиброз

различной этиологии, лёгочная артериальная гипертензия) характеризуются неуклонным ростом распространённости в популяции. Количество нуждающихся в трансплантации лёгких пациентов неуклонно растёт.

Многообразие заболеваний, приводящих к развитию терминальной дыхательной и/или сердечной недостаточности, нередко имеют другие внелёгочные проявления, отягощённые коморбидным статусом, возрастом, низким реабилитационным потенциалом, и другими факторами риска, требующими индивидуального подхода, с учётом перечисленных особенностей и этиопатогенетической группы основного диагноза. Постоянный контакт трансплантированных лёгких с окружающей средой посредством внешнего дыхания определяет высокие риски ингаляционного пути развития инфекционных осложнений с локализацией в трансплантированном органе. Перечисленные особенности во многом определяют терапевтические подходы на всех этапах оказания медицинской помощи реципиенту и определяют продолжительность жизни в популяции реципиентов донорских лёгких, которая уступает аналогичным показателям после трансплантации сердца, печени, почек. Улучшение этих характеристик является одним из основных направлений развития трансплантации лёгких.

Изучение и систематизация факторов риска, оценка их эффектов и возможных последствий при развитии осложнений в разные сроки после трансплантации необходимы для улучшения непосредственных и отдалённых результатов.

Цель исследования

Улучшение результатов трансплантации легких на основе разработки и совершенствования хирургических, инструментальных, лабораторных методов и технологий.

Задачи исследования

1. Оценить результаты и определить предикторы неблагоприятных исходов трансплантации лёгких у пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью в исходе хронических заболеваний лёгких.
2. Выявить предикторы осложнённого течения и неблагоприятных исходов послеоперационного периода у реципиентов лёгких в ранние и отдалённые сроки после трансплантации.
3. Оценить влияние интраоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации на непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких.
4. Провести сравнительный анализ вариантов хирургического доступа для двусторонней последовательной трансплантации лёгких, сформировать алгоритм выбора варианта хирургического доступа для проведения двусторонней последовательной трансплантации лёгких.
5. Разработать эффективный и безопасный способ формирования бронхиального анастомоза для реконструкции при трансплантации лёгких.
6. Оценить эффективность применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при подготовке донорского лёгкого к имплантации.
7. Выявить диагностически значимые биомаркеры структурного ремоделирования бронхов в крови реципиентов и разработать комплексный тест для малоинвазивной диагностики стеноза бронхов легочного трансплантата.
8. Оценить эффективность методов эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов и их влияние на отдалённые результаты.

Научная новизна

Новыми являются данные, полученные на большой когорте реципиентов донорских лёгких, о результатах систематического анализа предикторов неблагоприятного исхода и факторов риска осложнённого течения

послеоперационного периода и их влияния на ближайшие и отдаленные результаты трансплантации.

Охарактеризованы долгосрочные эффекты превентивного и продлённого послеоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации на частоту возникновения и степень выраженности хронической дисфункции трансплантированных лёгких. Доказана целесообразность и клиническая значимость выявления тяжелой первичной дисфункции трансплантированных лёгких у реципиентов, перенесших интраоперационный и ранний послеоперационный период в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Впервые на основании установленных клинических различий проведена градация степени тяжести осложнений, связанных с торакотомной раной, и доказано преимущество хирургического доступа типа двусторонней боковой торакотомии перед вариантом доступа типа Clam-shell при выполнении трансплантации лёгких.

Разработан оригинальный способ формирования бронхиального анастомоза (Патент РФ № 2857050) для выполнения этапа бронхиальной реконструкции при трансплантации лёгких, доказана его безопасность и эффективность.

Впервые представлено сравнение результатов трансплантации лёгких в зависимости от выполнения сосудистых, реконструктивно-пластических приёмов при подготовке донорского лёгкого к имплантации.

Новыми являются данные о диагностической эффективности эпигенетических и протеомных биомаркеров при развитии структурного ремоделирования бронхов и разработанные на их основе оригинальные неинвазивные способы диагностики обструкции бронхов лёгочного трансплантата (Патенты РФ №2750973, №2759048, №2760195).

Новыми являются данные об эффективности различных способов лечения бронхиальных стенозов после трансплантации лёгких, включая комбинированный

метод, основанный на сочетании эндоскопического стентирования и применения ингибиторов пролиферативного сигнала.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое значение имеет сформулированная концепция о влиянии до- и посттрансплантационных факторов на ранние и отдаленные результаты трансплантации лёгких и разработанная система путей их коррекции, включающая комплекс хирургических, инструментальных, лабораторных методов диагностики и лечения.

Разработаны и внедрены хирургические этапы трансплантации лёгких, обеспечивающие снижение риска послеоперационных осложнений и неблагоприятного исхода послеоперационного периода, включая вариант хирургического доступа типа раздельной двусторонней боковой торакотомии; новый эффективный и безопасный способ бронхиальной реконструкции при трансплантации лёгких, позволивший сократить частоту несостоятельности бронхиальных анастомозов.

Доказана возможность эффективного и безопасного использования донорского аллоперикарда для пластики лёгочной артерии, предсердно-венозной площадки трансплантата донорского лёгкого, что позволило выполнить трансплантацию исходно непригодных донорских лёгких.

Доказана возможность и эффективность выполнения артериальной реконструкции при трансплантации лёгких у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией и аневризматическим расширением собственных лёгочных артерий.

Практическое значение имеют разработанные методы подготовки лобарного лёгочного трансплантата и его имплантации с применением приёмов, позволяющих компенсировать разницу диаметров бронхов реципиента и донора.

Дуплексный тест для диагностики стеноза бронхов легочного трансплантата, основанный на комплексном определении в плазме крови уровня экспрессии miR-339 и концентрации галектина-3, может служить эффективным

инструментом малоинвазивного мониторинга структурного ремоделирования трансплантата и способствовать оптимизации процесса принятия врачебных решений о необходимости внеплановой бронхоскопии и трансбронхиальной биопсии у реципиентов легких.

Методология и методы исследования

В исследование включены результаты клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования, анамнестические данные основного, сопутствующих заболеваний и состояний реципиентов донорских лёгких, полученные на этапе подготовке к постановке в лист ожидания, установленные на этапах оказания специализированной медицинской помощи (в ходе проведения трансплантации лёгких) и при последующем динамическом наблюдении.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Трансплантация лёгких – эффективный метод радикального лечения терминальной дыхательной недостаточности в исходе хронических заболеваний лёгких различной этиологии, обеспечивающий выживаемость, превосходящую аналогичные показатели при других способах лечения.

2. Непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких, долгосрочная выживаемость реципиентов донорских лёгких определяется соблюдением критериев отбора потенциальных реципиентов, эффективностью предоперационной подготовки в рамках установленных критериев отбора и условиями проведения трансплантации.

3. Интраоперационное и продлённое послеоперационное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации обеспечивает безопасные условия проведения трансплантации лёгких, компенсирует тяжелые клинические проявления реперфузионного повреждения и первичной дисфункции трансплантированных лёгких.

4. Разработанные хирургические приёмы (раздельная боковая торакотомия, новая техника бронхиального анастомоза, сосудистые реконструктивно-пластические приёмы) являются эффективными и безопасными способами выполнения отдельных этапов операции, позволяющими снизить риски развития и степень тяжести послеоперационных осложнений – предикторов неблагоприятного исхода, и могут быть рекомендованы к рутинному использованию.

5. Дуплексный лабораторный тест, основанный на комплексном определении экспрессии miR-339 и концентрации галектина-3, является эффективным способом скрининга и раннего выявления структурного ремоделирования лёгочного трансплантата с развитием бронхиальных стенозов.

6. Комбинированный метод лечения бронхиальных стенозов, включающий эндоскопическое стентирование и применение ингибиторов пролиферативного сигнала, является эффективным способом, обеспечивающим проходимость бронхиального дерева и длительный безрецидивный период.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объёмом проведенного исследования (результаты анализа лечения 134 реципиентов донорских лёгких за период 11 лет и 4 месяца), использованием методов лечения, основанных на передовой клинической практике, с использованием современных лабораторно-инструментальных методов диагностики и статистического анализа.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России по осуществлению научных исследований и разработок по темам: «Разработка путей повышения эффективности трансплантации лёгких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей» (2018-2020); гранта Президента Российской Федерации (2020-2021) для государственной поддержки ведущих научных школ по теме: «Молекулярно-генетические маркеры структурного и функционального ремоделирования

трансплантата сердца, лёгкого и разработка персонифицированных подходов к лечению сердечной, лёгочной недостаточности у реципиентов» НШ -2598.2020.7

Апробация работы состоялась 15 мая 2026 года на совместной конференции научных и клинических подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имен И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И.Пирогова Минздрава России).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на V, VI, VII Российском Национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2021, 2023, 2025), Научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию трансплантационной помощи населению» (Москва, 2022), XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2022), Научно-практической конференции «Секреты и советы по ведению пациентов при трансплантации органов» (Москва, 2023), Конференции «Современные подходы профилактики, диагностики и лечения несостоятельности/отторжения трансплантата и других посттрансплантационных осложнений при трансплантации аллогенных органов и

тканей» (Москва, 2023), 11 научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология» «Тренды современной трансплантологии» (Москва, 2024), XII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2024), Форуме: инновации в хирургии, онкохирургии и трансплантологии «Инновации в клинической трансплантологии» (Москва, 2024), Всероссийской конференции, посвящённая 5-летию филиала ФГБУ «НМИЦ ТИО им.ак. В.И.ШУМАКОВА» Минздрава России (Волжский, 2025), XIV Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2025), XXXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания «Высокие технологии в торакальной хирургии» (Москва, 2025), Научно-практической конференции «Медицинская помощь при трансплантации органов, наличии трансплантированного органа, его дисфункции и(или) отторжении», Актуальные протоколы и рекомендации по трансплантации сердца и лёгких (Москва, 2026), Научно-практической конференции «Инновационные хирургические технологии в современной кардио-торакальной клинике» (Москва, 2026).

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Результаты исследования используются в работе хирургического отделения №3 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в обучающем процессе на кафедре трансплантологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и

зарубежной литературы, обоснование актуальности темы и степень ее разработанности, создание идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы - проведение хирургических операций по трансплантации лёгких, наблюдение пациентов в динамике в послеоперационном периоде и в отдалённые сроки после трансплантации. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций и апробация результатов исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 72 научные работы, из них 20 статей в российских и зарубежных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им.ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, 6 патентов на изобретения, 1 патент на полезную модель, 2 свидетельства о регистрации базы данных.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы посвященной характеристике пациентов и методам обследования, глава с изложением результатов обследования, глава с анализом и обсуждением собственных результатов, 8 выводов, практических рекомендаций, указателя используемой литературы, включающего 328 источника, из них 59 отечественных и 269 зарубежных. Работа изложена на 274 страницах машинописного текста, иллюстрирована 70 таблицами и 38 рисунками.

ГЛАВА 1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЁГКИХ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПУТИ ИХ УЛУЧШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Неоспоримым фактом является то обстоятельство, что в основании фундамента отечественной и зарубежной клинической трансплантологии лежат научные труды Владимира Петровича Демихова. Первые публикации Владимира Петровича, посвящённые вопросу трансплантации лёгких, относятся к 1947 году [4]. В основополагающей монографии В.П. Демихов продемонстрировал разработанные варианты трансплантации лёгких, в том числе в составе сердечно-лёгочного комплекса [5]. Дальнейшая история развития и становления трансплантации лёгких тесно связана с именами Г.А. Савинского, Б.С. Демидова, Ю.Я. Рабиновича, Б.В. Петровского, С.А. Симбирцева, М.И.Перельмана [6-13]. Апологеты торакальной хирургии создали прочный научный фундамент для дальнейшего развития и становления клинической трансплантации лёгких в России. Первые публикации, посвящённые трансплантации лёгких в составе сердечно-лёгочного комплекса, относятся к 1991 году [14]. Через год был продемонстрирован опыт двух случаев изолированной трансплантации лёгких [15]. Предпринятые попытки завершились в раннем послеоперационном периоде. Анализ и поиск причин неблагоприятных исходов привёл к публикации в 1990-х гг. серии критически важных научных трудов и результатов экспериментальных исследований [16, 17]. Опираясь на полученные результаты и накопленный опыт, 1 августа 2006 года в Санкт-Петербурге была проведена первая успешная трансплантация лёгких [18]. В 2011 программы трансплантации лёгких были инициированы в крупных трансплантационных центрах Москвы, Санкт-Петербурга и Краснодара [19-21]. В 2013 году была опубликована первая редакция отечественных клинических рекомендаций по трансплантации лёгких [22].

1.1 Трансплантация лёгких как способ радикального лечения хронической дыхательной недостаточности

Согласно статистическим сведениям Всемирной организации здравоохранения и Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, хронические заболевания респираторной системы входят в число ведущих причин летальности населения [23-26]. Высокая распространенность данных заболеваний среди лиц трудоспособного возраста приводит к значительному социально-экономическому ущербу. При отдельных нозологиях (хроническая обструктивная болезнь лёгких, лёгочный фиброз различной этиологии и др.) прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения приводит к тяжелой инвалидизации и угрозе гибели пациента в краткосрочной перспективе. В терминальных стадиях радикальное улучшение клинического статуса и прогноза выживаемости может быть достигнуто путём трансплантации лёгких. [27, 28].

С момента проведения первой в истории трансплантации легких в 1963 году и по состоянию на 2024 год, по данным Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT), выполнено более 113 000 подобных вмешательств [29, 30]. Регистрируется устойчивый ежегодный прирост оперативной активности: в частности, за 2024 год было проведено 8236 операций [30]. Представленная динамика характеризует трансплантацию легких как стандарт высокотехнологичной медицинской помощи и общепризнанный метод лечения терминальных стадий хронических заболеваний респираторной системы.

1.2 Отбор претендентов на трансплантацию лёгких

Показания к трансплантации лёгких устанавливаются у пациентов с хроническими респираторными и сосудистыми заболеваниями лёгких в стадии тяжелой дыхательной и/или сердечной недостаточности. Вне зависимости от диагноза основного заболевания, статус пациентов, нуждающихся в

трансплантации, характеризуется следующими общими чертами [31].

- Высокий риск (более 50%) смерти от заболевания лёгких, если трансплантация лёгких не будет предпринята в течение 2 лет.
- Высокая вероятность (более 80%) выживаемости не менее 90 дней после трансплантации.
- Высокая вероятность (более 80%) 5-летней выживаемости реципиента при условии адекватного функционирования трансплантата и общесоматической сохранности.
- Исчерпание резервов, отсутствие эффекта и бесперспективность дальнейшего проведения максимально допустимой лекарственной и любой другой терапии [31].

Представленные обобщённые показания к трансплантации лёгких в первую очередь носят прогностический характер, определяющий сроки принятия решения о необходимости проведения трансплантации в зависимости от стадии основного и наличия сопутствующих заболеваний, потенциально способных повлиять на выживаемость реципиента и результаты лечения.

Международный опыт трансплантации лёгких, обобщённый Международным обществом трансплантации сердца и лёгких, систематизирован и сформулирован в рекомендациях по отбору претендентов на трансплантацию. В настоящее время опубликованы 4 редакции рекомендаций по отбору претендентов на трансплантацию лёгких, каждая из которых уточняет и дополняет предыдущие с учётом современных достижений и результатов исследований [31-34].

Определение показаний к трансплантации легких предполагает комплексную оценку прогноза долгосрочной выживаемости потенциального реципиента донорских лёгких, основанную не только на стадии хронического заболевания лёгких, но и на детальном анализе его соматического и коморбидного статуса. При определении тактики лечения необходимо учитывать

наличие, клиническую значимость и степень тяжести сопутствующих заболеваний и состояний, способных оказать критическое влияние на течение раннего послеоперационного периода, функциональную состоятельность аллотрансплантата и отдаленную выживаемость. Факторы, лимитирующие ожидаемую продолжительность жизни пациента или компрометирующие функцию донорских органов, классифицируются как противопоказания к трансплантации легких.

В зависимости от степени влияния и возможности коррекции – противопоказания делятся на абсолютные и относительные [31, 33]. Абсолютные противопоказания к трансплантации лёгких, к которым относятся: наличие злокачественных онкологических заболеваний, терминальная дисфункция другого жизненно важного органа (системы органов), атеросклеротическая болезнь с мультифокальным, клинически выраженным поражением, период нестабильности витальных функций (сепсис, инфаркт миокарда, острая печёночная недостаточность и т.д.) и ряд других – исключают возможность благоприятного исхода после перенесенной трансплантации и/или сопровождаются высокими рисками утраты функции трансплантата в краткосрочной перспективе [31, 34].

В категорию относительных противопоказаний включены параметры клинико-функционального статуса и анамнестические данные пациента, а также сопутствующие заболевания и состояния, потенциально способные снизить эффективность трансплантации, но поддающиеся медикаментозной или хирургической коррекции на этапе предоперационной подготовки, либо подлежащие учету при персонализированном планировании оперативного вмешательства и послеоперационного ведения. [31, 34].

К их числу относится возраст старше 65 лет, ожирение I степени, тяжелое истощение, предшествующие оперативные вмешательства на органах грудной клетки, хроническое инфицирование дыхательных путей полирезистентной

микрофлорой, сахарный диабет, артериальная гипертензия, эпилепсия, венозные тромбозы, язвенная болезнь и прочие заболевания или состояния без клинических проявлений терминального поражения органов-мишеней. Перечисленные относительные противопоказания корректируются в ходе предоперационной подготовки и учитываются при планировании и проведении ТЛ и последующего лечения. При наличии относительных противопоказаний проведение ТЛ целесообразно в трансплантационных центрах, обладающих опытом лечения подобной категории пациентов [31, 34].

1.3 Предикторы неблагоприятного исхода послеоперационного периода трансплантации лёгких

Характер течения раннего послеоперационного периода – условие во многом определяющее результаты лечения и показатели долгосрочной выживаемости реципиентов донорских лёгких.

Послеоперационный период может быть скомпрометирован рядом событий и обстоятельств, среди которых наиболее характерными для трансплантации лёгких и значимыми для прогноза и результатов лечения в целом являются:

Первичная дисфункция трансплантированных лёгких – следствие ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата, развивающееся в сроки до 72 часов после трансплантации;

Хирургические осложнения – осложнения, связанные с характером и методикой выполнения оперативного вмешательства;

Инфекционные осложнения – обусловленные исходным наличием хронического инфицирования дыхательных путей, локализованные в трансплантированных лёгких или в области операции.

Первичная дисфункция лёгочного трансплантата

Первичная дисфункция лёгочного трансплантата (ПДЛТ) (primary graft disfunction – PGD) – форма острого повреждения трансплантированных лёгких, проявляющаяся диффузным альвеолярным повреждением, развитием интерстициального отёка, сопровождающегося тяжелой гипоксией и гипоксемией и развивающаяся в первые 3 суток после трансплантации [35-37].

Трансплантированные лёгкие, как и любой другой солидный орган, после восстановления кровоснабжения подвергаются воздействию каскада патофизиологических реакций, составляющих основу ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) трансплантата. Не углубляясь в подробности механизмов развития, ИРП реализуется в виде повреждения микроциркуляторного сосудистого русла и альвеолярного эпителия, нарушения целостности альвеолярно-капиллярной мембраны, тромбообразования на уровне микроциркуляторного русла, что, в свою очередь, приводит к развитию альвеолярного отека трансплантированных лёгких, нарушению газообменной функции трансплантата, сопровождающейся тяжелой гипоксемией. Степень выраженности последней в совокупности с характерной рентгенологической картиной отёка лёгких являются основанием для констатации факта наличия и определения степени выраженности первичной дисфункции трансплантированных лёгких [36-38].

Тяжелые формы ПДЛТ являются основной причиной гибели реципиента в ранние сроки после трансплантации лёгких, опережая инфекционные осложнения, занимая 24,3% и 19,3% соответственно [39, 40]. Диагноз ПДЛТ устанавливается в первые 72 часа после реперфузии, на основании характерной рентгенологической картины – наличия двусторонних инфильтративных изменений и нарушения газообменной функции трансплантированных лёгких, в виде снижения индекса оксигенации при исключении других состояний (кардиогенный отёк лёгких, пневмония, сосудистые тромбозы, аспирация, сверхострое отторжение,

кровотечения, последствия массивной гемотрансфузии), потенциально способных вызвать аналогичную клинико-лабораторно-инструментальную картину [41]. Степень тяжести ПДЛТ определяется в зависимости от значения индекса оксигенации. Градация степени тяжести первичной дисфункции представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Градация степени тяжести первичной дисфункции трансплантированных лёгких

Степень тяжести ПДЛТ	Параметры оксигенации	Рентгенологические изменения
0	PaO ₂ /FiO ₂ Больше 300	Отсутствуют
1	PaO ₂ /FiO ₂ Больше 300	Инфильтративные изменения
2	PaO ₂ /FiO ₂ = 200-300	Инфильтративные изменения
3	PaO ₂ /FiO ₂ менее 200	Инфильтративные изменения

**ПДЛТ – первичная дисфункция лёгочного трансплантата*

Степень тяжести ПДЛТ оценивается в установленные сроки, в «контрольных временных точках» после реперфузии: T0 - в течение 6 часов после окончательной реперфузии легких; наименование остальных контрольных точек соответствует их временному значению (T24, T48 и T72) [40].

ПДЛТ по разным оценкам наблюдается у 20-30% реципиентов лёгких [42]. Тяжелые формы первичной дисфункции трансплантированных лёгких – ПДЛТ 3 степени, наблюдается от 9.6% до 35.9% всех случаев первичной дисфункции [43, 44]. Летальность, от тяжелых форм варьируется в широких пределах, достигая в отдельных публикациях значений в 30-50% [45]. Позднее развитие ПДЛТ 3 степени, в сроки от 48 часов и позже, характеризуется худшими прогнозами в сравнении с ПДЛТ 3 степени, развившимся в сроки до 24 часов [36]. Известно, что у пациентов, перенесших ПДЛТ 3 степени, в отдалённые сроки значительно чаще наблюдается развитие тяжелых форм хронической дисфункции [39, 46, 47].

Лечение ПДЛТ носит симптоматически характер. Этиотропной и патогенетической терапии в настоящее время не разработано. При лечении

тяжелых форм (ПДЛТ 3) применяются комплексный подход, включающий проведение ИВЛ в протективных режимах с целью минимизации баротравмы, ограничение объёма инфузии и трансфузии; ингаляции закиси азота (NO), препаратов сурфактанта, применение прональной позиции.

В тяжелых, резистентных к проводимому лечению случаях показано применение экстракорпоральной мембранной оксигенации [48].

Хирургические осложнения

Хирургические осложнения после трансплантации лёгких могут быть условно разделены на неспецифические – характерные для оперативных вмешательств в целом и для торакальной хирургии в частности, и специфические – обусловленные исходным статусом реципиента, техническими аспектами, этапами трансплантации лёгких и условиями, необходимыми для её проведения.

Несостоятельность бронхиального анастомоза

Несостоятельность бронхиального анастомоза (НБА) – нарушение целостности и герметичности стенки бронхов в области хирургического шва анастомоза. Развивается в сроки до 2-4 недель после операции, в результате ишемии и некроза стенки бронха в данной области [49]. При несвоевременной диагностике манифестация сопровождается развитием пневмоторакса на стороне поражения. Отсутствие эффекта от консервативного лечения, персистирующий пневмоторакс на фоне функционирующего бронхоплеврального свища приводит к формированию эмпиемы плевры и сепсису. Частота развития НБА варьируется в широких пределах, составляя по разным оценкам от 1,5-8% до 2-18% от общего количества трансплантаций лёгких, достигая в отдельных публикациях 26,5% [50]. В качестве факторов, оказывающих достоверное влияние на частоту развития НБА, были установлены: хирургическая техника формирования бронхиального анастомоза (БА), при которой развитие несостоятельности чаще ассоциировалось с анастомозом типа конец в конец [49-51]. По данным других авторов,

эффективность телескопического БА преувеличена, и уступает в этом вопросе эффективности БА конец в конец [51].

Gil Batruren et al. и ряд других авторов демонстрируют отсутствие статистически достоверных различий частоты развития несостоятельности БА в зависимости от разновидности хирургического шва [52-54].

Среди других факторов риска развития НБА наиболее часто упоминается продлённая ИВЛ и сопутствующие инфекционные осложнения, в первую очередь ассоциированные с грибковой флорой [55]. Летальность от НБА по разным оценкам достигает 60,9% [56, 57].

Тактика лечения основывается на клинической картине (наличие пневмоторакса, эффективность дренирования, наличие эмпиемы плевры, статус пациента) и протяженности дефекта относительно окружности линии швов. Дренирование плевральной полости и динамическое наблюдение – вариант выбора при ограниченном по протяженности дефекте [58].

При протяженных некрозах стенки бронха проводится имплантация непокрытого нитинолового самораскрывающегося стента, сетчатая структура которого стимулирует развитие грануляционной ткани и заживление дефекта в сроки порядка 6-8 недель [59, 60]. Неэффективность консервативных и малоинвазивных методов лечения требует выполнения разного рода реконструктивно-пластических операций [61, 62]. Крайней мерой выступает трансплантатэктомия, в отдельных случаях ретрансплантация, однако эффективность этих вариантов в условиях сопутствующей эмпиемы плевры вызывает сомнения [63].

Сосудистые осложнения

По разным оценкам, сосудистые осложнения после трансплантации лёгких наблюдаются в 1,8% - 5.2% случаев [64-66]. Различают следующие основные разновидности сосудистых осложнений, каждое из которых проявляется разной степенью нарушения проходимости сосуда [67]:

- Перегиб «кинкинг» сосуда в связи с его избыточной длиной;
- Стриктура /стеноз в области сосудистого анастомоза;
- Обструкция просвета тромботическими массами или в результате диссекции интимы;
- Сдавление просвета сосуда извне.

Чаще наблюдаются артериальные стенозы, клиническая картина которых развивается в сроки до 48 часов после трансплантации. Наличие стенозов лёгочной артерии сопровождается развитием лёгочной артериальной гипертензии и острой правожелудочковой недостаточности. Стеноз может быть заподозрен на основании оценки параметров центральной гемодинамики при помощи катетера Свана-Ганца. Диагноз подтверждается по результатам ультразвуковых и рентгенконтрастных методов исследования. Для коррекции применяются рентгенэндоваскулярные методы лечения, сосудисто-реконструктивные вмешательства. В отдельных случаях может потребоваться трансплантатэктомия или ретрансплантация [64].

Окклюзия/нарушение проходимости лёгочных вен происходит в результате тромбоза и/или сужения области предсердно-венозного анастомоза в связи с исходно недостаточной по площади предсердно-венозной площадкой трансплантата, в результате перекрута вен. Клинически проявляется развитием отёка трансплантата, гипоксией, гипоксемией, возможны тромбоэмболические осложнения. Диагноз устанавливается на основании трансторакальной, транспищеводной эхокардиографии, КТ-ангиографии [68, 69]. Для коррекции применяются рентгенэндоваскулярные методы лечения, сосудисто-реконструктивные оперативные вмешательства.

Наиболее распространённой причиной развития сосудистых осложнений являются недостатки хирургической техники, приводящей к сужению, перекруту, перегибу сосуда - нарушению его перфузии [70-72].

Летальность у пациентов с сосудистыми осложнениями после трансплантации лёгких по имеющимся данным составляет от 42% до 100% [73-74].

Осложнения со стороны торакотомной раны

Частота развития осложнений со стороны торакотомной раны варьируется в зависимости от выбранного варианта хирургического доступа и различается у разных авторов публикаций, составляя в среднем 18%-46% [74-77].

Несостоятельность торакотомной раны (НТР) чаще развивается у пациентов после двусторонней передне-боковой торакотомии, дополненной поперечной стернотомией (доступ типа Clam-Shell) [78-80]. Наиболее часто реализуются в течение первой недели после трансплантации с преимущественной локализацией в области пересечения грудины [81, 82]. Нестабильный остеосинтез грудины после ушивания Clam-shell и частота других осложнений, связанных с пересечённой грудиной, варьируется в широких пределах составляя от 8% до 36% случаев [82 – 84]. Среди факторов риска развития осложнений со стороны торакотомной раны упоминаются ожирение, сахарный диабет, длительная терапия стероидами, продолжительность операции, что объясняется высокими рисками контаминации мягких тканей и продолжительностью их ишемии за счёт компрессии и механического воздействия на рану и область операции рёберными ретракторами [85].

Тактика лечения определяется в зависимости от размера дефекта раны и наличия её инфицирования. Хорошо зарекомендовавшим себя методом, демонстрирующим высокую эффективность, является использование раневой вакуумной терапевтической системы с проведением этапных санаций и ревизий области раны [80, 86-88].

Летальность в группе пациентов с раневыми осложнениями после трансплантации лёгких, по разным источникам, может достигать 28,6 - 50 % [87].

Послеоперационные кровотечения после трансплантации лёгких

Кровотечение в плевральную полость после трансплантации лёгких целесообразно рассматривать как специфическое осложнение, в связи с исходными факторами риска, характерными для отдельных категорий реципиентов, а именно: наличие разной степени выраженности спаечного процесса в плевральных полостях реципиента в результате перенесенных воспалительно-инфекционных процессов, оперативных вмешательств, в первую очередь плевродезов и/или плеврэктоми; проведение ТЛ в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации, сопровождающейся медикаментозной гипокоагуляцией.

В случае использования ЭКМО для проведения трансплантации лёгких вероятность кровотечения по разным оценкам составляет от 19% до 55% [89].

Частота развития гемоторакса после трансплантации лёгких в целом (без учёта применения ЭКМО) составляет 12-18%, с тенденцией к увеличению у реципиентов с саркоидозом и после ретрансплантации. Другие источники демонстрируют частоту послеоперационных кровотечений от 5,1% до 12,9% [90-92]. В случае продолжающегося кровотечения и отсутствия адекватной эвакуации по дренажам из плевральной полости, происходит компрессия трансплантата, смещение средостения, нарушения гемодинамики, в т.ч. и в результате геморрагического шока, что требует проведения вазопрессорной поддержки и повторных оперативных вмешательств, что наблюдается в 46-65% случаев развития осложнения [90-92]. Послеоперационное кровотечение в плевральную полость является достоверным фактором риска и предиктором неблагоприятного исхода послеоперационного периода [92]. Своевременная диагностика и лечение является эффективным способом контроля неблагоприятных исходов.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) или острое почечное повреждение (ОПП) - распространённое осложнение после трансплантации лёгких. По разным оценкам, развивается у 30%-70% реципиентов легких, в 64,2% случаев в течение первых 2 недель после трансплантации. У 80% реципиентов, столкнувшихся с ОПН в послеоперационном периоде, возникает потребность в проведении заместительной почечной терапии [93-95]. Факторы риска развития острой почечной недостаточности включают: агрессивную диуретическую терапию, сердечную недостаточность, острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит, сепсис, гипотонию, нефротоксические эффекты (рентгенконтрастные препараты, иммуносупрессанты), тромбозы почечных артерий и другие события [96, 97].

Нарушение мочевыделительной функции почек закономерно влияет на состояние водного баланса, что последовательно приводит к гипергидратации, отёку трансплантированных лёгких, эскалации режимов вентиляции лёгких, пролонгации ИВЛ с угрозой развития ИВЛ-ассоциированной баротравмы и/или пневмонии, что сопряжено с высокими рисками послеоперационной летальности [98, 99]. Таким образом, возникает потребность в проведении экстракорпоральных методов дегидратации. Выбор между интермитирующим и пролонгированным режимами является предметом дискуссии [96, 100].

ОПН увеличивает риски развития хронической почечной недостаточности после трансплантации лёгких. Частота развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в течение первого года после трансплантации лёгких, среди реципиентов, перенесших ОПН в раннем послеоперационном периоде, составляет 12.8 – 24.5%, и 5,8% у тех реципиентов, кто не столкнулся с ОПН в ранние сроки после трансплантации [93, 95, 101]. По другим данным, ХПН (или хроническая болезнь почек - ХБП) у реципиентов донорских лёгких через год наблюдается у 27% реципиентов и у 58% - через 5 лет. Данному обстоятельству в

первую очередь способствуют исходное состояние почек, периоперационные события и нефротоксические эффекты ингибиторов кальциневрина [102, 103].

Неврологические осложнения

Наиболее распространёнными неврологическими осложнениями (НО) после трансплантации лёгких являются острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и энцефалопатия разного генеза. Частота развития разного рода НО составляет порядка 10% в первые 2 недели после трансплантации [104 – 106].

Около 5-10% реципиентов лёгких сталкиваются с ОНМК в ранние сроки после трансплантации [107, 108]. Реципиенты лёгких – группа высокого риска развития ОНМК в связи с вероятностью эмболии из области сердца и лёгочных вен [106, 109]. 90-дневная летальность среди реципиентов донорских лёгких, столкнувшихся с неврологическими осложнениями, составляет 15% против 4% - среди тех, кто перенес трансплантацию без неврологических осложнений [106].

Причиной развития энцефалопатии в ранние сроки после трансплантации лёгких чаще всего являются метаболические нарушения. В первую очередь приходится сталкиваться с энцефалопатией на фоне резкого колебания уровня мочевины, высокой концентрации такролимуса или гиперкапнии, что проявляется когнитивными нарушениями, развитием отёка головного мозга вплоть до гибели реципиента [110].

Широкого известны такие побочные эффекты применения ингибиторов кальциневрина, как тремор, головная боль, парестезии. Задняя обратимая энцефалопатия, ассоциированная с применением ингибиторов кальциневрина, манифестирует головной болью, нарушением сознания, судорогами, кортикальной слепотой. Подобное состояние, по разным оценкам, возникает у 0,5 – 5% реципиентов солидных органов, получающих ингибиторы кальциневрина [110, 111]. Для лечения задней обратимой энцефалопатии требуется временная отмена ингибиторов кальциневрина и коррекция иммуносупрессивной терапии [112, 113].

Кардиологические осложнения

Среди кардиологических осложнений (КО) в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких наиболее часто регистрируются нарушения сердечного ритма, преимущественно по типу фибрилляции предсердий (ФП). По данным различных авторов, ФП развивается у 25–45% реципиентов [114 – 116]. Патогенез аритмий после ТЛ обусловлен хирургическими манипуляциями в зоне легочных вен и левого предсердия [117]. К установленным факторам риска возникновения ФП относятся: пожилой возраст пациентов, легочный фиброз, коронарный атеросклероз, дилатация левого предсердия, а также потребность в вазопрессорной поддержке в послеоперационном периоде [100, 118]. Терапевтическая тактика направлена на восстановление и сохранение синусового ритма, а также на контроль частоты сердечных сокращений. Лечение включает коррекцию электролитных нарушений (в частности, гипокалиемии), применение блокаторов кальциевых каналов, амиодарона и назначение антикоагулянтной терапии. При рефрактерности к медикаментозному лечению проводится электрическая или медикаментозная кардиоверсия [114, 119].

Инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения (ИО) – одна из основных причин осложнённого течения и неблагоприятных исходов после трансплантации лёгких. Более 70% реципиентов лёгких сталкиваются с развитием инфекции в течение первого года после трансплантации, в подавляющем числе случаев с локализацией в трансплантированных лёгких [120 – 122]. Помимо непосредственного контакта трансплантированных лёгких с окружающей средой в ходе акта дыхания, к факторам риска развития инфекционных осложнений относится нарушение целостности и барьерной функции бронхиального эпителия, денервация трансплантата, приводящее к утрате/ослаблению кашлевого рефлекса; нарушение лимфатического дренажа.

Всё вышеперечисленное создаёт условия для колонизации и персистенции патогенной микрофлоры в дыхательных путях лёгочного трансплантата. Кроме этого, ключевое значение имеют ранние сроки после индукции иммуносупрессии и высокие дозировки препаратов для поддерживающей иммуносупрессии. Важным обстоятельством, во многом определяющим вероятность развития и характер течения ИО, является состав и вирулентность предсуществующей микрофлоры, что наиболее актуально для пациентов с муковисцидозом и бронхоэктазами [123 – 125]. Возбудители инфекционных осложнений различаются в зависимости от срока, прошедшего со времени трансплантации.

Бактериальная инфекция (БИ) - наиболее распространена в раннем послеоперационном периоде. 35%-66% инфекционных осложнений после трансплантации лёгких обусловлены бактериальной флорой; 50%-85% реципиентов лёгких сталкиваются с бактериальными осложнениями после трансплантации лёгких [126 – 128]. Более 50% всех инфекционных осложнений ассоциированы с бактериальной флорой [129]. В подавляющем большинстве случаев БИ ассоциирована с нозокомиальной флорой и манифестирует в сроки до 3 недель после трансплантации лёгких. Клинически БИ проявляется в виде пневмонии, плеврита, медиастинита, катетер-ассоциированной инфекции, раневой инфекции. Наиболее часто возбудитель представлен: *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacterales*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. [130 – 133]. Периоперационная антибактериальная терапия строится на исходных данных реципиента: наличие хронического инфицирования, характер антибиотикорезистентности, аллергических реакций реципиента на антибактериальные препараты. Кроме этого, необходимо учитывать эпидемиологические условия места пребывания реципиента и донора. В случае отсутствия данных за хроническое инфицирование у реципиента назначается эмпирическая антибактериальная терапия с последующей коррекцией в зависимости от результатов бактериологических исследований [134, 135].

Вирусная инфекция (ВИ) ассоциирована примерно с 1/3 всех инфекционных осложнений у реципиентов лёгких. Возрастание частоты и рисков развития ВИ у реципиентов лёгких соответствуют периодам наиболее выраженной иммуносупрессии, что может сопровождаться реактивацией латентной оппортунистической инфекции [126, 136-138]. Клинически вирусная инфекция может проявляться в виде пневмонии, гепатита, панколита с язвообразованием, реже ретинитом и энцефалопатией. Одним из наиболее распространённых и клинически значимых возбудителей вирусной инфекции у реципиентов донорских лёгких является цитомегаловирус (ЦМВ). При отсутствии профилактической терапии ЦМВ наиболее часто манифестирует в первые 6 месяцев после трансплантации. Кроме этого, ЦМВ может сочетаться с развитием других заболеваний и состояний, с вирусом Эпштейн-Барра, лимфопролиферативными заболеваниями, установлена роль ЦМВ в развитии хронической дисфункции лёгочного трансплантата [139 – 141]. Фактором риска развития ЦМВ инфекции является трансплантация органа от серопозитивного донора к серонегативному реципиенту, что приводит к виремии в 91,9 % и продуктивной симптоматике в 50-65% случаев [142, 143]. В случае трансмиссивной передачи вируса Эпштейн-Барра от донора к реципиенту в 10% случаев может наблюдаться развитие диссеминированных форм инфекции и посттрансплантационных лимфопролиферативных нарушений [144-146]. Контроль цитомегаловирусной инфекции основывается на регулярном мониторинге и профилактике [147, 148].

Грибковая инфекция (ГИ) у реципиентов лёгких встречается чаще, чем у реципиентов других солидных органов. Частота развития ГИ у реципиентов лёгких в первый год после трансплантации составляет 3-19% [149]. Клинически проявляется в виде локального поражения трахеобронхиального дерева чаще всего на уровне бронхиального анастомоза, инвазивные и диссеминированные варианты поражения лёгких наблюдаются реже. Наиболее частая форма

внелёгочных проявления ГИ - грибковый эзофагит, чаще всего ассоциирован с *Candida spp.* Инвазивные формы грибковой инфекции в течение первого года после трансплантации наблюдаются у 8,6% реципиентов. 35% случаев летальности от пневмонии ассоциированы с грибковыми возбудителями [150 – 152]. Наиболее часто возбудителями грибковой инфекции являются: *Aspergillus spp.*, (чаще всего *Aspergillus fumigatus* - 44%); *Candida spp.* (чаще всего *Candida albicans* – 23%); *Scedosporium spp.*; *Fusarium spp.* Частота развития пневмоний, ассоциированных с *Pneumocystis spp.*, в последнее время имеет устойчивую тенденцию к снижению в связи с применением эффективных мер профилактики [150, 152]. Профилактические мероприятия являются ключевым аспектом контроля развития грибковой инфекции у реципиентов лёгких [153, 154]. Специфическая профилактика заключается в проведении ингаляционной терапии и назначении системных антимикотиков из групп полиеновых антибиотиков (амфотерицин В); производных триазола (флуконазол, вориконазол); эхинокандинов (каспофунгин, анидулофунгин) и прочих. При назначении следует учитывать возможность и характер лекарственного взаимодействия, пути элиминации препаратов и вероятность конкурентного взаимодействия с цитохромами р450 – ферментной системы, также принимающей участие в метаболизме ингибиторов кальциневрина [155 – 158].

Приведенный перечень возбудителей инфекционных осложнений далеко не в полной мере отражает действительное количество патогенов, встречающихся у реципиентов донорских органов в разные сроки после трансплантации.

1.4 Отдельные аспекты хирургической техники трансплантации лёгких

Хирургический доступ при трансплантации лёгких

Хирургический доступ при трансплантации лёгких определяется запланированным объёмом оперативного вмешательства, соматическим статусом пациента, потребностью в использовании механической поддержки кровообращения, сложившимися предпочтениями операционной бригады.

Двусторонняя последовательная трансплантация лёгких в классическом варианте выполняется через двустороннюю торакотомию, дополненную поперечной стернотомией на уровне 4 межреберья (доступ типа Clam-shell). Альтернативным вариантом является двусторонняя торакотомия без поперечной стернотомии и трансплантация лёгких через стернотомию [159]. Существуют публикации, демонстрирующие альтернативные варианты. Однолёгочная трансплантация через передне-латеральную торакотомию, дополненную частичной стернотомией, двулёгочная трансплантация через стернотомный доступ, малоинвазивная, роботизированная трансплантация лёгкого, при помощи роботизированного хирургического комплекса Da Vinci [159 – 161].

Несмотря на многообразие предложенных и используемых вариантов хирургического доступа для трансплантации лёгких, наиболее распространённым на сегодняшний день остаётся двусторонняя торакотомия с поперечной стернотомией на уровне 4 межреберья - доступ типа clam-shell [162].

Бронхиальная реконструкция

Бронхиальная реконструкция - ключевой этап трансплантации лёгких. В историческом плане предложенные варианты техники реконструкции дыхательных путей и их результаты оказали значительное влияние на развитие трансплантации лёгких как направления клинической трансплантологии. В первом в истории клиническом случае трансплантации лёгких течение послеоперационного периода сопровождалось персистирующим пневмотораксом в результате формирования дефекта в области мембранозной стенки бронхиального анастомоза, выполненного одиночными узловыми швами [29]. Риски развития несостоятельности бронхиального анастомоза во многом определяются хирургической техникой бронхиальной реконструкции [163, 164].

В период с 1963 по 1978 год, согласно опубликованным данным, было выполнено порядка 38 трансплантаций лёгких, из которых лишь 9 пациентов прожили более 2 недель [165, 166].

Высокие дозы антиметаболитов и гормонов, радиационное облучение средостения и крупных групп лимфоузлов в рамках комплексной иммуносупрессивной терапии негативно влияли на течение репаративных процессов в области анастомозов дыхательных путей.

Goldberg et al. в эксперименте продемонстрировали негативное влияние высоких дозировок стероидов на процессы репарации в области бронхиальных анастомозов [167]. Данное обстоятельство, равно как и несовершенство хирургической техники, приводили к высокой частоте несостоятельности анастомозов дыхательных путей, что являлось основной причиной гибели реципиентов лёгких.

Проблема репаративных процессов в области бронхиальных анастомозов также привлекала внимание российских учёных [168, 169].

Появление и внедрение в клиническую практику Циклоспорина А позволило пересмотреть схемы иммуносупрессии и сократить дозировки метилпреднизолона, что привело к снижению частоты возникновения несостоятельности анастомозов дыхательных путей [167, 170].

Фатальный характер несостоятельности бронхиального анастомоза стимулировал эволюцию хирургической техники. Среди ключевых этапов следует упомянуть раннюю хирургическую технику двулёгочной трансплантации in block, с формированием трахеального анастомоза в заднем средостении (рисунок 1) [171].

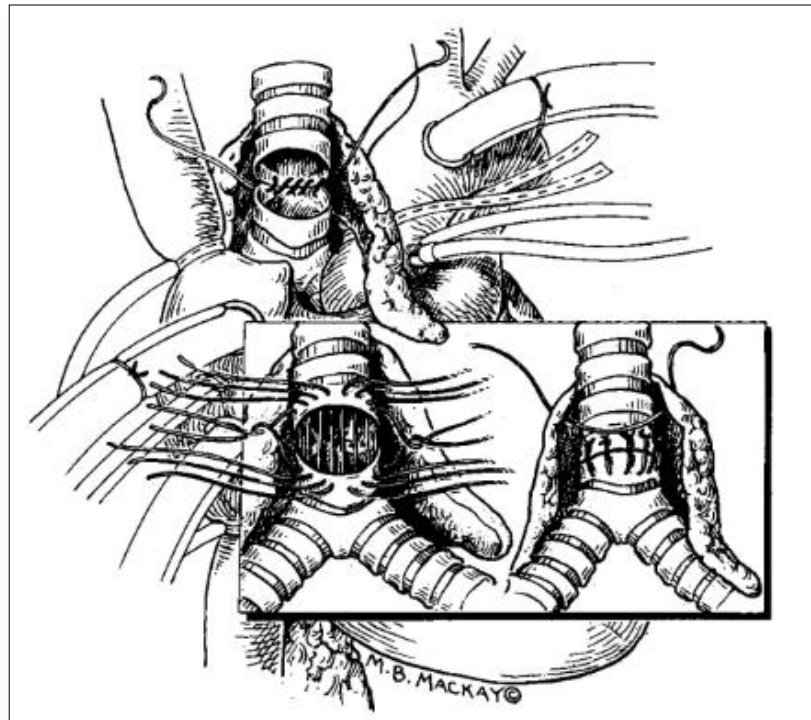


Рисунок 1 - Схематическое изображения этапов формирования трахеального анастомоза при трансплантации лёгких in block [171]

Вопросу выбора оптимального способа формирования бронхиального анастомоза уделялось внимание и в отечественной практике [172].

Применялось оборачивание линии швов бронхиального анастомоза собственным пластическим материалом реципиента (прядь большого сальника, лоскут перикарда, межрёберная или широчайшая мышца спины, перибронхиальные и медиастинальные ткани) [173 – 176].

С целью устранения основного этипатогенетического фактора развития несостоятельности – ишемии тканей собственного бронха - проводилась реваскуляризация бронхиального сосудистого русла [177 – 183]. По данным Pettersson et al., восстановление и сохранение бронхиального кровотока в лёгочном трансплантате позволяет снизить риски развития несостоятельности анастомозов дыхательных путей, повторных вмешательств по поводу несостоятельности бронхиальных анастомозов [184, 185].

В свете профилактики несостоятельности анастомозов дыхательных путей особый интерес приобретает идея трансплантации реваскуляризированного тиреотрахеодвудлегочного комплекса, изученная в эксперименте Паршиным В.Д. и соавт [186, 187].

Для выполнения реваскуляризации бронхиальных артерий при трансплантации лёгких требуется сохранение их целостности на всей протяженности что достигается их изъятием единым блоком легких, трахеи, нисходящей грудной аорты и пищевода с участком аорты, включающим устья бронхиальных артерий, что в совокупности с техническими сложностями и высокими требованиями, предъявляемыми непосредственно к этапу реваскуляризации, ограничило широкое использование данной методики в клинике [188, 189]. Тем не менее, в отдельных трансплантационных центрах данная методика является приоритетной и демонстрирует высокую эффективность [190, 191].

Дальнейший поиск путей решения проблемы несостоятельности анастомозов дыхательных путей привел к созданию современной техники формирования бронхиального анастомоза, ключевым аспектом которой является сокращение протяженности культи бронха трансплантата, вплоть до 1 хрящевого полукольца, с целью минимизации объёма тканей, подвергающихся ишемическим изменениям [192, 193 – 194].

Наиболее распространённый на сегодняшний день способ бронхиальной реконструкции при трансплантации лёгких - классический бронхиальный анастомоз конец в конец с непрерывным обвивным швом мембранозной стенки и одиночным узловым швами (одиночными узловыми, 8-образными швом и другими вариантами швов) хрящевой (рисунок 2) [195 – 197].

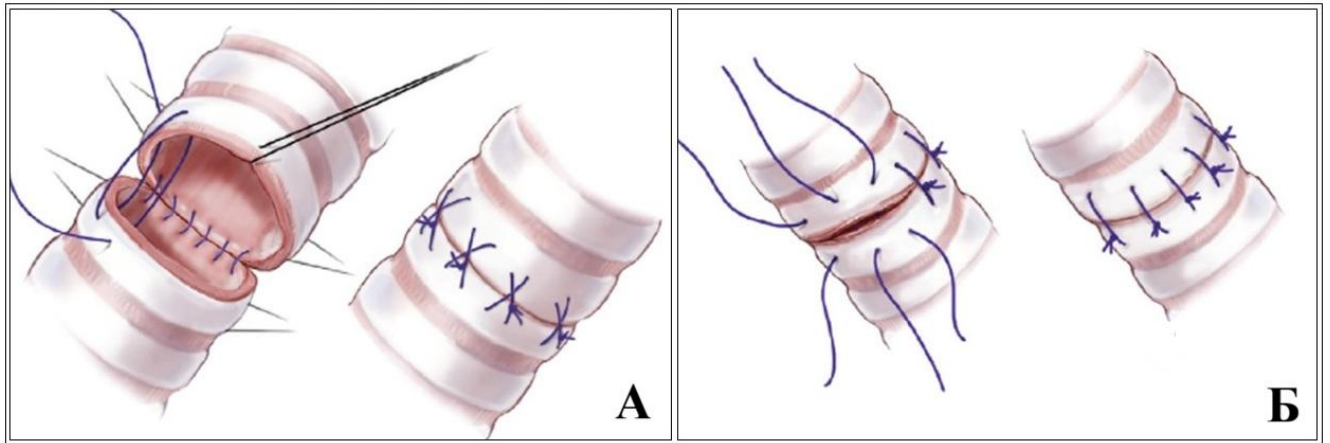


Рисунок 2 - Бронхиальный анастомоз конец-в-конец с 8-образным швом передней (хрящевой) стенки бронха (А), одиночный узловый шов передней хрящевой стенки бронха (Б) [195]

Широкое распространение имела техника телескопического бронхиального анастомоза, при которой бронх меньшего диаметра инвагинировался в бронх большего диаметра [198]. Отдельные авторы демонстрировали высокую эффективность данной техники и снижение частоты развития несостоятельности бронхиального анастомоза. Однако, по мере накопления клинического опыта было установлено, что выполнение телескопического бронхиального анастомоза сопряжено с высокой частотой бронхиальных стенозов в отдалённые сроки после трансплантации в сравнении с техникой конец в конец [51, 199].

Тем не менее, применение телескопического бронхиального анастомоза целесообразно в случае значительного несоответствия диаметров анастомозируемых бронхов, с целью достижения герметичности [200].

По-прежнему продолжают дискуссии о варианте хирургического шва стенки бронха, применении непрерывного или узлового шва, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Комбинированный шов бронха (задняя мембранозная стенка формируется непрерывным узловым швом, передняя - узловыми), с одной стороны обеспечивает хорошую адаптацию бронхов при несоответствии их диаметров, приводит к меньшей по площади ишемии краёв бронхов, с другой стороны -

характеризуется более высокими рисками негерметичности при несимметричном распределении усилий при затягивании узловых швов [201].

Непрерывный шов бронхиального анастомоза, за счёт равномерного распределения усилия при затягивании одной нити, обеспечивает одинаковый на всем протяжении уровень герметичности, но угрожает развитием бронхиального свища при её ослаблении или разрыве [202].

В настоящее время выбор способа бронхиальной реконструкции определяется индивидуальными предпочтениями и собственным опытом хирурга. [164, 202].

Сосудистая реконструкция

Методика сосудистой реконструкции при трансплантации лёгких заключается в последовательном формировании предсердно-венозного и артериального анастомоза с лёгочным трансплантатом. Очередность выполнения сосудистых анастомозов не имеет принципиального значения. Формирование анастомозов осуществляется с использованием классической техники сосудистого шва. Используется монофиламентная нерассасывающаяся нить на атравматичной колющей игле подобранного размера [195, 197].

Предсердно-венозный анастомоз при трансплантации лёгких, по мнению ряда авторов, может представлять определённые трудности в связи с недостаточными размерами венозной площадки лёгочного трансплантата, сложностями экспозиции собственного предсердно-венозного перехода (особенно слева), отсутствия возможности изменения положения зажима на левом предсердии [203 – 207].

При классическом способе предсердно-венозный анастомоз формируется между венозной площадкой лёгочного трансплантата, включающей устья лёгочных вен и участком левого предсердия реципиента, также включающим устья собственных лёгочных вен. Жазимом Сатинского выполняется отжатие стенки левого предсердия реципиента. С целью формирования единого широкого

соустья миокард между лёгочными венами реципиента рассекается. Таким образом, формируются анастомозируемые поверхности с достаточным просветом.

Соответствие размеров анастомозируемых областей является необходимым условием. В отдельных случаях выявляется недостаточная по размеру манжета лёгочных вен трансплантата. Причиной тому может являться технические ошибки в ходе изъятия лёгочного трансплантата, варианты анатомии. По мнению Takahiro et al., подобная ситуация наблюдается в 2,7% случаев (4% справа, 1% слева), что может потребовать проведения сосудистого реконструктивно-пластического этапа [208]. Предложен ряд вариантов пластики неадекватной по размеру и/или форме венозной площадки, позволяющих добиться хорошего сопоставления анастомозируемых структур (рисунок 3) [209 – 213].

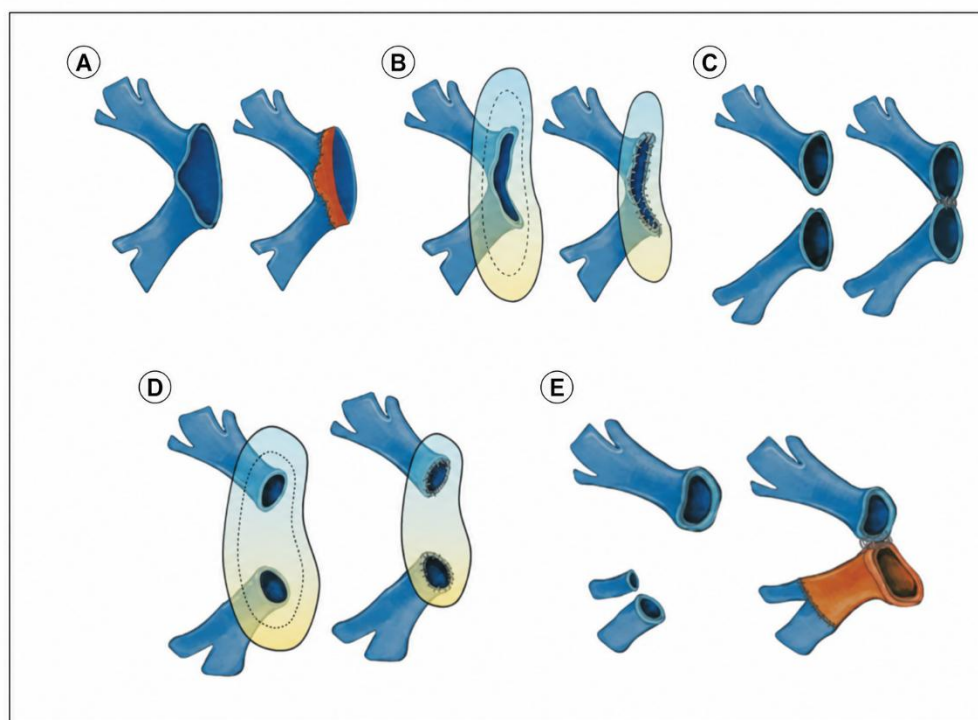


Рисунок 3 - Варианты пластики «венозной площадки» легочного трансплантата [209]

Формирование артериального анастомоза осуществляется по тем же правилам, что и формирование предсердно-венозного анастомоза. Используется непрерывный обвивной шов монофиламентной нитью на колющей

атравматической игле. В случае затруднения адаптации, выраженных различий диаметров артерии трансплантата и собственной лёгочной артерии выполняется сосудистая пластика, наиболее распространённые варианты которой представлены на рисунке ниже (рисунок 4) [214].

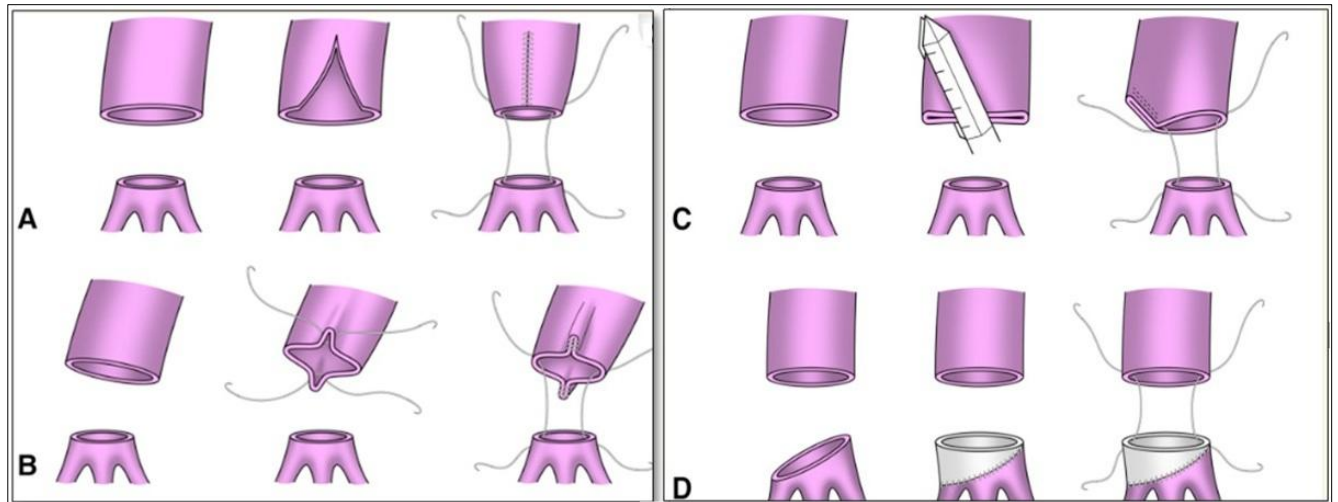


Рисунок 4 - Варианты сосудистой пластики и реконструкции при формировании анастомоза лёгочной артерии [214]

У пациентов с лёгочной артериальной гипертензией течение заболевания нередко сопровождается аневризматическим расширением ствола лёгочной артерии и её ветвей, что может затруднять выполнение реконструктивного этапа. Schwarz et al. в таких клинических ситуациях выполняют двустороннюю последовательную трансплантацию лёгких в условиях искусственного кровообращения. При имплантации правого лёгкого артериальная реконструкция заключается в формировании анастомоза ствола общей лёгочной артерии донора, проведенного позади верхней полой вены и восходящей аорты, с культей собственной лёгочной артерии реципиента. Анастомоз лёгочной артерии левого трансплантата формируется стволом и культей лёгочных артерий донора [215].

Применяются и другие методы, например, сосудистая пластика собственной лёгочной артерии с использованием аллографта, полученным из аорты донора, одномоментная с трансплантацией лёгких ангиопластика аневризмы лёгочной артерии [216, 217].

Трансплантация лёгких в составе мультиорганной трансплантации

Патогенез ряда заболеваний, терминальная, прогрессирующая стадия которых является показанием к трансплантации лёгких, нередко сопровождается внелёгочными проявлениями, которые, в зависимости от степени выраженности, могут приводить к развитию клинически важной дисфункции других жизненно важных органов.

Нередко встречается сочетание тяжёлых конкурирующих заболеваний, независимо поражающих лёгкие и другие органы. Подобные клинические ситуации исключают возможность трансплантации лёгких в связи с бесперспективностью выживания реципиента. Это обстоятельство может быть рассмотрено в качестве противопоказания к изолированной трансплантации лёгких, но создаёт возможность для выполнения симультанной (одномоментной) трансплантации 2 и более органов, один из которых – это лёгкие, что, по данным литературы, наблюдается в 1,6 % случаев всех трансплантаций лёгких [218]. Одним из примеров подобного рода симультантной трансплантации является одномоментная трансплантация легких и печени.

Показания к одномоментной трансплантации лёгких и печени чаще всего возникает в случае синхронного поражения двух органов на фоне одного заболевания. Подобные клинические ситуации возникают при синхронном тяжелом поражении лёгких и печени при альфа-1-антитрипсиновой недостаточности, саркоидозе, гистиоцитозе [218]. Наиболее часто симультанные трансплантации лёгких и печени выполняются пациентам с муковисцидозом [219].

До 40% пациентов с муковисцидозом сталкиваются с нарушением функции печени разной степени выраженности, в 5-10% приводящих к формированию цирроза с потребностью в выполнении трансплантации в 2% случаев [220]. Показания к симультанной трансплантации могут возникать и при первичном поражении печени (цирроз печени), сопровождающимся портопульмональной гипертензией и гепатопульмональным синдромом [221].

Каждый из этапов симультанной трансплантации по технике выполнения не отличается от случаев изолированной трансплантации. Сложность представляет собой последовательное сочетание 2 операций в связи с пролонгированием периода холодовой ишемии для второго имплантируемого органа и определение последовательности их выполнения, что и в настоящее время является предметом дискуссии [222 – 226]. Оба варианта имеют свои преимущества.

Трансплантация печени в первую очередь снижает вероятность развития и/или степень выраженности сверхострого отторжения у высоко сенсебилизированных реципиентов, в связи со способностью печени к адсорбции донор-специфических антител; снижает риски развития геморрагических осложнений в связи с улучшением гемостатической функции, следовательно - минимизирует потребность и объёмы кровезамещения, избыток которого может приводить к повреждению лёгких [222, 223, 227, 228].

В долгосрочной перспективе у пациентов после симультанной трансплантации печени и лёгких отмечена меньшая частота развития острого отторжения и хронической дисфункции, что, по-видимому, обусловлено иммунопротективным действием печеночного трансплантата, выполняющего функцию фильтра для циркулирующих антигенов, донор-специфических антител и иммунных комплексов [229 – 231].

1.5. Роль и значение экстракорпоральной мембранной оксигенации в трансплантации лёгких

Экстракорпоральная мембранная оксигенация - (ЭКМО) метод искусственного замещения газообменной функции лёгких (оксигенация, элиминация CO₂) и кровообращения, обеспечивающий доставку O₂ к периферическим тканям при грубых, жизнеугрожающих расстройствах системной гемодинамики и/или лёгочного газообмена [232, 234].

В рамках клинической трансплантации лёгких ЭКМО применяется на всех этапах лечения пациента: до трансплантации в качестве средства дожития (мост к трансплантации); интраоперационно; в послеоперационном периоде. Выбор варианта проведения ЭКМО (veno-венозное, вено-артериальное, вено-артериовенозное) осуществляется на основании конкретной клинической задачи у конкретного пациента [233].

Первое упоминание о применении экстракорпоральной мембранной оксигенации лёгких в качестве моста к трансплантации относится к 1975 году [233 – 236]. Полученные результаты были признаны неудовлетворительными. Первое применение ЭКМО в ходе трансплантации лёгких относится к 2001 году [237]. И уже к 2008 году значительная часть трансплантационных центров выступала за использование ЭКМО в ходе трансплантации лёгких вместо искусственного кровообращения (ИК) [238-241].

ЭКМО имеет ряд преимуществ перед ИК. В первую очередь - меньший уровень гепаринизации, следовательно - меньший риск развития кровотечения, объёма гемотрансфузии, частоты и степени выраженности повреждения лёгких, ассоциированных с массивной гемотрансфузией и острой почечной недостаточностью [238, 242].

Ряд авторов публикуют данные о более высоких рисках развития тяжелых форм первичной дисфункции лёгких у пациентов, оперированных в условиях ИК в сравнении с теми, кто перенес ТЛ в условиях ЭКМО [39, 240, 241].

Показаниями к использованию ЭКМО до трансплантации является рефрактерная гипоксемия, некорригируемая гиперкапния и/или гемодинамическая нестабильность, а также в качестве «моста» к трансплантации лёгких [243].

Выбор варианта канюляции магистральных сосудов до трансплантации определяется исходным заболеванием, актуальным клиническим статусом (преобладание дыхательной и/или сердечной недостаточности). При

изолированной дыхательной недостаточности по гиперкапническому типу предпочтение отдаётся вено-венозному варианту ЭКМО (ВВ-ЭКМО) [238-241]. Доступные области канюляции: бедренная вена-внутренняя яремная вена; правая и левая бедренные вены – каждый из вариантов обеспечивает адекватный уровень оксигенации и декарбонизации [244, 245].

Кроме этого, существует методика проведения ВВ-ЭКМО через единственную двухпросветную канюлю, что позволяет компенсировать явления гиперкапнической и гипоксической дыхательной недостаточности средней степени тяжести [244, 246].

При наличии у потенциального реципиента признаков сердечной недостаточности выбор делается в пользу вено-артериального ЭКМО (ВА-ЭКМО), которое обеспечивает респираторную и гемодинамическую поддержку в т.ч. и в ходе проведения трансплантации [247].

Применение ЭКМО в ходе ТЛ необходимо у пациентов с тяжелыми формами лёгочной артериальной гипертензии (первичной и вторичной) и правожелудочковой сердечной недостаточности. В прочих клинических ситуациях принятие решения зависит от трансплантационного центра [248, 249].

Применение ЭКМО в ходе ТЛ создаёт важные преимущества: поддержка системной гемодинамики и перфузии, ослабление ишемически-реперфузионного повреждения благодаря ограничению гиперперфузии трансплантата, улучшение экспозиции, сокращение продолжительности операции [245, 249-251]. Кроме этого, было доказано, что рутинное интраоперационное использование ЭКМО сокращает частоту, степень выраженности и сроки развития тяжелых форм первичной дисфункции лёгких и улучшает показатели выживаемости реципиентов лёгких [250, 251].

ЭКМО в послеоперационном периоде чаще всего проводится как продолжение интраоперационного ЭКМО. Применение ЭКМО после операции является обязательным условием для пациентов с исходно тяжелой лёгочной

артериальной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью, что позволяет разгрузить правые отделы и создать условия для ремоделирования миокарда [250, 252, 253].

Одно из основных показаний к ЭКМО после трансплантации лёгких – развитие тяжелой первичной дисфункции лёгочного трансплантата (ПДЛТ). ЭКМО позволяет компенсировать изменение газового состава, уменьшить величину положительного давления конца выдоха (ПДКВ) и пикового давления при проведении искусственной вентиляции лёгких, тем самым сократив риски развития и степень выраженности баротравмы исходно скомпрометированных (подвергшихся тяжелому ишемически-реперфузионному повреждению) лёгких. Профилактическое использование ЭКМО в раннем послеоперационном периоде у реципиентов высокого риска развития первичной дисфункции продемонстрировало свою эффективность [250, 253, 254].

Выбор варианта конфигурации ЭКМО в случае развития первичной дисфункции лёгочного трансплантата остаётся предметом дискуссии. Периферическое ВА-ЭКМО обеспечивает эффективную респираторную и гемодинамическую поддержку, что имеет решающее значение в случае для разгрузки правых отделов сердца и обеспечивая тем самым более безопасную перфузию через скомпрометированное сосудистое русло трансплантированных лёгких [252, 253, 255, 256].

При изолированной дыхательной недостаточности на фоне тяжелой первичной дисфункции применение ВВ ЭКМО целесообразно в случае, если пиковое давление превышает 35 см водного столба и/или требуется фракция кислорода $\geq 60\%$ [257, 258].

Было установлено, что раннее начало ВВ ЭКМО при ПДЛТ ассоциировано с лучшими прогнозами выживаемости [252, 259].

Кроме перечисленного, описываются случаи применения ЭКМО у пациентов с тяжелой пневмонией и сепсисом [253, 260].

1.6 Факторы, определяющие долгосрочные результаты трансплантации лёгких

Лёгкие - единственный из трансплантируемых органов, обладающих непосредственным контактом с окружающей средой посредством акта дыхания, что обуславливает риски ингаляционного механизма инфицирования и высокую частоту развития инфекционных осложнений с преимущественной локализацией в трансплантированных лёгких. Кроме этого, отсутствие систематического восстановления кровотока по бронхиальным артериям, ретроградный механизм перфузии микроциркуляторного сосудистого бронхиального русла кровью, обеднённой кислородом, поступающей через коллатерали из бассейна лёгочной артерии, создаёт условия хронической ишемии тканей бронхиального дерева. Вышеперечисленные факторы и обстоятельства являются причиной наиболее частых и наиболее специфичных для реципиентов лёгких осложнений, оказывающих негативное влияние на отдалённые результаты выживаемости [261-264].

Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких

Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких (ХДТЛ) - клинический синдром, развивающийся в результате хронического повреждения трансплантированных лёгких различной этиологии, приводящих к стойкой, необратимой утрате функции трансплантата, характеризующейся прогрессированием явлений дыхательной недостаточности [265].

ХДТЛ является основной причиной неблагоприятных исходов в отдалённые сроки после трансплантации лёгких [266, 267].

Диагноз ХДТЛ устанавливается на основании стойкого, продолжительностью более 3 недель, снижения объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1%) на 20% и более от максимальных достигнутых после трансплантации значений (базисной значение) [265, 268]. Классификация ХДТЛ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Стадирование хронической дисфункции трансплантированных лёгких на основании показателей объёма форсированного выдоха за 1 секунду

Стадия	Спирометрические показатели (в % от базисного значения)
ХДТЛ 0	ОФВ1 > 80%
ХДТЛ 1	80% > ОФВ1 > 65%
ХДТЛ 2	65% > ОФВ1 > 50%
ХДТЛ 3	50% > ОФВ1 > 35%
ХДТЛ 4	35% > ОФВ1

**ХДТЛ – хроническая дисфункция трансплантированных лёгких,*

ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду

4 стадия (терминальная) характеризуется клинической картиной выраженной дыхательной недостаточности, ограничивавшей функциональную активность, и нередко требующей применения кислородотерапии.

В зависимости от результатов оценки параметров функции внешнего дыхания ХДТЛ разделяется на отдельные фенотипы: обструктивный, рестриктивный и смешанный [269].

К этиологическим факторам развития ХДТЛ относятся эпизоды острого клеточного и гуморального отторжения лёгких, хроническая колонизация дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и др., гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тяжелая первичная дисфункция трансплантированных лёгких [270 – 273].

Частота развития синдрома ХДТЛ составляет 50% у пациентов, достигших пятилетнего срока наблюдения и 80% у пациентов со сроками наблюдения до 10 лет. Медиана выживаемости пациентов с ХДТЛ составляет 2-4 года, причём рестриктивный фенотип ассоциирован с более неблагоприятными прогнозами. Пятилетняя выживаемость составляет 20-40 % [266, 269, 274].

Терапия ХДТЛ носит симптоматический характер и, в первую очередь, направлена на лечение этиологических факторов ХДТЛ и контроль динамики снижения функции внешнего дыхания. Методов лечения, способных полностью устранить уже сформировавшиеся морфологические изменения, на сегодняшний день не существует. Единственный радикальный метод лечения терминальных стадий ХДТЛ – ретрансплантация лёгких - сопряжен с высокими периоперационными рисками и высоким уровнем летальности.

Бронхиальные стенозы после трансплантации лёгких

Бронхиальные стенозы (БС) у реципиентов донорских лёгких - это стойкое, независимое от акта дыхания, сужение просвета бронхов (главных, долевых, сегментарных) транспантированного лёгкого, приводящее к нарушению проходимости дыхательных путей, ухудшению вентиляционной и дренажной функции, увеличению частоты развития инфекционных осложнений [164, 275, 276].

Этиология БС аналогична причинам развития несостоятельности БА – ишемические изменения стенки бронха в области анастомоза и на протяжении бронхиального дерева трансплантата на фоне дефицита перфузии бронхиальных артерий, заполняющихся ретроградно венозной кровью из бассейна лёгочной артерии [164, 277].

Среди факторов риска БС упоминается избыточная длина культи донорского бронха, телескопический бронхиальный анастомоз, тяжелые формы первичной дисфункции, продлённая ИВЛ, персистирующая инфекция и хроническое инфицирование дыхательных путей трансплантата, в особенности *Aspergillus spp* и ряд других [276-278].

В клинической практике стенозы классифицируют по локализации на анастомотические и неанастомотические, по морфологии — на короткие и протяжённые, простые и сложные, а также по степени выраженности сужения — лёгкие, умеренные и тяжёлые. Развитие БС наиболее часто происходит в сроки 3-

9 месяцев после перенесенной трансплантации и, по разным оценкам, наблюдается у 7-18% реципиентов донорских лёгких [164, 276].

Методами диагностики БС является КТ органов грудной клетки, позволяющая выявить сужения бронхов и их локализацию, и видеобронхоскопия, позволяющая установить его характер, точную локализацию и степень выраженности [164, 275].

Лечение БС носит комплексный характер, направленный на восстановление проходимости нижних дыхательных путей, санацию ТБД, респираторную реабилитацию, оптимизацию иммуносупрессии. Основными компонентами комплексной терапии являются методы интервенционной, оперативной бронхологии, включающие баллонную дилатацию, электрохирургические, лазерные, криогенные методы реканализации области стеноза [279-281]. При рецидивирующем характере течения БС предпринимается стентирование с использованием стентов разной конструкции, отвечающей требованиям конкретной клинической ситуации [282, 283]. При неэффективности или в случае упорно рецидивирующих стенозов предпринимается хирургическая коррекция, в качестве крайней меры – ретрансплантация [276, 278]. Известно о перспективных разработках персонифицированных бронхиальных стентов с лекарственным покрытием [284].

Своевременная диагностика и эндоскопическая коррекция является ключевым условием благоприятного прогноза БС, что характерно для их изолированных, локализованных форм [285,286]. При наличии мультифокального характера поражения, упорно рецидивирующего процесса, сопровождающегося развитием пневмонии трансплантата – возрастают риски развития и прогрессирования тяжелых форм ХДТЛ [164, 287].

1.7. Малоинвазивная диагностика осложнений при трансплантации легких

Динамическая оценка клинического статуса реципиентов донорских лёгких с применением современных инструментальных методов позволяет на ранних этапах диагностировать развитие разного рода посттрансплантационных осложнений [41]. Последующие терапевтические мероприятия направлены на лечение уже развившихся осложнений. Результаты проводимого лечения во многом зависят от сроков и своевременности диагностики [288].

Один из способов улучшения результатов трансплантации лёгких заключается в идентификации «группы риска» по развитию специфических посттрансплантационных осложнений среди общей популяции реципиентов донорских лёгких. Решение этой задачи может быть найдено в использовании, в качестве метода скрининга, анализа уровня экспрессии отдельных молекулярно-генетических маркеров (микроРНК) [289 – 291].

Возникновение и развитие специфических посттрансплантационных осложнений у реципиентов донорских органов часто сопровождается неспецифической клинической картиной или имеет бессимптомное течение, особенно на ранних стадиях, что требует проведения дифференциальной диагностики для выбора необходимого метода лечения [292, 293].

Трансбронхиальная биопсия трансплантированных легких остается золотым стандартом для верификации патологии пересаженного органа. Данный вид диагностики выполняется после трансплантации в сроки, предусмотренные протоколом, а также при проявлении признаков нарушения функции трансплантата. Целью диагностического вмешательства является получение гистологического материала для морфологической верификации характера и степени выраженности дисфункции. Травматичный характер вмешательства ограничивает частоту его проведения, что требует разработки новых неинвазивных методов скрининга и ранней диагностики [293, 294, 295].

За последние два десятилетия учеными получены убедительные данные об участии ряда протеомных биомаркеров в развитии структурных изменений трансплантированных сердца и легких, а также продемонстрирована возможность их использования для диагностики и прогноза острого отторжения (ST2, sCD30, sCD40L), фиброза (галектин-3) и прочих осложнений в различные сроки после трансплантации [293, 296, 297].

Развитие геномных и постгеномных исследований позволило расширить представления о патогенезе целого ряда заболеваний и открыло новые возможности для их диагностики и лечения. Так, сравнительно молодым направлением научных изысканий на сегодня является эпигенетика – раздел генетики, изучающий изменения в экспрессии генов, не связанные с модификациями первичной структуры ДНК. Эти изменения регулируются химическими модификациями ДНК, гистонов и малых некодирующих молекул РНК (микроРНК), формируя т. н. «эпигеном», определяющий функциональную активность генома. [298, 299]. Таким образом, одним из наиболее доступных путей решения проблемы ранней диагностики отторжения, ремоделирования и дисфункции трансплантированных легких может стать поиск новых эпигенетических маркеров, участвующих в индуцировании механизмов повреждения и являющихся индикаторами риска нежелательных событий, связанных с его развитием.

Потенциал микроРНК-технологий для создания средств лечения онкологии, редких генетических и инфекционных заболеваний действительно огромен, поэтому в ведущих научных центрах РФ на сегодняшний день производятся исследования роли микроРНК в патогенезе различных заболеваний и подходов к их коррекции. Однако, исследования, раскрывающие значимость конкретных микроРНК при отторжении трансплантированных легких, весьма немногочисленны, а их дизайн строится на малых группах реципиентов, что еще

раз подчеркивает актуальность расширения исследований в этом направлении [300, 301].

Изучение микроРНК у реципиентов органов в России проводится в ограниченном круге учреждений, при этом ведущая роль в этой области принадлежит ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, которое на протяжении многих лет специализируется на разработке малоинвазивных технологий для скрининга и выявления осложнений [286 298, 299, 302-303].

В 2019 г. успешно запущен цикл пилотных исследований, в том числе, в рамках государственных заданий и гранта Президента Российской Федерации (2020-2021 гг.) для государственной поддержки ведущих научных школ НШ-2598.2020.7, посвященных изучению практической значимости микроРНК (miR-27, -101, -142, -339, -424) до и в различные сроки после трансплантации сердца, легких.[304]. Полученные результаты продемонстрировали диагностическую значимость при остром отторжении сердца (miR-27, -101), фиброзе миокарда (miR-339), бактериемии, обусловленной грамотрицательными (miR-424) возбудителями инфекций. Более того, измерение уровня экспрессии miR-101 в плазме крови еще на этапе дооперационного обследования пациентов позволяет прогнозировать у них риск развития острого отторжения трансплантированного сердца.

Несмотря на многообразие потенциальных лабораторных биомаркеров патологии легочного трансплантата, их внедрение в повседневную клиническую практику ограничено как многофакторностью поражения трансплантата, так и неспецифичностью каждого отдельного биомаркера. Кроме того, все больше современных исследований демонстрируют преимущества мультимаркерных диагностических моделей по части их эффективности [305, 306].

Накопленные данные позволяют выдвинуть на качественно новый уровень современную трансплантологию и решить ряд ее ключевых проблем. Иными

словами, с помощью эпигенетических критериев активно разрабатываются не только отдельные тесты для выявления патологии трансплантированных легких на ранних стадиях ее развития, но и комплексный подход к мониторингу состояния реципиента и трансплантата, сочетающий прогноз и раннюю диагностику рисков с возможностью своевременной коррекции тактики ведения пациентов.

1.8 Оценка эффективности трансплантации лёгких

Оценка результативности и эффективности трансплантации лёгких в первую очередь основывается на показателях выживаемости реципиентов. Наиболее авторитетным источником в этом вопросе является регистр Международного общества трансплантации сердца и лёгких (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT). Показатели выживаемости реципиентов лёгких, приводимые в регистре ISHLT различаются в зависимости от отчётного временного промежутка (рисунок 5) [307].

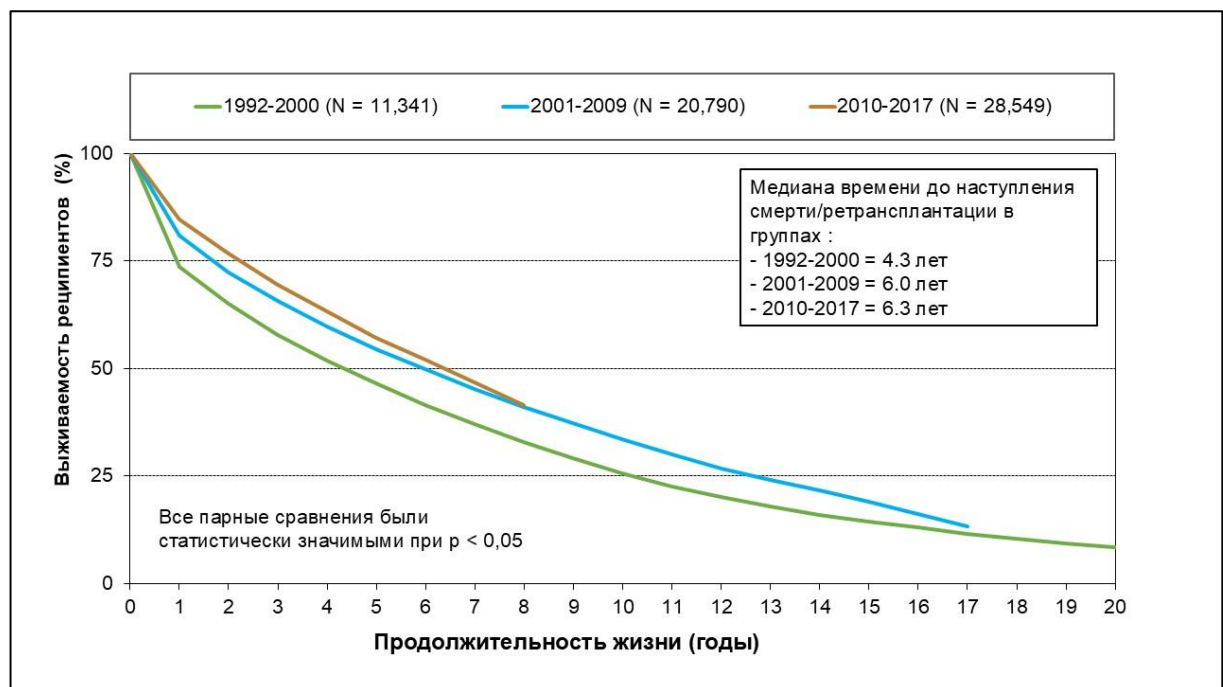


Рисунок 5 - Анализ выживаемости взрослых реципиентов лёгких от посмертных доноров в зависимости от периода трансплантации (январь 1992 г — июнь 2017 г) [307]

Согласно приводимым данным, актуальная медиана выживаемости по данным регистра ISHLT в популяции реципиентов донорских лёгких составляет 6,3 года. Показатели выживаемости различаются в зависимости от основного заболевания, что отражает не только и не столько его этиологию и степень тяжести, сколько является результирующей возраста, коморбидного статуса, реабилитационного потенциала – совокупности характеристик группы пациентов с конкретным заболеванием лёгких (рисунок 6) [308].

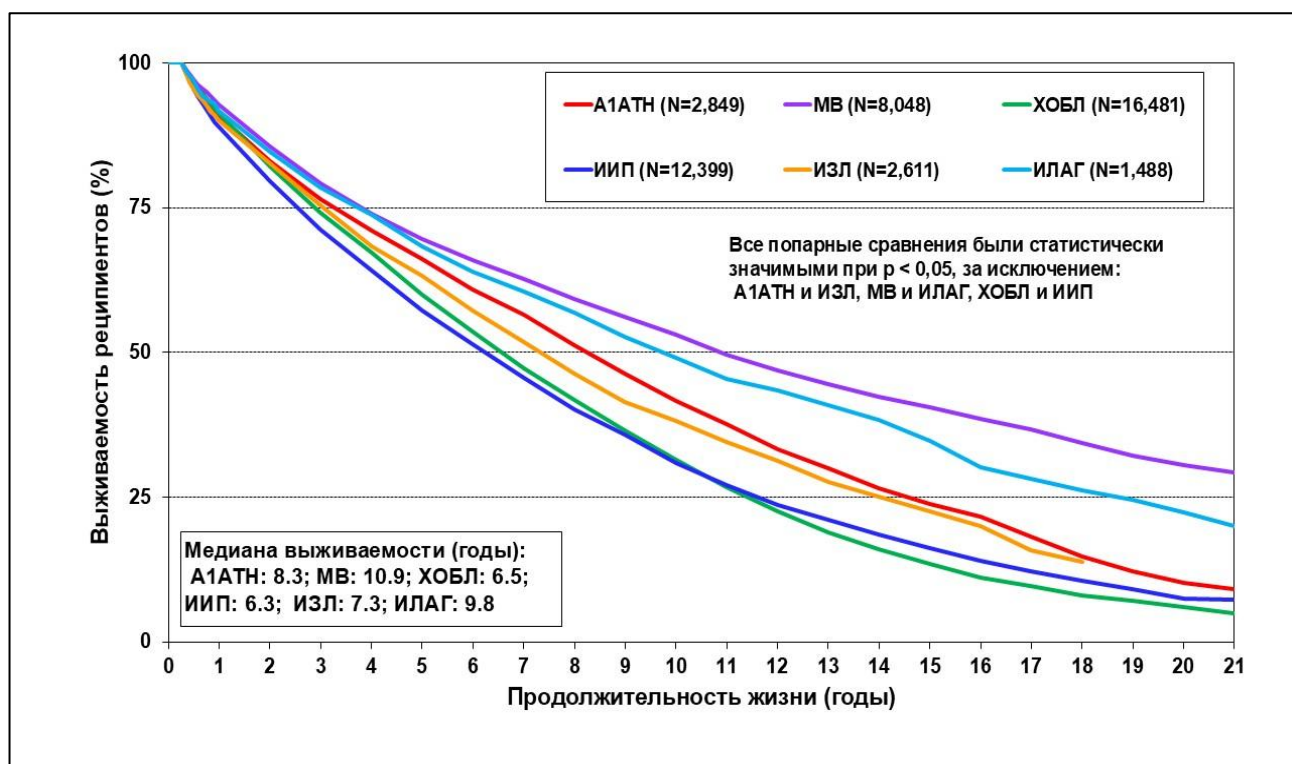


Рисунок 6 - Анализ выживаемости взрослых реципиентов лёгких, перенесших 3 месяца после трансплантации, в зависимости от диагноза основного заболевания (январь 1990 г. — июнь 2016 г.) [308]

*А1АТН – альфа-1-антитрипсиновая недостаточность; МВ – муковисцидоз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ИЗЛ – интерстициальные заболевания лёгких; ИЛАГ – идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия

Согласно приводимым данным, преимуществом в продолжительности жизни, среди реципиентов донорских лёгких обладают пациенты, перенесшие ТЛ по поводу муковисцидоза. Сопоставимо худшие показатели демонстрируют пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких и лёгочным фиброзом

различной этиологии.

Показатели выживаемости варьируются в зависимости от периода наблюдения. Медиана выживаемости реципиентов лёгких, благополучно переживших 1 год после трансплантации, значительно превосходит аналогичные показатели при сравнении с общей группой (рисунок 7) [308].

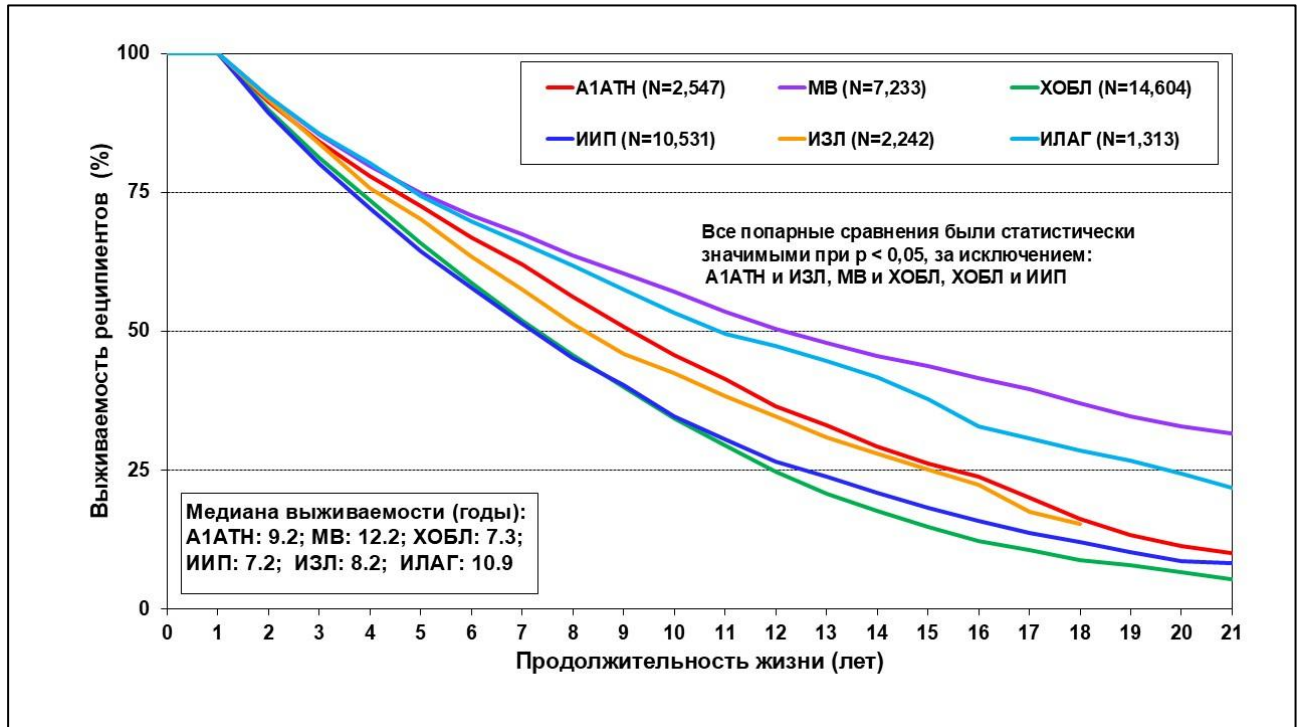


Рисунок 7 - Анализ выживаемости взрослых реципиентов лёгких, перенесших 1 год после трансплантации, в зависимости от диагноза основного заболевания (январь 1990 г. — июнь 2016 г.) [308]

*А1АТН – альфа-1-антитрипсиновая недостаточность; МВ – муковисцидоз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ИЗЛ – интерстициальные заболевания лёгких; ИЛАГ – идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия

Систематизация данных, представленных в регистре Международного общества трансплантации сердца и лёгких, и их последующий анализ демонстрируют следующие показатели выживаемости реципиентов донорских лёгких в зависимости от исходного заболевания (таблица 3).

Таблица 3 – показатели 3-месячной и 1-летней летальности после трансплантации лёгких в регистре Международного общества трансплантации сердца и лёгких [308]

Диагноз	Кол-во	Me	3 мес (n)	Летальность (%)	Me 2	1 год (n)	Летальность 1-летняя	Me 3
ХОБЛ	18233	5,9	16481	9,6	6,5	14604	19,9	7,3
ИИП	14305	5,2	12399	13,3	6,3	10531	26,3	7,2
МВ	8958	9,5	8048	10,1	10,9	7233	19,2	12,2
А1АТН	3260	7	2849	12,6	8,3	2547	21,8	9,2
ИЗЛ	2981	6,3	2611	12,41	7,3	2242	24,7	8,2
ИЛАГ	1921	6,3	1488	22,54	9,8	1313	31,6	10,9
Кол-во/средние показатели	49568	6,7	-	13,4	8,18	-	23,9	9,16

**А1АТН – альфа-1-антитрипсиновая недостаточность; МВ – муковисцидоз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ИЗЛ – интерстициальные заболевания лёгких; ИЛАГ – идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия*

Таким образом, согласно данным, приведенным Международным обществом трансплантации сердца и лёгких, показатели 1-летней летальности варьируются от 19% до 32 % в зависимости от диагноза основного заболевания, а прогноз долгосрочной выживаемости определяется характером течения и исходами первого года наблюдения после трансплантации, что характеризует этот период как наиболее важный в жизни реципиента донорских лёгких [308].

1.9 Заключение

Анализ литературы показывает, что трансплантация лёгких является единственным радикальным методом лечения терминальной дыхательной недостаточности при ряде хронических заболеваний лёгких, однако её результаты по-прежнему ограничены высокой частотой ранних и поздних осложнений. Наибольшее влияние на выживаемость оказывают события первого года после операции, а долгосрочный прогноз определяется не только исходным статусом

реципиента, но и характером течения периоперационного периода, развитием первичной дисфункции трансплантата, хирургических и инфекционных осложнений, а также хронической дисфункции лёгочного трансплантата.

Представленные данные свидетельствуют, что дальнейшие перспективы улучшения результатов трансплантации лёгких связаны с совершенствованием хирургической техники. Остаются нерешёнными вопросы выбора оптимального хирургического доступа при двусторонней последовательной трансплантации, техники формирования бронхиального анастомоза и применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при подготовке донорского органа к имплантации. Именно эти этапы в значительной степени определяют характер течения послеоперационного периода и риск развития кровотечений, сосудистых и бронхиальных осложнений, следовательно — непосредственные результаты лечения.

Не менее значимой остаётся проблема объективизации факторов риска неблагоприятных исходов в ранние и отдалённые сроки после трансплантации. Особого внимания требует оценка интраоперационного применения ЭКМО как технологии, способной повлиять на выраженность ишемически-реперфузионного повреждения, частоту первичной дисфункции трансплантата и последующие результаты лечения. В то же время, поздние бронхиальные осложнения, прежде всего стенозы, сохраняют значение как причины снижения функции трансплантата и прогрессирования хронической дисфункции, что определяет актуальность поиска малоинвазивных диагностических маркеров и оценки эффективности эндоскопических методов коррекции.

Противоречивость и ограниченность имеющихся данных по вопросам выбора хирургической тактики, профилактики и лечения осложнений, а также оценки их влияния на результаты трансплантации, определяют концепцию и содержание настоящего исследования, включающего комплексную оценку предикторов неблагоприятных исходов, сравнительный анализ вариантов

хирургического доступа, разработку подходов к бронхиальной и сосудистой реконструкции, уточнение роли ЭКМО, а также поиск биомаркеров и совершенствование методов диагностики и лечения бронхиальных стенозов. Предпринятый комплексный подход направлен на улучшение непосредственных и отдалённых результатов трансплантации лёгких.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование

В исследование включены 134 пациента, перенёвшие трансплантацию лёгких в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с сентября 2014 года по декабрь 2025. Основные демографические, антропометрические, эпидемиологические, клинические характеристики приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика реципиентов донорских лёгких

Демографические показатели	Абс(%) / M±SD
Общее количество пациентов	134
Пациенты мужского пола	89 (66,4%)
Пациенты женского пола	45 (33,6%)
Из них пациенты детского возраста	6 (4,47%)
Возраст лет	40,8 ± 14,4
Группа крови	Абс (%)
0(I)	29 (21,6%)
A(II)	58 (43,3%)
B(III)	31 (23,1%)
AB(IV)	16 (11,9%)
Антропометрические показатели	Me [Q ₁ -Q ₃] / Абс (%)
Рост, см	172 [164 – 177]
Вес, кг	60 [50 – 73]
ИМТ, кг/м ²	20 [18-24]
ИМТ менее 18 кг/м ²	42 (31,3%)
Расчётная ёмкость лёгких (мл)	6503 [5166-7042]

Продолжение таблицы 4 - Характеристика реципиентов донорских лёгких

Диагноз основного заболевания	Абс (%)
Муковисцидоз	35 (26,1%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	35 (26,1%)
Идиопатический лёгочный фиброз	15 (11,1%)
Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит)	11 (8,2%)
Первичная (идиопатическая) лёгочная артериальная гипертензия	10 (7,5%)
Лимфангиолейомиоматоз	5 (3,7%)
Бронхоэктатическая болезнь	4 (2,9%)
Идиопатическая интерстициальная пневмония	4 (2,9%)
Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность	4 (2,9%)
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	3 (2,2%)
Силикоз	2 (1,5%)
Саркоидоз	2 (1,5%)
Буллёзная эмфизема неуточнённой этиологии	1 (0,74%)
Веноокклюзионная болезнь	1 (0,74%)
Синдром Эллерса-Данло (первичная эмфизема лёгких)	1 (0,74%)
Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких	1 (0,74%)
Анамнез и характер оперативных вмешательств на органах грудной клетки	Абс (%)
Наличие инвазивных манипуляций на органах грудной клетки	34 (25,4%)
Резекция лёгких/биопсия	21 (61,8%)
Пункция и дренирование плевральной полости	7 (20,5%)
Анамнез и характер оперативных вмешательств на органах грудной клетки	Абс (%)
Плевродезы/плеврэктомии	3 (8,8%)
Кардиохирургические вмешательства	2 (5,9%)
Трансплантация лёгких	1 (2,9%)

Продолжение таблицы 4 - Характеристика реципиентов донорских лёгких

Наличие хронического инфицирования дыхательных путей и состав микрофлоры	Абс (%)
Хроническое инфицирование дыхательных путей	47 (35%)
Ассоциация микрофлоры	18 (38%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28 (59,6%)
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	11 (23,4%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5 (10,6%)
Другие возбудители	3 (6,3%)

2.2 Обследование претендентов на трансплантацию лёгких

Постановке в лист ожидания на трансплантацию лёгких предшествовало обследование согласно Национальным клиническим рекомендациям и критериям отбора претендентов на трансплантацию лёгких Международного общества трансплантации сердца и лёгких (International Society for Heart & Lung Transplantation - ISHLT) [31, 34, 309, 310]. Целью обследования являлось подтверждение/уточнение диагноза хронического заболевания лёгких, определение степени тяжести, необратимого характера изменений и бесперспективности других методов лечения.

Среди клинических данных и лабораторных результатов, потенциально определяющих характер течения послеоперационного периода и результаты лечения, особое внимание уделялось следующим показателям:

- анамнез инвазивных манипуляций и оперативных вмешательств на органах грудной клетки – прогнозирование спаечного процесса в плевральных полостях реципиента;
- антропометрические показатели: оценка роста-весовых показателей, объёма грудной клетки для подбора пары донор-реципиент, расчёт индекса массы тела как критерия оценки реабилитационного потенциала;

- клинические исследования: тест 6-минутной ходьбы, как показатель функционального класса реципиента и характеристика реабилитационного потенциала;
- лабораторные показатели: микробиологическое исследование мокроты или бронхоальвеолярного лаважа с определением чувствительности для подбора противомикробной терапии в периоперационном периоде;

Среди методов обследования и оценки функции кардиореспираторной системы, результаты проведения эхокардиографии трансторакальной (ЭХО - кг) (VIVID E95, GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия) определяли условия проведения трансплантации лёгких. Наличие лёгочной артериальной гипертензии третьей степени, признаков правожелудочковой недостаточности, определяли необходимость проведения трансплантации лёгких и раннего послеоперационного периода в условиях вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации - ВА-ЭКМО (устройство для вспомогательного кровообращения с принадлежностями Xenios Console (Xenios 2.0), XENIOS AG, Германия).

Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием (Томограф компьютерный Revolution EVO, GE Healthcare Japan Corporation, Япония) позволяли изучить сосудистую анатомию собственных лёгких, анатомию трахеобронхиального дерева, размеры собственных лёгочных артерий, для прогнозирования сложной сосудистой реконструкции. Степень выраженности структурных изменений паренхимы лёгких определяла очерёдность при выполнении двусторонней последовательной трансплантации. Изменения топографической анатомии сердца и лёгких (наличие фиброателектазов доли или целого лёгкого, со смещением и ротацией средостения в поражённую сторону и гиперинфляцией контрлатерального лёгкого) – определяют объём оперативного вмешательства, вариант

хирургического доступа и потребность в применении ВА-ЭКМО в ходе выполнения трансплантации.

Ультразвуковое дуплексное сканирование периферических артерий и вен проводилось для определения условий их канюляции при проведении в ходе трансплантации лёгких периферической ЭКМО.

2.3 Подготовка к трансплантации лёгких

Лечение сопутствующих клинически значимых состояний и заболеваний, наличие которых создаёт высокие риски осложнённого течения или неблагоприятного исхода (относительные противопоказания) – является задачей предоперационной подготовки пациента. В исследованной группе реципиентов в рамках предоперационной подготовки проводилась коррекция и лечение сахарного диабета, нутритивной недостаточности, осуществлялся подбор терапии сопутствующих заболеваний.

В отдельных случаях претенденты на трансплантацию лёгких нуждались в проведении разного рода оперативных вмешательств и инвазивных манипуляций в рамках предоперационной подготовки (таблица 5).

Таблица 5 – Оперативные вмешательства и инвазивные манипуляции, проведённые у претендентов на трансплантацию лёгких в рамках предоперационной подготовки

Наименования операции	Показания	Абс	%
Эндоскопически-ассистированная гастростомия	Нутритивная недостаточность, истощение	17	12,7
Рентгенэндоваскулярная коронароангиопластика	Наличие изолированных стенозов коронарных артерий	6	5
Эмболизация бронхиальных артерий	Персистирующее кровохарканье, лёгочное кровотечение	6	5

Отсутствие противопоказаний по результатам представленного выше клинико-лабораторно-инструментального обследования, компенсация

сопутствующих заболеваний и состояний при наличии подтверждённых показаний, определяли возможность включения пациента в лист ожидания трансплантации лёгких.

2.4 Характеристика посмертных доноров лёгких

Принимая во внимание 126 двусторонних последовательных трансплантаций лёгких и 8 однолёгочных трансплантаций, для выполнения которых потребовалось в общей сложности 5 доноров (у 3 доноров были изъяты и трансплантированы по отдельности оба лёгких, у 2 доноров для трансплантации использовалось только 1 лёгкое), общее количество доноров составило 131.

Демографическая, клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика посмертных доноров лёгких представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика посмертных доноров лёгких

Демографические показатели посмертных доноров лёгких	Абс (%) / Ме [Q₁-Q₃]
Общее количество посмертных доноров лёгких	131
Посмертные доноры мужского пола	90 (68,7%)
Посмертные доноры женского пола	41 (31,3%)
Средний возраст посмертных доноров (лет)	43 [35-49]
Антропометрические показатели посмертных доноров лёгких	Ме [Q ₁ -Q ₃]
Рост (см)	173 [168-180]
Вес (кг)	75 [65-85]
ИМТ кг/м²	24,7 [22,6-27,7]
Расчётная ёмкость лёгких посмертных доноров (мл)	6420 [5340 – 7160]
Группа крови посмертных доноров лёгких	Абс (%)
0(I)	52 (40,6%)
A(II)	51 (39,8%)
B(III)	17 (13,3%)
AB(IV)	8 (6,25%)

Продолжение таблицы 6 - Характеристика посмертных доноров лёгких

Причина смерти донора лёгких	Абс (%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	93 (71%)
Черепно-мозговая травма	33 (25,2%)
Опухоль головного мозга	4 (3.1%)
Отравление	1 (0,8%)
Результаты предварительной оценки потенциального донора лёгких	Me [Q₁-Q₃]
РаО₂ (мм рт.ст.)	450[360-501]
РаСО₂ (мм рт.ст.)	42 [34-46]
Продолжительность искусственной вентиляции лёгких (часы)	24[24-48]

* РаО₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови, РаСО₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

Подбор пары донор-реципиент осуществлялся на основании соответствия группы крови по системе АВ0, соотношения антропометрических параметров с учётом пола и возраста, окружности грудной клетки.

Перекры́стная лимфоцитотоксическая проба (проба на совместимость иммунных антител реципиента к антигенам главного комплекса гистосовместимости донора (кросс-матч)) – выполнялась рутинно, до принятия решения о проведении трансплантации, и была направлена на выявление у реципиента донор-специфических антител, наличие которых приводит к развитию реакции сверхострого отторжения после пуска кровотока трансплантата. Во всех случаях перекры́стная лимфоцитотоксическая проба носила отрицательный характер.

В абсолютном большинстве случаев эксплантация донорских лёгких осуществлялась в рамках мультиорганного изъятия донорских органов. Комплекс мероприятий по изъятию донорских лёгких: хирургическая техника, канюляция ствола лёгочной артерии, пневмоплегия, фармако-холодовая консервация, ретроградная перфузия двулёгочного трансплантата, условия его

транспортировки в трансплантационный центр - носили неизменный, стандартный характер и не являются предметом детального рассмотрения в данной научной работе.

В период с 2014 по 2015 в качестве раствора для фармакохолодовой консервации донорских лёгких использовался Perfadex (XVIVO Perfusion AB, Швеция) – в общей сложности 12 случаев трансплантации лёгких; с 2016 по февраль 2023 - Celsior (IGL, Франция) – в общей сложности 70 случаев трансплантации лёгких. С февраля 2023 по декабрь 2026 и позднее, с той же целью применяется Perfadex Plus (XVIVO Perfusion AB, Швеция) – в общей сложности 64 случая трансплантации лёгких.

2.5 Условия проведения трансплантации донорских лёгких

Анестезиологическое пособие при проведении трансплантации донорских лёгких

Трансплантация лёгких выполнялась в условиях сбалансированной многокомпонентной анестезии, без применения ингаляционных анестетиков. Интубация трахеи осуществлялась двухпросветной эндобронхиальной трубкой. Для контроля показателей центральной гемодинамики и оценки эффективности газообмена обеспечивался артериальный доступ (наиболее часто - лучевая артерия), устанавливался катетер Свана-Ганца, осуществлялся мониторинг центрального венозного давления. В отдельных случаях, у пациентов с правожелудочковой недостаточностью осуществлялся трансэзофагеальный ЭхоКГ мониторинг.

Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации лёгких

Выбор варианта конфигурации ЭКМО (вено-венозное, вено-артериальное) определялся степенью выраженности дыхательной и/или сердечной недостаточности. Гипоксемия, изолированная или в сочетании с гиперкапнией,

резистентной к щадящим режимам ИВЛ, при отсутствии признаков сердечной недостаточности являлась показанием к применению вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. Потребность в механической поддержке кровообращения в интра- или послеоперационном периоде, в сочетании с явлениями гипоксии и гипоксемии, являлись показанием к применению вено-артериального ЭКМО (ВА-ЭКМО).

Решение об использовании ЭКМО принималось на основании результатов оценки газового состава артериальной крови, показателей центральной гемодинамики: сердечного индекса, давления в правом предсердии непосредственно на операционном столе, перед началом операции.

Показаниями к применению ЭКМО были: повышение давление в лёгочной артерии до 60-70 мм.рт.ст.; снижение систолического артериального давление менее 90 мм.рт.ст в сочетании с резистентностью к проведению вазопрессорной и инотропной поддержки; развитие рефрактерной желудочковой тахикардии или фибрилляции; снижение сердечного индекса < 2.0 л/мин/м²; выраженная дилатация правого желудочка, развитие гипокинезии, снижение фракции выброса правого желудочка ($<15-20\%$), выраженная трикуспидальная регургитация.

2.6 Трансплантация лёгких

Трансплантация лёгких как хирургическая операция включает: последовательное удаление собственных лёгких (или одного лёгкого в случае однолёгочной трансплантации) реципиента с сохранением достаточной длины сосудистых структур корня лёгкого и собственного главного бронха; подготовку данных структур к имплантации; разделение двулёгочного трансплантата с подготовкой элементов корня трансплантата; последовательное выполнение бронхиальной, предсердно-венозной и артериальной реконструкции; реперфузию трансплантата. Пуск кровотока производится после деаэрации сосудистого русла,

после щадящей мануальной реинтубации трансплантата при помощи мешка Амбу.

За период функционирования программы трансплантации лёгких в НМИЦ ТИО им. ак. В.И.Шумакова хирургическая техника претерпела ряд важных изменений, в связи с чем она будет подробно рассмотрена в главе “результаты”.

2.7 Послеоперационный мониторинг реципиентов донорских лёгких

Послеоперационный мониторинг, согласно внутреннему протоколу, принятому в НМИЦ ТИО им. ак. В.И.Шумакова, включал регулярный клинко-лабораторный контроль: ежедневный клинический анализ крови, биохимический общетерапевтический (в т.ч. С-реактивный белок, прокальцитонин), коагулограмму, анализ кислотно-основного равновесия, водно-электролитного, газового состава крови, оценку свёртывающей способности, микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа. В период пребывания в отделении реанимации инструментальный контроль включает инвазивный мониторинг эффективности сердечной деятельности и показателей центральной гемодинамики в режиме реального времени.

В случае развития клинической картины, подозрительной в отношении острого отторжения, с целью дифференциальной диагностики с другими причинами, потенциально способными вызвать аналогичную клиническую картину, с целью лимфоцитарного субтипирования проводилась проточная цитофлуометрия, методами твердофазного иммуноферментного и мультикомплексного анализа оценивался уровень антител к HLA I и II типа.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (MOBILETT Elara Max, Siemens Healthcare GmbH, Германия) выполнялось ежедневно с целью динамической оценки наличия и степени выраженности интерстициального отёка трансплантированных лёгких в рамках диагностики и определения степени выраженности первичной дисфункции, оценки эффективности вентиляции,

исключения ателектазов и других изменений структуры паренхимы трансплантированных лёгких, наличия недренируемых жидкостных скоплений, свернувшегося гемоторакса.

Видеотрахеобронхоскопия (OLYMPUS 190, Olympus Medical Systems Corp., Япония) в первые 2-3 суток выполнялась ежедневно, с целью обеспечения проходимости дыхательных путей, получения диагностического материала (бронхоальвеолярный лаваж) для микробиологического исследования, оценки наличия и степени выраженности транссудации в трахеобронхиальном дереве, контроля за характером течения репаративных процессов в дыхательных путях трансплантированных лёгких и в области бронхиального анастомоза, своевременной диагностики его несостоятельности.

Ультразвуковое исследование плевральных полостей проводилось при подозрении на жидкостные скопления в плевральных полостях, наличии свернувшегося гемоторакса. При планировании торакоцентеза у реципиентов лёгких УЗИ-исследование использовалось в качестве метода навигации для определения оптимальной точки и траектории пункции плевральной полости.

Допплерография сосудов нижних конечностей проводилась для оценки параметров кровотока в канюлированных для проведения ЭКМО бедренных сосудах. В случае необходимости, при подозрении на артериальный тромбоз, выполнялась компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием или рентгенангиография артерий нижних конечностей.

Представленный перечень диагностических исследований, регулярно выполнявшихся в послеоперационном периоде, носил ориентировочный характер и был направлен на своевременную диагностику событий, определяющих непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких

2.8 Послеоперационная терапия реципиентов донорских лёгких

Иммуносупрессивная терапия у реципиентов донорских лёгких

В исследованной группе реципиентов индукционная иммуносупрессия осуществлялась согласно внутреннему протоколу НМИЦ ТИО им. ак. В.И.Шумакова, основанном на общепринятой международной клинической практике, включала двукратное введение базиликсимаба 20 мг - первое внутривенное введение интраоперационно, второе - на 4 послеоперационные сутки. Непосредственно перед реперфузией каждого лёгкого вводился метилпреднизолон в дозировке, рассчитанной по формуле: $10 \text{ мг} * N \text{ кг массы тела реципиента} / 2$. Поддерживающая иммуносупрессия осуществлялась такролимусом с титрованием дозировки до целевых значений концентрации в крови, препаратами микофеноловой кислоты в подобранных дозировках и пероральным метилпреднизолоном в дозировке 12-16 мг в зависимости от веса пациента и сроков после трансплантации. Коррекция дозировок иммуносупрессивных препаратов и назначение новых компонентов осуществлялось в зависимости от клинической ситуации и сроков прошедших с момента трансплантации.

Противомикробная терапия у реципиентов донорских лёгких

Противомикробная терапия после трансплантации донорских лёгких имела многокомпонентный, комбинированный характер с использованием препаратов для парентерального, перорального и ингаляционного применения.

Выбор препаратов для системного применения определялся анамнестическими и лабораторными данными. При отсутствии таковых назначалась эмпирическая противомикробная терапия с учётом эпидемиологической обстановки в стационаре.

Симптоматическая и сопутствующая терапия

Характер и объём симптоматической и сопутствующей терапии определялся объективным клиническим статусом и показателями витальных функций у реципиента. В первый сутки после трансплантации сохранялась потребность в кардиотонической поддержки, редуцируемой по мере разрешения миокардиальной недостаточности. Проводилась коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений, анальгезивная, гастропротективная, и посиндромная терапия.

2.9. Мониторинг реципиентов донорских лёгких в отдалённые сроки после трансплантации

Помимо контроля рутинных общих клинических и лабораторных показателей пациента, получающего медикаментозную иммуносупрессию, проводился динамический мониторинг спровоцированных дыхательных объёмов (функция внешнего дыхания, далее ФВД) трансплантированных лёгких (Spirolab 1, MIR S.P.A. - Medical International Research, Италия). Оценка ФВД в динамике в первую очередь была направлена на своевременную диагностику хронической дисфункции трансплантированных лёгких (ХДТЛ). Помимо ХДТЛ, показатели ФВД могли быть скомпрометированы воспалительными явлениями (пневмония трансплантата, трахеобронхит) или развитием бронхиальных стенозов. Дифференциальная диагностика причин изменения показателей ФВД, в первую очередь объёма форсированного выдоха за 1 секунду, проводилась по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и видеобронхоскопии. Объективными считались показатели ФВД, полученные в период разрешения воспалительных явлений и/или бронхиальных стенозов.

2.10 Определение содержания лабораторных биомаркеров в плазме крови и оценка их клинической значимости

В качестве материала для исследования использованы образцы периферической крови пациентов, которые собирали в утреннее время, с 8 до 10 часов утра, в одноразовые пробирки с антикоагулянтом этилендиаминуксусной кислотой, от 1 до 4-х (в среднем 1,22) образцов от каждого пациента. Плазму крови отделяли от клеточного осадка центрифугированием в Centrifuge MF20 (Awel Industries, France) в течение 10 минут при 3000 оборотов в минуту 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.

Выделенные образцы с тотальной РНК конвертировали путем проведения реакции обратной транскрипции в кДНК: при $t^0=37^{\circ}\text{C}$ 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 $t^2=95^{\circ}\text{C}$ с последующим проведением 40 циклов по 15 секунд при $t^0=94^{\circ}\text{C}$, 30 секунд при $t^0=55^{\circ}\text{C}$ и 30 секунд при $t^0=70^{\circ}\text{C}$ 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.

Измерение концентрации галектина-3

Концентрация галектина-3 измерялась иммуноферментным методом анализа и стандартным набором реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия) в соответствии с инструкцией к набору. Предварительно вдвое разведенные буфером образцы плазмы крови пациентов, подготовленные калибраторы и контроли вносили в специальные микропланшеты с фиксированными на дне лунок моноклональными антителами к галектину-3. В течение 1 часа при встряхивании со скоростью 400 об/мин при комнатной температуре (18-25°C) инкубировали планшеты. Далее планшеты подвергались четырехкратному промыванию от несвязавшихся компонентов реакции (в каждую лунку вносили по 100 мкл конъюгата HRP), после чего планшеты снова инкубировали в течение 60 минут при прежних условиях. После заключительного этапа отмывания в планшеты вносили по 100 мкл ТМБ-субстрата для выявления ферментной метки с дальнейшей получасовой инкубацией в темноте. Останавливали реакцию добавлением стоп-реагента по 100 мкл в каждую лунку. Концентрация галектина-3 в исследуемых образцах прямо коррелировала с интенсивностью изменения окраски реагентной смеси. При помощи спектрофотометра измерялась оптическая плотность (при длине волны 450 нм).

Измерение концентрации растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L)

Концентрацию растворимой формы лиганда (sCD40L) определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора реагентов Human CD40L Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия) в соответствии с инструкцией к набору. Тест основан на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа: антитело+исследуемый образец+конъюгат. В соответствии с

инструкцией к набору подготавливались буферы для промывки и анализа путем разведения их дистиллированной водой. Лиофилизированные контроли восстанавливали дистиллированной водой, раствор конъюгата (стрептавидина-HRP) предварительно разводили в 100 раз буфером. В лунки планшета для разведения к 20 мкл образцов размороженной плазмы крови пациентов вносили по 80 мкл растворителя для образцов. Специальный микропланшет с фиксированными на дне лунок моноклональными антителами к sCD40L промывали 400 мкл буфера в течение 15 секунд; далее в лунки вносилось по 150 мкл контролей и образцов с иммунопероксидазным конъюгатом. Время инкубации комплекса и конъюгата составляло 2 часа в шейкере при постоянном перемешивании со скоростью 400 об/мин при комнатной температуре (18-25°C). Далее осуществлялось трехкратное отмывание планшеты от несвязавшихся компонентов реакции и внесение по 100 мкл готового раствора субстрата в каждую лунку. В течение 10 минут планшет снова инкубировали при прежних условиях. Остановка реакции производилась по истечении этого времени путем добавления 100 мкл стоп-реагента в каждую лунку. Заключительным этапом было немедленное измерение абсорбции (оптической плотности) при длине волны 450 нм с использованием спектрофотометра. Концентрация sCD40L в образцах прямо коррелировала с интенсивностью окраски реагентной смеси. Полученную концентрацию sCD40L необходимо было умножить на фактор разведения (x5).

2.11 Статистическая обработка информации

Сбор, систематизация и первичный анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft® Excel® 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, с нормальным распределением,

описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогностические модели, характеризующие зависимость количественных переменных от факторов, разрабатывались с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностических моделей вероятности определенных исходов выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Графики кривых выживаемости (методом Каплана–Мейера) строились с использованием программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ

Состав исследованной группы реципиентов донорских лёгких носил разнородный характер, в связи с чем был разделён на 4 отдельные подгруппы. В основе принципов деления лежит общность этиопатогенетических признаков и клинических проявлений заболеваний, применяемая в алгоритмах распределения донорских лёгких (Lung Allocation Score – LAS, США) и соответствующая категориям заболеваний, применяемым для дифференциального подхода определения показаний к трансплантации лёгких в рекомендациях Международного общества трансплантации сердца и лёгких (ISHLT) по отбору потенциальных реципиентов лёгких [31, 33, 33, 311]. В таблице 7 приведена характеристика отдельных демографических, антропометрических, анамнестических и клинических данных реципиентов донорских лёгких, разделённых на группы, согласно установленному порядку.

Таблица 7 - Характеристика исследованной группы реципиентов донорских лёгких

Показатели/категории		Обструктивные заболевания Группа А	Сосудистые заболевания Группа В	Муковисцидоз и иммунодефицит Группа С	Рестриктивные заболевания Группа D	p
Пол реципиента, абс. (%)	Женский пол	10 (18,9%)	6 (54,5%)	16 (45,7%)	13 (37,1%)	0,020
	Мужской пол	43 (81,1%)	5 (45,5%)	19 (54,3%)	22 (62,9%)	
Возраст реципиента на момент трансплантации (лет), Me [IQR]		46,00 [39,00; 56,00]	24,00 [24,00; 34,50]	28,00 [24,00; 30,50]	51,00 [42,00; 59,00]	< 0,001
Группа крови реципиента, абс. (%)	Первая группа	15 (28,3%)	1 (9,1%)	7 (20,0%)	6 (17,1%)	0,036
	Вторая группа	20 (37,7%)	2 (18,2%)	18 (51,4%)	18 (51,4%)	
	Третья группа	13 (24,5%)	7 (63,6%)	7 (20,0%)	4 (11,4%)	
	Четвёртая группа	5 (9,4%)	1 (9,1%)	3 (8,6%)	7 (20,0%)	
Рост реципиента (см), M (SD)		173,45 (7,60)	168,45 (10,11)	166,43 (11,74)	171,80 (9,15)	0,023
Вес реципиента (кг), M (SD)		66 (15)	59 (12)	49 (7)	72 (14)	< 0,001
Индекс массы тела (кг/м ²), M (SD)		22 (4)	21 (3)	18 (2)	24 (4)	< 0,001
Индекс массы тела меньше 18, абс. (%)	Индекс больше или равен 18	42 (79,2%)	8 (72,7%)	9 (25,7%)	33 (94,3%)	< 0,001
	Индекс меньше 18	11 (20,8%)	3 (27,3%)	26 (74,3%)	2 (5,7%)	
Варианты респираторной поддержки до трансплантации лёгких, абс. (%)	Не нуждается в респираторной поддержке	7 (13,2%)	8 (72,7%)	0 (0,0%)	3 (8,6%)	< 0,001
	Высокопоточная оксигенотерапия	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,7%)	

Продолжение таблицы 7 - Характеристика исследованной группы реципиентов донорских лёгких

Показатели/категории		Обструктивные заболевания Группа А	Сосудистые заболевания Группа В	Муковисцидоз и иммунодефицит Группа С	Рестриктивные заболевания Группа D	p
	Низкопоточная оксигенотерапия	46 (86,8%)	3 (27,3%)	35 (100,0%)	30 (85,7%)	
Кровохарканье в анамнезе, абс. (%)	Отсутствие кровохарканья	52 (98,1%)	9 (81,8%)	26 (74,3%)	35 (100,0%)	< 0,001
	Наличие кровохарканья	1 (1,9%)	1 (9,1%)	8 (22,9%)	0 (0,0%)	
	Лёгочное кровотечение	0 (0,0%)	1 (9,1%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
Давление в лёгочной артерии (мм.рт.ст.), Me [IQR]		35,00 [30,00; 45,00]	115,00 [101,00; 127,50]	32,00 [30,00; 40,50]	40,00 [32,00; 64,50]	< 0,001
Форсированная жизненная ёмкость лёгких, (%), Me [IQR]		38,00 [31,00; 46,50]	79,00 [73,50; 87,00]	29,50 [25,25; 39,00]	40,00 [26,00; 51,00]	< 0,001
Объём форсированного выдоха за первую секунду (%), Me [IQR]		18,65 [13,25; 23,90]	80,00 [68,00; 85,00]	22,00 [16,75; 24,50]	37,00 [24,40; 50,00]	< 0,001
Индекс Тиффно (%), Me [IQR]		41,00 [33,00; 51,94]	86,70 [78,45; 91,00]	63,50 [52,70; 70,65]	92,00 [70,50; 96,38]	< 0,001
Наличие хронического инфицирования дыхательных путей, абс. (%)	Отсутствие хронического инфицирования	47 (88,7%)	11 (100,0%)	1 (2,9%)	28 (80,0%)	< 0,001
	Наличие хроническое инфицирования	6 (11,3%)	0 (0,0%)	34 (97,1%)	7 (20,0%)	
Инфекционные заболевания, абс. (%)	Вирусный гепатит С	11 (100,0%)	1 (100,0%)	2 (100,0%)	1 (33,3%)	0,014
	Туберкулёз в анамнезе	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	

Продолжение таблицы 7- Характеристика исследованной группы реципиентов донорских лёгких

Показатели/категории		Обструктивные заболевания Группа А	Сосудистые заболевания Группа В	Муковисцидоз и иммунодефицит Группа С	Рестриктивные заболевания Группа D	р
Наличие гастростомы у пациента, абс. (%)	Отсутствие гастростомы	52 (98,1%)	11 (100,0%)	19 (54,3%)	35 (100,0%)	< 0,001
	Наличие гастростомы	1 (1,9%)	0 (0,0%)	16 (45,7%)	0 (0,0%)	
Наличие вмешательств на органах грудной клетки, абс. (%)	Отсутствие вмешательств	39 (73,6%)	9 (81,8%)	33 (94,3%)	19 (54,3%)	0,002
	Наличие вмешательств	14 (26,4%)	2 (18,2%)	2 (5,7%)	16 (45,7%)	

Результаты проведённого сравнительного анализа реципиентов лёгких демонстрируют характерный для каждой группы «клинический портрет».

Среди пациентов с обструктивными (группа А) и рестриктивными (группа D) заболеваниями лёгких преобладали пациенты старше 40 лет, характеризующиеся, преимущественно, удовлетворительными показателями нутритивного статуса и антропометрическими показателями, приближенным к средним популяционным. Напротив, среди пациентов с муковисцидозом (группа С) и сосудистыми заболеваниями лёгких (группа В) преобладали более молодые пациенты, возрастом до 30 лет.

Показатели функции внешнего дыхания, давления в лёгочной артерии в установленных группах различались в зависимости от этиопатогенеза заболевания лёгких.

Недостаточный нутритивный статус, в том числе на фоне персистирующего бронхо-лёгочного инфекционного процесса у пациентов с хроническим инфицированием дыхательных путей, обуславливает количество выполненных гастростомий у пациентов группы В.

Инвазивные методы диагностики и лечения основного заболевания определяли количество оперативных вмешательств и инвазивных манипуляций на органах грудной клетки у пациентов группы А и D.

Установленные на уровне клинических групп различия позволяли прогнозировать характер течения послеоперационного периода, оценивать риски и характер событий после трансплантации, проводить целенаправленную подготовку к трансплантации.

3.1 Характеристика интраоперационного периода трансплантации лёгких

Характер течения пери- и интраоперационного периода определялся рядом факторов, одним из которых являлся объём оперативного вмешательства. Выбор объёма трансплантации определялся рядом обстоятельств. В качестве

реципиентов единственного лёгкого в первую очередь рассматривались пациенты с высокими периоперационными рисками осложнённого течения или неблагоприятного исхода. Проведение однолёгочной трансплантации было допустимо при отсутствии хронического инфицирования трахеобронхиального дерева и тяжёлой лёгочной артериальной гипертензии (клинические группы А, D). Таким образом, нецелесообразной считалась однолёгочная трансплантация у пациентов с муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, первичной лёгочной артериальной гипертензией (клинические группы В и С).

В зависимости от предпринятого объёма оперативного вмешательства (однолёгочная трансплантация, двусторонняя последовательная трансплантация лёгких), закономерно различались основные параметры и характеристики интра – и раннего послеоперационного периода. Ниже приводятся результаты сравнительного анализа однолёгочной и двусторонней последовательной трансплантации лёгких (таблица 8).

Таблица 8 - Результаты сравнительного анализа однолёгочной и двулёгочной трансплантации лёгких

Показатели/Категории	Двулёгочная трансплантация (n-126)	Однолёгочная трансплантация (n-8)	p
Продолжительность оперативного вмешательства (минуты), M (SD)	682,00 (136,96)	336,88 (94,79)	< 0,001
Объём кровопотери при трансплантации (мл), Me [IQR]	1700,00 [1000,00; 2500,00]	1100,00 [575,00; 1625,00]	0,118
Объём инфузии при трансплантации (мл), Me [IQR]	4985,00 [3712,50; 6876,25]	3540,00 [2132,50; 4964,00]	0,072
Объём трансфузии крови при трансплантации (мл), Me [IQR]	621,50 [300,00; 1415,00]	300,00 [0,00; 1072,50]	0,295
Объём трансфузии плазмы при трансплантации (мл), Me [IQR]	2600,00 [1600,00; 3537,50]	1435,00 [652,50; 2142,50]	0,030
Продолжительность ишемии первого лёгкого (минуты), Me [IQR]	383,50 [340,25; 439,50]	490,00 [377,50; 580,00]	0,019

Продолжение таблицы 8 - Результаты сравнительного анализа однолётной и двулётной трансплантации лёгких

Показатели/Категории		Двулётная трансплантация (n-126)	Однолётная трансплантация (n-8)	p
Применение ЭКМО в периоперационном периоде, абс. (%)	ЭКМО не применялось	21 (16,7%)	6 (75,0%)	< 0,001
	ЭКМО применялось	105 (83,3%)	2 (25,0%)	
Продолжительность (общая) использования ЭКМО (сутки), Me [IQR]		3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,50; 3,50]	0,822
Сроки выполнения трахеостомии (сутки), Me [IQR]		5,00 [4,00; 5,00]	2,50 [2,25; 2,75]	0,026
Продлённая ИВЛ (сутки), Me [IQR]		10,00 [8,00; 17,25]	7,00 [7,00; 7,00]	0,213
Сроки экстубации после операции (сутки), Me [IQR]		24,00 [24,00; 48,00]	24,00 [8,00; 38,50]	0,61
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Me [IQR]		5,00 [3,25; 8,00]	2,50 [1,75; 4,25]	0,009
Манифестация показаний к проведению заместительной почечной терапии (сутки), Me [IQR]		5,00 [3,00; 10,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,029

**Me - медиана, IQR – интерквартильный размах*

Полученные результаты сравнительного анализа закономерно характеризуют однолётную трансплантацию как менее травматичное оперативное вмешательство, что отвечает потребностям пациентов с высокими периоперационными рисками. С другой стороны, показатели выживаемости реципиентов в зависимости от объёма перенесённого оперативного вмешательства не имели статистически достоверных различий, что, по всей видимости, обусловлено сравнительно малым количеством однолётных трансплантаций в исследованной группе.

3.1.1 Ключевые аспекты хирургической техники трансплантации лёгких

Выбор варианта хирургического доступа

В период с сентября 2014 года по август 2024 года двусторонняя последовательная трансплантация лёгких выполнялась через двустороннюю торакотомию на уровне 4 межреберья, дополненную поперечной стернотомией - хирургический доступ Clam-shell (n – 96/71,6%). С сентября 2024 стала применяться двусторонняя раздельная передне-боковая торакотомия (без пересечения грудины), что было выполнено у 30 пациентов (22,4%). При раздельном доступе реципиент позиционировался на операционном столе в латеральной позиции. После завершения имплантации первого лёгкого и закрытия торакотомной раны, с соблюдением всех мер предосторожности (контроль положения интубационной трубки и фиксация канюль ЭКМО), реципиента переворачивали на противоположный бок для трансплантации второго лёгкого. Раздельная боковая торакотомия при двусторонней трансплантации лёгких демонстрирует ряд преимуществ над доступом типа «Clam-shell»:

- Меньший травматизм - снижение интенсивности и продолжительности послеоперационного болевого синдрома;
- Сохранение каркасной функции грудной клетки без пересечённой грудины;
- Сохранение изолированного состояния плевральных полостей;

Был проведён сравнительный анализ результатов применения вариантов хирургического доступа при двусторонней последовательной трансплантации лёгких (таблица 9).

Таблица 9 - Сравнение результатов применения вариантов хирургического доступа для выполнения трансплантации лёгких

Показатели/категории		Clam-shell	Двусторонняя торакотомия	p
Редукции трансплантата, абс. (%)	Редукция трансплантата не выполнялась	57 (59,4%)	25 (83,3%)	0,016
	Выполнялась редукция трансплантата	39 (40,6%)	5 (16,7%)	
Применение ЭКМО в периоперационном периоде, абс. (%)	ЭКМО не применялось	21 (21,9%)	0 (0,0%)	0,004
	ЭКМО применялось	75 (78,1%)	30 (100,0%)	
Сроки начала применения ЭКМО, абс. (%)	Превентивное применение ЭКМО	60 (80,0%)	30 (100,0%)	0,005
	Интраоперационная постановка ЭКМО	15 (20,0%)	0 (0,0%)	
Разновидность ЭКМО, абс. (%)	Центральное ЭКМО	1 (1,4%)	0 (0,0%)	< 0,001
	Периферическое вено-артериальное ЭКМО	73 (98,6%)	22 (73,3%)	
	Периферическое вено-венозное ЭКМО	0 (0,0%)	8 (26,7%)	
Конверсия ВА-ЭКМО на ВВ-ЭКМО, абс. (%)	Конверсия не потребовалась	82 (85,4%)	13 (43,3%)	< 0,001
	Выполнена конверсия	14 (14,6%)	17 (56,7%)	
Сроки выполнения конверсии с ВА-ЭКМО на ВВ-ЭКМО (сутки), Ме [IQR]		1,50 [1,00; 3,75]	1,00 [0,10; 2,25]	0,037
Продлённая искусственная вентиляция Лёгких (сутки), Ме [IQR]		14,00 [10,00; 20,00]	8,00 [7,00; 8,50]	0,004
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Ме [IQR]		5,50 [4,00; 10,25]	4,00 [3,00; 5,00]	0,003
Объём форсированного вдоха за первую секунду (референсные показатели), (%), Ме [IQR]		55,00 [45,00; 66,75]	62,00 [54,00; 69,00]	0,036
Сроки достижения максимальных показателей объёма форсированного выдоха (месяц), Ме [IQR]		6,00 [2,25; 12,00]	3,00 [1,00; 6,00]	0,001

* ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, ВА-ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, ВВ-ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация, Ме - медиана, IQR – интерквартильный размах

По результатам проведённого анализа установлено, что раздельная боковая торакотомия при двусторонней трансплантации лёгких демонстрирует ряд преимуществ над доступом типа «Clam-shell».

Угол операционного действия, экспозиция области операции при боковой торакотомии снижает интенсивность воздействия и смещение структур средостения, компрессии сердца и магистральных сосудов, что регулярно наблюдалось при хирургическом доступе типа Clam-shell. Экспозиция области операции при раздельном доступе обеспечивала размещение трансплантата с меньшей частотой редукции их объёма.

Снижение рисков развития гемодинамических нарушения в отдельных случаях позволило провести трансплантацию лёгких с применением вено-венозного ЭКМО (ВВ-ЭКМО), сократить сроки и увеличить частоту конверсии с ВА-ЭКМО на ВВ-ЭКМО.

Меньший травматизм, сохранение каркасной функции грудной клетки без пересечённой грудины снижали интенсивность и продолжительности послеоперационного болевого синдрома, сокращали продолжительность ИВЛ и респираторной реабилитации реципиента.

Редукция лёгочного трансплантата

При подборе пары донор-реципиент учитывались антропометрические параметры (рост, вес, окружность грудной клетки), соответствие по полу, группе крови. В тех случаях, когда росто-весовые параметры имели значительные расхождения (более 10 см) или пара донор-реципиент различалась по полу - возникало клинически и хирургически значимое несоответствие объёмов плевральной полости донора и размера трансплантируемых лёгких. Кроме этого, значительные антропометрические расхождения и несоответствие по полу пары донор-реципиент сопровождаются практически значимой разницей в размерах (диаметрах) анастомозируемых структур корня лёгкого (несоответствие диаметров главных бронхов донора и реципиента, несоответствие диаметров

лёгочных артерий). Подобного рода обстоятельства также возникали в случае изменения объёмов плевральных полостей, ассоциированного с клинической группой заболевания. Для пациентов из клинической группы обструктивных заболеваний было характерно увеличение объёма плевральных полостей, увеличение межрёберных промежутков (бочкообразная грудная клетка). Для пациентов из клинической группы рестриктивных заболеваний – уменьшение объёма плевральных полостей за счёт элевации куполов диафрагмы, сокращение межрёберных промежутков).

В случае выполнения трансплантации лёгких пациенту с заболеванием, относящимся к обструктивной клинической группе, грудная клетка которого имеет бочкообразную форму, лёгкие донора идентичных антропометрических параметров могут уступать по размеру объёмам плевральных полостей реципиента, в связи с чем возможно образование остаточной плевральной полости.

При наличии у реципиента заболевания, относящегося к рестриктивной клинической группе, трансплантация лёгких от донора сопоставимых антропометрических параметров может в последующем сопровождаться образованием участков гиповентиляции и ателектазов за счёт компрессии паренхимы лёгких, что наиболее часто наблюдается в области ребёрно-диафрагмальных синусов и заднее-базальных отделов. Наличие компрессии, развитие ателектазов приводит к снижению дыхательных объёмов, шунтированию крови в сосудистом русле лёгких, развитию гипоксемии и гиперкапнии.

Данное обстоятельство требует выполнения редукции объёма трансплантированных лёгких, что может быть предпринято в виде атипичной, краевой резекции паренхимы сшивающе-режущим аппаратом, или путём анатомической резекции – выполнения лобэктомии, чаще нижней или средней (рисунок 8 А, Б, В, Г).

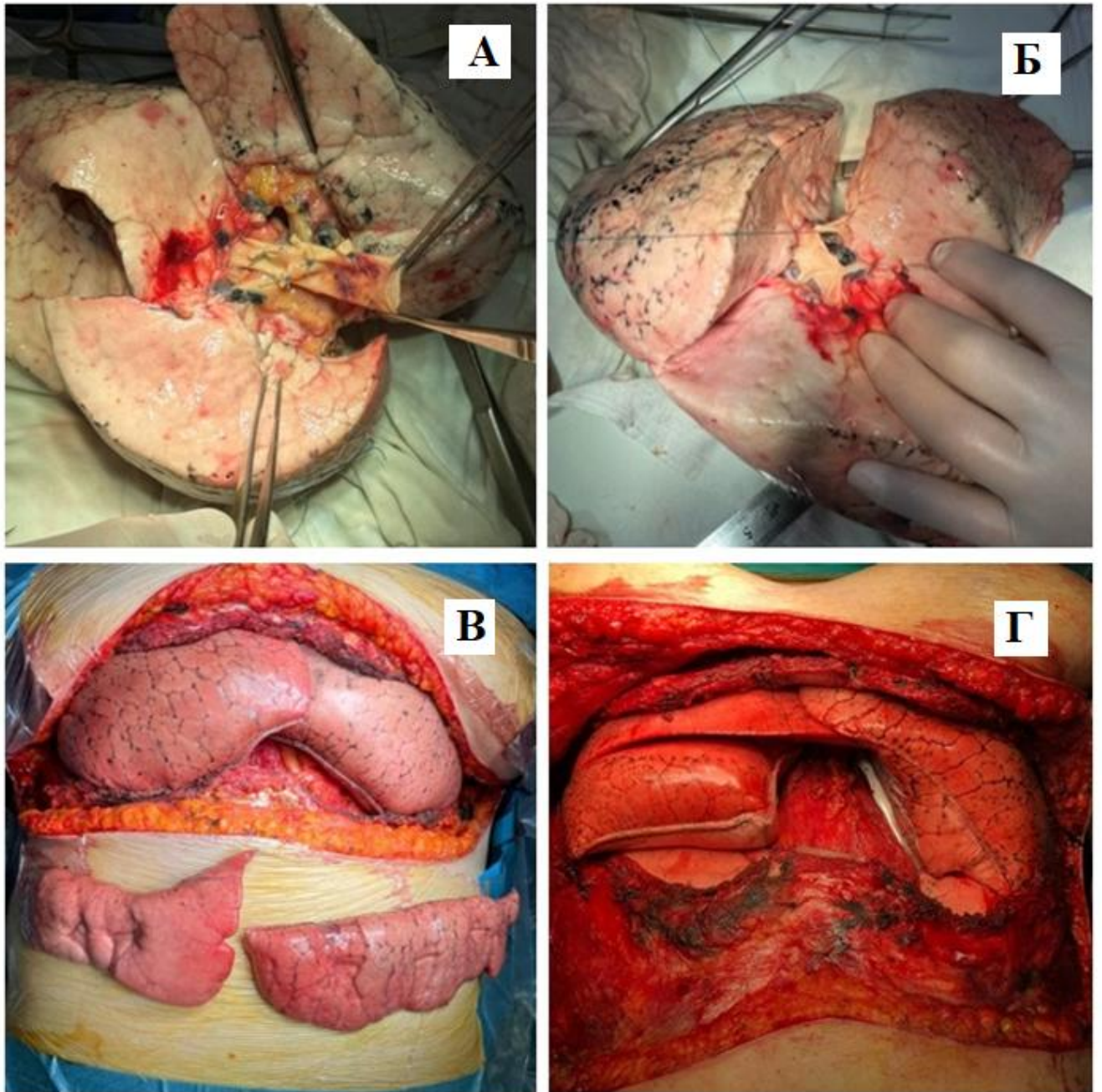


Рисунок 8 – Варианты хирургической редукции объёма трансплантированных лёгких: А – анатомическая редукция левого лёгочного трансплантата (верхняя лобэктомия); Б – анатомическая редукция правого лёгочного трансплантата (средняя лобэктомия); В, Г– атипичная редукция (краевая резекция) S4, S5 обоих лёгочных трансплантатов

В исследованной группе реципиентов редукция лёгочного трансплантата различного объёма была предпринята у 48 (35,8%) пациентов. Из них 5 пациентам была выполнена анатомическая редукция, в 43 наблюдениях была предпринята атипичная краевая резекция. В случае выполнения неанатомической редукции в

виде атипичной краевой резекции, наиболее часто выполнялась резекция язычковых сегментов с обеих сторон. Результаты сравнительного анализа в подгруппах, отобранных в зависимости от выполнения редукции лёгочного трансплантата, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты сравнительного анализа реципиентов, перенёсших редукцию лёгочного трансплантата

Показатели/Категории		Редукция трансплантата не выполнялась	Выполнялась редукция трансплантата	р
Пол реципиента, абс. (%)	Женский пол	17 (19,8%)	28 (58,3%)	< 0,001
	Мужской пол	69 (80,2%)	20 (41,7%)	
Общая расчётная ёмкость лёгких (мл), Me [IQR]		6823 [6024; 7102]	5298 [4803; 6903]	< 0,001
Рост реципиента (см), M (SD)		172,57 (9,42)	167,56 (9,66)	0,004
Вес реципиента (кг), Me [IQR]		62 [53; 76]	54 [47; 65]	0,003
Клиническая группа основного заболевания, абс. (%)	Обструктивные заболевания	45 (52,3%)	8 (16,7%)	< 0,001
	Сосудистые заболевания лёгких	6 (7,0%)	5 (10,4%)	
	Муковисцидоз и иммунодефицит	19 (22,1%)	16 (33,3%)	
	Рестриктивные заболевания лёгких	16 (18,6%)	19 (39,6%)	
Хирургический доступ, абс. (%)	Clam-shell	57 (66,3%)	39 (81,2%)	0,040
	Двусторонняя торакотомия	25 (29,1%)	5 (10,4%)	
	Изолированная торакотомия	4 (4,7%)	4 (8,3%)	

*Me - медиана, IQR – интерквартильный размах

Было установлено, что редукция лёгочного трансплантата чаще требовалась пациентам женского пола, пациентам с муковисцидозом и с лёгочным фиброзом. Выполнение редукции лёгочного трансплантата не оказывало статистически достоверного влияния на непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких ($p > 0,05$).

Бронхиальная реконструкция

Формирование бронхиального анастомоза (БА) – важнейший этап трансплантации лёгких. Техника формирования БА должна обеспечивать герметичность соединения, сохранение адекватного диаметра внутреннего просвета главного бронха в области анастомоза, минимизацию рисков развития его несостоятельности.

В период с сентября 2014 года по декабрь 2022 года бронхиальная реконструкция выполнялась комбинированным швом преимущественно по телескопической методике (n-84, 62,7%) при которой культя бронха меньшего размера инвагинировалась в культю бронха большего размера. Задние мембранозные стенки соединялись непрерывным обвивным швом, хрящевые полукольца передней стенки – одиночными узловыми швами.

С декабря 2022 года и по настоящее время в практику введена и на регулярной основе применяется новая, запатентованная (патент №2857050) методика бронхиальной реконструкции непрерывными обвивными швами (n-50, 37,3%).

Новая техника бронхиальной реконструкции

Вне зависимости от варианта бронхиальной реконструкции, формированию бронхиального анастомоза предшествует подготовка анастомозируемых культей бронхов (культя собственного бронха и культя бронха трансплантата), которая заключается в максимальном их укорочении вплоть до уровня последнего хрящевого полукольца над шпорой между бронхами второго порядка [312].

Первым этапом, с применением парашютной техники формируется непрерывный обвивной шов задней (мембранозной) стенки, для чего используется монофиламентная нить из полидиоксанона 4/0 с двумя атравматическими колющими иглами $\frac{1}{2}$ окружности 17 мм [312].

Игла вкалывается в мембранозную стенку бронха большего диаметра в 2-3 мм от края мембранозной стенки, в непосредственной близости от места её

перехода на ближайшее к краю хрящевое полукольцо. Далее, игла, являющаяся продолжением части нити, проведённой через внутренний просвет большего по диаметру бронха, аналогичным образом вкалывается в мембранозную стенку бронха меньшего диаметра в направлении снаружи внутрь (рисунок 9 А1, А2).

Наложённый в такой последовательности первый шов после завершения задней стенки бронхиального анастомоза и натяжении нити обеспечивает корректное позиционирование начальной части хрящевого кольца меньшего диаметра внутри от хрящевого полукольца диаметра большего. Непосредственно обвивной шов выполняется той же частью нити, исходящей из просвета бронха, с шагом до 3 мм (рисунок 9 Б1, Б2).

При завершении шва задней стенки игла выкалывается аналогично способу, описанному вначале. Концы нити берутся на зажим и натягиваются (рисунок 9 В1, В2).

Второй и третий швы имеют Z-образную форму и накладываются на границе хрящевой и мембранозной стенок обеих культей бронхов. Первый шов проводится через мембранозную стенку снаружи внутрь на том же уровне, что и первый шов мембранозной стенки, но на некотором удалении от него (порядка 2 мм) игла выкалывается в симметричной точке второй анастомозируемой культи. Этой же иглой в направлении снаружи внутрь, непосредственно через стенку первого хрящевого полукольца, отступая от его края 2-3 мм, выполняется вторая часть Z-образного шва, симметричная первому (рисунок 9 Г1, Г2).

Концы лигатуры протягиваются так, чтобы один из них был больше второго примерно в 2 раза. Шов завязывается, благодаря чему достигается эффективная герметизация данной области. Короткий конец нити Z-образного шва завязывается с концом нити шва непрерывного. Аналогичным образом, предварительно убедившись в адекватном сопоставлении мембранозных стенок в непрерывном обвивном шве, его противоположный конец завязывается с коротким концом нити второго Z-образного шва с противоположной стороны.

Следующим этапом приступают к формированию шва хрящевой стенки. Большим по длине концом лигатуры, которой ранее был сформирован Z-образный шов, от периферии к центру, непосредственно прокалывая колющей иглой хрящевые полукольца, с шагом около 2-3 мм, выполняется непрерывный обвивной шов передней (хрящевой стенки) (рисунок 9 Д1, Д2).

Шов завершается условно посередине хрящевого полукольца, при этом обе лигатуры должны находиться с противоположных от линии анастомоза сторон. Выполнение данного условия обеспечивается в самом начале формирования шва передней стенки: первые стежки швов должны начинаться на противоположных от линии анастомоза бронха, и формироваться во встречном направлении. Концы нитей подтягиваются и завязываются 5-6 узлами. Анастомоз завершён (рисунок 9 Е1, Е2, Е3).

Далее, возможно проведение дополнительной герметизации линии шва хирургическим клеем или укрытие первой линии швов заранее сформированным лоскутом перикарда донора либо собственными, близлежащими тканями: клетчаткой собственного корня лёгкого и корня трансплантата, лоскуты собственного перикарда и т.д.

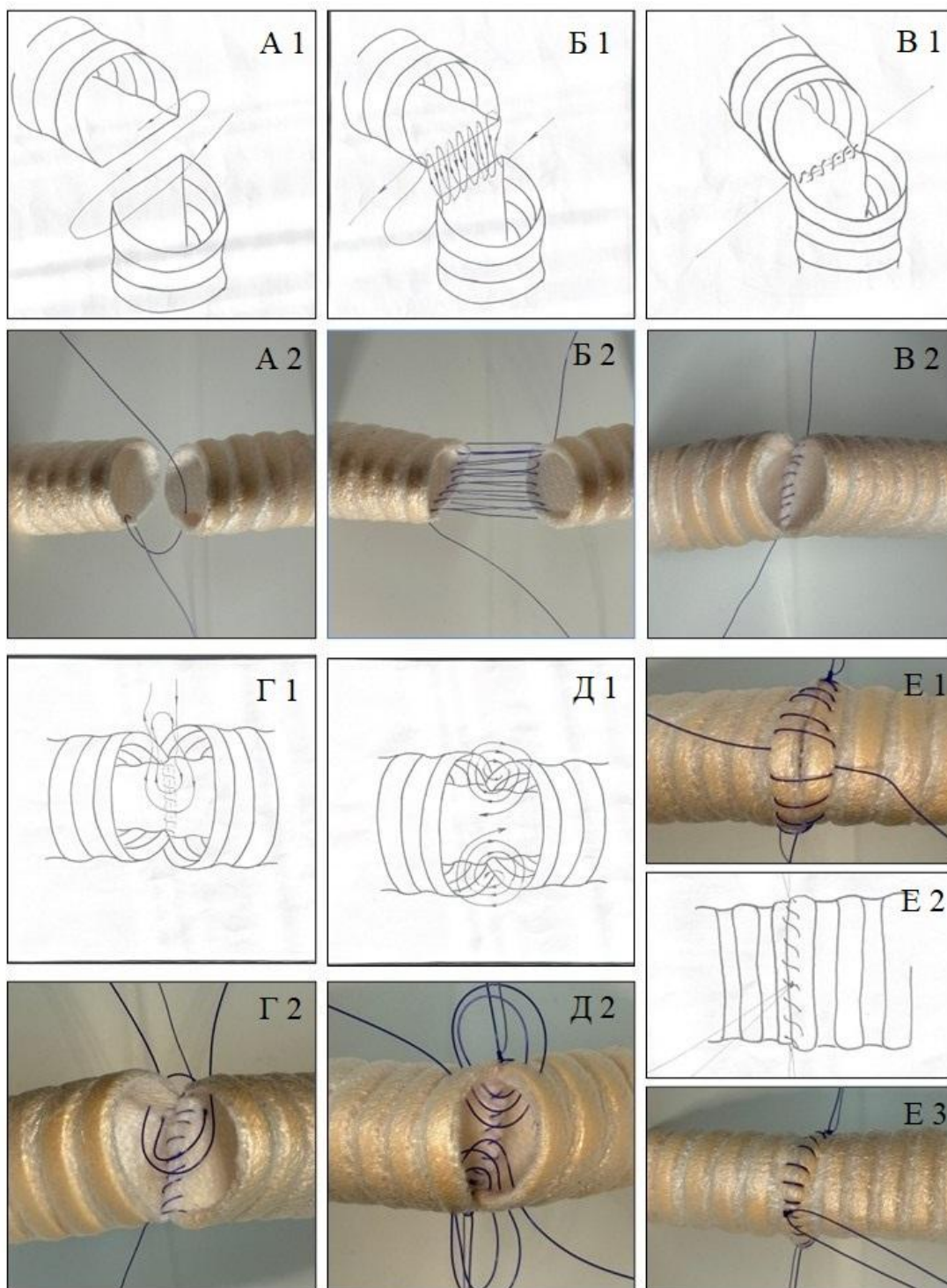


Рисунок 9 - Этапы формирования бронхиального анастомоза: А1,2 – первый шов бронхиального анастомоза; Б1,2 – парашютный шов задней (мембранозной) стенки анастомозируемых бронхов; В1,2 – окончательный вид шва задней (мембранозной) стенки бронхиального анастомоза; Г1,2 – первый шов передней (хрящевой) стенки бронхиального анастомоза; Д1,2 – встречный шов передней (хрящевой) стенки бронхиального анастомоза; Е1,2,3 – Завершение бронхиального анастомоза и его окончательный внешний вид

На практике, при выполнении бронхиальной реконструкции с использованием новой техники, основные этапы заключались в формировании непрерывного обвивного шва задней (мембранозной) стенки анастомозируемых бронхов, для чего использовался монофиламентный, рассасывающийся шовный материал (полидиоксанон), толщиной 4/0 на колющей игле (рисунок 10).

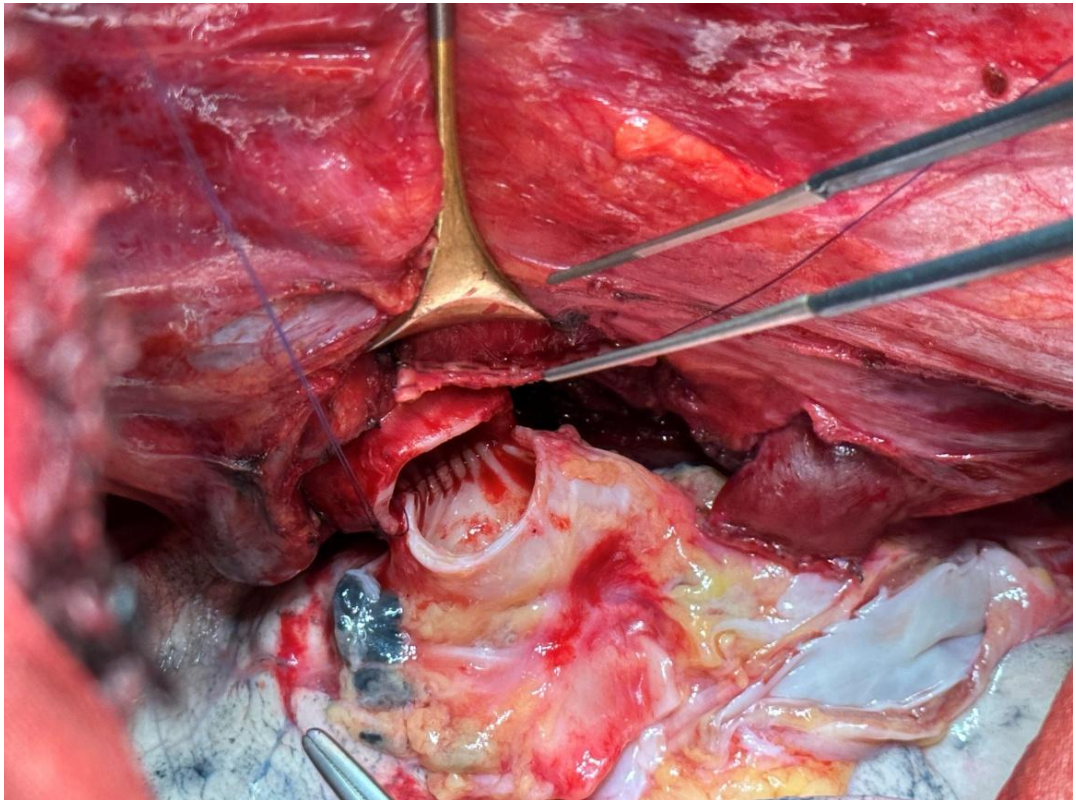


Рисунок 10 - Задняя стенка бронхиального анастомоза, сформированная непрерывным обвивным швом

Передние (хрящевые) стенки анастомозируемых бронхов соединялись конец в конец, непрерывными обвивными швами во встречном направлении. На этом этапе использовалась аналогичный шовный материал 3/0 на колющей игле (рисунок 11).

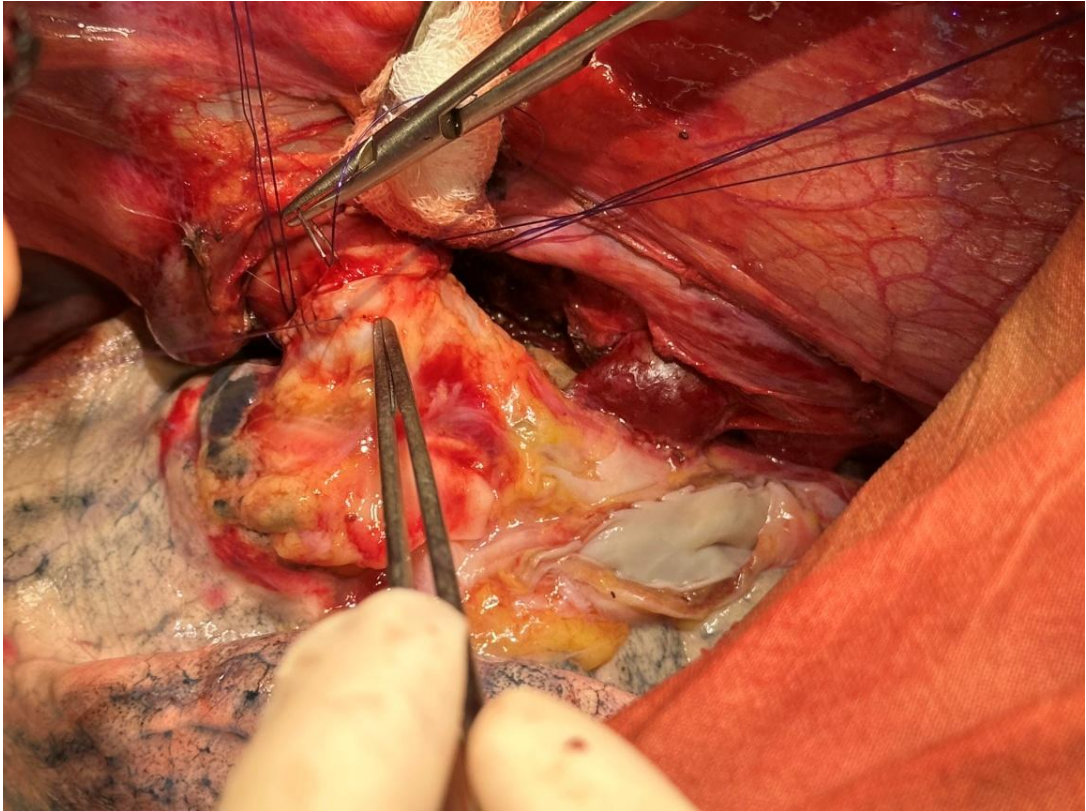


Рисунок 11 - Формирование непрерывных швов передней стенки бронхиального анастомоза

После завершения бронхиальной реконструкции проводился тест на герметичность бронхиального анастомоза, для чего в дыхательных путях трансплантированного лёгкого, погруженного под уровень жидкости, при помощи мешка Амбу создавали краткосрочное инспираторное давление (рисунок 12).

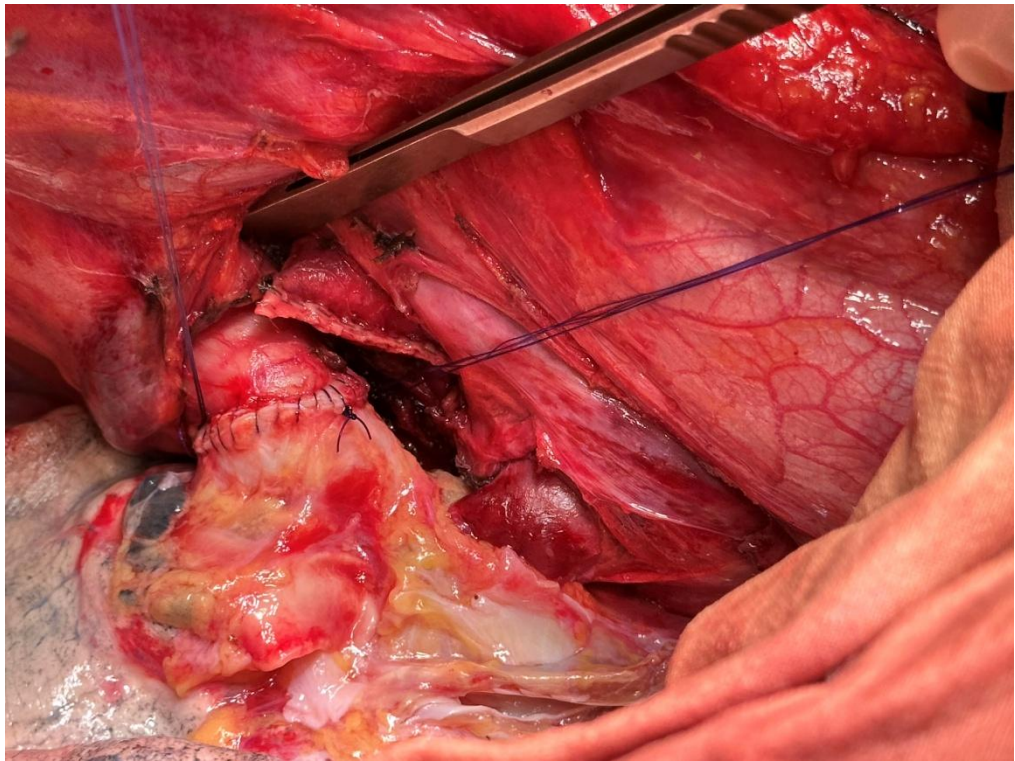


Рисунок 12 - Вид завершённого бронхиального анастомоза

Разработанная и внедрённая в клиническую практику новая методика формирования бронхиального анастомоза зарекомендовала себя как легко воспроизводимая, обеспечивающая эффективную аппроксимацию анастомозируемых бронхов и герметичность их соединения.

Предсердно-венозная реконструкция

Предсердно-венозный анастомоз обеспечивает отток обогащённой кислородом артериальной крови в левое предсердие реципиента. Методика изъятия донорских лёгких включает получение части задней стенки левого предсердия донора с формированием «площадки» из миокарда, объединяющей устья верхней и нижней лёгочных вен – предсердно-венозная площадка. Анастомоз формируется между предсердно-венозной площадкой донорских лёгких, предварительно отжатым зажимом Сатинского и вскрытым между лёгочными венами левым предсердием реципиента с соответствующей стороны. Правильно проведённое изъятие донорских лёгких характеризуется получением в

составе двулёгочного трансплантата предсердно-венозных площадок, обеспечивающих условия быстрой, удобной и безопасной предсердно - венозной реконструкции (рисунок 13).

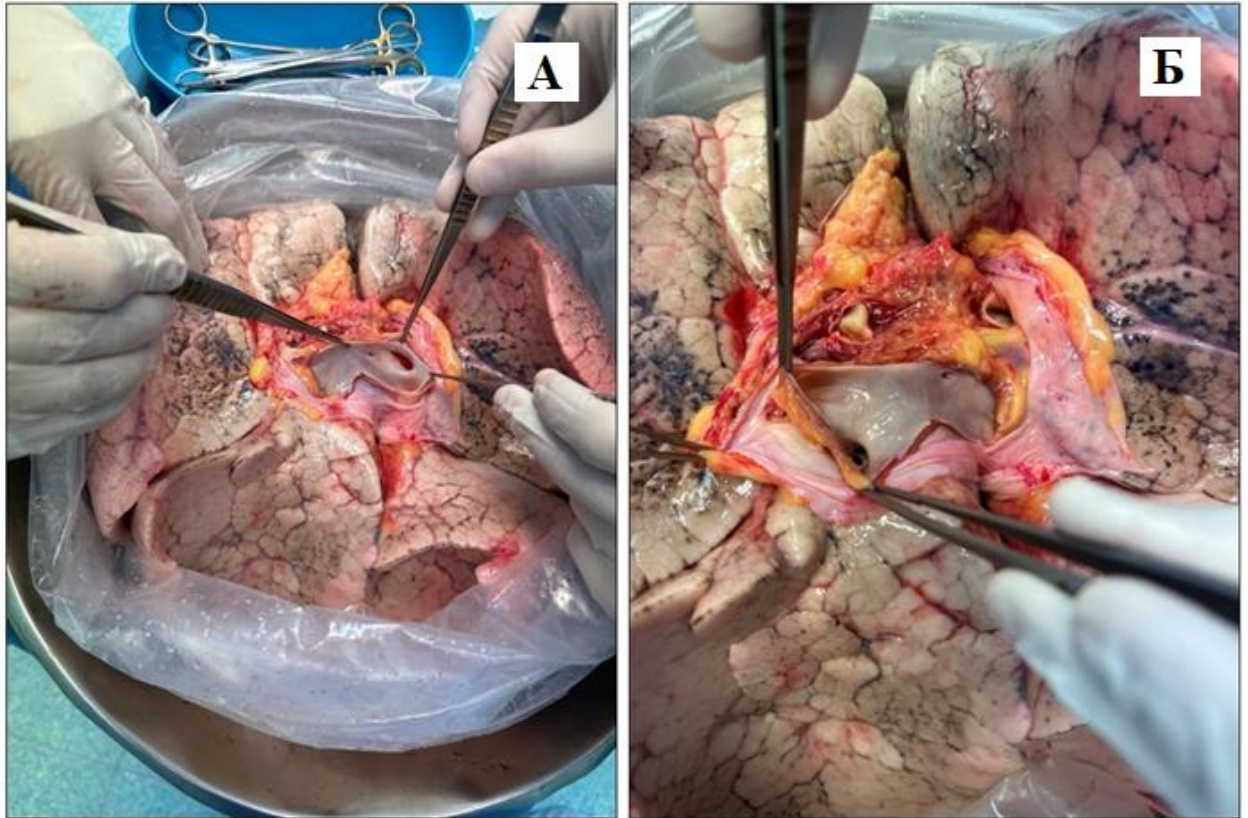


Рисунок 13 - Демонстрация двулёгочного трансплантата, полученного вместе с задней стенкой левого предсердия: А - демонстрация устьев вен левого лёгкого; Б - демонстрация устьев вен правого лёгкого

С другой стороны, стремление получить в своё распоряжение даже сравнительно небольшую по площади предсердно-венозную площадку может приводить к конфликту интересов с кардиохирургической бригадой и затруднять этап предсердной реконструкции при трансплантации сердца. Таким образом, создаются условия и предпосылки для получения предсердно-венозной площадки, недостаточной для выполнения реконструкции, или к её полному отсутствию, что затрудняет выполнение данного этапа, а в отдельных случаях делает его

невозможным без применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов.

Для восполнения недостатка или полного отсутствия венозной площадки использовался перикард донора лёгких. В случае недостаточного размера одной из стенок площадки её восполнение осуществляется путём подшивания необходимого размера лоскута перикарда донора (рисунок 14).

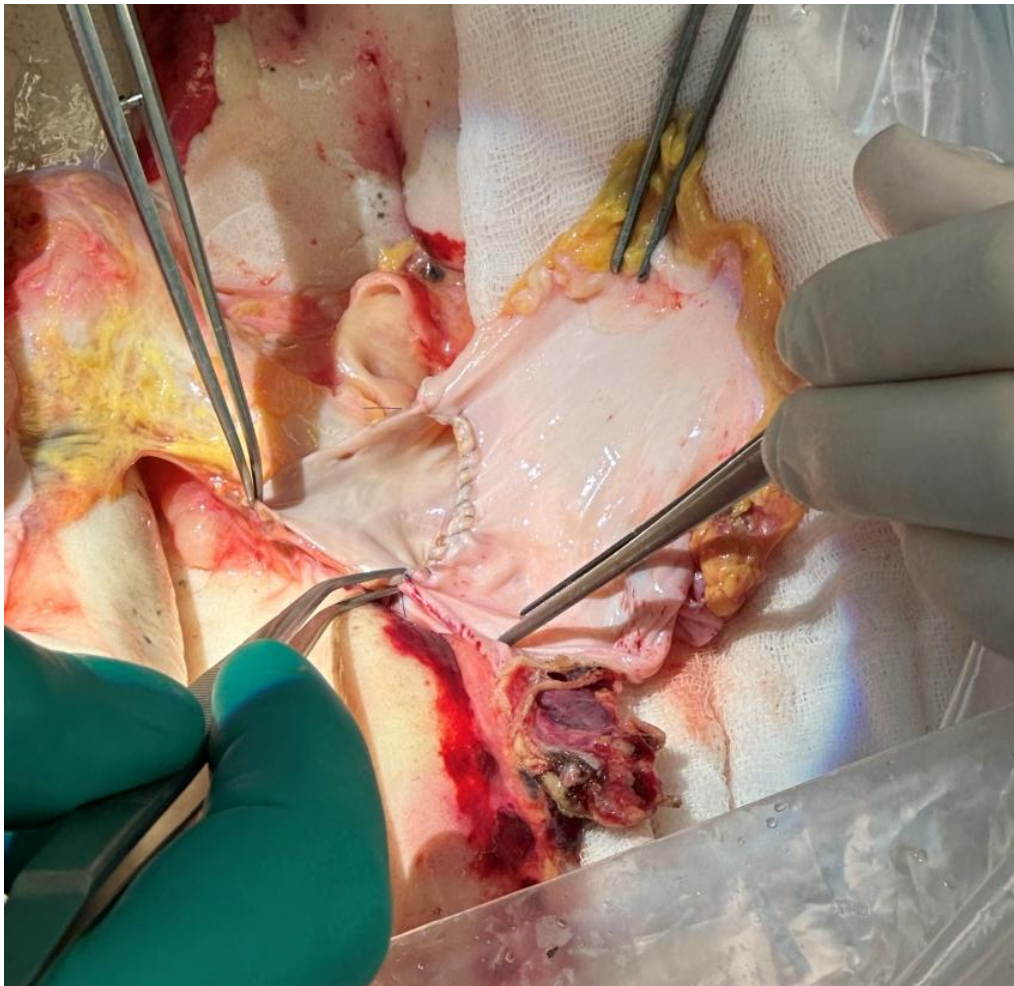


Рисунок 14 - Лоскут перикарда донора восполняет недостаточную площадь передней стенки венозной площадки трансплантата

Фиксированный к венозной площадке лоскут перикарда донора моделируется под сложившиеся условия для формирования предсердно-венозного анастомоза (рисунок 15).

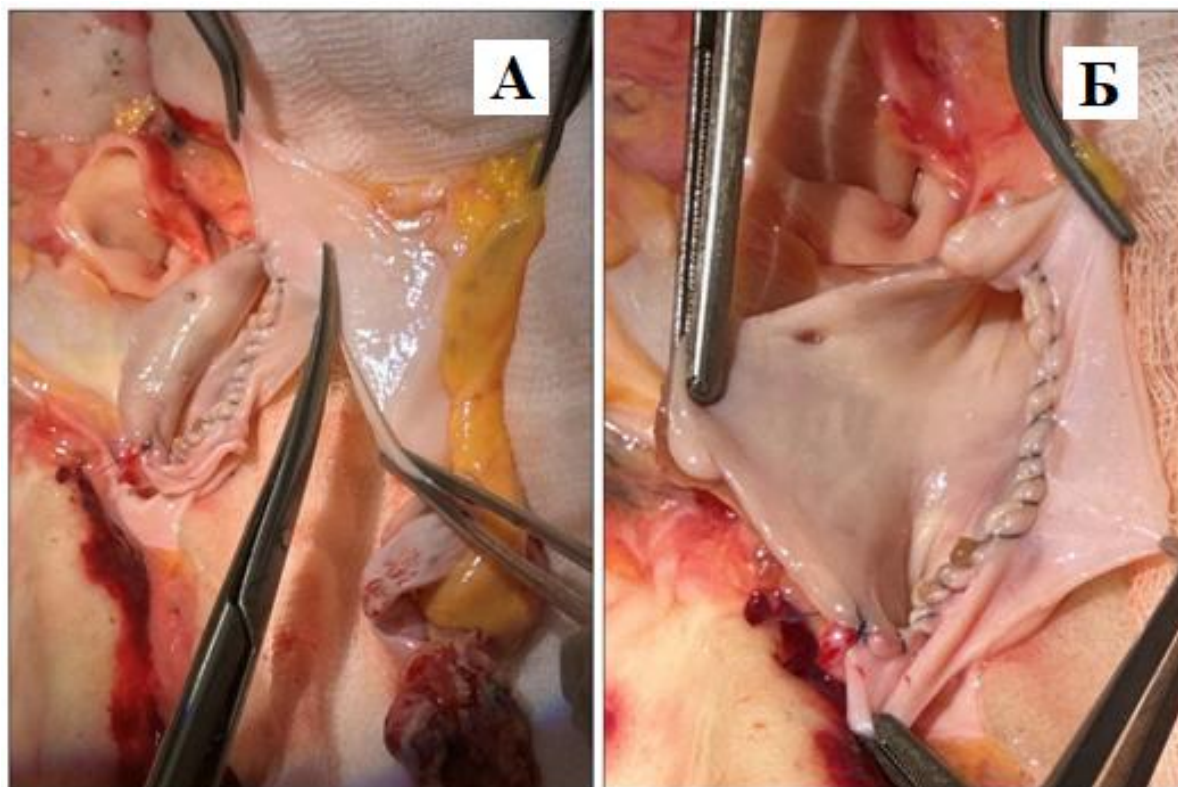


Рисунок 15 - Моделирование лоскута перикарда донора (А); конечный вид после выполненной реконструкции венозной площадки (Б)

Пластика предсердно - венозной площадки может быть выполнена и без полного отсечения перикарда донора. Частично мобилизованный лоскут перикарда сначала фиксируется к задней стенке площадки, затем (в зависимости от необходимости) пришивается по всей длине её окружности (рисунок 16).

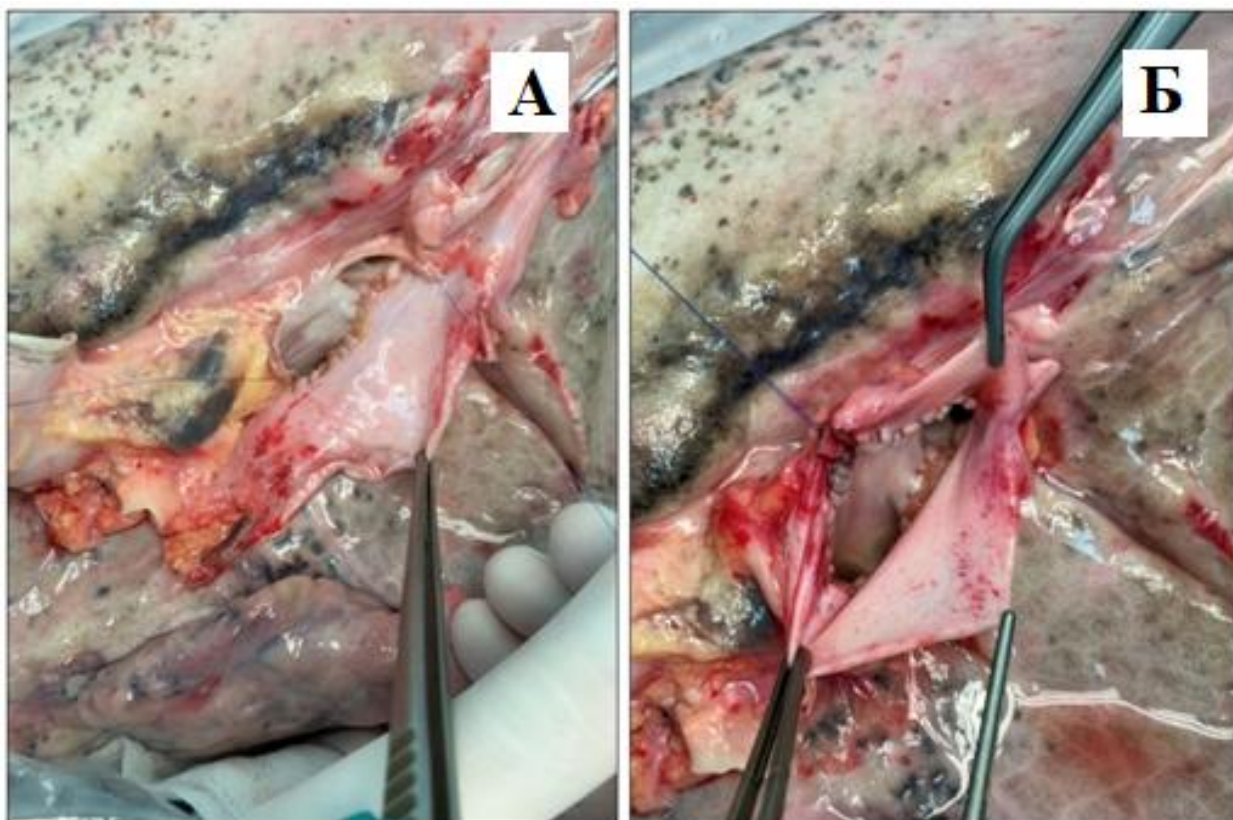


Рисунок 16 – А - пластика передней стенки венозной площадки собственным перикардом донора с одноимённой стороны; Б - собственный перикард донора с одноимённой стороны фиксирован к краю венозной площадки по всей длине окружности

При полном отсутствии венозной площадки, в случае пересечения лёгочных вен донора на уровне их устья (рисунок 17), для её протезирования также используется свободный перикардальный лоскут донора (рисунок 18 А).



Рисунок 17 - Внешний вид устья венозного коллектора правого лёгочного трансплантата: вены отсечены до впадения в левое предсердие, в плоскости сечения отсутствует миокард левого предсердия

Вариантом технической ошибки при изъятии донорских лёгких является раздельное отсечение лёгочных вен трансплантата. В зависимости от длины культей сосуда, различаются и технические варианты реконструкции. В случае достаточной длины культей вен, их наиболее близко расположенные части окружности сшиваются и выводятся общим устьем в центре свободного лоскута перикарда донора, используемого для протезирования венозной площадки трансплантата (рисунок 18 Б).

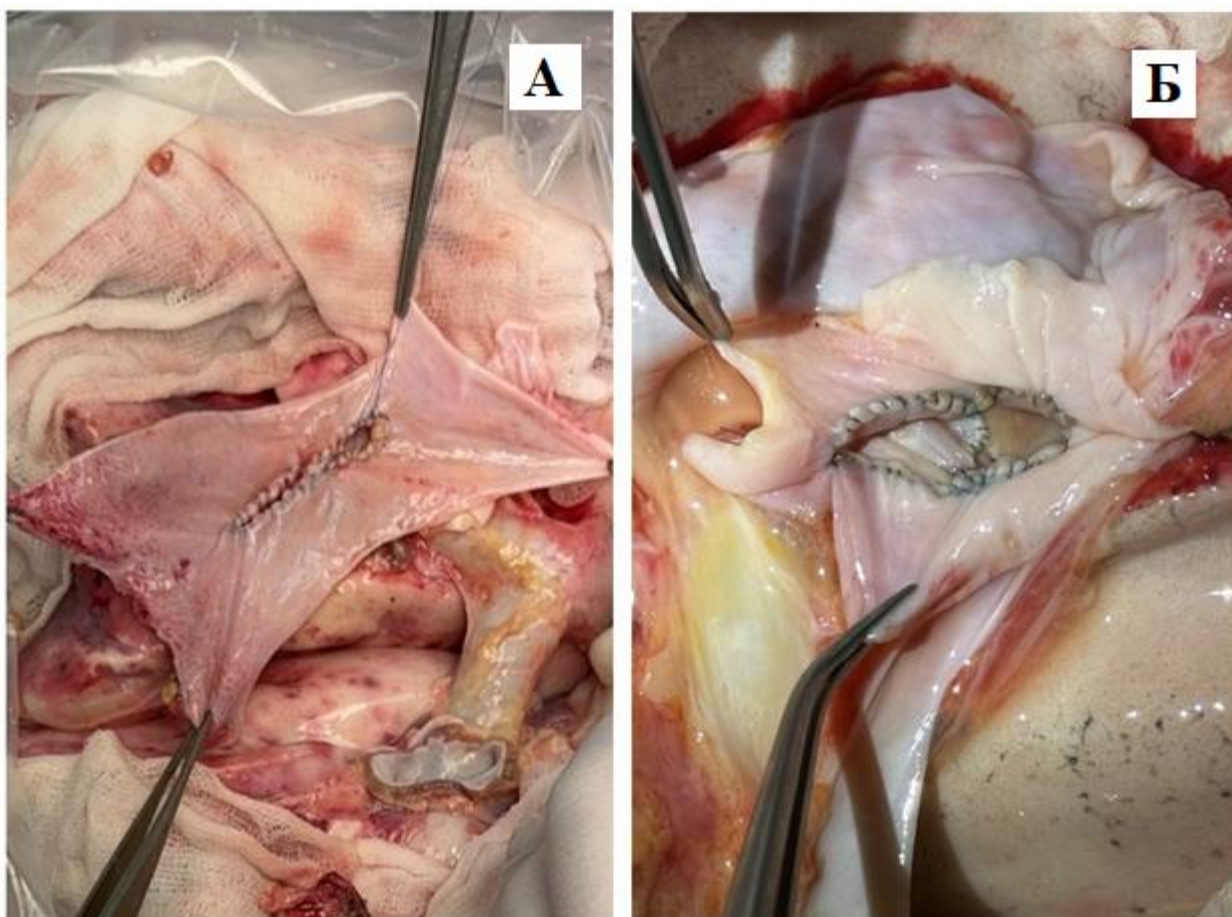


Рисунок 18 - Варианты тотального протезирования предсердно- венозной площадки лёгочного трансплантата: А – Лёгочные вены, объединённые узким участком миокарда, выведены единым общим устьем на лоскут перикарда; Б – 2 отдельно расположенные лёгочные вены предварительно объединены в соустье

Необходимо избегать избыточного натяжения культей вен при их объединении в одно общее устье, т.к. это угрожает сужением их просвета и затруднением оттока крови.

Случаи низкого раздельного пересечения лёгочных вен с формированием значительного их диастаза, являются редкими, и представляют собой сложную хирургическую задачу по обеспечению возможности имплантации лёгкого и его последующего адекватного функционирования.

Среди пациентов в исследованной группе имеет место наблюдение тотального протезирования предсердной площадки лёгочного трансплантата с применением ксеноперикарда.

Клиническое наблюдение 1

09.2025 в отдел координации органного донорства НМИЦ ТИО им.ак.В.И. Шумакова поступила информация о наличие донора мужского пола 47 лет, рост 180 см, вес 120 кг. По результатам проведённой клинικο-лабораторно-инструментальной оценки установлено отсутствие противопоказаний к донорству лёгких. Двулёгочный трансплантат, полученный в результате мультиорганного изъятия, был транспортирован в операционную НМИЦ ТИО, где к этому времени подобранному одnogруппному реципиенту одного пола и приближенных антропометрических параметров, в условиях многокомпонентной анестезии уже была установлена система ВА ЭКМО. При визуальном осмотре двулёгочного трансплантата: правая предсердно-венозная площадка полностью отсутствует, верхняя и нижняя лёгочные вена пересечены на уровне сегментарных, культя нижней лёгочной вены справа находится глубоко в воротах нижней доли, устья вен находятся на значительном удалении друг от друга. Часть перикарда донора, изъятая совместно с двулёгочным трансплантатом, представлена длинными узкими фрагментами, недостаточными для использования с целью протезирования утраченной предсердно-венозной площадки (рисунок 19 А).

В связи с вышеперечисленным для протезирования предсердно-венозной площадки принято решение использовать в качестве пластического материала лоскут ксеноперикарда 10*10 см (рисунок 19 Б).

Лоскут перикарда спозиционирован в области корня лёгкого. Реконструкция начата с нижней лёгочной вены. Установлено оптимальное расположение, форма и размер фиссуры в лоскуте ксеноперикарда, сопоставимой с аналогичными критериями нижней лёгочной вены. Непрерывным обвивным швом нерассасывающейся полипропиленовой нитью 5/0 на колющей игле края нижней лёгочной вены фиксированы к краю сформированной в ксеноперикарде фиссуры (рисунок 19 В). Аналогичным образом выбрано место для фиссуры верхней лёгочной вены и осуществлена фиксация культи верхней лёгочной вены к

её краям (рисунок 19 Г, Д). Площадь (размер), сформированной из ксеноперикарда предсердно-венозной площадки была уменьшена до размера и формы, оптимальной для формирования предсердной-венозного анастомоза (рисунок 19 Е). Этап формирования предсердно-венозного анастомоза и пуск кровотока носили стандартный характер. При интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии, и при трансторакальной эхокардиографии признаков нарушения центральной гемодинамики установлено не было. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Реципиент выписан из отделения на 37 послеоперационные сутки, находится под амбулаторным наблюдением, функция трансплантированных лёгких удовлетворительная.

Рассмотренное клиническое наблюдение демонстрирует редкий, но, тем не менее, возможный случай, требующий применения нетипичных для трансплантации лёгких сосудистых реконструктивно – пластических приёмов.

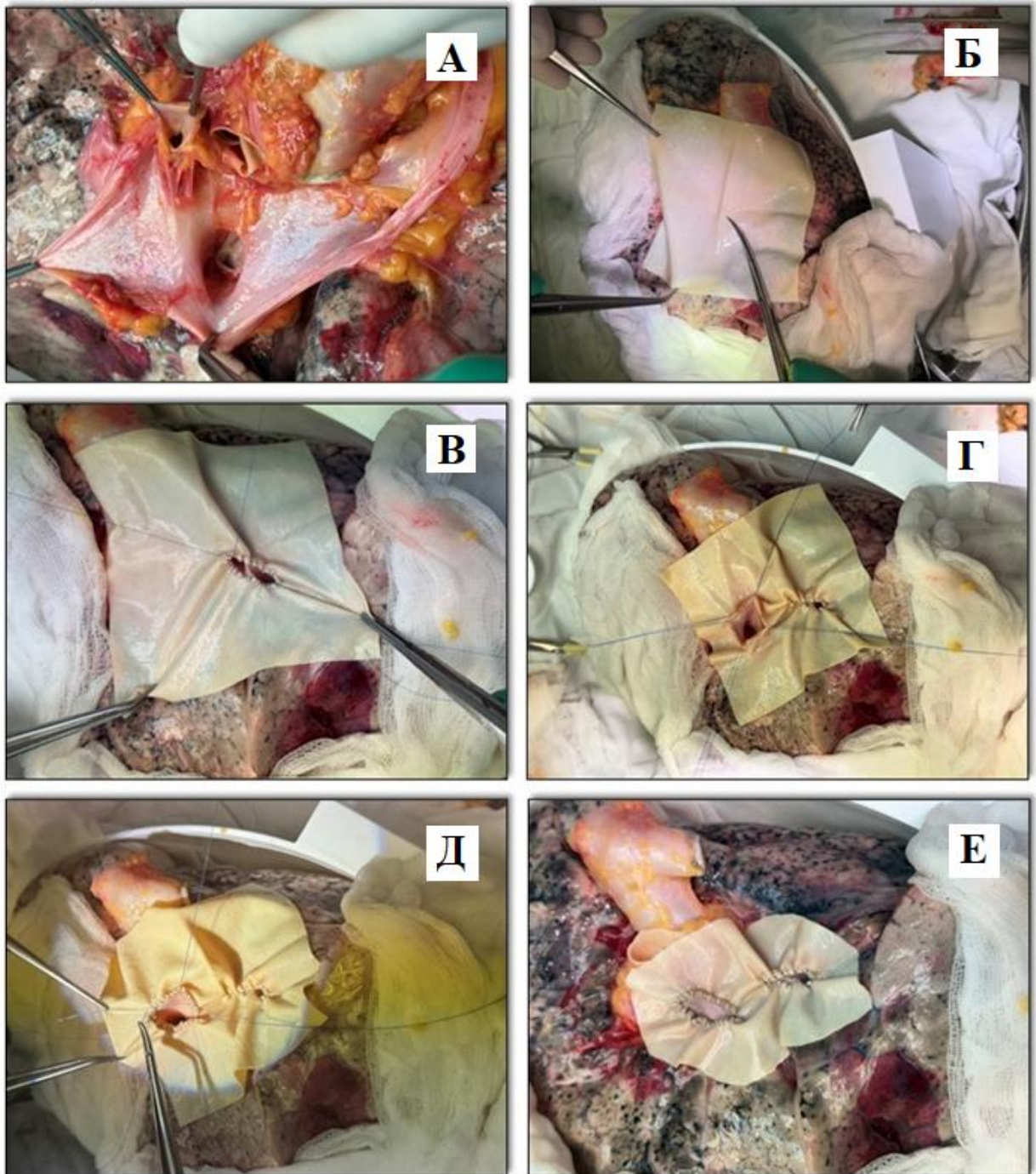


Рисунок 19 - Этапы протезирования предсердно-венозной площадки правого лёгочного трансплантата лоскутом ксеноперикарда: А - исходное состояние лёгочных вен правого лёгкого; Б - позиционирование листа ксеноперикарда в оптимальное положение относительно ворот лёгкого и области реконструкции; В - завершённый этап фиксации устья нижней лёгочной вены к фиссуре в ксеноперикарде; Г, Д - этапы формирования соустья верхней лёгочной вены и лоскута ксеноперикарда; Е - окончательный вид предсердно-венозной площадки после протезирования лоскутом ксеноперикарда

Артериальная реконструкция

Артериальный анастомоз обеспечивает перфузию лёгочного трансплантата венозной кровью из правого желудочка. В отличие от формирования предсердно-венозных площадок, при пересечении лёгочной артерии в ходе мультиорганного изъятия лёгких и сердца конфликт интересов в отношении длины лёгочной артерии отсутствует, что допускает возможность пересечения её ствола на уровне бифуркации на правую и левую артерию.

В рамках принятой хирургической техники трансплантации лёгких, формирование артериального анастомоза является завершающим этапом имплантации донорского лёгкого. Культия собственной лёгочной артерии, достаточной для реконструкции длины, берётся в зажим Сатинского, после чего её просвет вскрывается и промывается тёплым физиологическим раствором со следами гепарина. В стандартном варианте, при сопоставимых по размеру диаметрах сосудов, выполнение артериальной реконструкции не вызывает сложностей. Необходимо избегать натяжения, перекрута по оси, перегиба и сужения просвета. В отдельных случаях приходилось сталкиваться с истончением стенки артерии, разрывами интимы сосуда, особенно в области наложения зажима Сатинского, прорезыванием стенки артерии в области наложения шва при любой неосторожной тракции за хирургическую нить. Чаще всего подобного рода ситуации наблюдались у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией различной этиологии. Кроме этого, при наличии длительно существующей лёгочной артериальной гипертензии (как основного заболевания, так и вторичной, на фоне хронического заболевания лёгких) регулярно наблюдалось кратное преобладание диаметра собственной лёгочной артерии над артерией трансплантата (аневризма лёгочной артерии), в связи с чем анастомоз накладывался между лёгочной артерией трансплантата и базальным стволом справа или нижнедолевой артерией слева. Описанный вариант артериальной реконструкции продемонстрирован на рисунке 20 и 21.

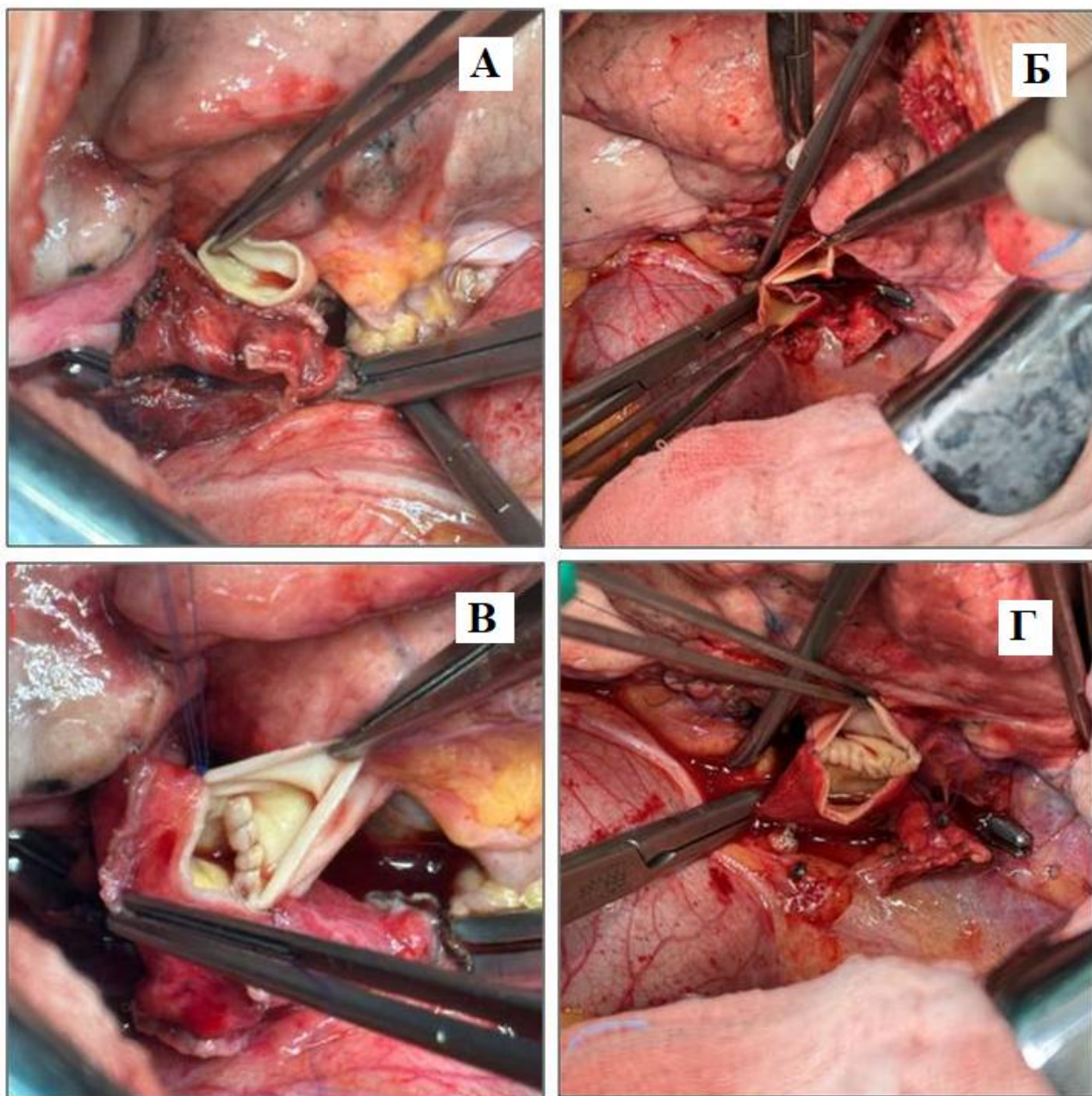


Рисунок 20 – Этапы артериальной реконструкции у пациентки с аневризматическим расширением лёгочных артерий на фоне идиопатической лёгочной артериальной гипертензии: А - соотношение размера собственной левой лёгочной артерии и артерии трансплантата; Б – соотношение размеров собственной правой лёгочной артерии и собственного базального артериального ствола и артерии трансплантата; В – задняя стенка артериального анастомоза слева (артерия трансплантата – собственная нижнедолевая артерия); Г – задняя стенка артериального анастомоза справа (артерия трансплантата – собственный базальный ствол)

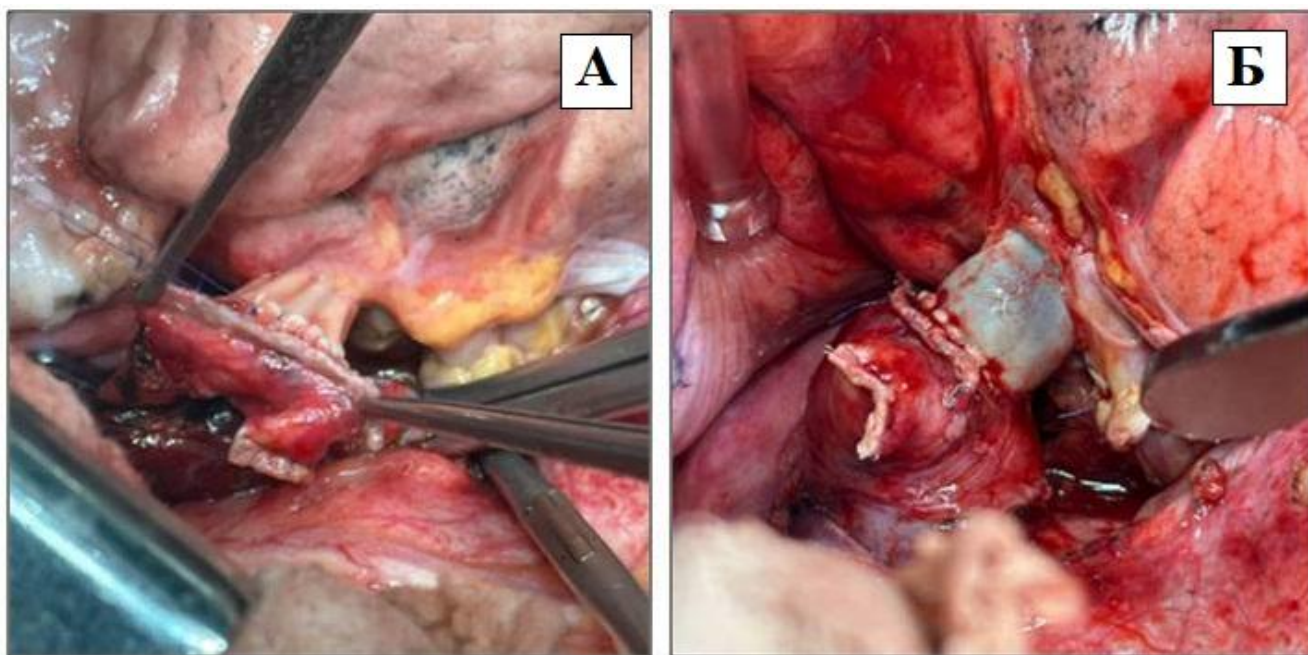


Рисунок 21 – Этапы артериальной реконструкции у пациентки с аневризматическим расширением лёгочных артерий на фоне идиопатической лёгочной артериальной гипертензии: А – внешний вид завершённого артериального анастомоза справа; Б – левый артериальный анастомоз после реперфузии трансплантата

Ключевыми условиями правильного и безопасного формирования артериального анастомоза при трансплантации лёгких является отсутствие натяжения, адекватный просвет в области анастомоза, отсутствие перекрута анастомозируемых сосудов, отсутствие перегиба в собственной или донорской части. Все эти принципы реализуемы при наличии лёгочных артерий (собственной и донорской) достаточной длины. В противном случае возникает необходимость проведения сосудистой реконструкции. В приведённом ниже клиническом наблюдении демонстрируется способ сосудистой реконструкции (протезирования) правой лёгочной артерии.

Клиническое наблюдение 2

05.2024 при осмотре двулёгочного трансплантата, перед его разделением и подготовкой к имплантации, установлено отсутствие ствола правой лёгочной артерии. В ходе изъятия донорских лёгких правая лёгочная артерия была отсечена на уровне бифуркации на передний и базальный ствол (рисунок 22 А).

Сложившиеся условия исключали возможность выполнения стандартной артериальной реконструкции, в связи с чем было принято решение о протезировании правой лёгочной артерии лоскутом перикарда донора. Сформирован лоскут перикарда необходимого размера. Для формирования одинакового на всём протяжении сосудистого протеза диаметра, в качестве основы (матрицы) был взят шприц объёмом 10 мл, диаметр цилиндра которого ориентировочно соответствовал диаметру левой лёгочной артерии реципиента (рисунок 22 Б).

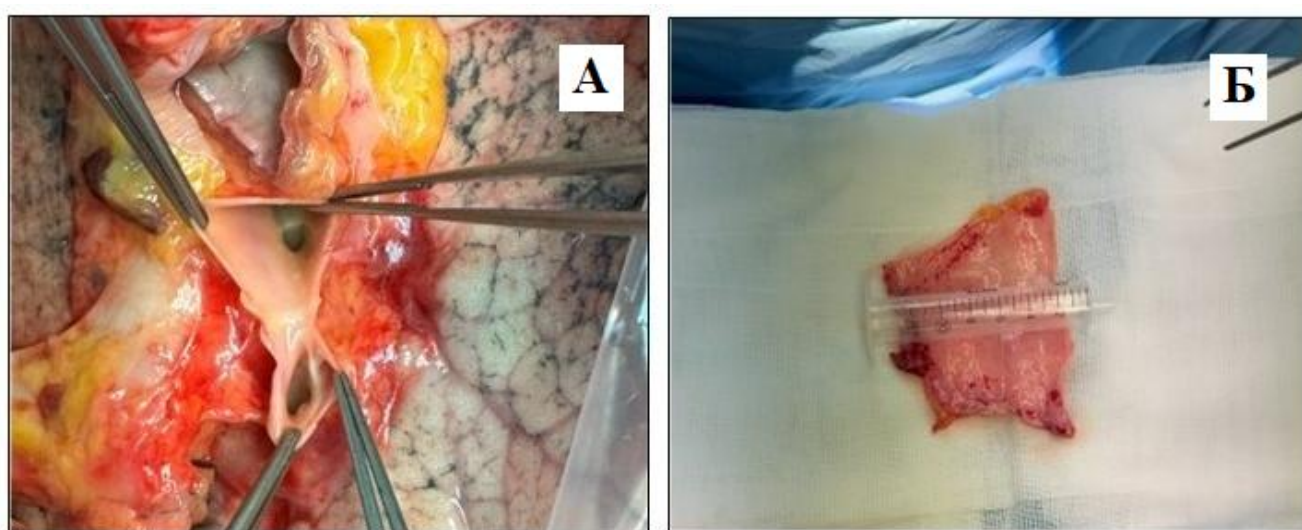


Рисунок 22 - Этапы тотального протезирования правой лёгочной артерии: А – плоскость пересечения правой лёгочной артерии на уровне бифуркации; Б – лоскут перикарда донора

Цилиндр шприца был обернут лоскутом перикарда донора, стенки перикарда были сшиты нерассасывающейся полипропиленовой нитью 5/0 на колющей игле с формированием трубчатой структуры, диаметром равной диаметру поперечного сечения цилиндра шприца (рисунок 23 А).

В окончательном варианте был сформирован сосудистый протез общей протяжённостью 25 мм (рисунок 23 Б).

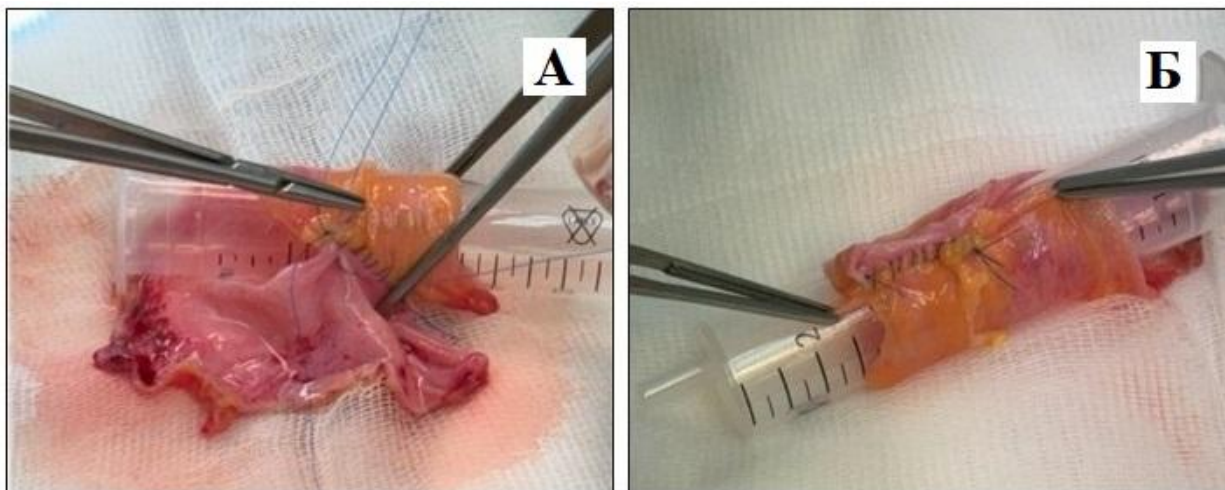


Рисунок 23 - Этапы тотального протезирования правой лёгочной артерии: А – этап формирования протеза правой лёгочной артерии; Б – окончательный вид сформированного кондуита правой лёгочной артерии

Часть сосудистой стенки, соединяющей устья переднего и базального ствола (часть стенки в области бифуркации), была иссечена. Культы сосудов частично объединены непрерывным швом (рисунок 24 А).

Сформированный сосудистый протез был спозиционирован и низведён на салазочных, направляющих швах с цилиндра шприца, выполнявшего каркасную функцию (рисунок 24 Б).

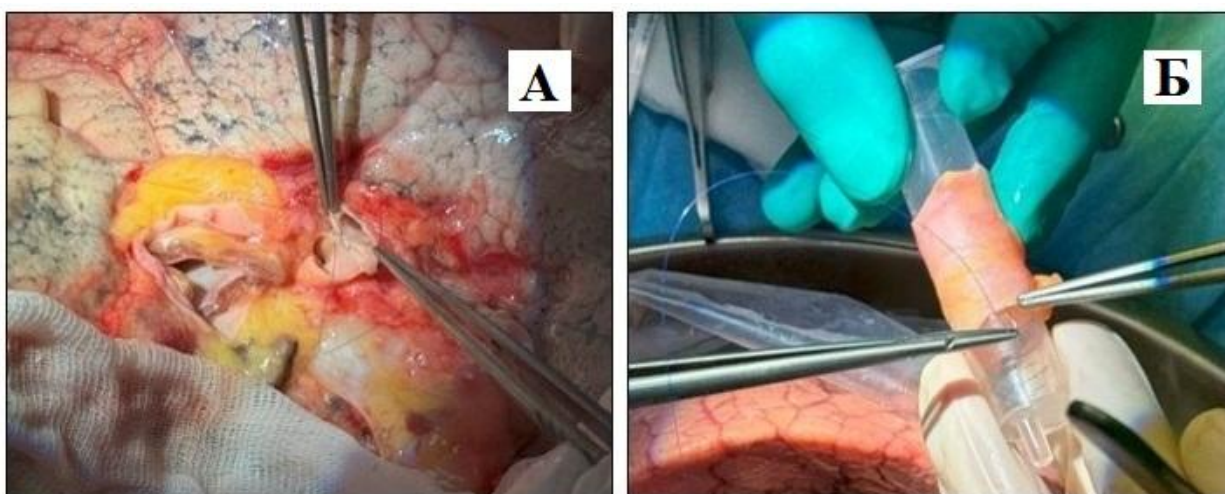


Рисунок 24 - Этапы тотального протезирования правой лёгочной артерии: А – пластика устьев правых долевых артерий; Б – этапы формирования кондуита правой лёгочной артерии

Анастомоз между сформированной бифуркацией долевых лёгочных артерий и сосудистым графтом был наложен непрерывным обвивным швом нерассасывающейся полипропиленовой нитью 5/0 (рисунок 25 А).

Сформированный из перикарда донора сосудистый конduit правой лёгочной артерии трансплантата (рисунок 25 Б) обеспечил возможность выполнения артериальной реконструкции в стандартном варианте. Последующее динамическое клинико-инструментальное наблюдение (рентгенография лёгких, мониторинг показателей центральной гемодинамики) продемонстрировало нормальную функцию сосудистого кондуита правой лёгочной артерии. Пациент благополучно перенёс послеоперационный период, период реабилитации и находится под амбулаторным наблюдением.

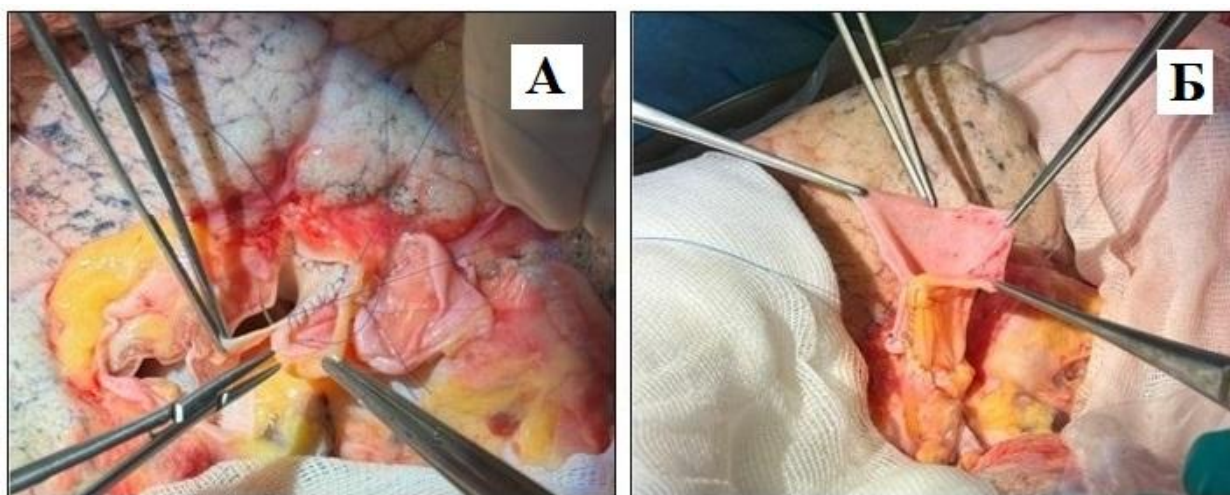


Рисунок 25 - Этапы тотального протезирования правой лёгочной артерии: А – этапы формирования кондуита правой лёгочной артерии; Б – окончательный вид кондуита правой лёгочной артерии

Результаты сложных сосудистых реконструкций при трансплантации лёгких

В 12 случаях (9%) при проведении трансплантации лёгких потребовалось применение сосудистых реконструктивно-пластических приёмов с целью восстановления формы и/или размера сосудистых структур корня трансплантата, для обеспечения возможности его имплантации.

В исследованной группе реципиентов были выполнены следующие варианты сосудистых реконструкций:

- Частичное протезирование, (восстановление размеров и/или формы) предсердно-венозной площадки лёгочного трансплантата с использованием донорского перикарда – 5 наблюдений,
- Тотальное протезирование предсердно-венозной площадки лёгочного трансплантата с использованием донорского перикарда или ксеноперикарда – 4 наблюдения,
- Протезирование лёгочной артерии трансплантата на протяжении с использованием донорского перикарда – 3.

Все случаи нарушения целостности и/или размеров сосудистых структур корня трансплантата имели место при мультиорганном изъятии лёгких и сердца, что происходило в условиях недостаточной экспозиции в области оперативных действий и пересечения сосудов.

Из 9 выполненных случаев пластики предсердно-венозной площадки лёгочного трансплантата проведение 8 потребовалось для реконструкции справа. Данное обстоятельство объясняется анатомически близким расположением устьев правых лёгочных вен от межпредсердной перегородки и огибающей коронарной артерии, что ограничивает площадь (размер) правой предсердно-венозной площадки и определяет уровень пересечения венозного коллектора правого лёгочного трансплантата при одномоментном изъятии лёгких и сердца у донора.

В 2 случаях из 3 протезирование лёгочной артерии трансплантата потребовалось справа. Крайне низкое пересечение правой лёгочной артерии происходило в результате пересечения верхней полой вены, лежащей кпереди от артерии и затрудняющей её адекватную экспозицию при мультиорганном изъятии лёгких и сердца.

Таким образом, становится очевидным, что возникновение потребности в выполнении сосудистых реконструктивно-пластическим приёмов при трансплантации лёгких носит непредсказуемый и непрогнозируемый характер.

Приведённые выше клинические наблюдения призваны продемонстрировать непредсказуемость развития интраоперационных критических условий и событий. Практическая готовность к выполнению нестандартных вариантов сосудистой, бронхиальной реконструкции, других, сообразных ситуации, хирургических приёмов является важной составляющей хирургии трансплантации лёгких и должна учитываться на этапах подготовки пациента и при планировании трансплантации.

Детальное планирование этапов операции трансплантации лёгких во многом определяет её результат. Для демонстрации важности этого утверждения ниже приведено клиническое наблюдение первой в Российской Федерации и, на сегодняшний день, единственной симультанной трансплантации лёгких и печени пациенту детского возраста.

Клиническое наблюдение 3

Пациент М, 9 лет, госпитализирован в НМИЦ ТИО им.ак.В.И.Шумакова в состоянии тяжёлой дыхательной недостаточности в исходе муковисцидоза. Состояние больного отягощалось наличием муковисцидоз-ассоциированного цирроза печени (F4 по шкале METAVIR). По результатам проведённого обследования установлен необратимый характер изменений лёгких и печени, симультанная трансплантация которых являлась единственным возможным вариантом лечения (рисунок 26).

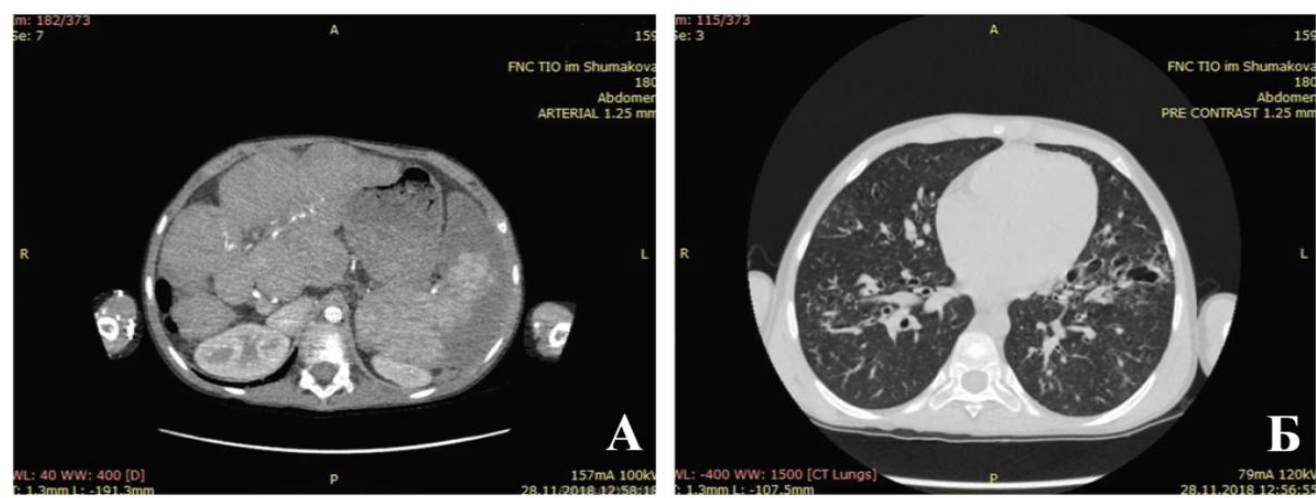


Рисунок 26 - Характер изменения печени (А) и лёгких (Б) пациента М

Антропометрические параметры реципиента (рост - 146, вес – 33, ИМТ 15 кг/м²) затрудняли подбор подходящего посмертного донора, в связи с чем, период ожидания составил 5 месяцев.

Планирование этапов симультанной трансплантации осуществлялось под влиянием следующих, перечисленных ниже, обстоятельств.

Исходная степень тяжести дыхательной недостаточности подразумевала высокую вероятность применения ЭКМО во время трансплантации лёгких, в особенности на этапе однолёгочной вентиляции, что было учтено при планировании этапов операции.

Медикаментозная гипокоагуляция, увеличивающая кровопотерю, наличие в нижней полой вене канюли ЭКМО, затрудняющей выполнение кавальной реконструкции при трансплантации печени, послужили важным аргументом в пользу выполнения в первую очередь трансплантации печени. Чтобы в полной мере реализовать преимущества выбранного подхода, было необходимо полностью выполнить абдоминальный этап в пределах шести часов, во избежание превышения оптимальных сроков консервации лёгочного трансплантата. При этом хирургический гемостаз должен был отвечать самым высоким требованиям с учётом возможной длительной гипокоагуляции при проведении ЭКМО.

Выбор варианта хирургической адаптации трансплантата лёгких зависел от соотношений антропометрических параметров донора и реципиента. Учитывая ургентный статус, также рассматривался вариант лобарной нижнедолевой трансплантации лёгких в случае трансплантации от донора крупных размеров.

С учётом вышеизложенного, был сформулирован следующий план:

1. Интубация трахеи, вентиляция собственных лёгких FiO₂ -100%;
2. Катетеризация правых бедренных сосудов в качестве подготовки к вено-артериальному ЭКМО;
3. Лапаротомия, спленэктомия, гепатэктомия, трансплантация печени, ушивание лапаротомной раны;
4. Постановка периферической вено-артериальной ЭКМО;
5. Интубация трахеи двухпросветной трубкой;
6. Поперечная торакотомия на уровне IV межреберья (Clam-shell);
7. Последовательная двусторонняя трансплантация лёгких.

Общая продолжительность операции с учётом времени, затраченного на постановку системы ЭКМО, составила 16 часов 40 минут. Продолжительность абдоминального этапа – 5 часов 20 минут, продолжительность трансплантации лёгких – 10 часов. Сроки ишемии трансплантатов представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Продолжительность ишемии донорских органов

Ишемия	Печень	Левое лёгкое	Правое лёгкое
Холодовая ишемия	3 ч 30 мин	8 часов 15 минут	11 часов 20 минут
Тепловая ишемия	33 минуты	1 час 15 минут	1 час 36 минут
Общая ишемия	4 часа 3 минуты	9 часов 30 минут	12 часов 56 минут

На момент завершения операции, при тех же параметрах ИВЛ и ЭКМО, индекс оксигенации составил - 514 (фракция кислорода - 50%). Данные за первичную дисфункцию трансплантированных органов не фиксировались

В связи с разницей в росте между донором и реципиентов 15 см – потребовалось выполнение двусторонней редукции трансплантированных лёгких путём атипичной резекции язычковых и задне-базальных сегментов с обеих сторон, что в полной мере позволило адаптировать размеры лёгочных трансплантатов к объёмам плевральных полостей реципиента. Течение послеоперационного периода без значимых клинических событий.

По состоянию на декабрь 2025 года, пациент находится под наблюдением 5 лет 10 месяцев, развиваясь соответственно полу и возрасту, демонстрируя удовлетворительные показатели функции лёгочного и печёночного трансплантата.

Следует отметить, что на момент проведения данной операции число подобного рода наблюдений по международным данным составило порядка 200. Данное наблюдение является одним из немногих, демонстрирующих долгосрочный результат наблюдения пациента детского возраста после подобного рода операции.

3.1.2 Результаты интра- и послеоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации

На сегодняшний день методика экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) является неотъемлемой частью программы трансплантации лёгких в НМИЦ ТИО им.ак.В.И.Шумакова.

В исследованной группе реципиентов 107 (80%) трансплантаций лёгких были проведены в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации в различных конфигурациях.

С 2019 года подавляющее большинство, а с 2020 абсолютно все трансплантации лёгких проводятся с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации в различной конфигурации (рисунок 27).



Рисунок 27 - Соотношение количества ежегодно выполняемых трансплантаций лёгких в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации и без неё

Отдельные результаты применения ЭКМО представлены в таблице 12

Таблица 12 - Отдельные результаты применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в исследованной группе реципиентов

Показатели/Категории		М ± SD / Ме/Абс.	%	95% ДИ / Q1 – Q3
Применение ЭКМО в периоперационном периоде	ЭКМО не применялось	27	20,1	13,7 – 27,9
	ЭКМО применялось	107	79,9	72,1 – 86,3
Сроки начала применения ЭКМО	Превентивное применение ЭКМО	92	86	77,9 – 91,9
	Интраоперационная постановка ЭКМО	15	14	8,1 – 22,1
Разновидность ЭКМО	Центральное ЭКМО	2	1,9	0,2 – 6,6
	Периферическое вено- артериальное ЭКМО	99	90,6	83,3 – 95,4
	Периферическое вено- венозное ЭКМО	8	7,5	3,3 – 14,3
Конверсия ВА-ЭКМО на ВВ-ЭКМО	Конверсия не потребовалась	74	69,5	67,2 – 82,4
	Выполнена конверсия	33	30,5	17,6 – 32,8
Продолжительность (общая) использования ЭКМО, Ме (сутки)		3		2,00 – 4,00

* М ± SD - Среднее арифметическое ± Стандартное отклонение, Ме – медиана, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, Q1-Q3 – интерквартильный интервал, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

В подавляющем большинстве случаев проводилась вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) с доступом через бедренные сосуды (n=99/92,5%). Вено-венозное ЭКМО (ВВ ЭКМО) проводилось в 8 (7,5%) случаях. В 1 случае имел место бифеморальный доступ, в остальных 7 отводящая канюля позиционировалась в общей бедренной вене справа, приводящая - в правой яремной вене.

У 92 пациентов (86% всех случаев) применение ЭКМО носило превентивный характер. Его подключение осуществлялось в условиях операционной, непосредственно перед началом трансплантации лёгких. В остальных случаях (n=15/14%) решение о подключении ЭКМО принималось интраоперационно и носило экстренный характер в связи с развитием жизнеугрожающих гемодинамических нарушений.

В 2 (1,86%) случаях степень выраженности интраоперационных гемодинамических нарушений потребовала экстренной канюляции восходящей аорты. По завершению трансплантации выполнялась конверсия на стандартный, периферический вариант канюляции с закрытием торакотомной раны. Применялись и другие варианты конверсии. По мере регрессирования явлений сердечной (чаще правожелудочковой) недостаточности, но при сохраняющейся потребности в протезировании газообменной функции, при неэффективности изолированной искусственной вентиляции лёгких и/или при её «жёстких» параметрах, угрожающих развитием баротравмы трансплантата, осуществлялась конверсия с периферического вено – артериального ЭКМО на периферическое вено-венозное ЭКМО. Наиболее часто подобного рода потребность возникала в течение первых суток после трансплантации.

3.2. Послеоперационный период наблюдения

Послеоперационный период после трансплантации лёгких условиями проведённого исследования имеет чётко обозначенные временные рамки: от момента перевода из операционной в отделение реанимации и интенсивной

терапии (первые послеоперационные сутки), до 30 послеоперационных суток. В исследованной группе реципиентов характер течения послеоперационного периода носил неоднородный характер, в связи с чем представляется целесообразным определить варианты течения раннего послеоперационного периода.

3.2.1 Варианты течения раннего послеоперационного периода у реципиентов донорских лёгких

В исследованной группе у 39 (30%) пациентов течение раннего послеоперационного периода характеризовалось как благоприятное, без осложнений и значимых клинических событий. Помимо отсутствия осложнений, благоприятный послеоперационный период может быть охарактеризован следующими критериями (таблица 13).

Таблица 13 - Отдельные характеристики течения послеоперационного периода наблюдения

Показатели/Категории		Неосложнённое течение	Осложнённое течение	р
Продолжительность (общая) использования ЭКМО (сутки), Ме [IQR]		3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 5,00]	0,056
Продлённая ИВЛ/ трахеостомия	Отсутствие трахеостомии	41 (100,0%)	50 (53,8%)	< 0,001
	Наличие трахеостомии	0 (0,0%)	43 (46,2%)	
Сроки выполнения трахеостомии (сутки), Ме [IQR]		-	5,00 [4,00; 5,00]	—
Сроки экстубации (сутки), Ме [IQR]		24,00 [15,00; 36,00]	25,50 [24,00; 48,00]	0,047
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Ме [IQR]		4,00 [3,00; 6,00]	5,00 [4,00; 9,00]	0,027

* Ме - медиана, IQR – интерквартильный размах, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

Продолжительность стационарного этапа лечения после трансплантации лёгких, при благоприятном характере течения послеоперационного периода была в 1,5 раза меньше, чем в случае развития осложнений. Данное обстоятельство было обусловлено достоверно меньшими сроками проведения ИВЛ, быстрой и устойчивой респираторной реабилитацией пациентов (отсутствие трахеостомии в описываемой подгруппе) и, как следствие, более быстрым завершением этапа лечения в реанимационном отделении.

У пациентов, перенёсших трахеостомию, по мере восстановления самостоятельного дыхания выполнялась деканюляция пункционной трахеостомы. Место пункции трахеостомы заживало самостоятельно в сроки до 2 недель.

3.2.1 Оценка функции трансплантированных лёгких в раннем послеоперационном периоде

Объективная оценка функции трансплантированных лёгких в раннем послеоперационном периоде, согласно существующей методике, может быть объективно и безопасно реализована только в случае изолированного использования искусственной вентиляции лёгких [37].

Заданные режимы и параметры ИВЛ, с известной фракцией кислорода в дыхательном контуре, установленным парциальным давлением кислорода в артериальной крови, позволяют корректно провести необходимые расчёты, диагностировать и стадировать степень выраженности первичной дисфункции. В случае применения в послеоперационном периоде экстракорпоральной мембранной оксигенации в различных конфигурациях, учесть по отдельности вклад каждого из методов протезирования функции дыхания (ИВЛ и ЭКМО), и, следовательно, корректно рассчитать индекс оксигенации, не представляется возможным.

27 пациентов перенесли трансплантацию лёгких и ранний послеоперационный период без применения экстракорпоральной мембранной

оксигенации. 25 пациентов были благополучно экстубированы после трансплантации и переведены на спонтанное дыхание. Экстубация проведена по стандартным правилам. Индекс оксигенации в артериальной крови перед экстубацией составлял $352,50 \pm 79,03$ мм.рт.ст. Медиана продолжительности искусственной вентиляции лёгких составила 24 [10,75-36] часа. В 2 случаях (7,4%), в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания на фоне слабости дыхательной мускулатуры, потребовалось выполнения трахеостомии для проведения продлённой искусственной вентиляции лёгких. Успешная деканюляция с переводом на спонтанное дыхание было осуществлено на 7 и 9 сутки после трансплантации соответственно. После восстановления спонтанного дыхания проводилась низкопоточная кислородотерапия через назальные канюли со скоростью 6-10 литров в минуту.

Существующие на сегодняшний день методы определения респираторного индекса и степени первичной дисфункции трансплантированных лёгких при проведении низкопоточной кислородотерапии носят ориентировочный характер и не являются объективными. На практике критериями оценки эффективности спонтанного дыхания при проведении низкопоточной кислородотерапии у реципиентов донорских лёгких являлись показатели парциального давления кислорода, углекислого газа в артериальной крови, показатели кислотно-щелочного баланса. Средние показатели парциального давления кислорода в артериальной крови после экстубации на фоне проведения низкопоточной кислородотерапии составили $122 \pm 30,8$ мм.рт.ст. В исследованной подгруппе пациентов в 5 случаях в связи с недостаточной эффективностью самостоятельного дыхания, в связи с явлениями гиперкапнии (PaCO_2 больше 70 мм.рт.ст.) потребовалось проведение неинвазивной (масочной) вентиляции лёгких (НВЛ). Продолжительность проведения регулярных сеансов НВЛ составила до 7 суток.

3.2.2. Структура и частота развития осложнений у реципиентов донорских лёгких в послеоперационном периоде

В исследованной группе реципиентов были зафиксированы осложнения, разделённые в следующие подгруппы:

- Хирургические осложнения
- Инфекционные осложнения
- Сердечно-сосудистые осложнения
- Острое отторжение трансплантата
- Неврологические осложнения
- Острое почечное повреждение

Хирургические осложнения послеоперационного периода после трансплантации лёгких.

Текущий раздел научной работы посвящён хирургическим осложнениям, связанным непосредственно с выполнением трансплантации лёгких, её этапов, с областью проведения оперативного вмешательства. Характер и частота развития хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде у реципиентов донорских лёгких представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Характер и частота развития хирургических осложнений в исследованной группе реципиентов донорских лёгких

Виды осложнений	Абс.	%	Сроки развития сутки (Ме)	Q1 – Q3/ 95%ДИ
Осложнения со стороны торакотомной раны	34	25,4	12	8,00 – 14,00
Несостоятельность торакотомной раны	15	44,1		
Нагноение торакотомной раны	11	32,4		
Нагноение торакотомной раны с формированием плевроторакального свища	8	23,5		

Продолжение таблицы 14 - Характер и частота развития хирургических осложнений в исследованной группе реципиентов донорских лёгких

Виды осложнений	Абс.	%	Сроки развития сутки (Me)	Q1 – Q3/ 95%ДИ
Кровотечение в плевральную полость	33	24,6	1	1,00 – 4,00
Лёгочное кровотечение	6	4,5	9,00	7,75 – 18,25
Несостоятельность бронхиального анастомоза	7	5,2	15,80± 3,27	11,74 – 19,86
Несостоятельность левого бронхиального анастомоза	1	20		
Несостоятельность правого бронхиального анастомоза	3	60		
Двусторонняя несостоятельность бронхиальных анастомозов	1	20		
Парез диафрагмы	5	3,7	1	1

* Me – медиана, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, Q1-Q3 – интерквартильный интервал

Осложнения со стороны торакотомной раны

В исследованной группе реципиентов осложнения со стороны торакотомной раны имели наибольшую частоту и характеризовались условным разделением на следующие подгруппы:

- Несостоятельность торакотомной раны – состояние, возникающее в результате нарушения консолидации (чаще на фоне сниженных репаративных процессов у пациентов, длительно получавших высокие дозы глюкокортикостероидов, пациентов с сахарным диабетом, саркопенией) кожи и мягких тканей в области торакотомной раны. В исследованной группе все случаи несостоятельности носили поверхностный характер и развивались на уровне кожного шва и подкожной жировой клетчатки.
- Нагноение торакотомной раны - нарушение консолидации торакотомной раны (кожи, мягких тканей, мышц), сопровождающееся экссудацией, при снятии швов – наличием налёта фибрина, гноя, некротизированных мягких тканей, положительными результатами

микробиологического исследования проб, полученных из полости раны, клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса.

- Нагноение торакотомной раны с формированием плевроторакального свища – состояние патологического сообщения плевральной полости пациента с внешней средой через торакотомную рану, развившееся на фоне персистирующего, плохо контролируемого инфекционно-воспалительного процесса мягких тканей в области торакотомной раны, что сопровождалось развитием плеврита, пневмоторакса, эмпиемы плевры.

Все перечисленные разновидности осложнений со стороны торакотомной раны могут быть рассмотрены в качестве этапов развития одного процесса, прогрессирование которого, в силу несвоевременной диагностики или неэффективности проводимого лечения, приводит к усугублению как местного, так и общего состояния реципиента.

Осложнения со стороны торакотомной раны наблюдались у 34 реципиентов, что составило 25,4% от их общего количества. Тяжелые формы раневых осложнений умели место у 19 пациентов, что составило 56% от количества пациентов в подгруппе .

Вариантом выбора при лечении осложнений со стороны торакотомной раны является применение раневой вакуумной терапевтической системы. Смена вакуумных повязок осуществлялась каждые 7-10 дней при благоприятном течении репаративных процессов и выполнялась в завершении ревизии и санации раневой полости, либо по требованию, в случае их разгерметизации или отрицательной динамики клинического статуса. Для проведения вакуумной терапии использовалось оборудование (Vivano-tech, ВИТ – Россия) с подобранными режимами функционирования (рисунок 28).

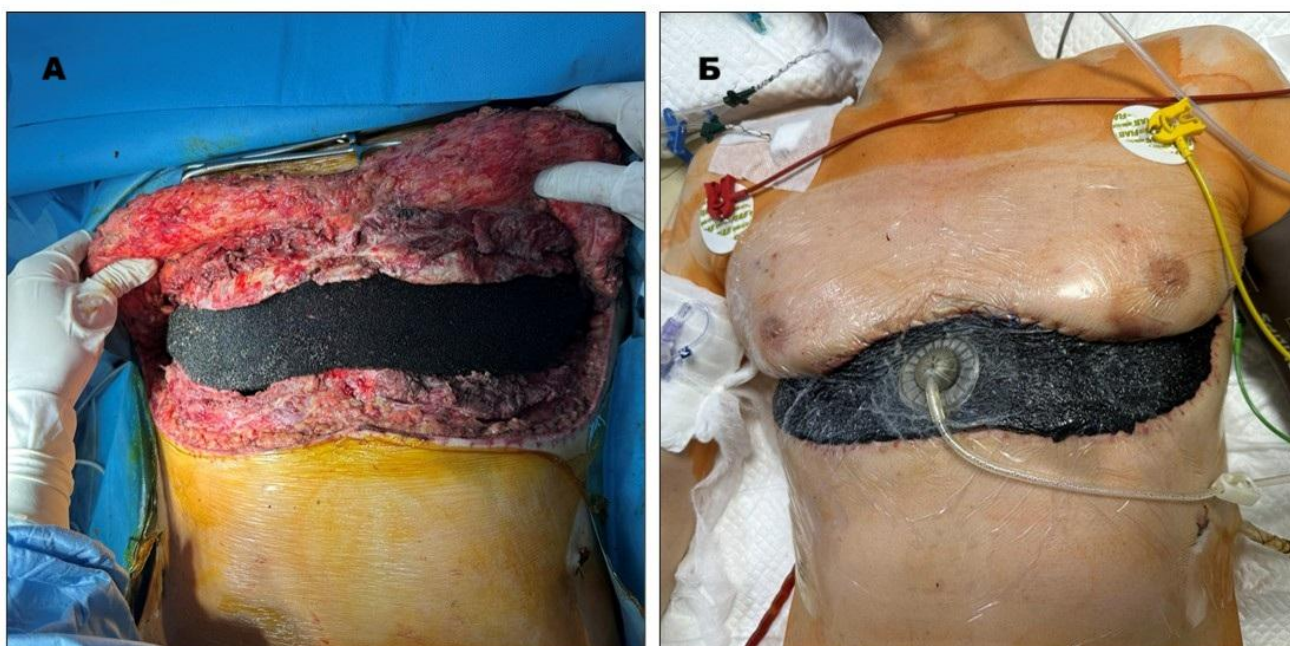


Рисунок 28 – Этапы установки поролоновой губки раневой вакуумной терапевтической системы на торакастому, сформированную из разобщённой торакотомной раны (доступ clam-shell): А – внешний вид торакастомы с установленной поролоновой губкой; Б – сформированная вакуумная торакостома

Проводимые ревизии раны и смена вакуумных повязок сопровождались взятием образцов раневого отделяемого для микроскопического и микробиологического исследования. В ходе хирургической обработки раны стремились к её поэтапному ушиванию, сокращению её протяжённости и глубины. При достижении санации раневой полости (стерильность раны, отсутствие высева микрофлоры из раневого отделяемого), отчётливой положительной динамики раневого процесса в виде очищения от детрита и появления грануляционной ткани, выполнялось её послойное ушивание. Количество этапных санаций и ревизий полости раны со сменой вакуумной повязки в среднем составляло $3 \pm 1,4$. Хирургическая тактика сочеталась с уменьшением дозировок кортикостероидов, коррекции противомикробной терапии по результатам микробиологических исследований отделяемого из раны. Верифицированный возбудитель в области торакотомной раны во всех случаях имел характер, аналогичный микрофлоре дыхательных путей

трансплантированных лёгких, и был представлен полирезистентными грамотрицательными штаммами.

Важной составляющей успеха лечения осложнений со стороны торакотомной раны является ранняя верификация контаминации дыхательных путей донора и перфузата лёгких с определением чувствительности к противомикробным препаратам, так как во всех случаях микробиологический состав раневого отделяемого и флоры трахеобронхиального дерева были идентичны. Корректировка эмпирической противомикробной терапии по результатам оперативно полученных результатов микробиологических исследований - является важной составляющей комплексной профилактики и терапии раневых осложнений у реципиентов донорских лёгких.

Послеоперационные кровотечения в плевральную полость

Послеоперационные кровотечения в плевральную полость у реципиентов донорских лёгких в подавляющем большинстве случаев возникали в первые сутки после трансплантации и нередко являлись результатом продолжающегося интраоперационного кровотечения.

Клинико – лабораторно – инструментальная картина продолжающегося кровотечения в плевральную полость заключалась в поступлении крови по дренажам из плевральной полости, либо наличии ограниченного скопления в плевральной полости реципиента – свернувшегося гемоторакса; прогрессивном, несмотря на повторяющиеся гемотрансфузии, снижении уровня гемоглобина; компенсаторном увеличении ЧСС, централизации кровообращения, гипотензии.

Послеоперационное кровотечение в плевральную полость наблюдалось у 33 пациентов, что составило 25,4 % от их общего количества реципиентов, перенёвших трансплантацию лёгких.

В 8 случаях (24%) гемостаз был достигнут в результате консервативной гемостатической терапии. В 25 (76%) случаях потребовалось проведение хирургического вмешательства с целью достижения хирургического гемостаза и

санации плевральных полостей. В 7 случаях (21%) кровотечение носило рецидивирующий характер, что потребовало повторных оперативных вмешательств. Все случаи рецидивов кровотечения наблюдались у пациентов во время функционирования ЭКМО.

Лёгочное кровотечение

Лёгочное кровотечение (ЛК) в исследованной группе реципиентов всегда носило вторичный характер, и развивалось на фоне других осложнений. ЛК разной степени интенсивности в рассмотренный период наблюдения зафиксировано у 6 пациентов, что составило 4,5 % от их общего количества. Среди данной категории реципиентов чаще наблюдался недостаток массы тела: ИМТ менее 18 кг/м² ($p=0,012$). Других статистически достоверных факторов риска развития лёгочных кровотечений в исследованной группе реципиентов при однофакторном анализе выявлено не было.

Терапия лёгочного кровотечения носила комплексный характер и была направлена на обеспечение проходимости дыхательных путей и достижение гемостаза. Проведение бронхоскопии обеспечивало верификацию источника кровотечения, санацию трахеобронхиального дерева, остановку (локализацию) кровотечения, что достигалось применением методов внутрисветного энергетического гемостаза или выполнением селективной бронхоблокации. Удалённый бронхоблокатор вместе со сформировавшимся после состоявшегося гемостаза сгустком продемонстрирован на рисунке 29.

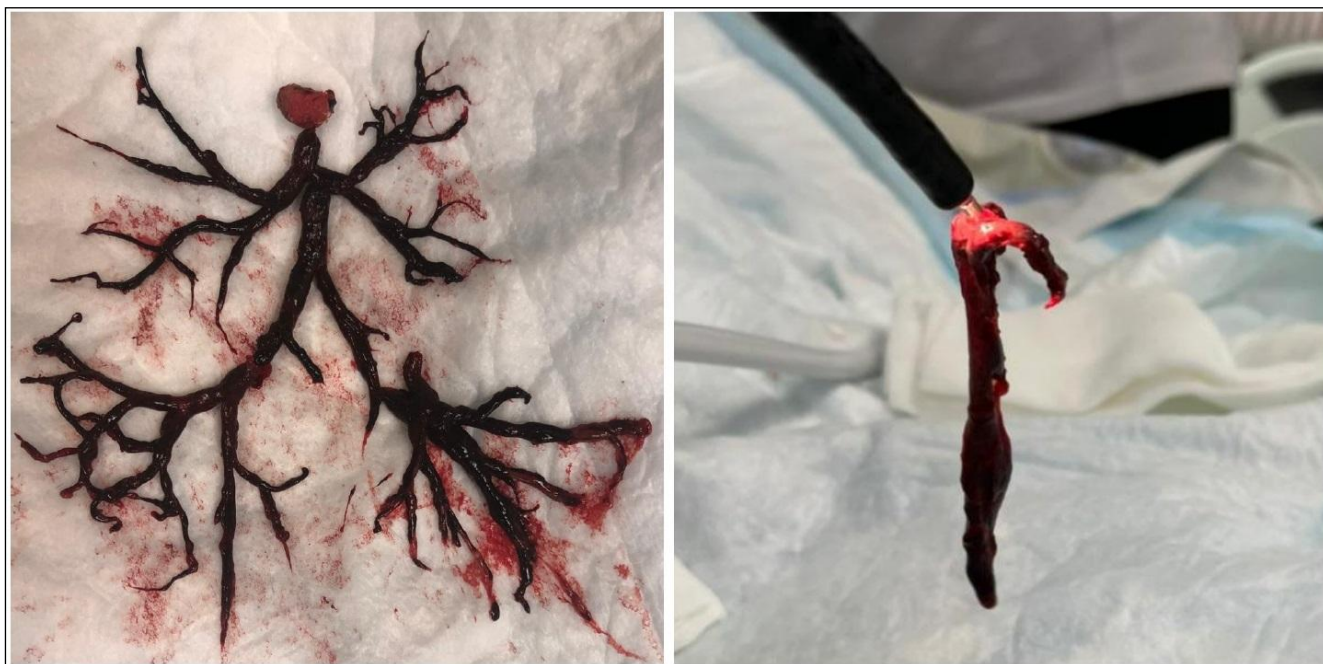


Рисунок 29 - Внешний вид сгустков, эвакуированных из трахеобронхиального дерева реципиента лёгких после остановки лёгочного кровотечения путём селективной бронхоблокации

Несостоятельность бронхиального анастомоза

Несостоятельность бронхиального анастомоза (НБА) – нарушение целостности и герметичности бронхиальной стенки в области бронхиального шва собственного главного бронха и/или бронха трансплантата, развивающееся в результате ишемических и некротических изменений в данной области [49]. Ишемия тканей бронхов имеет место на всём протяжении бронхиального дерева трансплантата, однако наиболее выражена в области культи главного бронха, участвующей в формировании бронхиального анастомоза. Манифестация НБА чаще всего сопровождалась развитием пневмоторакса.

Несостоятельность бронхиального анастомоза после трансплантации лёгких была диагностирована у 7 реципиентов, что составляет 5,2% от исследованной группы.

Клиническая манифестация несостоятельности бронхиального анастомоза в исследованной группе происходила на $15,8 \pm 3,27$ сутки. В случае развития

пневмоторакса в первую очередь выполнялось дренирование плевральной полости. При выполнении видеобронхоскопии и компьютерной томографии устанавливалась причина пневмоторакса и, в случае его бронхогенной природы, устанавливалась локализация и протяжённость дефекта в области бронхиального анастомоза.

В 6 случаях несостоятельность бронхиального анастомоза носила односторонний характер (несостоятельность правого бронхиального анастомоза – 5 случаев, несостоятельность левого бронхиального анастомоза – 1 случай). Двусторонняя несостоятельность бронхиальных анастомозов имела место в 1 случае.

Во всех наблюдавшихся случаях дефект был локализован в стенке донорского бронха (рисунок 30).

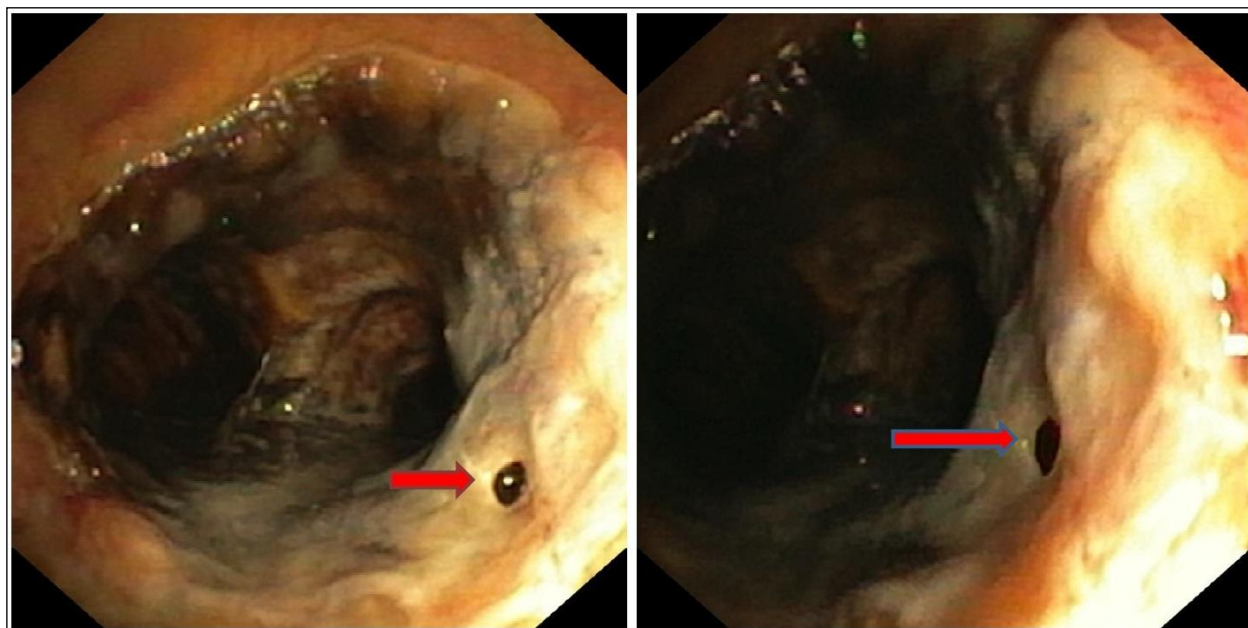


Рисунок 30 - Локализация участка несостоятельности правого главного бронха трансплантата на границе хрящевой и мембранозной стенки

Тактика лечения НБА носила последовательный характер. На первом этапе осуществлялось стентирование области анастомоза главного бронха нитиноловым самораскрывающимся стентом. В 2 наблюдениях проведённые лечебные мероприятия имели положительный эффект в виде достижения аэростаза и

дальнейшей положительной динамики репаративных процессов в области дефекта. Остальные наблюдения характеризовались неблагоприятным исходом. В 2 из 5 случаев предпринимались попытки хирургического лечения - ушивание дефекта анастомоза с укреплением области дефекта межрёберными мышцами (n-1) или лоскутом большого сальника (n-1).

Все наблюдавшиеся случаи несостоятельности бронхиального анастомоза имели место в период применения комбинированной техники бронхиального шва. После внедрения в хирургическую практику новой методики бронхиального шва случаев развития несостоятельности бронхиального анастомоза не отмечалось.

Парез диафрагмы

Парез диафрагмы у реципиентов донорских лёгких возникал в результате повреждения диафрагмального нерва в результате электрохирургического или механического воздействия (пересечение или электротравма). В исследованной группе реципиентов парез диафрагмы наблюдался в 5 (3,73%) случаях (2 случая двустороннего пареза, 3 – одностороннего). Во всех наблюдениях травматизация диафрагмальных нервов возникала в ходе плевротоми у пациентов, ранее перенёвших инвазивные манипуляции на органах грудной клетки и имевших вследствие этого распространённый рубцовый спаечный процесс в плевральных полостях.

Дисфункция главной дыхательной мышцы приводило к удлинению сроков респираторной реабилитации, потребности в проведении сеансов неинвазивной вентиляции лёгких. Других статистически достоверных различий продолжительности искусственной вентиляции лёгких, рисков развития осложнений и сроков пребывания в стационаре выявлено не было.

Инфекционные осложнения

В исследованной группе реципиентов донорских лёгких в раннем послеоперационном периоде наблюдались следующие разновидности инфекционных осложнений:

- Пневмония трансплантата (n-18);
- Гнойный трахеобронхит (n – 5);
- Эмпиема плевры (n – 3).

Кроме этого, к инфекционным осложнениям может быть отнесена часть осложнений со стороны торакотомной раны (нагноение торакотомной раны и нагноение с формированием плевроторакального свища). Принимая во внимание хирургический характер лечения, проводимого в случае развития осложнений со стороны торакотомной раны, последние были отнесены к группе хирургических осложнений.

Пневмония трансплантата

Пневмония трансплантата в послеоперационном периоде наиболее часто наблюдалась у реципиентов, имевших на дотрансплантационном этапе хроническое инфицирование дыхательных путей ($p < 0,001$). В подавляющем большинстве случаев хроническое инфицирование дыхательных путей было вызвано грамотрицательной микрофлорой (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia Cepacia Complex*, *Klebsiella pneumoniae*, *Achromobacter* и др). В 61% случаев пневмония была диагностирована у пациентов, оперированных с диагнозом “муковисцидоз”. Таким образом, у 31% пациентов, перенёвших трансплантацию лёгких по поводу муковисцидоза, в послеоперационном периоде была диагностирована пневмония.

У пациентов с осложнениями со стороны торакотомной раны чаще наблюдалось развитие пневмонии в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,017$).

Среди пациентов, потребовавших повторного применения ЭКМО, у половины ($n=3$) была диагностирована пневмония ($p=0.032$).

Наличие пневмонии в послеоперационном периоде сопровождалось длительной персистенцией патогенной флоры в дыхательных путях, что может наблюдаться и по завершению послеоперационного периода ($p=0.035$), второго ($p=0.001$), третьего месяца наблюдения после перенесённой трансплантации ($p=0.003$) и в более отдалённые сроки после трансплантации. В подавляющем большинстве случаев ($p=0,001$) микробиом, персистирующий в нижних дыхательных путях реципиентов, перенёсших пневмонию, представлен грамотрицательной флорой или её сочетанием с грибковой флорой ($p=0.035$). Пневмония трансплантированных лёгких являлась одной из основных причин неблагоприятного исхода раннего послеоперационного периода. В 4 случаях пневмония явилась основной причиной летальности в послеоперационном периоде, что составило 22% от общего количества пациентов с установленным диагнозом пневмонии трансплантированных лёгких.

Гнойный трахеобронхит и эмпиема плевры

В исследованной группе реципиентов гнойный трахеобронхит и эмпиема плевры в виде изолированных осложнений имели ограниченную частоту.

Характерная видеоэндоскопическая картина на протяжении бронхиального дерева, наличие в дыхательных путях гнойного содержимого с верифицированным возбудителем при отсутствии рентгенологической картины пневмонии трактовались как изолированный гнойный трахеобронхит.

Клиническая картина, сопровождающаяся персистирующим инфицированным плевральным выпотом, подтверждённым результатами микробиологических исследований, при отсутствии клинико-лабораторно-инструментальных данных за другие инфекционные осложнения (пневмония, несостоятельность бронхиального анастомоза) – трактовалась как эмпиема плевры.

Гнойный трахеобронхит, развившийся на фоне пневмонии, или эмпиема плевры, сформировавшаяся в результате раневых осложнений, бронхо-плеврального свища или прочего - не рассматривались в качестве отдельных форм осложнений, а учитывались в рамках клинических проявлений основного состояния, обусловленного инфекционным процессом.

Принимая во внимание ограниченное число наблюдений, предпосылки к развитию изолированного гнойного трахеобронхита и/или эмпиемы не были объективно установлены, равно как и долгосрочные их эффекты.

Оперативная коррекция эмпирической противомикробной терапии по результатам проведённых микробиологических исследований, клинско-эндоскопический контроль, динамическая оценка наличия и степени выраженности микробной контаминации отделяемого из плевральной полости обеспечили эффективный контроль и излечение локализованного инфекционного процесса.

Кардиологические осложнения

У пациентов с сосудистыми заболеваниями лёгких, в силу этиологии основного заболевания и в рамках его течения и у пациентов с вторичной лёгочной гипертензией на фоне хронических заболеваний лёгких, нередко диагностировалась правожелудочковая сердечная недостаточность разной степени выраженности.

Стратификация рисков развития кардиологических осложнений или декомпенсации сердечной недостаточности осуществлялась на основании результатов комплексного всестороннего обследования и соответствовала критериям отбора претендентов на трансплантацию лёгких в условиях вено-артериального ЭКМО.

Такие кардиологические осложнения интра- и раннего послеоперационного периода, как право-, левожелудочковая недостаточность, эффективно компенсировались применением ВА ЭКМО в сочетании с кардиотонической

поддержкой в подобранных дозировках, в связи с чем не имели статистически достоверного влияния на характер течения послеоперационного периода и не рассматривались в рамках данной научной работы.

Нарушение ритма сердца у реципиентов донорских лёгких

Нарушение ритма сердца в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких наблюдалось у 33 реципиентов, что составило 24,6% от их общего количества. Все случаи нарушения ритма сердца были представлены пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП). Манифестация ФП в исследованной группе в среднем происходила на 7.00 [5.00 – 12.00] сутки и характеризовалась развитием тахисистолии до 140-150 уд. в мин, в отдельных случаях до 160 ударов в минуту, развитием гипотензии, снижением периферической сатурации, усугублением явлений дыхательной недостаточности на фоне развития интерстициального отёка лёгких.

Сопоставление клинической картины с характерными изменениями кривой ЭКГ прикроватного кардиомонитора позволяло оперативно диагностировать нарушение ритма и инициировать антиаритмическую терапию.

Антиаритмическая терапия в сочетании с нормализацией водно-электролитного баланса и антикоагулянтной терапией - вариант выбора терапии первой линии. В 26 (75,8%) случаях устойчивый клинический эффект был достигнут на фоне применения амиодарона в виде продлённой инфузии. У 6 (18,1%) пациентов, в связи с неэффективностью антиаритмической терапии потребовалось проведение электроимпульсной терапии (электрическая кардиоверсия). 2 (6,1%) пациентам потребовалось проведение радиочастотной абляции эктопических очагов электрической активности сердца (РЧА), в 1 случае РЧА проводилась повторно.

Наличие ФП у реципиентов донорских лёгких в раннем посттрансплантационном периоде не повлияло на продолжительность

пребывания в стационаре ($p=0.229$) и частоту развития неблагоприятных исходов в исследованной группе реципиентов ($p=0,451$).

Иммунологические осложнения (отторжение)

В исследованной группе у 7 реципиентов донорских лёгких в ранние сроки после трансплантации было диагностировано острое отторжение. Манифестация клинической картины острого отторжения происходила в сроки $16,83 \pm 6,43$ суток и развивалась на фоне клинического благополучия. Возникла и быстро прогрессировала клиничко-лабораторная картина дыхательной недостаточности преимущественно по гиперкапническому типу с возрастающей потребностью в дотации кислорода. Клинический диагноз острого отторжения на первом этапе устанавливался путём исключения состояний, потенциально способных спровоцировать развитие аналогичной клинической картины. Исключалось нарушение проходимости трахеобронхиального дерева, тромбозы сосудов, интерстициальный отёк, пневмоторакс, пневмония трансплантата.

Во всех зафиксированных случаях скорость прогрессирования клинической картины дыхательной недостаточности исключала возможность проведения безопасной бронхобиопсии с целью морфологической верификации острого отторжения и была сопряжена с высокими рисками продлённой вентиляции лёгких. В связи с вышеизложенным тактика лечения определялась на основании клиничко-лабораторно-инструментальных данных.

Лабораторная диагностика и определение варианта острого отторжения проводилась на основании результатов проточной цитофлуометрии и определения уровня антител к HLA I и II типа.

Методом проточной цитофлуометрии проводилось лимфоцитарное субтипирование с количественной оценкой субпопуляций лимфоцитов. Оценивался общий уровень лимфоцитов (CD3), Т-хелперы (CD4), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8), натуральные киллеры (CD 56). Клинически значимыми считались показатели выше референсных значений.

Уровень антител к HLA I и II типа оценивался методами твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и мультиплексного анализа (Luminex). Результаты оценки уровня антител представлялись в единицах средней интенсивности флюоресценции (MFI - Mean Fluorescence Intensity). Клинически значимыми считались показатели $MFI > 1000$.

Эти же лабораторные методы диагностики применялись для динамической оценки эффективности проводимого лечения.

Наличие характерной клинической картины в совокупности с результатами проточной цитофлуометрии и ИФА являлись показанием к проведению *ex juvantibus* пульс-терапии метилпреднизолоном (от лат. *ex juvantibus* — «исходя из помогающего»).

Пульс-терапия проводилась из расчёта 20 мг/кг/сутки в течение первых 3 суток с последующим 2-х кратным снижением дозировки до достижения целевых дозировок 80-60 мг парентерального метилпреднизолона в сутки. С целью профилактики инфекционных осложнений на период проводимого лечения назначается комплексная противомикробная терапия (антибактериальная, противогрибковая, противовирусная).

Отсутствие эффекта и прогрессивное ухудшение состояния на фоне проводимой пульс-терапии, при условии высокого титра донор-специфических антител, трактовались в пользу гуморального варианта острого отторжения трансплантированных лёгких. В этом случае, в качестве терапии первой линии проводился курс терапевтического плазмафереза в количестве 5-7 сеансов, по завершению которого назначался внутривенный человеческий иммуноглобулин. Отсутствие эффекта от проводимого плазмафереза в виде сохраняющихся или прогрессивно нарастающих явлений дыхательной недостаточности, сохраняющихся или нарастающих титрах анти-HLA рассматривались в качестве показания к назначению ритуксимаба (дозировка 375 мг/м²). В качестве последующей терапии, при неэффективности ритуксимаба рассматривалось

применение бортезомиба, чего, однако, в исследованной группе реципиентов не потребовалось.

Высокие значения количества CD4+/CD8+ лимфоцитов, плазматических клеток, донор-специфических Т-клеток по данным цитометрии в сочетании с высокими титрами анти-HLA (MFI > 1000) и характерной клинической картиной расценивались как смешанный вариант острого отторжения, что требовало комбинации рассмотренных выше методов лечения.

Проведение пульс-терапии сопровождалось профилактической противомикробной терапией, включающей антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию; гастропротективной терапией, интенсивным клинико-лабораторным наблюдением нежелательных явлений (гипертония, гипергликемия и пр.).

У 5 пациентов по результатам проведённой цитометрии был диагностирован клеточный вариант отторжения. Во всех случаях на фоне проводимой пульс-терапии был достигнут клинический эффект в виде разрешения явлений дыхательной недостаточности и нормализации уровня цитотоксических лимфоцитов.

У двух пациентов с диагнозом гуморального отторжения, установленным на основании клинических признаков и выявления донор-специфических антител к HLA > 1000 MFI, проводились курсы терапевтического плазмафереза (5 и 7 сеансов соответственно), которые позволили добиться устойчивого снижения титра донор-специфических антител и купирования клинических проявлений острого отторжения. Все зафиксированные и пролеченные в послеоперационном периоде случаи острого отторжения имели благоприятный исход.

Неврологические осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации лёгких

Количество неврологических осложнений в исследованной группе реципиентов составила 11 (8,2%) наблюдений. К осложнениям неврологического характера в исследованной группе реципиентов относились:

- Нейротоксичность, ассоциированная с ингибиторами кальциневрина (n-5);
- Острое нарушение мозгового кровообращения (n – 4);
- Послеоперационный делирий (n – 2);

Нейротоксичность, ассоциированная с ингибиторами кальциневрина

Нейротоксичность, ассоциированная с ингибиторами кальциневрина, возникала на фоне приёма такролимуса. Все зафиксированные эпизоды сопровождались характерной клинической картиной: развитием тремора, судорог, спутанностью сознания, психотическими эпизодами или угнетением сознания, нарушением зрения. Все случаи нейротоксичности развились на фоне оптимальных концентраций такролимуса. Диагноз подтверждался при выявлении на МРТ головного мозга гиперинтенсивных участков в белом веществе задних отделов головного мозга (затылочные и теменные доли).

Лечение заключалось в конверсии такролимуса на циклоспорин после периода полной отмены ингибиторов кальциневрина (4-6 суток), в назначении противосудорожной терапии (вальпроевая кислота) и симптоматической терапии.

На фоне проводимого лечения во всех наблюдавшихся случаях зафиксирована положительная динамика в виде регресса клинической симптоматики и полного разрешения изменённых участков белого вещества головного мозга.

Долгосрочные последствия перенесённой нейротоксичности при динамическом наблюдении зафиксированы не были.

Острое нарушение мозгового кровообращения

В исследованной группе реципиентов зафиксировано 3 случая острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу, развившиеся на фоне проведения заместительных и экстракорпоральных методов лечения и 1 по ишемическому типу - кардиоэмболический вариант. Во всех случаях развитие ОНМК послужило фактором неблагоприятного исхода в разные сроки после перенесённой трансплантации. В случае кровоизлияния – объём и локализация гематомы, статус пациента исключали возможность хирургического лечения. Прогрессивное ухудшение состояния, отёк головного мозга с развитием вклинения ствола, развитием полиорганной недостаточности привели к гибели пациентов.

Послеоперационный делирий

2 случая послеоперационного делирия, сопровождавшиеся утратой продуктивного контакта, психомоторным возбуждением, потребовали назначения курса нейрорепараторов. Терапия острого состояния успешно проводилась в условиях хирургического отделения и была купирована в сроки до 3 суток.

Заместительная почечная терапия в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких

В исследованной группе у 45 пациентов (33,6%) в ранние сроки после трансплантации лёгких, на фоне развившегося острого почечного повреждения, потребовалось проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ). Манифестация показаний к проведению ЗПТ происходила на 4,00 [3,00-7,00] сутки после трансплантации. Продолжительность варьировалась в широких пределах и в среднем составляла 21,5 [4,00 – 46,25] день до нормализации биохимических показателей и восстановления самостоятельного диуреза в достаточных объёмах. В период пребывания в реанимационном отделении ЗПТ проводилась в режиме непрерывной вено-венозной гемодиализации (ГДФ). У

25 (56%) пациентов была предпринята конверсия на интермитирующий режим. Количество сеансов гемодиализа в среднем составило 10,00 [6,00-12,00].

**Структура летальности у реципиентов донорских лёгких в
послеоперационном периоде**

Структура летальности в послеоперационном периоде в исследованной группе реципиентов представлена следующими причинами:

- Инфекционные осложнения - 4 (40%)
- Дисфункция трансплантированных лёгких – 2 (20%)
- Несостоятельность бронхиального анастомоза – 2 (20%)
- Острое нарушение мозгового кровоснабжения – 2 (10%)

Все случаи инфекционных осложнений, приведших к гибели пациентов на этапе манифестации осложнения, были связаны с пневмонией трансплантата.

2 случая неблагоприятных исходов характеризовались длительной зависимостью от проведения ЭКМО совместно с продлённой искусственной вентиляцией лёгких, при неэффективности попыток перевода на самостоятельное, спонтанное дыхание, что трактовалось как тяжёлая дисфункция.

Отсутствие эффекта от проводимого лечения несостоятельности бронхиального анастомоза привело к гибели 2 реципиентов лёгких.

Острое нарушение мозгового кровообращения послужило причиной смерти в послеоперационном периоде у 2 пациентов.

Таким образом, 30-дневная летальность в исследованной группе реципиентов донорских лёгких составила 7,46%.

3.3 Период реабилитации и отдалённые сроки наблюдения реципиентов донорских лёгких

Клинический статус реципиента донорских лёгких, благополучно перенёвшего ранний послеоперационный период, характеризовался: высоким уровнем респираторной реабилитации (самостоятельное дыхание с потребностью в минимальном потоке при оксигенотерапии, или без таковой); физической реабилитации (самостоятельное передвижение и самообслуживание); нормализацией клинико-лабораторно-инструментальных показателей, функции трансплантированных лёгких; восстановлением самостоятельного питания; стабилизацией показателей концентрации ингибиторов кальциневрина в крови в целевом диапазоне на фоне стабильного приёма подобранной дозировки препарата.

3.3.1 Структура и частота развития осложнений у реципиентов донорских лёгких в период реабилитации и отдалённого наблюдения

Структура осложнений послеоперационного периода в сравнении с последующими периодами наблюдения имеет значительные различия. Характерные для первых 30 суток послеоперационные, в первую очередь хирургические осложнения, рассмотренные в соответствующей главе, не возникали. Среди общих для всех периодов наблюдения разновидностей осложнений следует упомянуть пневмонию трансплантированных лёгких и острое отторжение трансплантированных лёгких. Принимая во внимание клинический статус реципиента в ранние сроки после трансплантации, а именно потребность в проведении ИВЛ, персистирующую в дыхательных путях микрофлору (собственную и донора), течение репаративных процессов слизистой трахеобронхиального дерева, контаминацию высоковирулентной госпитальной флорой – все перечисленные обстоятельства значительно увеличивали риски возникновения пневмонии трансплантата. Напротив, пациент, пребывающий на

этапе реабилитации, в значительной степени не подвергался и не сталкивался с перечисленными обстоятельствами и факторами риска.

Острое отторжение трансплантированных лёгких в период реабилитации и в отдалённые сроки наблюдения отличается от аналогичных событий раннего послеоперационного периода тем, что развивается на фоне стабильного состояния и стабильного приёма установленных дозировок поддерживающей иммуносупрессивной терапии

Перечисленные обстоятельства позволяли рассматривать пневмонию и острое отторжение трансплантата послеоперационного периода отдельно от аналогичных осложнений, развившихся в более поздние периоды.

Таким образом, обобщённая структура осложнения периода реабилитации и долгосрочного наблюдения представлена:

- Бронхиальными осложнениями;
- Пневмонией трансплантата;
- Острым отторжением;
- Хронической дисфункцией трансплантированных лёгких.

Бронхиальные осложнения у реципиентов донорских лёгких в отдалённый период наблюдения

Осложнения со стороны дыхательных путей у реципиентов донорских лёгких в период реабилитации и отдалённые сроки наблюдения в подавляющем большинстве случаев были представлены бронхиальными стенозами (БС).

Известно, что БС возникают не ранее 3-6 месяцев после перенесённой трансплантации. В исследованной группе реципиентов сроки манифестации составили 5 [3,75 – 7,00] месяцев после трансплантации.

В исследованной группе реципиентов бронхиальные стенозы были диагностированы у 43 пациентов, что составило 32,1% от общего количества реципиентов в исследованной группе. Бронхиальные стенозы разделялись в зависимости от стороны поражения (локализация справа, локализация слева,

двустороннее поражение); распространённости (изолированные – локализованные, одиночные стенозы; мультифокальный стеноз – две и более локализации бронхиальных стенозов) и локализации (центральные – от области бронхиального анастомоза и до 2 сантиметров включительно, периферические – локализация бронхиального стеноза более чем в 2 сантиметров от линии шва бронхиального анастомоза, смешанные). Распределение случаев бронхиальных стенозов, с учётом обозначенных критериев, представлено в таблице 15.

Таблица 15 - Классификация случаев бронхиальных стенозов в исследованной группе реципиентов

Показатели/категории		Абс	%
Локализация стенозов	Центральный	18	40,9
	Периферический	6	13,6
	Смешанный	19	45,5
Сторона поражения	Правая	22	52,3
	Левая	7	15,9
	Двустороннее поражение	14	31,8
Распространённость	Изолированный	22	52,3
	Мультифокальный	21	47,7

Лечение БС носило этапный характер и характеризовалось возрастающим уровнем инвазивности. На первом этапе при наличии БС проводилась эндоскопическая баллонная бронхопластика. При повторных рецидивах БС предпринималось стентирование стентами различных конструкций. Предпочтение отдавалось покрытым нитиноловым самораскрывающимся стентам в связи со сравнительно малой толщиной их стенки, эластично-упругими свойствами, обеспечивающими самостоятельное раскрытие и фиксацию при выходе из доставочного устройства стента, и отсутствием сквозного прорастания его стенки в связи с наличием полимерного покрытия его поверхности. При отсутствии противопоказаний, с антипролиферативной целью назначались ингибиторы пролиферативного сигнала.

Осложнённый характер течения БС в виде развития пневмонии трансплантата или бронхоэктазов наблюдался у 20 реципиентов донорских лёгких (46%). В 5 наблюдениях тяжёлое течение пневмонии трансплантата на фоне быстро рецидивирующих мультифокальных стенозов привело к гибели пациентов (11%).

3.3.2 Анализ биомаркеров, диагностически значимых при развитии стеноза бронхов трансплантированного лёгкого

Результаты настоящего исследования по анализу биомаркеров, диагностически значимых при развитии стеноза бронхов трансплантированного лёгкого, опубликованы в рецензируемых научных журналах [290, 291].

В настоящее время диагностика структурных изменений трансплантированных лёгких производится с применением инвазивных методов визуализации – видеобронхоскопии. Однако, развитие патологического процесса может занимать длительное время и не сопровождаться яркими клиническими проявлениями, что диктует необходимость поиска малоинвазивных методов диагностики обструктивных процессов и стимулирует активные исследования в области клинически значимых биомаркеров, уже доказавших свою эффективность при трансплантации сердца, почки, печени.

Актуальным направлением исследований является разработка надежных лабораторных технологий ранней детекции патологии трансплантата. Перспективными кандидатами на эту роль могут выступать малые некодирующие сигнальные молекулы микроРНК, относительно стабильные в плазме крови и других биологических жидкостях, и играющие ключевую роль в регуляции экспрессии генов, запуская сложные каскады реакций различных физиологических и патологических процессов в организме [298, 299, 304].

Из числа посттрансляционных биомаркеров, участвующих в развитии осложнений у реципиентов легких, выбраны галектин-3, относящийся к семейству лектинов и участвующий в процессах воспаления, иммунного ответа и фиброза трансплантата, а также растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) – фактор костимуляции лимфоцитов [298, 299].

Настоящий раздел посвящён решению научно-практической задачи по определению диагностически значимых биомаркеров структурного ремоделирования бронхов в крови реципиентов и разработке комплексного теста, эффективного при малоинвазивной диагностике стеноза бронхов лёгочного трансплантата.

Выполнены следующие этапы исследования:

- проведен сравнительный анализ концентрации протеомных (растворимой формы лиганда CD40, галектина-3) и уровня экспрессии эпигенетических (молекулы микроРНК-27, -142, -101, -339, -424) биомаркеров в плазме крови реципиентов легких с признаками значимой степени стеноза бронха, верифицированной по результатам видеобронхоскопии бронхов легочного трансплантата, и без таковых;
- определены диагностически значимые биомаркеры стеноза бронхов легочного трансплантата и рассчитаны их пороговые уровни;
- разработан дуплексный (микроРНК-339 и галектина-3) лабораторный тест для диагностики стеноза бронхов трансплантированного лёгкого. Проведён расчёт диагностических характеристик предложенного теста.

В плазме крови реципиентов легких (n = 57) были проанализированы концентрации растворимой формы лиганда CD40, галектина-3 и уровни экспрессии эпигенетических (микроРНК-27, -142, -101, -339, -424) биомаркеров (таблица 16). [290, 313].

Таблица 16 – Результаты анализа экспрессии микроРНК и концентрации биомаркеров в плазме крови реципиентов легких

Параметр	Значение
Концентрация галектина-3 (нг/мл)	4,94 [2,03; 17,89]
Концентрация sCD40L (нг/мл)	1,84 [1,05; 3,83]
miR-27, отн.ед.	0,06 [0,02; 0,32]
miR-101, отн.ед.	0,04 [0,01; 0,08]
miR-142, отн.ед.	0,01 [0,01; 0,02]
miR-339, отн.ед.	0,02 [0,01; 0,22]
miR-424, отн.ед.	0,01 [0,01; 0,06]

Среди пациентов было 35 (61,4%) мужчин, возраст которых составил 35 ± 15 (от 10 до 74) лет. До трансплантации легких пациенты страдали муковисцидозом ($n = 22$), ХОБЛ и эмфиземой лёгких ($n = 15$), лёгочной артериальной гипертензией ($n = 9$), легочным фиброзом ($n = 6$), лимфангиолейомиоматозом ($n = 3$), бронхоэктатической болезнью легких ($n = 2$) [290, 313].

У 27 реципиентов течение посттрансплантационного периода протекало без осложнений. У реципиентов лёгких после трансплантации были диагностированы инфекционные осложнения ($n = 16$), стеноз бронхов ($n = 12$), острое отторжение трансплантата ($n = 3$).

Результаты сравнительного анализа экспрессии исследуемых молекул микроРНК у реципиентов с признаками стеноза бронхов и без таковых представлены на рисунке 31.

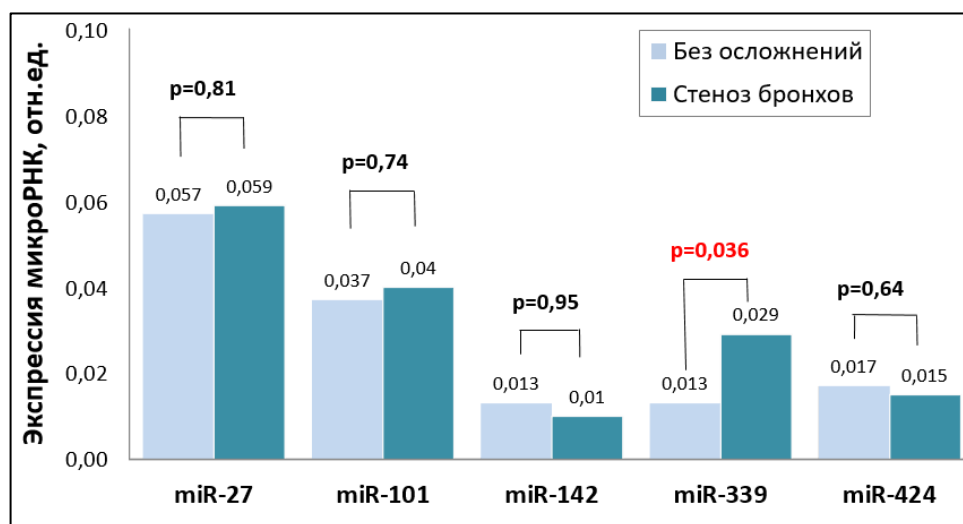


Рисунок 31 – Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК у реципиентов легких со стенозом бронхов и у реципиентов легких без осложнений

Количественный анализ перечисленных аналитов показал, что у реципиентов со значимой степенью стеноза бронха, верифицированного по результатам видеобронхоскопии, имели место достоверно более высокие уровни экспрессии микроРНК-339 ($p=0,036$), нежели у пациентов без стеноза. В отношении остальных четырех микроРНК подобных различий не выявлено ($p>0,05$).

Аналогичный анализ проведен для протеомных биомаркеров галектина-3 и sCD40L, который показал отсутствие достоверных различий концентрации sCD40L у реципиентов со стенозом и без стеноза (рисунок 32).

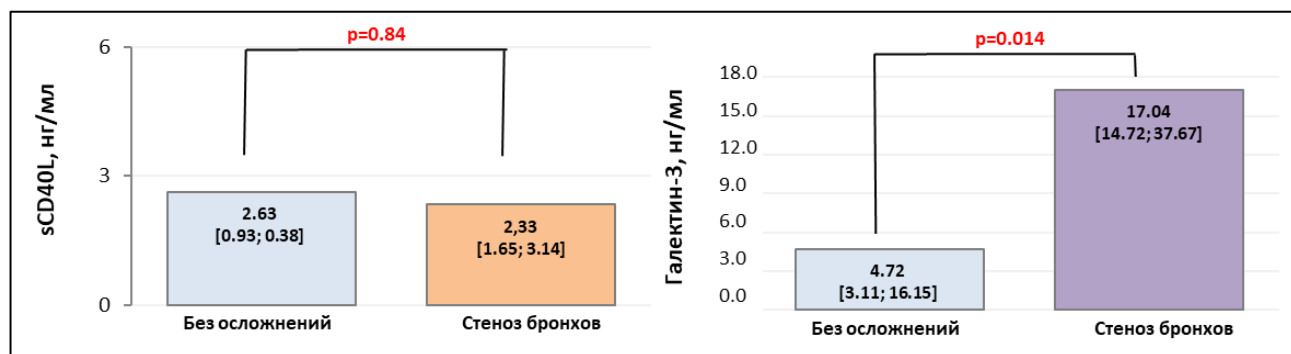


Рисунок 32 – Сравнительный анализ уровня sCD40L и галектина-3 в плазме крови реципиентов легких с развитием стеноза бронхов и без такового

Вместе с тем, у пациентов с бронхиальными стенозами имели место значимо более высокие значения концентрации галектина-3 в крови ($p=0,014$).

Для оценки диагностической эффективности галектина-3 и микроРНК-339 в отношении стеноза бронхов трансплантата, проведено исследование с использованием ROC-анализа. Результаты и данные о найденном пороговом уровне каждой величины и их совместного определения, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Диагностические характеристики галектина-3 и микроРНК-339 в отношении развития стеноза бронхов трансплантированных лёгких

Биомаркер	Пороговый уровень	RR	ДИ 95%	Se	Sp	De
МикроРНК-339	$\geq 0,02$ отн. ед.	2,6	[1,1–6,0]	60%	76%	70%
Галектин-3	≥ 12 инг/мл	3,6	[1,2–11,2]	73%	73%	79%
МикроРНК-339 + галектин-3		7,1	[1,1-48,6]	83%	82%	82%

**RR – относительный риск; ДИ 95% - 95% доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; De – диагностическая эффективность*

Данные, приведенные в таблице 17, позволяют делать заключение о значимости каждого из показателей как диагностического теста для выявления структурного ремоделирования (стеноза) бронхов трансплантированных легких. Более того, имеет место потенцирование диагностической эффективности отдельных тестов на галектин-3 и микроРНК-339 при их совместном применении. При одновременном отклонении уровня галектина-3 и микроРНК-339 от пороговых значений риск развития обструкции бронхов возрастает в 7 раз. Показатели чувствительности и специфичности дуплексного теста составили 83% и 82% соответственно при общей диагностической эффективности более 80%.

На рисунке 33 представлен алгоритм диагностики обструкции бронхов трансплантированных легких, в соответствии с которой, совместное количественное определение уровней микроРНК-339 и галектина-3 в плазме крови реципиента при отклонении показателей от рассчитанных пороговых значений свидетельствует о высоком риске обструкции бронха.

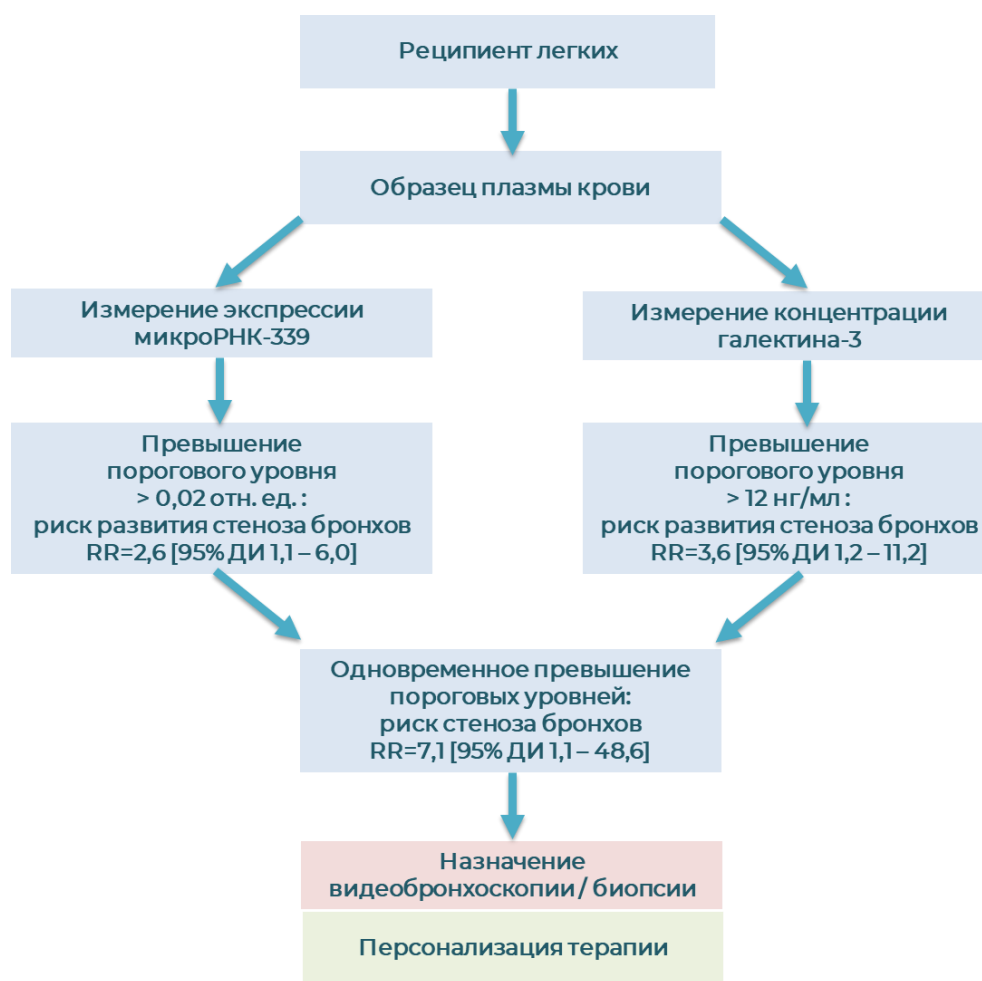


Рисунок 33 – Алгоритм диагностики обструкции бронха трансплантированных легких на основе комплексного лабораторного теста, сочетающего измерение концентрации галектина-3 и уровня экспрессии микроРНК-339 в плазме крови реципиента лёгких

В сравнении с отдельными тестами сочетание измерения уровня эпигенетического (miR-339) и протеомного (галектина-3) биомаркеров в крови реципиентов легких обладает лучшими диагностическими характеристиками для выявления реципиентов с развитием обструктивных процессов в дыхательных путях. Полученные результаты позволяют характеризовать разработанный алгоритм на основе сочетания лабораторных биомаркеров как перспективный метод малоинвазивной диагностики структурных изменений легочного трансплантата с перспективой клинического применения, в том числе при

назначении внеплановых инвазивных диагностических процедур (биопсии, бронхоскопии).

Инфекционные осложнения у реципиентов донорских лёгких в отдалённые сроки наблюдения. Пневмония трансплантата

Трансплантированное лёгкое, в связи с пересечением главного бронха, утрачивает эффективный лимфатический дренаж, мукоцилиарный клиренс, микроциркуляторное русло обедняется, что приводит к нарушению собственных локальных иммунокомпетентных механизмов, нарушению барьерной функции слизистых дыхательных путей трансплантата. Всё перечисленное, в совокупности с состоянием хронической медикаментозной иммуносупрессии, создаёт высокие риски развития инфекционных осложнений и обуславливает их преимущественную локализацию в трансплантированных лёгких, что приводит к развитию пневмонии трансплантата.

В исследованной группе пневмония трансплантированных лёгких в период реабилитации и наблюдения была диагностирована у 28 (21%) реципиентов. Чаще всего пневмония имела место в течение первого года наблюдения после перенесённой трансплантации, в сроки 8[5-21] месяцев. У 18 (64,3%) пациентов - 13,4% случаев всех пациентов, пневмония носила рецидивирующий характер.

Среди установленных клинических групп, наиболее часто пневмонии трансплантированных лёгких в отдалённые сроки после трансплантации наблюдались у пациентов с муковисцидозом ($p=0.009$) и у пациентов с исходным хроническим инфицированием дыхательных путей ($p=0.008$).

Одной из возможных причин развития пневмонии трансплантата, согласно эмпирическим данным, были доказанные бронхиальные стенозы. Установлено, что в группе реципиентов донорских лёгких с развившимися бронхиальными стенозами пневмония трансплантата диагностировалась в 4 раза чаще ($p < 0,001$).

Лечение пневмонии трансплантата в отдалённые сроки после трансплантации не имело принципиальных различий с подходами к лечению в

ранние сроки и строилось на тех же принципах: верификация возбудителя с последующим динамический контролем его титра в бронхо-альвеолярном лаваже на фоне проведения подобранной противомикробной терапии, назначение комбинированной этиотропной терапии, динамический контроль и оценка эффективности проводимого лечения.

Регулярный лабораторный контроль микробиологического состава содержимого дыхательных путей у реципиентов донорских лёгких позволил установить, что в рассмотренной подгруппе пациентов достоверно чаще наблюдается длительная хроническая персистенция патогенной, преимущественно грамотрицательной микрофлоры. Данное явление сохранялось до 6 лет после перенесённой трансплантации лёгких ($p=0,044$).

Острое отторжение трансплантированных лёгких в период наблюдения

В исследованной группе реципиентов, в период реабилитации и долгосрочного наблюдения, диагноз острого отторжения был установлен у 19 реципиентов донорских лёгких. Диагноз был установлен в сроки от 1,5 до 82 месяцев в среднем через 2,5 [1,5 - 21] месяца после перенесённой трансплантации.

Диагноз острого отторжения с определением его варианта устанавливался на основании диагностических принципов и лабораторных методов диагностики, описанных выше.

По результатам комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования было установлено, что в 10 случаях имел место клеточный вариант острого отторжения, в 7 – гуморальный, у 2 пациентов был диагностирован смешанный вариант острого отторжения.

Терапия острого отторжения характеризовалась дифференцированным подходом и проводилась согласно принципам, изложенным ранее.

Случаев неблагоприятного исхода, произошедших непосредственно в результате острого отторжения трансплантированных лёгких, в исследованной группе зафиксировано не было.

**3.3.3 Оценка функции трансплантированных лёгких, диагностика
и стадирование хронической дисфункции трансплантированных лёгких
в период наблюдения**

Эффективность трансплантации лёгких, как метода лечения заболеваний, проводящих к развитию хронической тяжёлой дыхательной недостаточности, оценивается по общим и частным результатам респираторной реабилитации в популяции реципиентов. Оценка эффективности респираторной реабилитации реципиентов донорских лёгких осуществлялась на основании показателей функции внешнего дыхания, в первую очередь объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). В изученной группе реципиентов донорских лёгких оценка показателей ФВД впервые проводилась после полной физической и респираторной реабилитации, что происходило в сроки 1-3 месяцев после перенесённой трансплантации лёгких. Лучшие из продемонстрированных в указанные сроки показателей объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) устанавливались в качестве референсного значения для последующей динамической оценки характера изменений.

Сроки достижения максимальных показателей спровоцированных дыхательных объёмов варьировались в широких пределах и достигались в пределах 6.00[1.00-12.00] месяцев после трансплантации лёгких. Значения максимальных показателей (в первую очередь ОФВ1 (%)) также варьировались в широких пределах, составляя в среднем 69.00 [52.00-87.00] % от должного.

Интерпретация показателей объёма форсированного выдоха за первую секунду в категориях хронической дисфункции трансплантированных лёгких демонстрирует следующие результаты, представленные в таблице 18

Таблица 18 - Показатели хронической дисфункции трансплантированных лёгких в исследованной группе реципиентов

Степень хронической дисфункции трансплантированных лёгких (ISHLT 2019)	Абс.	%
0 степень (ОФВ1 > 80% от исходных показателей)	33	31,7
1 степень (ОФВ1 66-80% от исходных показателей)	22	21,2
2 степень (ОФВ1 51-65% от исходных показателей)	13	12,5
3 степень (ОФВ1 35-50% от исходных показателей)	12	11,5
4 степень (ОФВ1 < 35% от исходных показателей)	24	23,1

**ISHLT - (англ., International Society for Heart and Lung Transplantation) Международное общество трансплантации по трансплантации сердца и лёгких, ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду*

Сроки развития хронической дисфункции трансплантированных лёгких 4 степени в исследованной группе реципиентов варьировались в широких пределах и составляли $39,17 \pm 23,82$ месяцев после перенесённой трансплантации.

В подгруппе реципиентов донорских лёгких с 4 степенью хронической дисфункции летальность составила 41,6%. В 7 из 10 случаев причиной неблагоприятного исхода явилось прогрессирование дыхательной недостаточности. Продолжительность жизни до наступления неблагоприятного исхода составила порядка 24 [12,00 – 36,00] месяцев после развития тяжёлой хронической дисфункции трансплантированных лёгких.

Известно, что хроническая дисфункция трансплантированных лёгких является необратимым состоянием. На сегодняшний день отсутствуют эффективные средства контроля и лечения тяжёлых форм хронической дисфункции трансплантированных лёгких. Единственным радикальным методом лечения тяжёлых форм хронической дисфункции трансплантированных лёгких является ретрансплантация.

Структура летальности реципиентов донорских лёгких в период реабилитации

В исследованной группе реципиентов в период реабилитации после трансплантации частота неблагоприятных исходов составила 15% (n-19).

Структура причин летальных исходов представлена:

- Пневмония трансплантированных лёгких – 9;
- Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких – 3;
- Несостоятельность бронхиального анастомоза – 3;
- Острое нарушение мозгового кровообращения – 2;
- Острая сердечно-сосудистая недостаточность – 2;

Поиск и сравнительный анализ не выявил статистически значимого влияния возможных предикторов на характер и частоту развития неблагоприятных исходов в период реабилитации пациента.

Структура летальности реципиентов донорских лёгких в период долгосрочного наблюдения

В исследованной группе реципиентов в период долгосрочного наблюдения после трансплантации частота неблагоприятных исходов по состоянию на 31.12.2025 составила 19% (n-20).

По результатам проведённого анализа установлена следующая структура причин летальности в отдалённые сроки наблюдения после трансплантации лёгких:

- Пневмония трансплантированных лёгких – 7;
- Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких – 7;
- Упорно рецидивирующие бронхиальные стенозы – 5;
- Неоплазии – 1

Заключение

Перечень осложнений и событий, имевших место в краткосрочном или отдалённом периоде наблюдения, включает более широкое наименование, чем указано в текущей главе. Причина, по которой они не были детально рассмотрены, заключается в их сравнительно малом количестве или в отсутствии влияния на непосредственные и отдалённые результаты лечения.

На основании проведённого анализа в исследованной группе реципиентов была установлена структура осложнений на разных этапах наблюдения и лечения, продемонстрированы клинические подходы к их диагностике, коррекции и лечению.

Анализ причин летальности выявил преобладание терминальных состояний, обусловленных осложнениями позднего послеоперационного периода. Это подтверждает клиническую значимость разработки эффективных алгоритмов раннего выявления, лечения и профилактики хронической дисфункции, рецидивирующих бронхиальных стенозов и поздних инфекционных осложнений.

ГЛАВА 4: АНАЛИЗ СОБЫТИЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУТЕЙ УЛУЧШЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ

Основной задачей диссертационного исследования является поиск способов повышения эффективности трансплантации лёгких, как направления клинической трансплантологии, путём улучшения показателей краткосрочной и долгосрочной выживаемости реципиентов. Решение этой задачи достигается путём установления основных причин неблагоприятных исходов (или их совокупности) и определением способа их эффективной коррекции.

4.1 Анализ событий и поиск предикторов неблагоприятного исхода

В зависимости от сроков, прошедших с момента трансплантации легких, факторы и события, определяющие течение послеоперационного периода и отдалённые результаты лечения, существенно различаются. В связи с этим их принято разделять на неспецифические (например, общехирургические осложнения) и специфические, связанные с реконструктивными этапами вмешательства, иммунологическими реакциями или прогрессирующей дисфункцией трансплантата.

В зависимости от основных причин развития, сроков клинической манифестации, продолжительности воздействия (сроках экспозиции) и возможных сроках реализации эффектов указанных факторов, выживаемость реципиентов донорских лёгких была разделена на:

- послеоперационную выживаемость;
- краткосрочную выживаемость;
- долгосрочную выживаемость.

4.2 Анализ событий послеоперационного периода

Послеоперационный период наблюдения (ППН) включает в себя временной промежуток от момента окончания операции и до 30 послеоперационных суток. При благоприятном течении характеризуется поэтапным отлучением от аппарата искусственной вентиляции лёгких, отключением аппарата ЭКМО, переводом на самостоятельное дыхание, последовательным прекращением кислородной поддержки, завершением парентеральной противомикробной терапии, заживлением послеоперационных ран первичным натяжением, стабилизацией показателей концентрации ингибиторов кальциневрина в крови в целевом диапазоне значений.

С целью поиска факторов, определяющих результаты послеоперационного периода наблюдения, был проведён сравнительный анализ исходных характеристик реципиента и отдельных параметров интра- и периоперационного периода. Параметры с установленными статистически достоверными различиями приведены в таблице 19.

Таблица 19 - Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с 30-дневной летальностью после трансплантации лёгких

Показатели/Категории		Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	p
Индекс массы тела (кг/м ²), Me [IQR]		20 [18; 24]	25 [22; 28]	0,035
Объём трансфузии крови при трансплантации (мл), Me [IQR]		1543,00 [770,75; 2238,25]	615,00 [290,00; 1300,00]	0,024
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Me [IQR]		13,00 [9,25; 23,75]	5,00 [3,00; 7,00]	0,015
Пролённая ИВЛ/трахеостомия, абс. (%)	Отсутствие трахеостомии	1 (10,0%)	90 (72,6%)	< 0,001
	Наличие трахеостомии	9 (90,0%)	34 (27,4%)	
Разновидности осложнений со стороны торакотомной раны, абс. (%)	Нагноение торакотомной раны	1 (25,0%)	10 (33,3%)	0,028

Продолжение таблицы 19 - Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с 30-дневной летальностью после трансплантации лёгких

Показатели/Категории		Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	p
Разновидности осложнений со стороны торакотомной раны , абс. (%)	Нагноение торакотомной раны с формированием плевроторакального свища	3 (75,0%)	5 (16,7%)	0,028
	Несостоятельность торакотомной раны	0 (0,0%)	15 (50,0%)	
Степень тяжести раневых осложнений, абс. (%)	Отсутствие тяжёлых форм раневых осложнений	6 (60,0%)	109 (87,9%)	0,035
	Наличие тяжёлых форм раневых осложнений	4 (40,0%)	15 (12,1%)	
Сроки развития осложнений со стороны торакотомной раны (сутки), Me [IQR]		5,50 [3,50; 7,75]	14,00 [10,00; 14,00]	0,014
Несостоятельность бронхиального анастомоза , абс. (%)	Отсутствует несостоятельность	8 (80,0%)	119 (96,0%)	0,045
	Наличие несостоятельности	2 (20,0%)	5 (4,0%)	
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии, абс. (%)	Заместительная почечная терапия не проводилась	1 (10,0%)	84 (67,7%)	< 0,001
	Заместительная почечная терапия проводилась	9 (90,0%)	40 (32,3%)	

По результатам проведённого анализа было установлено, что пациенты с неблагоприятным исходом послеоперационного периода характеризовались низким индексом массы тела, большим объёмом интраоперационной гемотрансфузии. Ранняя манифестация осложнений со стороны торакотомной раны, несостоятельность бронхиального анастомоза, острое почечное повреждение (ОПП) с потребностью в проведении заместительной почечной терапии (ЗПП) в подгруппе неблагоприятного исхода послеоперационного периода наблюдались чаще.

Для оценки прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом бинарной логистической регрессии (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты оценки прогностической значимости факторов риска неблагоприятных исходов послеоперационного периода после трансплантации лёгких

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Индекс массы тела реципиента	0,700 [0,554 – 0,847]	0,020	74.2	70.0	1,188 [1,03 – 1,37]
Сроки развития осложнений со стороны торакотомной раны	0,879 [0,742 – 1,000]	0.006	63.3	100.0	1,466 [1,12 – 1,92]
Продлённая ИВЛ/трахеостомия	0,813 [0,706 – 0,920]	<0.001	72.6	90.0	23,824 [10,83 – 52,46]
Степень тяжести раневых осложнений	0,640 [0,477 – 0,802]	0.035	87.9	40.0	4,844 [1,224; 19,231]
Несостоятельность анастомоза дыхательных путей	0,688 [0,414 – 0,762]	0.035	97.6	20.0	10,083 [1,18 – 86,45]
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии	0,789 [0,672 – 0,906]	<0.001	67.7	90.0	18,901 [8,68 – 41,06]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Результаты прогностической модели 30-дневной летальности (неблагоприятный исход ППН) продемонстрировали что при уменьшении индекса массы тела на 1 кг/м² шансы благоприятного исхода уменьшались в 1,188 раза.

Установлено, что наибольшим прогностическим значением на результаты ППН в исследованной группе реципиентов обладают: несостоятельность бронхиального анастомоза, при развитии которой шансы благоприятного исхода уменьшались в 10 раз; при наличии тяжёлых форм раневых осложнений, соответственно в 4,8 раза.

Кроме этого, развитие тяжёлых осложнений и состояний, приводящих к проведению заместительной почечной терапии и выполнению трахеостомии, снижали вероятность благоприятного исхода в 18,901 и 23,824 раза соответственно.

Помимо установленной прогностической значимости ряда предикторов, определяющих характер течения послеоперационного периода, было установлено, что в группах, различающихся по выживаемости в послеоперационном периоде, имеются статистически достоверные различия в зависимости от диагноза исходного заболевания.

Установлено, что в группе пациентов, умерших в послеоперационном периоде, преобладали пациенты с диагнозом хронической обструктивной болезни лёгких (n=3 (30%)) и лёгочного фиброза различной этиологии (n=4 (40%)) (p=0.044). Общая летальность в послеоперационном периоде наблюдения составила n=10 (7,5%).

С целью поиска причин осложнённого течения послеоперационного периода в исследованной группе были проанализированы отдельные клинические характеристики реципиентов и параметры пери- и интраоперационного периода, трактуемые в рамках международных руководств по трансплантации лёгких, как факторы риска и/или относительные противопоказания [31-35]. Результаты, демонстрирующие статистически достоверные различия, представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты анализа развития осложнений послеоперационного периода в зависимости от предшествующих оперативных вмешательств на органах грудной клетки

Показатели/категории		Осложнения отсутствуют	Наличие осложнений	Р
Наличие вмешательств на органах грудной клетки, абс. (%)	Отсутствие вмешательств на органах грудной клетки	38 (92,7%)	62 (66,7%)	0,001
	Наличие вмешательств на органах грудной клетки	3 (7,3%)	31 (33,3%)	

Было установлено, что у пациентов, перенёсших в анамнезе разного рода оперативные вмешательства и инвазивные манипуляции на органах грудной клетки, осложнённое течение послеоперационного периода наблюдается значительно чаще.

С целью оценки прогностического значения, полученные данные были проанализированы методом бинарной логистической регрессии (таблица 22).

Таблица 22 - Результаты оценки прогностической значимости анамнеза оперативных вмешательств на органах грудной клетки реципиента в отношении осложнённого течения послеоперационного периода

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Наличие вмешательств на ОГК	0,630 [0,532 – 0,729]	<0,001	33,3	92,7	6,333 [1,811 – 22,154]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом; ОГК – органы грудной клетки*

По результатам проведённого анализа было установлено, что наличие в анамнезе разного рода инвазивных или оперативных вмешательств на органах грудной клетки увеличивает шансы осложнённого течения раннего послеоперационного периода более чем в 6 раз.

Послеоперационные кровотечения в плевральную полость

Кровотечение в плевральную полость – раннее послеоперационное осложнение, развивающееся в первые сутки после трансплантации лёгких. Для определения клинической значимости послеоперационного кровотечения был проведён сравнительный анализ характера течения и результатов послеоперационного периода после перенесённой трансплантации (таблица 23).

Таблица 23 - Результаты сравнительной оценки характера течения послеоперационного периода реципиентов, перенёсших кровотечение в плевральную полость

Показатели/Категории		Отсутствие внутригрудных кровотечений	Наличие внутригрудных кровотечений	p
Продлённая ИВЛ/трахеостомия, абс. (%)	Отсутствие трахеостомии	77 (77,0%)	14 (41,2%)	< 0,001
	Наличие трахеостомии	23 (23,0%)	20 (58,8%)	
Осложнения со стороны торакотомной раны, абс. (%)	Осложнения со стороны торакотомной раны отсутствуют	80 (80,0%)	20 (58,8%)	0,022
	Наличие осложнений со стороны торакотомной раны	20 (20,0%)	14 (41,2%)	
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии, абс. (%)	Заместительная почечная терапия не проводилась	70 (70,0%)	15 (44,1%)	0,007*
	Заместительная почечная терапия проводилась	30 (30,0%)	19 (55,9%)	

По результатам проведённого анализа было установлено, что послеоперационное внутригрудное кровотечения в исследованной группе реципиентов не является статистически достоверным предиктором неблагоприятного исхода послеоперационного периода и периода реабилитации ($p > 0.05$).

Реторакотомия с целью гемостаза, электрохирургический гемостаз в области мягких тканей торакотомной раны негативно влияли на репаративные процессы в области раны и приводили к увеличению частоты развития осложнений со стороны мягких тканей торакотомной раны.

Повторные оперативные вмешательства приводили к потребности в продлённой искусственной вентиляции лёгких, в связи с чем необходимость в выполнении трахеостомии в этой группе пациентов возникала чаще.

Обстоятельства и события, достоверно зависящие от кровотечения в раннем послеоперационном периоде, были проанализированы с применением методов логистической регрессии. Полученные результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты оценки прогностической значимости послеоперационного кровотечения на характер течения послеоперационного периода

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Продлённая ИВЛ/трахеостомия	0,656 [0,553 - 0,758]	<0,001	46,5	84,6	4,783 [2,092 – 10,935]
Проведение ЗПТ	0,606 [0,505 - 0,707]	0,008	38,8	82,4	2,956 [1,327 – 6,580]
Осложнения со стороны торакотомной раны	0,606 [0,492 – 0,719]	0,018	41,2	0,719	2,800 [1,208 – 6,488]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких, ЗПТ – заместительная почечная терапия*

По результатам проведённого анализа была установлена прогностическая значимость послеоперационного кровотечения в плевральную полость в отношении шансов продлённой искусственной вентиляции лёгких, острого почечного повреждения с потребностью в проведении заместительной почечной терапии, развития осложнений со стороны торакотомной раны.

Лёгочное кровотечение

Поиск возможных причин развития лёгочного кровотечения у реципиентов донорских лёгких в исследованной группе продемонстрировал его вторичный характер на фоне других осложнений, таких как: послеоперационное

кровотечение в плевральную полость ($p=0,003$) и пневмония трансплантированных лёгких ($p=0,012$).

С целью оценки характера и степени влияния лёгочного кровотечения на результаты и параметры течения послеоперационного периода был проведён сравнительный анализ в исследованной подгруппе реципиентов (таблица 25).

Таблица 25 - Результаты сравнительного анализа пациентов, перенесших лёгочное кровотечение в послеоперационном периоде

Показатели/Категории		Отсутствие лёгочного кровотечения	Наличие лёгочного кровотечения	p
Послеоперационный койко-день (сутки), Me [IQR]		36 [25; 51]	82 [33; 103]	0,037
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	16 (12,7%)	3 (37,5%)	0,046
	Благоприятный исход	102 (81,0%)	3 (37,5%)	
Продлённая ИВЛ/трахеостомия абс. (%)	Отсутствие продлённой ИВЛ	89 (70,6%)	2 (25,0%)	0,013
	Наличие продлённой ИВЛ	37 (29,4%)	6 (75,0%)	
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Me [IQR]		5,00 [3,00; 7,00]	7,50 [5,00; 28,25]	0,041
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии, абс. (%)	Заместительная почечная терапия не проводилась	83 (65,9%)	2 (25,0%)	0,048
	Заместительная почечная терапия проводилась	43 (34,1%)	6 (75,0%)	

Полученные результаты демонстрируют большую продолжительность пребывания в отделении реанимации, искусственной вентиляции лёгких, сроков госпитализации, потребности применения методов заместительной почечной терапии у пациентов, перенёсших лёгочное кровотечение в послеоперационном периоде. Кроме этого, было установлено, что летальность в период реабилитации у пациентов, перенёсших лёгочное кровотечение в послеоперационном периоде, достоверно выше. С целью оценки прогностической значимости полученные

результаты были проанализированы методом логистической регрессии (таблица 26).

Таблица 26 - Результаты оценки прогностической значимости лёгочного кровотечения

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Потребность в трахеостомии	0,728 [0,524 – 0,9320]	<0,019	75,0	70,6	7,216 [1,392 – 37,412]
Летальность в период реабилитации	0,682 [0,441 – 0,924]	0,031	50,0	86,4	6,375 [1,18 – 34,48]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

По результатам проведённой логистической регрессии была установлена прогностическая значимость лёгочного кровотечения в отношении шансов продлённой искусственной вентиляции лёгких и летальности в период реабилитации.

Прогностическая значимость лёгочного кровотечения в отношении других послеоперационных событий, характеристик послеоперационного периода и периода наблюдения не была установлена.

Парез диафрагмы

Сравнительный анализ, проведённый с целью поиска возможных причин развития и последствий пареза диафрагмы на разных этапах наблюдения, продемонстрировал отсутствие статистически достоверных различий в характере течения послеоперационного периода и его результатов в исследованной группе реципиентов.

Инфекционные осложнения (пневмония)

В исследованной группе реципиентов инфекционные осложнения в подавляющем большинстве случаев были представлены раневой инфекцией и пневмонией лёгочного трансплантата. Поскольку основной метод лечения раневых инфекционных осложнений является хирургическим, данные осложнения были проанализированы в рамках хирургических. Пневмония лёгочного трансплантата (ПЛТ) — наиболее распространённая форма инфекционных осложнений послеоперационного периода.

С целью оценки характера и степени влияния пневмонии трансплантата на результаты лечения в исследованной группе реципиентов был проведён сравнительный анализ. Статистически достоверные результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Результаты сравнительного анализа показателей послеоперационного периода и результатов лечения в зависимости от наличия пневмонии лёгочного трансплантата в послеоперационном периоде

Показатели/Категории		Отсутствие пневмонии	Наличие пневмонии	р
Послеоперационный койко-день (сутки), Me [IQR]		36 [25; 50]	52 [32; 84]	0,009
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	12 (10,3%)	7 (38,9%)	0,003
	Благоприятный исход	96 (82,8%)	9 (50,0%)	
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии, абс. (%)	Заместительная почечная терапия не проводилась	78 (67,2%)	7 (38,9%)	0,033
	Заместительная почечная терапия проводилась	38 (32,8%)	11 (61,1%)	
Максимальный показатель объёма форсированного выдоха после трансплантации лёгких (%), Me [IQR]		72,00 [53,50; 87,50]	62,00 [0,00; 75,00]	0,031

Результаты однофакторного анализа демонстрируют достоверно большую продолжительность госпитализации, частоту проведения заместительной почечной терапии и уровень летальности в период реабилитации у пациентов, перенёвших пневмонию лёгочных трансплантатов в послеоперационном периоде. При оценке долгосрочных эффектов было установлено, что пиковые показатели объёма форсированного выдоха за первую секунду у пациентов, зафиксированные в период реабилитации, у пациентов, перенёвших пневмонию лёгочного трансплантата в послеоперационном периоде, были меньше.

Для оценки прогностической значимости, полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии. Статистически достоверные результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Оценка предиктивной способности пневмонии лёгочного трансплантата на риски развития острой почечной недостаточности

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии	0,571 [0,469 - 0,673]	0,023	22,4	91,8	3,226 [1,158 – 8,980]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют трёхкратное возрастание шансов проведения заместительной почечной терапии у пациентов с пневмонией лёгочного трансплантата в послеоперационном периоде.

Кардиологические осложнения

Подавляющее большинство кардиологических осложнений в послеоперационном периоде исследованной группы было представлено нарушением сердечного ритма по типу мерцательной аритмии, манифестация

которого имела место в ранние сроки, в среднем на 7 [5.00- 13.50] сутки после перенесённой трансплантации лёгких.

Сравнительный анализ исходных клинических характеристик реципиентов лёгких не выявил статистически достоверных различий в зависимости от случаев нарушения сердечного ритма в послеоперационном периоде ($p > 0,05$).

Результаты однофакторного анализа, проведённого с целью поиска возможных эффектов нарушения сердечного ритма на непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких, также продемонстрировали отсутствие статистических достоверных различий в летальности на всех этапах лечения, продолжительности госпитализации, продолжительности проведённого лечения и т.д. ($p > 0,05$).

Полученные результаты позволяют утверждать, что сердечно-сосудистые осложнения (в первую очередь нарушения сердечного ритма) не являются фактором, достоверно влияющим на результаты и характеристики послеоперационного периода после перенесённой трансплантации лёгких в исследованной группе реципиентов.

Иммунологические осложнения

Иммунологические осложнения - принятое в рамках научной работы обозначение клеточного и/или гуморального отторжения. В связи с их сравнительно малым количеством, клеточный вариант и гуморальный вариант отторжения были объединены одним общим понятием – острое отторжение.

Результаты поиска возможных причин развития острого отторжения в раннем послеоперационном периоде позволили установить, что в группе пациентов с острым отторжением продолжительность ишемии второго лёгкого составила 775,00 [700,00; 785,00] минут, у пациентов без отторжения 625,00 [540,00; 683,00] минут, что является статистически достоверной разницей ($p = 0,042$).

Изучение краткосрочных эффектов острого отторжения в раннем послеоперационном периоде и оценка его влияния на непосредственные результаты трансплантации не показали статистически достоверных различий ($p>0,05$).

На основании приведённых выше результатов следует вывод об отсутствии достоверного влияния иммунологических осложнений послеоперационного периода на непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких в исследованной группе реципиентов.

Неврологические осложнения

Осложнения неврологического характера были разделены по обратимости и исходам, следовательно, степени влияния на характер течения послеоперационного периода наблюдения. С учётом выше обозначенных условий, по признаку наличия неврологических осложнений было сформировано 2 подгруппы. I – пациенты без неврологических осложнений или пациенты с их лёгкими, обратимыми формами (энцефалопатия различной этиологии, послеоперационный делирий). II – пациенты перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения различной этиологии и локализации.

В рамках поиска возможных причин развития острого нарушения мозгового кровообращения, не было выявлено статистически достоверных различий между подгруппами реципиентов ($p>0,05$).

Произведена оценка характера и степени влияния установленных вариантов неврологических осложнений на течение послеоперационного периода и его результаты (таблица 29).

Таблица 29 - Результаты сравнительного анализа реципиентов лёгких, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения после трансплантации лёгких

Показатели/категории		Отсутствие ОНМК	Наличие ОНМК	P
Послеоперационный койко-день (сутки), Me [IQR]		36 [25; 51]	68 [47; 90]	0,042
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	16 (13,3%)	3 (75,0%)	0,011
	Благоприятный исход	104 (86,7%)	1 (25,0%)	
Продлённая искусственная вентиляция лёгких/ трахеостомия (%)	Отсутствие продлённой ИВЛ	91 (70,0%)	0 (0,0%)	0,010
	Наличие продлённой ИВЛ	39 (30,0%)	4 (100,0%)	
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Me [IQR]		5,00 [3,00; 7,00]	39,00 [27,50; 58,25]	0,049
Наличие острого почечного повреждения/ показаний к проведению заместительной почечной терапии	Заместительная почечная терапия не проводилась	85 (65,4%)	0 (0,0%)	0,017
	Заместительная почечная терапия проводилась	45 (34,6%)	4 (100,0%)	

*ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Результаты проведённого однофакторного анализа демонстрируют увеличение сроков нахождения в отделении реанимации, продолжительности госпитализации, потребности в продлённой искусственной вентиляции лёгких и заместительной почечной терапии, летальности в период реабилитации.

Оценка полученных результатов методом логистической регрессии продемонстрировала отсутствие достоверной прогностической значимости острого нарушения мозгового кровообращения в отношении непосредственных и отдалённых результатов трансплантации лёгких, что, по всей видимости, было обусловлено их сравнительно малым количеством в исследованной группе.

Острое почечное повреждение

Наличие острого почечного повреждения у реципиентов лёгких в послеоперационном периоде устанавливалось на основании характерных метаболических, электролитных нарушений, олигоанурии, развития гипергидратации, сопровождавшейся отёком трансплантированных лёгких. Коррекция вышеуказанных состояний обеспечивалась проведением заместительной почечной терапии в непрерывном и/или интермиттирующем режиме.

Проведён анализ краткосрочных и долгосрочных эффектов острого почечного повреждения в послеоперационном периоде, оценено его влияние на непосредственные результаты трансплантации лёгких и течение послеоперационного периода (таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительный анализ наличия острого почечного повреждения/результатов проведение заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде после трансплантации лёгких

Показатели/Категории		Заместительная почечная терапия не проводилась	Заместительная почечная терапия проводилась	Р
Послеоперационный койко-день (сутки), Me [IQR]		32 [24; 41]	51 [34; 76]	< 0,001
19_30-дневная летальность, абс. (%)	Неблагоприятный исход	1 (1,2%)	9 (18,4%)	<0,001
	Благоприятный исход	84 (98,8%)	40 (81,6%)	
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	5 (6,0%)	14 (35,0%)	<0,001
	Благоприятный исход	79 (94,0%)	26 (65,0%)	
Продолжительность использования ЭКМО (сутки), Me [IQR]		3,00 [2,00; 3,00]	4,00 [2,62; 7,00]	< 0,001
Продлённая искусственная вентиляция лёгких/трахеостомия, абс. (%)	Отсутствие продлённой ИВЛ	74 (87,1%)	17 (34,7%)	< 0,001
	Наличие продлённой ИВЛ	11 (12,9%)	32 (65,3%)	
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Me [IQR]		4,00 [3,00; 6,00]	7,00 [5,00; 19,00]	< 0,001

*ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

По результатам проведённого однофакторного анализа установлена достоверно большая частота продлённой искусственной вентиляции лёгких, применения ЭКМО, более высокая частота неблагоприятных исходов в раннем послеоперационном периоде и периоде реабилитации. Продолжительность лечения в условиях реанимации и продолжительность госпитализации в подгруппе пациентов с острым почечным повреждением и с потребностью в проведении заместительной почечной терапии были достоверно выше.

Для определения прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии. Полученные результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Оценка прогностической значимости острого почечного повреждения в отношении непосредственных и отдалённых результатов трансплантации лёгких

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
30-дневная летальность	0,789 [0,672 - 0,906]	p< 0,001	67,7	90	18,901 [13,28 – 26,10]
Летальность в период реабилитации	0,645 [0,538 – 0,752]	p< 0,001	35,0	94,0	8,508 [6,34 – 11,42]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Согласно проведённым расчётам и установленному значению отношения шансов (OR), вероятность летальности в послеоперационном периоде и периоде реабилитации для пациентов с диагностированным острым почечным повреждением и нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии в 18,9 и 8,5 раз соответственно превышает такие показатели для пациентов без ЗПТ в обозначенные периоды наблюдения.

Тяжёлые формы первичной дисфункции трансплантированных лёгких

Тактика рутинного интраоперационного использования ЭКМО исключает возможность объективной оценки функции трансплантированных лёгких в раннем послеоперационном периоде. Другая позиция трактует факт применения ЭКМО при наличии рентгенологической картины отёка лёгких или других рентгенологических изменений как тяжёлую форму первичной дисфункции (первичная дисфункция трансплантированных лёгких 3 степени), что, однако, не учитывает использование ЭКМО в качестве превентивной меры и возможность развития рентгенологической картины, подозрительной в отношении отёка лёгких, по причинам, не соответствующим тяжёлым реперфузионным повреждениям.

Практический и клинический смысл диагностики и стадирования степени выраженности первичной дисфункции в первую очередь заключается в поиске возможных причин тяжести состояния пациента и определения тактики лечения этого состояния. Известно, что тяжёлые формы первичной дисфункции трансплантированных лёгких (первичная дисфункция 3 степени) с индексом оксигенации <200 мм рт.ст. характеризуется высоким уровнем летальности. Единственным эффективным способом коррекции прогрессирующих за счёт интерстициального отёка трансплантированных лёгких явлений гипоксии, гипоксемии и правожелудочковой сердечной недостаточности является применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации – ВА-ЭКМО. В случае, когда интра- и периоперационное использование ЭКМО носит превентивный характер, интерпретация показателей и критериев оценки газообменной функции трансплантированных лёгких в категориях диагностики и стадирования первичной дисфункции утрачивается. Существующие подходы исключают возможность адекватной дифференцированной оценки вклада газообменной функции ЭКМО и трансплантированных лёгких в ходе проведения ИВЛ в показатели напряжения кислорода в артериальной крови.

Известно, что наибольшую прогностическую значимость в отношении рисков неблагоприятных исходов имеет тяжёлая форма первичной дисфункции (ПДЛТ 3 степени), диагностированная через 72 часа после трансплантации, которая характеризуется продлённой искусственной вентиляцией и экстракорпоральной мембранной оксигенацией в обозначенный период. В связи с этим, клинические наблюдения, характеризовавшиеся единовременной потребностью в ИВЛ и ЭКМО продолжительностью более 72 часов, трактовались как тяжёлая первичная дисфункция лёгочного трансплантата. Количество пациентов, с учётом выше обозначенных критериев, составило 20 наблюдений - 18,7% от общего количества перенёсших трансплантацию лёгких в условиях ЭКМО или 14,9% от общего количества пациентов в исследованной группе, что согласуется с известной частотой тяжёлых форм первичной дисфункции в других исследованиях.

Поиск причин развития тяжёлой дисфункции трансплантированных лёгких в исследованной группе пациентов продемонстрировал отсутствие статистически достоверных различий в сравниваемых подгруппах ($p > 0,05$).

С целью изучения прогностической значимости тяжёлых форм первичной дисфункции, диагностированной на основании продолжительности ИВЛ и ЭКМО, была проведена оценка её влияния на выживаемость реципиентов в разные сроки после трансплантации (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты сравнительной оценки тяжёлых форм реперфузионных повреждения трансплантированных лёгких

Показатели/Категории		Отсутствие реперфузионных повреждений	Наличие реперфузионных повреждений	p
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Me [IQR]		5,00 [3,00; 6,75]	12,00 [6,00; 26,25]	< 0,001
Продолжительность проведение заместительной почечной терапии (сутки), Me [IQR]		11,00 [4,00; 30,50]	34,50 [5,00; 68,50]	0,042
30-дневная летальность, абс. (%)	Неблагоприятный исход	6 (5,3%)	4 (20,0%)	0,042
	Благоприятный исход	108 (94,7%)	16 (80,0%)	
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	13 (12,0%)	6 (37,5%)	0,018
	Благоприятный исход	95 (88,0%)	10 (62,5%)	
Конверсия ВА-ЭКМО на ВВ-ЭКМО, абс. (%)	Конверсия не потребовалась	92 (80,7%)	9 (45,0%)	0,002
	Конверсия выполнена	22 (19,3%)	11 (55,0%)	
Потребность в повторном применении ЭКМО, абс. (%)	Без повторного применения ЭКМО	112 (98,2%)	16 (80,0%)	0,005
	Потребовалось повторное применение ЭКМО	2 (1,8%)	4 (20,0%)	
Послеоперационное кровотечение в плевральную полость, абс. (%)	Отсутствие кровотечения	90 (78,9%)	10 (50,0%)	0,011
	Наличие кровотечения	24 (21,1%)	10 (50,0%)	
Осложнения со стороны торакотомной раны, абс. (%)	Осложнения со стороны торакотомной раны отсутствуют	89 (78,1%)	11 (55,0%)	0,048
	Наличие осложнений со стороны торакотомной раны	25 (21,9%)	9 (45,0%)	
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии, абс. (%)	Заместительная почечная терапия не проводилась	83 (72,8%)	2 (10,0%)	< 0,001
	Заместительная почечная терапия проводилась	31 (27,2%)	18 (90,0%)	

Полученные результаты демонстрируют, что пациенты с тяжёлой формой первичной дисфункции нуждались в более продолжительном лечении в условиях реанимационного отделения, большей продолжительности проведения заместительной почечной терапии, в т.ч. и в её конверсии. У пациентов с тяжёлыми формами первичной дисфункции чаще наблюдались послеоперационные кровотечения, осложнения со сторон торакотомной раны, острое почечное повреждение с потребностью в проведении продлённой заместительной почечной терапии. С целью определения прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии. Полученные результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Результаты прогностической оценки тяжёлых форм реперфузионных повреждения трансплантированных лёгких

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
30-дневная летальность	0,635 [0.472 – 0799]	0.043	87.1	40.0	4,500 [2,90 – 6,98]
Летальность в период реабилитации	0.610 [0.480 – 0.740]	0.018	90.5	31.6	3.385 [2,37 – 4,83]
Потребность в повторном применении ЭКМО	0.771 [0.546 – 0,996]	0.003	66.7	87.5	14.001 [8,79 – 22,31]
Наличие острого почечного повреждения/показаний к проведению заместительной почечной терапии	0.672 [0.575 – 0.769]	<0.001	36.7	97.6	24.097 [17,86 – 32,52]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Результаты проведенного анализа демонстрируют наличие прогностического значения тяжёлых форм первичной дисфункции, диагностированной согласно предложенному способу, в отношении послеоперационной летальности: повышение шансов летальности в обозначенный

период в 4,5 раза; рост шансов неблагоприятного исхода в 3,4 раза в период реабилитации пациента. Установлено, что при наличии тяжёлых форм первичной дисфункции многократно возрастают шансы повторного применения ЭЖМО и потребность в проведении продлённой заместительной почечной терапии. При анализе долгосрочных эффектов тяжёлых форм первичной дисфункции, статистически достоверных различий установлено не было.

Оценка выживаемости реципиентов донорских лёгких в исследованной группе реципиентов

Был проведён анализ общей выживаемости реципиентов донорских лёгких в исследованной группе. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Медиана выживаемости в исследованной группе составила 2799 [95% ДИ 2210 – 2965] дней или 7,66 [95% ДИ 6,05 – 8,13] лет (рисунок 34).

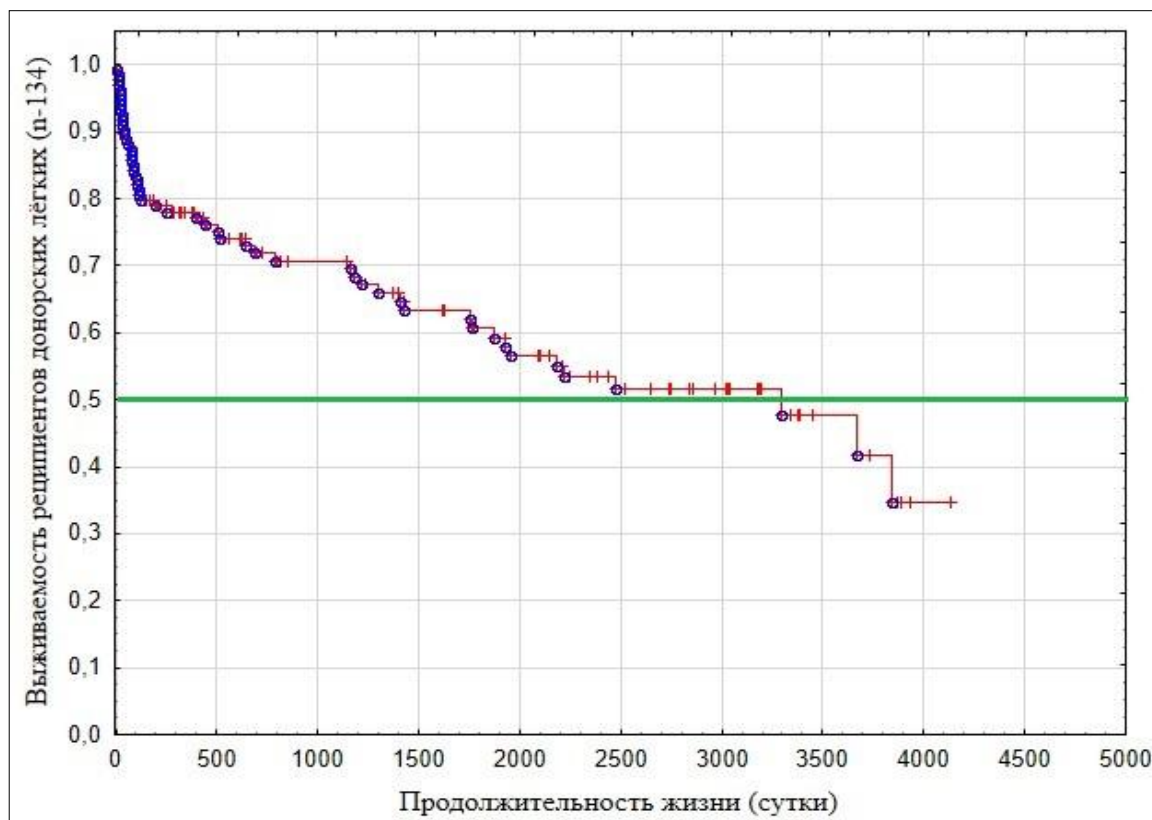


Рисунок 34 - Кривая общей выживаемости реципиентов донорских лёгких в исследованной группе

Была проведена оценка и сравнение медиан выживаемости реципиентов донорских лёгких в зависимости от клинической группы диагноза основного заболевания лёгких. Графики оценки функции выживаемости в зависимости от клинических групп представлены на рисунке 35.

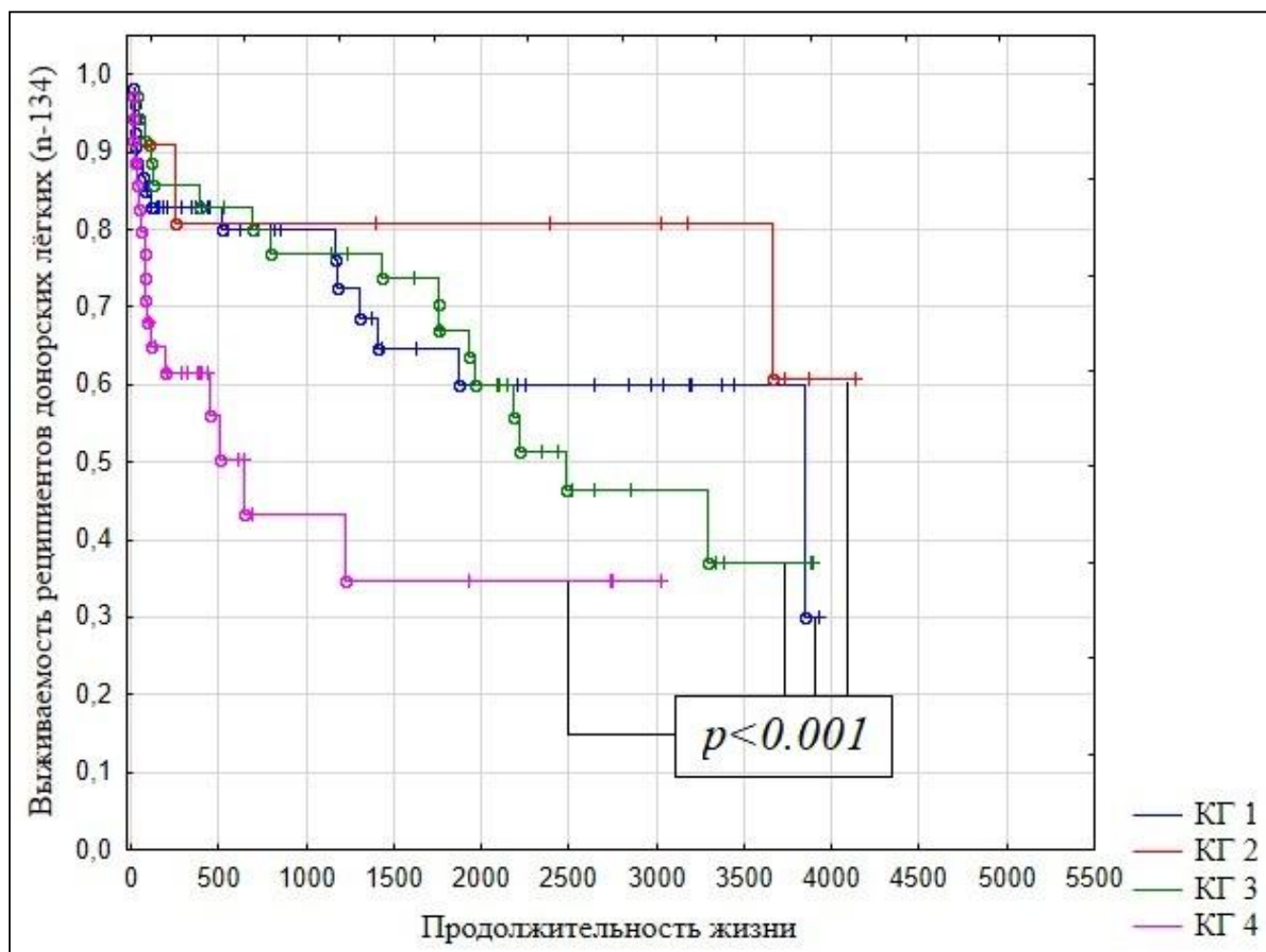


Рисунок 35 – Показатели выживаемости реципиентов донорских лёгких в зависимости от клинической группы основного заболевания

*КГ 1 – Обструктивные заболевания; КГ 2 – Сосудистые заболевания; КГ 3 – Муковисцидоз и др.; КГ 4 – рестриктивные заболевания

Количественная оценка показателей медианы выживаемости в зависимости от клинической подгруппы группы представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Показатели медиан выживаемости реципиентов донорских лёгких

Клиническая группа (КГ)	Медиана (сутки)	95% ДИ (сутки)	p
1- Обструктивные заболевания лёгких	2842	(2344, ∞)	-
2 - Сосудистые заболевания лёгких	3031	[1924, ∞]	0.42
3 - Муковисцидоз	2099	[1426, 2520]	0.03
4 - Рестриктивные заболевания лёгких	515	[120, 1299]	< 0.001

По результатам проведённого анализа установлено, что первая и вторая клинические группы не имеют статистически достоверных различий по показателям выживаемости ($p>0.05$). Показатели выживаемости третьей клинической группы значительно превосходит показатели четвертой группы ($p<0.001$). Четвёртая клиническая группа имеет самую низкую медиану выживаемости (515 суток) и значительно отличается от остальных клинических групп по данному показателю.

4.3 Анализ причин неблагоприятных исходов периода реабилитации

Условиями диссертационного исследования период реабилитации был определён временным промежутком от 30 послеоперационных суток до завершения первого года наблюдения. Количество пациентов, находившихся под наблюдением в обозначенный временной промежуток, составило 124. При благоприятном течении период реабилитации характеризуется полным физическим восстановлением пациента и достижением пиковых реабилитационных значений показателей функции внешнего дыхания, в первую очередь объёма форсированного выдоха за первую секунду.

С целью поиска и изучения факторов, влияющих на характер течения и непосредственные результаты периода реабилитации, был проведён сравнительный

анализ в обозначенной подгруппе реципиентов. Результаты, демонстрирующие статистически достоверные различия, представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Результаты поиска и сравнительного анализа факторов, определяющих характер течение периода реабилитации

Показатели/Категории		Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	p
Наличие хронического инфицирования дыхательных путей, абс. (%)	Отсутствие хронического инфицирования	8 (42,1%)	71 (67,6%)	0,041
	Наличие хронического инфицирования	11 (57,9%)	34 (32,4%)	
Осложнения со стороны торакотомной раны , абс. (%)	Отсутствие осложнений со стороны торакотомной раны	7 (36,8%)	87 (82,9%)	< 0,001
	Наличие осложнений со стороны торакотомной раны	12 (63,2%)	18 (17,1%)	
Степень тяжести раневых осложнений, абс. (%)	Отсутствие тяжёлых форм раневых осложнений	12 (63,2%)	97 (92,4%)	0,002
	Наличие тяжёлых форм раневых осложнений	7 (36,8%)	8 (7,6%)	
Несостоятельность бронхиального анастомоза, абс. (%)	Отсутствует несостоятельность	16 (84,2%)	103 (98,1%)	0,025
	Наличие несостоятельности	3 (15,8%)	2 (1,9%)	
Наличие пневмонии в послеоперационном периоде, абс. (%)	Отсутствие пневмонии	12 (63,2%)	96 (91,4%)	0,003
	Наличие пневмонии	7 (36,8%)	9 (8,6%)	

По результатам проведённого анализа было установлено, что у пациентов, имевших хроническое инфицирование дыхательных путей собственных лёгких, показатели выживаемости в период реабилитации были достоверно хуже ($p=0.04$).

Было установлено, что в подгруппе пациентов, наблюдавшихся в период реабилитации, причинами неблагоприятных исходов достоверно чаще

становились последствия осложнений, диагностированных ранее, в послеоперационном периоде. К их числу относятся осложнения со стороны торакотомной раны ($p < 0,001$), несостоятельность бронхиального анастомоза ($p = 0,025$), пневмонии трансплантированных лёгких ($p = 0,003$).

С целью определения прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии (таблица 36).

Таблица 36 – Результаты оценки прогностической значимости предикторов летальности в период реабилитации

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Наличие хронического инфицирования дыхательных путей	0,628 [0,500 - 0,755]	0,037	67,6	57,9	2,871 [1,16 – 7,74]
Осложнения со стороны торакотомной раны	0,730 [0,622 – 0,838]	<0,001	82,9	63,2	8,285 [2,87 – 23,81]
Несостоятельность анастомоза дыхательных путей,	0,569 [0,434 – 0,705]	0,017	98,1	15,8	9,656 [1,50 – 62,60]
Наличие пневмонии в послеоперационном периоде	0,641 [0,516 – 0,767]	0,002	91,4	36,8	6,222 [1,96 – 19,61]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

По результатам проведённого анализа было установлено, что предоперационное хроническое инфицирование дыхательных путей увеличивает шансы неблагоприятного исхода в 2,9 раз. Длительное лечение осложнений со стороны торакотомных ран, продолжающееся в сроки, соответствующие периоду реабилитации, увеличивает шансы неблагоприятного исхода в 8,3 раза. В случае с несостоятельностью бронхиального анастомоза – в 9,7 раз, при пневмонии трансплантированных лёгких – в 6,3 раза.

4.4 Анализ причин неблагоприятных исходов отдалённого периода наблюдения

Условиями научной работы рамки долгосрочного периода наблюдения были определены временным промежутком от одного года после перенесённой трансплантации лёгких и более. Для выявления и изучения причин неблагоприятных исходов в период долгосрочного наблюдения была отобрана подгруппа реципиентов с продолжительностью жизни более 1 года, количество которых составило 87.

По результатам проведённого анализа было установлено, что исходные клинические характеристики реципиентов донорских лёгких не оказывали статистически достоверного влияния на показатели выживаемости в период долгосрочного наблюдения ($p > 0.05$).

Для выявления факторов, влияющих на характер течения и непосредственные исходы долгосрочного периода наблюдения, был выполнен сравнительный анализ событий. Результаты, демонстрирующие статистически достоверные различия, представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Результаты поиска и сравнительного анализа причин неблагоприятного исхода в период наблюдения

Показатели/Категории		Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	Р
Вариант хирургического доступа, абс. (%)	Clam-shell	20 (100,0%)	53 (79,1%)	0,033
	Двусторонняя торакотомия	0 (0,0%)	14 (20,9%)	
Вариант техники реконструкции дыхательных путей, абс. (%)	Непрерывный бронхиальный анастомоз	1 (5,0%)	20 (29,9%)	0,034
	Узловой бронхиальный анастомоз	19 (95,0%)	47 (70,1%)	
Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких 4 степени, абс. (%)	Отсутствие ХДТЛ 4 ст	12 (60,0%)	54 (80,6%)	0,046
	Наличие ХДТЛ 4 ст	8 (40,0%)	13 (19,4%)	

Продолжение таблицы 37- Результаты поиска и сравнительного анализа причин неблагоприятного исхода в период наблюдения

Показатели/Категории		Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	Р
Эффективность лечения бронхиальных стенозов, абс. (%)	Излечение	3 (30,0%)	14 (50,0%)	< 0,001
	Рецидивирующее течение	2 (20,0%)	14 (50,0%)	
	Погиб от осложнений	5 (50,0%)	0 (0,0%)	
Осложнённое течение бронхиальных стенозов, абс. (%)	Без осложнений	2 (20,0%)	20 (69,0%)	0,018
	Пневмония	6 (60,0%)	8 (27,6%)	
	Бронхоэктазы	2 (20,0%)	1 (3,4%)	
Пневмония трансплантированных лёгких, абс. (%)	Отсутствие пневмонии в анамнезе	10 (50,0%)	51 (76,1%)	0,049
	Наличие в анамнезе пневмонии	10 (50,0%)	16 (23,9%)	

Полученные результаты демонстрируют, что среди пациентов, перенёсших трансплантацию лёгких через хирургический доступ типа Clam-shell, бронхиальную реконструкцию комбинированным швом, неблагоприятные исходы в период долгосрочного наблюдения наблюдались чаще. Помимо этого установлено, что в подгруппе пациентов с неблагоприятным исходом в период долгосрочного наблюдения достоверно чаще наблюдаются тяжёлые формы хронической дисфункции трансплантированных лёгких, пневмония трансплантированных лёгких, осложнённое течение бронхиальных стенозов на фоне неэффективного лечения.

С целью определения прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии. Полученные результаты представлены в таблице 38.

Таблица 38 - Результаты прогностической оценки предикторов неблагоприятного исхода в отдалённые сроки после трансплантации лёгких

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Наличие хронической дисфункции трансплантированных лёгких 4 ст.	0,618 [0,488 - 0,747]	0,028	83,5	40	3,381 [2,46 – 4,65]
Осложнённое течение бронхиальных стенозов	0,762 [0,605 – 0,919]	0,028	69,0	80	6,500 [1,24 – 45,46]
Пневмония трансплантированных лёгких	0,631 [0,498 – 0,763]	0,029	76,1	50	3,187 [1,13 – 9,01]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

По результатам проведённого анализа было установлено, что наличие тяжёлых форм хронической дисфункции трансплантированных лёгких увеличивает шансы развития неблагоприятных исходов в долгосрочном периоде наблюдения в 3,4 раза; осложнённое течение бронхиальных стенозов - в 6,5 раз; пневмония трансплантированных лёгких – в 3,2 раза.

Полученные результаты позволяют расценивать перечисленные события в качестве предикторов неблагоприятного исхода отдалённого периода наблюдения после трансплантации лёгких.

Анализ событий периода реабилитации и долгосрочного наблюдения

Проведённый анализ структуры осложнений в период реабилитации и на этапе долгосрочного наблюдения выявил её существенные различия по сравнению с ранним послеоперационным периодом. В рамках данного анализа установлено, что хирургические осложнения, характерные для первых 30 суток и детально рассмотренные в соответствующей главе, в исследуемые временные интервалы не регистрировались. При анализе общей структуры заболеваемости, охватывающей все периоды наблюдения, в качестве ключевых событий были идентифицированы пневмония и острое отторжение трансплантированных лёгких.

В ходе анализа факторов, влияющих на развитие пневмонии в ранние сроки, было установлено, что клинический статус реципиента (необходимость в ИВЛ, персистенция резидентной и донорской микрофлоры в дыхательных путях, характер репаративных процессов в слизистой трахеобронхиального дерева, а также контаминация госпитальной флорой) значимо повышал риски возникновения данного осложнения. В контексте долгосрочного наблюдения анализ показал, что пациенты, переведённые на этап реабилитации и находящиеся за пределами стационара, в значительно меньшей степени подвержены воздействию перечисленных факторов или вовсе не сталкиваются с ними.

Анализ эпизодов острого отторжения в указанные сроки показал, что клиническая картина и результаты лабораторно-инструментальных исследований не обладали достаточной специфичностью и могли интерпретироваться как проявления пневмонии, отёка лёгкого различного генеза или нарушений бронхиальной проходимости.

На основании полученных в ходе анализа данных, принимая во внимание выявленные различия в этиопатогенезе и факторах риска, было принято решение о раздельной стратификации случаев пневмонии и острого отторжения применительно к раннему послеоперационному периоду и к более поздним этапам (реабилитация и долгосрочное наблюдение). Итоговая структура нежелательных событий, зафиксированных в период реабилитации и при долгосрочном мониторинге у реципиентов трансплантированных лёгких, была представлена в следующем виде:

- Пневмонией трансплантата;
- Острым отторжением трансплантированных лёгких;
- Бронхиальными стенозами трансплантированных лёгких;
- Хронической дисфункцией трансплантированных лёгких.

Пневмония трансплантата

Изучение характера и степени влияния пневмонии трансплантата на характер течения и результаты периода реабилитации и наблюдения проводилось в группе пациентов, благополучно перенёсших ранний послеоперационный период. Таким образом, группа составила 124 пациента. У 28 из них (22,6% от общего количества в отобранной подгруппе) в обозначенные сроки наблюдения была диагностирована пневмония. Медиана сроков манифестации составила 8,0 [5,0 – 21,0] месяцев после трансплантации. У 18 пациентов (64,3%) пневмония носила рецидивирующий характер.

С целью поиска возможных причин развития пневмонии трансплантата в период реабилитации и наблюдения в отобранной подгруппе реципиентов был проведён сравнительный анализ. Результаты, демонстрирующие статистически достоверные различия, представлены в таблице 39.

Таблица 39 - Сравнительная характеристика реципиентов донорских лёгких, перенёсших пневмонию в период реабилитации и долгосрочного наблюдения

Показатели/Категории		Отсутствие пневмонии	Наличие пневмонии	p
Возраст пациента на момент трансплантации (лет), M (SD)		42,85 (14,13)	31,64 (12,79)	< 0,001
Индекс массы тела (кг/м²), Me [IQR]		21 [18; 25]	19 [17; 21]	0,016
Клиническая группа, абс. (%)	Обструктивные заболевания лёгких	38 (39,6%)	9 (32,1%)	0,024
	Сосудистые заболевания лёгких	9 (9,4%)	2 (7,1%)	
	Муковисцидоз и иммунодефицит	21 (21,9%)	14 (50,0%)	
	Рестриктивные заболевания лёгких	28 (29,2%)	3 (10,7%)	
Наличие хронического инфицирования дыхательных путей, абс. (%)	Наличие хронического инфицирования	67 (69,8%)	12 (42,9%)	0,009
	Отсутствие хроническое инфицирования	29 (30,2%)	16 (57,1%)	
Раствор для фармако-холодовой консервации органов, абс. (%)	Цельсиор	44 (45,8%)	21 (75,0%)	0,007
	Перфадекс	52 (54,2%)	7 (25,0%)	
Вариант техники реконструкции дыхательных путей, абс. (%)	Непрерывный бронхиальный анастомоз	43 (44,8%)	3 (10,7%)	0,001
	Комбинированный Бронхиальный анастомоз	53 (55,2%)	25 (89,3%)	

На основании полученных результатов было установлено, что пневмония трансплантированных лёгких наблюдалась у пациентов преимущественно молодого возраста, с пограничными и субоптимальными значениями индекса массы тела и наличием хронического инфицирования собственных лёгких. Перечисленные параметры в большей степени были характерны для пациентов с муковисцидозом (3 клиническая группа). Помимо этого, было установлено, что частота пневмонии трансплантированных лёгких в обозначенный период различалась в зависимости от применяемого раствора для фармако-холодовой консервации лёгочного трансплантата и варианта хирургической техники бронхиальной реконструкции.

С целью определения прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии (таблица 40).

Таблица 40 - Результаты прогностической модели развития пневмонии трансплантата в период наблюдения

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
3 клиническая группа	0,673 [0,552 - 0,793]	0,025	50	78,1	2,815 [1,28 – 6,18]
Наличие хронического инфицирования дыхательных путей	0,635 [0,512 - 0,757]	0,01	57,1	69,8	3,081 [1,30 – 7,29]
Бронхиальная реконструкция комбинированным способом	0,670 [0,550 - 0,791]	<0,001	89,3	44,8	6,761 [3,09 – 14,80]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют увеличение шансов развития пневмонии трансплантированных лёгких у пациентов, перенёсших трансплантацию лёгких по поводу муковисцидоза, в 2,8 раз и у пациентов с исходным наличием хронического инфицирования дыхательных путей - в 3 раза.

Также было установлено, что в подгруппе реципиентов, перенёсших бронхиальную реконструкцию методом комбинированного шва, риски развития пневмонии в 6,8 раз выше, при сравнении с вариантом реконструкции с использованием техники непрерывных обвивных швов. Данное обстоятельство является весомым аргументом в пользу применения новой техники непрерывного шва при формировании бронхиального анастомоза.

Было изучен характер влияния пневмонии трансплантированных лёгких на результаты проводимого лечения (таблица 41).

Таблица 41 - Результаты сравнительного анализа пациентов, перенёсших пневмонию трансплантированных лёгких в период реабилитации и отдалённые сроки наблюдения

Показатели/Категории		Отсутствие пневмонии	Наличие пневмонии	Р
Степень выраженности хронической дисфункции трансплантированных лёгких, абс. (%)	0 степень	28 (35,9%)	5 (19,2%)	0,011
	1 степень	20 (25,6%)	2 (7,7%)	
	2 степень	10 (12,8%)	3 (11,5%)	
	3 степень	8 (10,3%)	4 (15,4%)	
	4 степень	12 (15,4%)	12 (46,2%)	
Тяжёлые формы хронической дисфункции трансплантированных лёгких, абс. (%)	Пациенты, не достигшие ХДТЛ4	85 (88,5%)	16 (57,1%)	< 0,001
	Пациенты, достигшие ХДТЛ4	11 (11,5%)	12 (42,9%)	
Стойкая санация трахеобронхиального дерева, абс. (%)	ТБД не санировано	35 (44,9%)	22 (78,6%)	0,002
	ТБД санировано	43 (55,1%)	6 (21,4%)	
Наличие бронхиальных стенозов, абс. (%)	Отсутствие БС	71 (74,0%)	10 (35,7%)	< 0,001
	Наличие БС	25 (26,0%)	18 (64,3%)	
Острое отторжение трансплантированных лёгких, абс. (%)	Отсутствие отторжения	86 (89,6%)	19 (67,9%)	0,013
	Наличие отторжения	10 (10,4%)	9 (32,1%)	

Полученные результаты демонстрируют преобладание 4 степени (тяжелой формы) хронической дисфункции трансплантированных лёгких среди пациентов, перенёсших пневмонию трансплантата в период реабилитации и долгосрочного наблюдения. Острое отторжение и стенозы бронхов трансплантата в сочетании хроническим высевом патогенной флоры из нижних дыхательных путей более характерны для пациентов с анамнезом пневмонии трансплантата.

Прогностическая значимость пневмонии трансплантированных лёгких в отношении установленных переменных была оценена методом логистической регрессии. Полученные результаты представлены в таблице 42.

Таблица 42 - Результаты прогностической оценки пневмонии трансплантата в отношении установленных зависимых переменных

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Наличие бронхиальных стенозов	0,704 [0,587 - 0,820]	<0,001	64,3	76,4	5,832 [2.51 – 13.57]
Тяжёлые формы хронической дисфункции трансплантированных лёгких	0,689 [0,560 - 0,817]	<0,001	52,2	85,6	6,477 [2,67 – 15,64]
Острое отторжение трансплантированных лёгких	0,614 [0,492 - 0,735]	0,005	32,1	90,6	4,547 [1.27 – 16.23]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют увеличение шансов развития бронхиальных стенозов в 5,8 раз у пациентов, перенёсших пневмонию трансплантата, шансов развития тяжёлых форм хронической дисфункции трансплантированных лёгких - в 6,5 раз, развития острого отторжения трансплантированных лёгких - в 4,5 раза.

Было проведено сравнение показателей выживаемости реципиентов донорских лёгких, перенёсших пневмонию в период реабилитации и отдалённые сроки после трансплантации (рисунок 36).

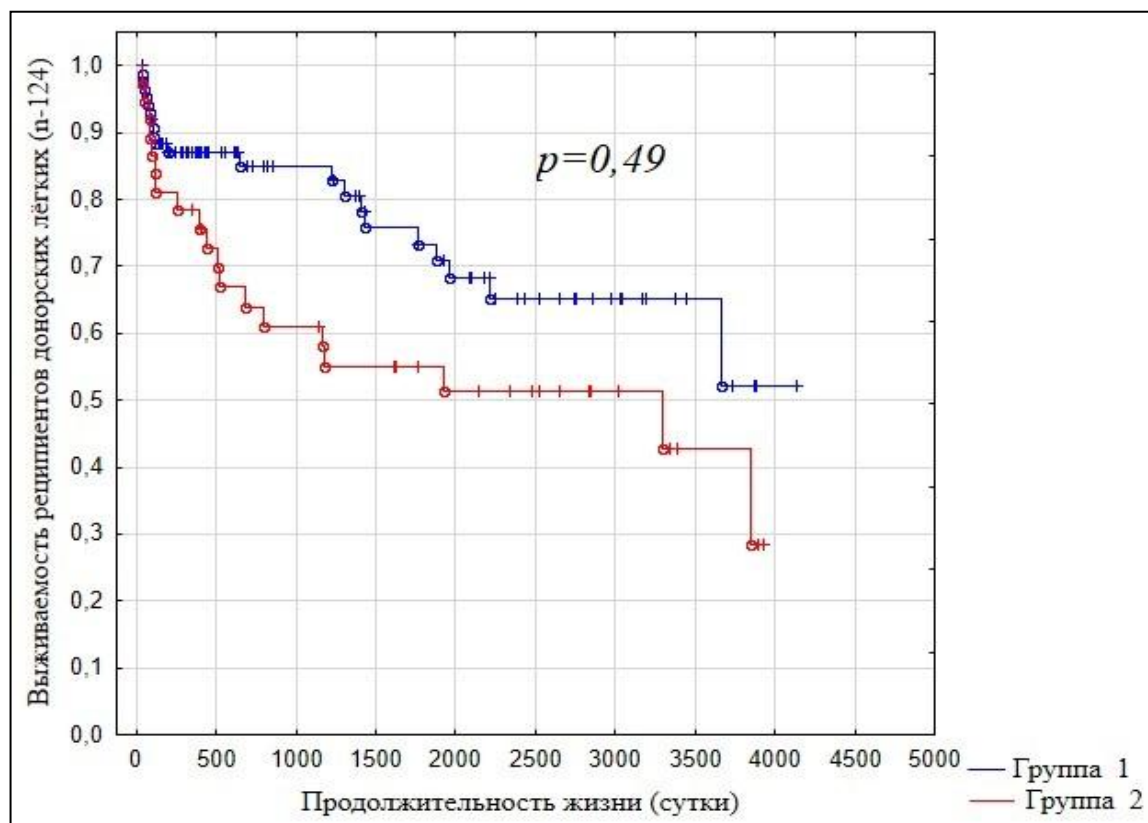


Рисунок 36 - Выживаемость реципиентов в подгруппах, отобранных по признаку наличия/отсутствия пневмонии, в период реабилитации и долгосрочного наблюдения

Проведено сравнение показателей выживаемости реципиентов донорских лёгких в зависимости от наличия пневмонии в период реабилитации долгосрочного наблюдения. Полученные результаты представлены в таблице 43.

Таблица 43 - Показатели долгосрочной выживаемости реципиентов донорских лёгких, перенёсших пневмонию в период реабилитации и долгосрочного наблюдения

Характеристика	Медиана (сутки)	95% ДИ (сутки)	Медиана (годы)	95% ДИ (годы)
Отсутствие пневмонии	не достигнута	[2842 - ∞]	>11,3	[>7,8 - ∞]
Наличие пневмонии	1406	[109 - 2524]	3,85	[0,3 - 6,9]

При сравнении кривых выживаемости методом Каплана-Мейера получены статистически значимые различия. Медиана выживаемости в группе без пневмонии не достигнута (нижняя граница 95% ДИ - 2842 дня), в группе с пневмонией составила 1406 дней [95% ДИ 109 – 2524].

Полученные результаты характеризуют пневмонию трансплантированных лёгких как предиктор неблагоприятного исхода периода реабилитации и долгосрочного наблюдения.

Острое отторжение

Принимая во внимание сравнительно небольшое количество пациентов, перенёвших острое отторжение лёгочного трансплантата, с целью оценки влияния данного осложнения на характер течения и исходы периода реабилитации и долгосрочного наблюдения, было принято решение не дифференцировать их на гуморальное и клеточное, а рассматривать как совокупное явление, под общим обозначением «острое отторжение трансплантированных лёгких» или «острое отторжение».

Влияние острого отторжения на характер течения и результаты периода реабилитации и долгосрочного наблюдения оценивались в подгруппе пациентов, благополучно перенёвших ранний послеоперационный период.

Результаты сравнительного анализа исходных клинических характеристик реципиентов, условий проведения трансплантации лёгких и характеристик течения периода наблюдения представлены в таблице 44.

Таблица 44 - Сравнительная характеристика частоты развития пневмонии трансплантированных лёгких у пациентов с острым отторжением

Показатели/Категории		Отсутствие отторжения	Наличие отторжения	Р
Пневмония трансплантированных лёгких	Отсутствие пневмонии в анамнезе	86 (81,9%)	10 (52,6%)	0,013
	Наличие в анамнезе пневмонии	19 (18,1%)	9 (47,4%)	

Полученные результаты демонстрируют, что острое отторжение чаще наблюдалось у пациентов, перенёсших пневмонию трансплантированных лёгких в обозначенные периоды наблюдения. Другие статистически достоверные различия установлены не были.

С целью оценки прогностической значимости пневмонии трансплантированных лёгких в отношении развития острого отторжения в рассмотренный период наблюдения полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии (таблица 45).

Таблица 45 - Оценка прогностической значимости пневмонии трансплантата в отношении развития острого отторжения

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Наличие пневмонии трансплантированных лёгких	0,668 [0,523 - 0,831]	0,003	50	83,6	5,10 [1,74 – 14,97]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют 5-кратное увеличение шансов развития острого отторжения в период реабилитации и долгосрочного наблюдения у реципиентов, ранее перенёсших пневмонию трансплантированных лёгких.

Результаты сравнительного анализа показателей выживаемости пациентов, перенёсших острое отторжение в период реабилитации и долгосрочного наблюдения, не имели статистически достоверных различий ($p > 0.05$).

Был проведён поиск и оценка возможных долгосрочных эффектов острого отторжения трансплантированных лёгких на результаты лечения реципиентов (таблица 46).

Таблица 46 – Результаты сравнительного анализа характера влияния острого отторжения на развитие тяжёлых форм хронической дисфункции

Показатели/Категории		Отсутствие отторжения	Отсутствие отторжения	p
Тяжёлые формы хронической дисфункции трансплантированных лёгких	Пациенты не достигшие ХДТЛ 4 ст	90 (85,7%)	11 (57,9%)	0,008
	Пациенты достигшие ХДТЛ 4 ст	15 (14,3%)	8 (42,1%)	

По результатам проведённого анализа было установлено, что в подгруппе реципиентов, перенёсших острое отторжение в период реабилитации и долгосрочного наблюдения, чаще наблюдаются случаи развития тяжёлой хронической дисфункции. Прогностическая значимость полученных результатов была оценена методом логистической регрессии (таблица 47).

Таблица 47 - Прогностическая модель хронической дисфункции трансплантированных лёгких 4 степени при наличии в анамнезе перенесенного острого отторжения

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Острое отторжение трансплантированных лёгких	0,628 [0,496 - 0,760]	0,007	39,1	86,5	4,114 [1,47 – 11,48]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют 4 - кратный рост шансов развития тяжёлых форм хронической дисфункции трансплантированных лёгких у пациентов, перенёсших в обозначенный период наблюдения острое отторжение.

Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких

Принимая во внимание преимущественные сроки развития тяжёлых форм хронической дисфункции трансплантированных лёгких, с целью поиска и изучения возможных причин её развития, а также оценки её влияния на

непосредственные и отдалённые результаты лечения, была отобрана подгруппа реципиентов, благополучно перенёвших период реабилитации (n-87). По результатам проводимого мониторинга у 21 пациентов в исследованной подгруппе была диагностирована тяжёлая форма хронической дисфункции трансплантированных лёгких.

С целью поиска возможных причина развития тяжёлой хронической дисфункции трансплантированных лёгких в отобранной подгруппе реципиентов был проведён сравнительный анализ. Результаты, демонстрирующие статистически достоверные различия, представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Сравнительная характеристика реципиентов донорских лёгких с установленным диагнозом хронической дисфункции трансплантированных лёгких 4 степени

Показатели/Категории		Пациенты, не достигшие ХДТЛ 4 ст	Пациенты, достигшие ХДТЛ 4 ст	р
Применение ЭКМО для трансплантации лёгких, абс. (%)	ЭКМО не применялось	15 (22,7%)	11 (52,4%)	0,027
	ЭКМО применялось	51 (77,3%)	10 (47,6%)	
Установленные случаи острого отторжения за весь период наблюдения, абс. (%)	Отсутствие отторжения	56 (84,8%)	14 (66,7%)	0,025
	Наличие отторжения	10 (15,2%)	7 (33,3%)	
Установленные случаи пневмонии трансплантата за весь период наблюдения, абс. (%)	Отсутствие пневмонии	48 (72,7%)	10 (47,6%)	0,014
	Наличие пневмонии	18 (27,3%)	11 (52,4%)	

По результатам проведённого анализа было установлено, что в подгруппе пациентов с 4 степенью хронической дисфункции трансплантированных лёгких на всех этапах проведенного лечения достоверно чаще наблюдались случаи развития пневмонии или острого отторжения трансплантированных лёгких. У пациентов, перенёвших трансплантацию лёгких и ранний послеоперационный

период в условиях ЭКМО, тяжёлые формы хронической дисфункции трансплантированных лёгких наблюдались реже.

С целью оценки прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии (таблица 49).

Таблица 49 - Результаты оценки прогностической значимости установленных показателей на риски развития ХДТЛ 4 степени

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Применение ЭКМО для трансплантации лёгких	0,645 [0,502 – 0,787]	0.013	52.4	76.6	3,593 [1,28 – 10,10]
Установленные случаи острого отторжения за весь период наблюдения	0,611 [0,473 - 0,749]	0,015	31,8	90,4	4,375 [1,33 – 14,38]
Установленные случаи пневмонии трансплантата за весь период наблюдения	0,660 [0,524 - 0,795]	0,003	50	81,9	4,534 [1,67 – 12,31]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют 4,4 и 4,5 – кратный рост шансов развития тяжёлых форм хронической дисфункции у пациентов, перенёсших эпизоды острого отторжения и пневмонии трансплантированных лёгких соответственно. Шансы развития тяжёлых форм хронической дисфункции у пациентов, перенёсших трансплантацию лёгких и ранний послеоперационный период в условиях ЭКМО, были в 3,6 раз ниже по сравнению с пациентами, при лечении которых ЭКМО не применялось.

Принимая во внимания клиническое значение ХДТЛ 4 стадии, была проведена оценка её прогностической значимости для развития неблагоприятных исходов в период долгосрочного наблюдения. Результаты оценки, проведённой методом логистической регрессии, приведены в таблице 50.

Таблица 50 - Результаты оценки прогностической значимости хронической дисфункции 4 ст. в отношении наступления неблагоприятного исхода

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Тяжёлые формы хронической дисфункции трансплантированных лёгких	0,721 [0.582 – 0.860]	0.028	63,2	72.3	4.500 [1,177 – 17,202]

*AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом

Полученные результаты демонстрируют увеличение шансов неблагоприятного исхода в 4,5 раза в случае, если у пациента диагностирована хроническая дисфункция трансплантированных лёгких 4 степени.

4.5 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём оптимизации выбора варианта хирургического доступа

Результаты изучения подгруппы реципиентов донорских лёгких, столкнувшихся с осложнениями со стороны торакотомной раны, продемонстрировали отсутствие краткосрочной летальности среди реципиентов с такой разновидностью раневых осложнений, как несостоятельность торакотомной раны. При рассмотрении характера течения послеоперационного и последующих периодов наблюдения у пациентов без раневых осложнений и пациентов с осложнениями по типу несостоятельности торакотомной раны не было установлено статистически достоверных различий по характеру течения послеоперационного периода, его исходу, а также результатов более поздних периодов наблюдения. Данное обстоятельство, наряду с отсутствием статистически и клинически значимого влияния их лёгких форм, даёт основания для объединения последних с подгруппой пациентов, не имевших осложнений со стороны торакотомной раны. Такой методологический подход представляется

необходимым условием для объективизации оценки влияния тяжёлых форм раневых осложнений (нагноение, нагноение с формированием плевроторакального свища) на характер течения раннего послеоперационного и отдалённых периодов наблюдения. С учётом обозначенных условий, распределение реципиентов донорских лёгких по сформированным подгруппам выглядит следующим образом:

Подгруппа I: пациенты без осложнений со стороны торакотомной раны + пациенты с лёгкими формами осложнений со стороны торакотомной раны (несостоятельность торакотомной раны) – 115 (85,8%)

Подгруппа II: пациенты с тяжёлыми формами осложнений со стороны торакотомной раны (нагноение торакотомной раны, нагноение торакотомной раны с формированием плевроторакального свища) – 19 (14,2%).

Для поиска возможных причин развития тяжёлых форм раневых осложнений после трансплантации лёгких был проведён сравнительный анализ исследуемых подгрупп. Статистически достоверные результаты представлены в таблице 51.

Таблица 51 - Сравнительная характеристика реципиентов донорских лёгких с тяжёлыми формами раневых осложнений в послеоперационном периоде

Показатели/Категории		Подгруппа I	Подгруппа II	p
Послеоперационные кровотечения в плевральную полость, абс. (%)	Отсутствие кровотечений	91 (79,1%)	9 (47,4%)	0,008
	Наличие кровотечений	24 (20,9%)	10 (52,6%)	
Пневмония трансплантированных лёгких в послеоперационном периоде, абс. (%)	Отсутствие пневмонии	103 (89,6%)	13 (68,4%)	0,023
	Наличие пневмонии	12 (10,4%)	6 (31,6%)	

По результатам проведённого анализа было установлено, что тяжёлые формы раневых осложнений достоверно чаще наблюдались у пациентов с развившимся в послеоперационном периоде кровотечением в плевральную полость и у пациентов с пневмонией трансплантированных лёгких.

Реторакотомия с целью достижения гемостаза, санация плевральных полостей с использованием ранорасширителей, повторное ушивание торакотомной раны усугубляют трофические и ишемические изменения мягких тканей в этой области, создавая предпосылки для развития тяжёлых форм раневых осложнений. Микрофлора, персистирующая в дыхательных путях реципиента с пневмонией трансплантата, приводит к контаминации области торакотомной раны, вызывая развитие тяжелых форм раневых осложнений.

С целью определения прогностической значимости полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии (таблица 52).

Таблица 52 - Результаты оценки прогностической значимости послеоперационных кровотечений и пневмонии трансплантата для тяжёлых форм раневых осложнений

Детерминанта	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Послеоперационное кровотечение в плевральную полость	0,659 [0,517 – 0,801]	0,006	52,6	79,1	4,213 [1,51; 11,75]
Наличие пневмонии трансплантированных лёгких	0,606 [0,462 – 0,749]	0,024	31,6	89,6	3,961 [1,20 – 13,08]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют 4-кратный рост шансов развития тяжёлых форм раневых осложнений у пациентов, перенёсших в послеоперационном период кровотечение в плевральную полость и/или пневмонию трансплантированных лёгких.

Было изучено влияние тяжёлых форм раневых осложнений на результаты лечения реципиентов донорских лёгких (таблица 53).

Таблица 53 - Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов с тяжёлыми формами раневых осложнений

Показатели/Категории		Подгруппа I	Подгруппа II	p
30-дневная летальность, абс. (%)	Неблагоприятный исход	6 (5,2%)	4 (21,1%)	0,035
	Благоприятный исход	109 (94,8%)	15 (78,9%)	
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	12 (11,0%)	7 (46,7%)	0,002
	Благоприятный исход	97 (89,0%)	8 (53,3%)	
Продлённая ИВЛ/трахеостомия, абс. (%)	Отсутствие трахеостомии	84 (73,0%)	7 (36,8%)	0,003
	Наличие трахеостомии	31 (27,0%)	12 (63,2%)	
Продолжительность ИВЛ, Me [IQR]		24,00 [23,00; 48,00]	48,00 [30,00; 66,00]	0,047
Острое повреждение почек/заместительная почечная терапия абс. (%)	Заместительная почечная терапия не проводилась	78 (67,8%)	7 (36,8%)	0,018
	Заместительная почечная терапия проводилась	37 (32,2%)	12 (63,2%)	
Продолжительность проведение заместительной почечной терапии (сутки), Me [IQR]		12,50 [4,00; 33,75]	30,00 [10,50; 62,50]	0,045

По результатам проведённого анализа было установлено, что у пациентов с тяжёлыми формами раневых осложнений частота неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде и периоде реабилитации достоверно выше. Данные пациенты чаще нуждаются в проведении продлённой искусственной вентиляции лёгких и длительной заместительной почечной терапии.

Для оценки прогностической значимости тяжёлых форм раневых осложнений полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии. Полученные результаты представлены в таблиц 54.

Таблица 54 - Результаты оценки прогностической значимости тяжёлых форм раневых осложнений в отношении непосредственных и отдалённых результатов трансплантации лёгких

Зависимая переменная	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
30-дневная летальность	0,640 [0,477 – 0,802]	0,035	87,9	40,0	4,844 [1,22 до 19,96]
Летальность в период реабилитации	0,646 [0,522 – 0,771]	0,001	92,4	36,8	7,073 [2,18 – 23,26]
Продлённая ИВЛ/трахеостомия	0,601 [0,496 – 0,706]	0,003	27,9	92,3	4,645 [1,69 – 12,79]
Острое повреждение почек/ заместительная почечная терапия	0,581 [0,480 - 0,683]	0,011	24,5	91,8	3.614 [1,34 – 9,75]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

По результатам проведённого анализа было установлено, что в случае развития тяжёлых форм раневых осложнений шансы неблагоприятного исхода в раннем послеоперационном периоде увеличиваются в 4,8 раз, в период реабилитации - в 7 раз, шансы развития потребности в продлённой искусственной вентиляции лёгких - в 7 раз; в заместительной почечной терапии - в 3,6 раза.

Таким образом, установлено, что развитие тяжёлых форм раневых осложнений после трансплантации лёгких является фактором неблагоприятного прогноза течения послеоперационного периода и периода реабилитации после трансплантации лёгких.

Учитывая вышеизложенное, эффективные меры, направленные на изменение частоты развития тяжёлых форм осложнений со стороны торакотомной раны, могут быть рассмотрены как способ улучшения результатов трансплантации лёгких.

Изменение подходов к выбору хирургического доступа и переход к приоритетному использованию раздельной двусторонней торакотомии при выполнении двусторонней последовательной трансплантации лёгких

продемонстрировали преимущество данного доступа перед стандартным вариантом доступа типа clam-shell в отношении частоты развития тяжёлых форм раневых осложнений (таблица 55).

Таблица 55 - Результаты сравнительного анализа частоты развития тяжёлых осложнений со стороны торакотомной раны в зависимости от варианта хирургического доступа

Показатель/Категории		Clam-shell	Двусторонняя торакотомия	p
Степень тяжести раневых осложнений	Отсутствие тяжёлых форм раневых осложнений	79 (82,3)	29 (96,7)	0,024
	Наличие тяжёлых форм раневых осложнений	17 (17,7)	1 (3,3)	

Приведённые выше результаты расчётов позволяют утверждать, что хирургический доступ в виде двусторонней последовательной торакотомии при выполнении трансплантации лёгких является эффективным способом улучшения результатов трансплантации лёгких за счёт сокращения частоты развития тяжёлых форм раневых осложнений.

4.6 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём разработки и внедрения нового способа формирования бронхиального анастомоза

Несостоятельность бронхиального анастомоза (НБА) – наиболее специфическое хирургическое осложнение послеоперационного периода после трансплантации лёгких.

С целью поиска возможных причин развития НБА был проведён сравнительный анализ исходных клинических характеристик реципиентов донорских лёгких и событий периоперационного периода. Статистически достоверные результаты приведены в таблице 56.

Таблица 56 – Результаты сравнительного анализа клинических характеристик реципиентов лёгких с диагностированной несостоятельностью бронхиального анастомоза

Показатель/Категории		Отсутствует несостоятельность	Наличие несостоятельности	Р
Продлённая искусственная вентиляция лёгких после трансплантации/трахеостомия, абс. (%)	Отсутствие трахеостомии	89 (70,1%)	1 (14,3%)	0,037*
	Наличие трахеостомии	38 (30,2%)	6 (85,7%)	

По результатам проведённого сравнительного анализа было установлено, что у пациентов, нуждавшихся после выполненной трансплантации лёгких в продлённой ИВЛ, достоверно чаще развивалась несостоятельность бронхиального анастомоза. Полученные результаты не имели прогностически значимой связи.

Были проанализированы характер и степень влияния НБА на послеоперационный период наблюдения. Результаты, характеризующиеся статистически достоверными различиями, представлены в таблице 57.

Таблица 57 - Результаты сравнительного анализа несостоятельности бронхиального анастомоза в исследованной подгруппе реципиентов

Показатели/Категории		Отсутствует несостоятельность	Наличие несостоятельности	Р
30-дневная летальность, абс. (%)	Неблагоприятный исход	8 (6,3)	2 (28,6)	0,045
	Благоприятный исход	119 (93,7)	5 (71,4)	
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	16 (13,4%)	3 (60,0%)	0,025
	Благоприятный исход	103 (86,6%)	2 (40,0%)	
Продолжительность пребывания в отделении реанимации (сутки), Ме [IQR]		5,00 [3,00; 7,00]	23,00 [5,00; 26,00]	0,042

По результатам проведённого анализа было установлено, что в подгруппе пациентов с диагностированной несостоятельностью бронхиального анастомоза

достоверно чаще наблюдаются случаи неблагоприятного исхода раннего послеоперационного периода и периода реабилитации.

С целью оценки прогностической значимости несостоятельности бронхиального анастомоза в отношении летальности после трансплантации лёгких полученные результаты были проанализированы методом логистической регрессии (таблица 58).

Таблица - 58 Результаты оценки прогностической значимости несостоятельности бронхиального анастомоза на события послеоперационного периода методом линейной регрессии

Зависимая переменная	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
30-дневная летальность, абс. (%)	0,588 [0,414 – 0,762]	0,005	97,6	20,0	10,083 [2,01 – 50,05]
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	0,733 [0,477 – 0,989]	0,017	60,0	86,6	9,656 [1,50 – 62,42]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют увеличение шансов неблагоприятного исхода раннего послеоперационного периода и периода реабилитации при развитии несостоятельности бронхиального анастомоза в 10 раз.

Принимая во внимание тяжёлые последствия и шансы неблагоприятного исхода в случае развития несостоятельности бронхиального анастомоза, были предприняты изменения хирургической техники формирования бронхиального анастомоза, направленные на сокращение частоты развития НБА. Подробно новая техника БА представлена в главе 3.1.1.

По данным сравнительного анализа, применение непрерывного шва при формировании бронхиального анастомоза продемонстрировало статистически и клинически более высокую надёжность в предотвращении его несостоятельности, чем комбинированная методика (таблица 59).

Таблица 59 - Результаты сравнительного анализа методик формирования бронхиального анастомоза

Показатель/Категории		Отсутствует несостоятельность	Наличие несостоятельности	P
Вариант методики формирования бронхиального анастомоза	Непрерывный бронхиальный анастомоз	50 (39,4)	0 (0,0)	0,045
	Узловой бронхиальный анастомоз	77 (60,6)	7 (100,0)	

Клиническая эффективность разработанного и применяемого способа бронхиальной реконструкции подтверждается отсутствием случаев несостоятельности бронхиального анастомоза при его применении.

Вышеперечисленное даёт основание рекомендовать технику бронхиального анастомоза непрерывными обвивными швами в качестве эффективного способа сокращения частоты развития несостоятельности бронхиального анастомоза.

4.7 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов

Дефекты сосудистых структур корня трансплантата, описанные в 3 главе, затрудняли имплантацию донорского лёгкого, а в отдельных случаях делали её невыполнимой.

Возможность имплантации донорского лёгкого в описанных обстоятельствах ограничивалась высокими рисками развития тяжёлых сосудистых осложнений в результате «зауживания» просвета сосудов, их перекрута, разрыва стенки в результате избыточного натяжения при попытке сосудистой реконструкции без предварительного проведения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов.

Принимая во внимание исходно малое количество случаев выполненных сосудистых реконструкций, для оценки их эффективности, безопасности и

влияния на характер течения послеоперационного периода наблюдения, все варианты сосудистых реконструкции были объединены в одну группу. Результаты анализа применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов в исследованной группе представлены в таблице 60.

Таблица 60 - Результаты сравнительного анализа применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при трансплантации лёгких

Показатели/Категории		Отсутствие сосудистой реконструкции	Наличие сосудистой реконструкции	p
Продолжительность оперативного вмешательства (минуты), М (SD)		660,77 (156,10)	668,36 (181,72)	0,879
Продолжительность ишемии первого лёгкого (минуты), Ме [IQR]		382,00 [342,00; 440,00]	420,00 [357,50; 493,00]	0,246
Продолжительность ишемии второго лёгкого (минуты), М (SD)		625,97 (121,30)	633,80 (107,61)	0,844
Продолжительность искусственной вентиляции лёгких (часы), Ме [IQR]		24,00 [24,00; 48,00]	10,00 [8,00; 36,00]	0,095
Продолжительность пребывания в реанимации (сутки), Ме [IQR]		5,00 [3,00; 8,00]	5,00 [3,00; 6,50]	0,397
30-дневная летальность, абс. (%)	Неблагоприятный исход	10 (8,1%)	0 (0,0%)	1
	Благоприятный исход	112 (91,9%)	12 (100,0%)	
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	17 (13,8%)	2 (18,2%)	0,592
	Благоприятный исход	96 (78,0%)	9 (81,8%)	
	Умер ранее	10 (8,1%)	0 (0,0%)	
Летальность в отдалённые сроки наблюдения, абс. (%)	Неблагоприятный исход	18 (14,6%)	2 (18,2%)	0,927
	Благоприятный исход	78 (63,4%)	7 (63,6%)	
	Умер ранее	27 (22,0%)	2 (18,2%)	

Отсутствие статистически значимых различий в продолжительности оперативного вмешательства и времени ишемии трансплантированных лёгких при выполнении сосудистых реконструкций в ходе трансплантации лёгкого было достигнуто синхронной работой отдельных операционных бригад. Первой

бригадой осуществлялась удаление собственного лёгкого реципиента и подготовка структур корня к имплантации, тогда как вторая выполняла разделение двулёгочного трансплантата и, непосредственно, сам сосудистый реконструктивно-пластический этап подготовки трансплантата.

Анализ структуры и частоты послеоперационных осложнений, длительности пребывания в отделении реанимации, продолжительности проведения ЭКМО и ИВЛ, а также сроков госпитализации не продемонстрировал статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

Представленные результаты сравнительного анализа в совокупности с отсутствием сосудистых осложнений в области реконструкции и отсутствием краткосрочной летальности в исследуемой подгруппе реципиентов призваны продемонстрировать безопасность использованных сосудистых реконструктивно-пластических методик. Данные подходы могут рассматриваться как эффективный и безопасный способ эффективного использования ограниченного донорского ресурса, а также как метод профилактики тяжёлых сосудистых осложнений в послеоперационном периоде.

4.8 Повышение эффективности трансплантации лёгких путём интраоперационного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации

На сегодняшний день ЭКМО является неотъемлемым компонентом и условием функционирования программы трансплантации лёгких в НМИЦ ТИО им.ак. В.И.Шумакова. Интраоперационное применение ЭКМО обеспечивает практическую возможность выполнения ТЛ у пациентов с тяжёлой лёгочной гипертензией различной этиологии, снижает риски интраоперационного развития тяжёлых гемодинамических нарушений, в первую очередь правожелудочковой недостаточности, на этапе однолёгочной перфузии собственного или первого трансплантированного лёгкого.

Среди причин регулярного на, сегодняшний день применения ЭКМО следует указать увеличение количества ежегодно выполняемых трансплантаций лёгких и изменение состава потенциальных реципиентов за счёт увеличения количества тех, чьи клинические характеристики являются пограничными либо соответствуют показаниям к периперационному использованию ЭКМО.

Была проведена сравнительная оценка летальности среди пациентов, перенёвших ТЛ в условиях ЭКМО (таблица 61).

Таблица 61 - Результаты сравнительного анализа летальности в зависимости от применения экстракорпоральной мембранной оксигенации

Показатели/Категории		ЭКМО не применялось в связи с отсутствием показаний	ЭКМО применялось в связи с наличием показаний	Р
30-дневная летальность, абс. (%)	Неблагоприятный исход	0 (0,0%)	10 (9,3%)	0,212
	Благоприятный исход	27 (100,0%)	97 (90,7%)	
Летальность в период реабилитации, абс. (%)	Неблагоприятный исход	1 (3,7%)	18 (18,6%)	0.087
	Благоприятный исход	26 (96,3%)	79 (81,4%)	

Полученные результаты демонстрируют отсутствие статистически достоверных различий уровня летальности раннего послеоперационного периода и периода реабилитации в зависимости от использования ЭКМО в периперационном периоде.

Результаты сравнительной оценки долгосрочной выживаемости реципиентов, перенёвших ТЛ в условиях ЭКМО, характеризуются отсутствием статистически достоверных различий (рисунок 37).

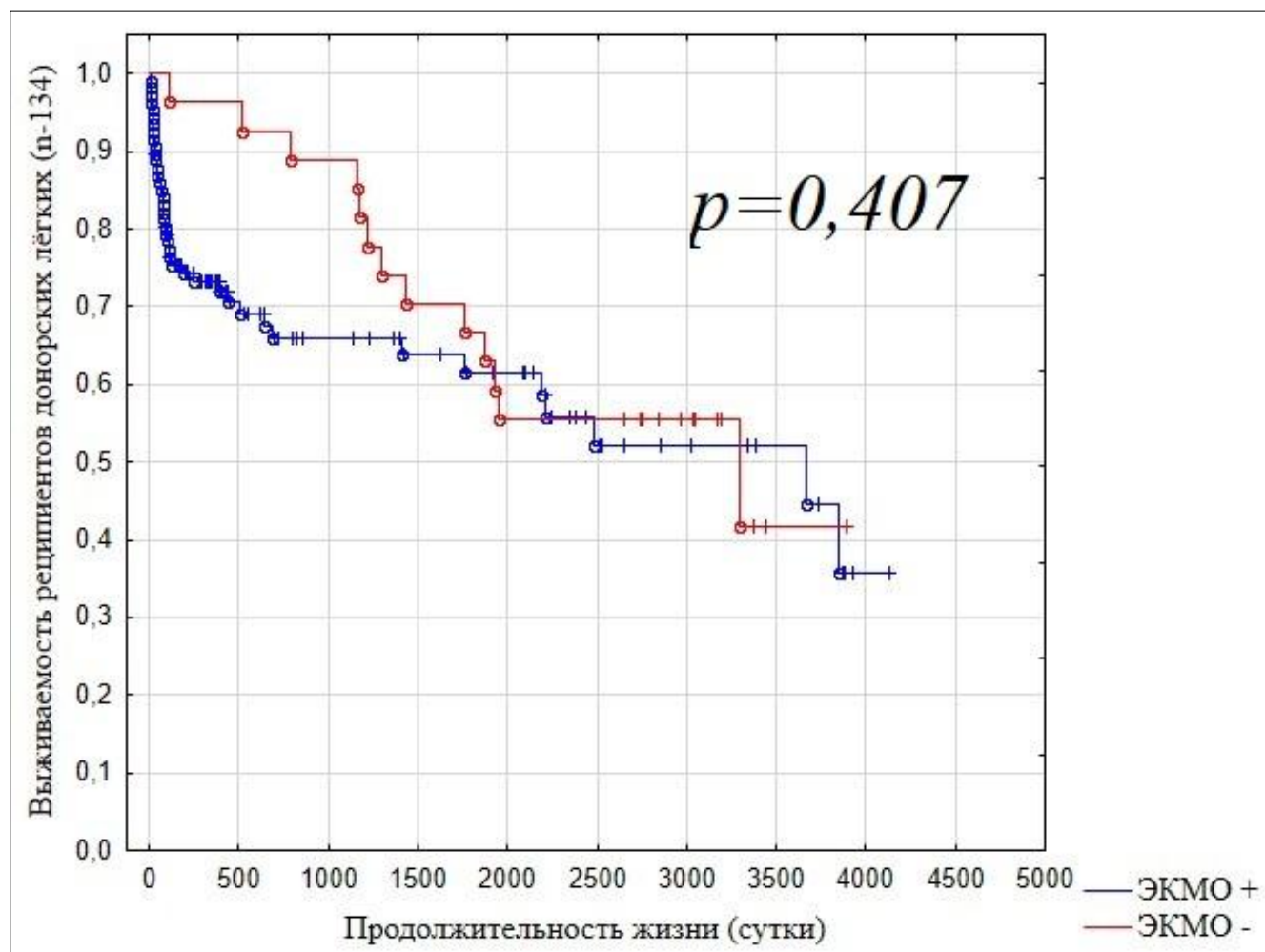


Рисунок 37 – сравнительный анализ выживаемости реципиентов донорских лёгких в подгруппах с применением ЭКМО (ЭКМО+) и без применения ЭКМО (ЭКМО-)

Полученные результаты демонстрируют сопоставимые показатели выживаемости в отобранных подгруппах, при несопоставимо более тяжёлом исходном клиническом статусе пациентов, оперированных в условиях ЭКМО.

Оценка характера и степени влияния интраоперационного и послеоперационного применения ЭКМО на непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких проводилась в отобранной подгруппе реципиентов (n-107).

Используя сформулированные выше критерии диагностики тяжёлой первичной дисфункции лёгких после трансплантации, выполненной с

применением ЭКМО, была проведена оценка летальности в подгруппе пациентов, соответствовавших критериям тяжёлой дисфункции (таблица 62).

Таблица 62 - Сравнительный анализ летальности в подгруппе пациентов с диагностированной первичной дисфункцией

Показатели/Категории		Отсутствие дисфункции	Наличие дисфункции	р
30-дневная летальность, абс. (%)	Неблагоприятный исход	6 (6,9%)	4 (20,0%)	0,089
	Благоприятный исход	81 (93,1%)	16 (80,0%)	

Установлено, что уровень летальности среди пациентов, перенёсших тяжёлую первичную дисфункцию, не имеет статистически достоверных отличий от других пациентов, перенёсших трансплантацию лёгких в условиях ЭКМО.

Известно, что все случаи ранней послеоперационной летальности (n-10) имели место в подгруппе пациентов перенёсших ТЛ в условиях ЭКМО, что дополнительно характеризует степень тяжести исходного состояния в данной подгруппе.

Был проведён статистический анализ известной структуры летальности раннего послеоперационного периода, в зависимости от перенесённой тяжёлой первичной дисфункции в подгруппе пациентов, оперированных в условиях ЭКМО (таблица 63).

Таблица 63 Сравнительный анализ структуры летальности пациентов, перенёсших тяжёлую форму первичной дисфункции трансплантированных лёгких

Показатели/Категории		Отсутствие тяжелой дисфункции	Наличие тяжелой дисфункции	р
Причина неблагоприятного исхода послеоперационного периода	Инфекционные осложнения	4 (66,7%)	1 (25,0%)	0,205
	Тяжёлая форма первичной дисфункции	0 (0,0%)	2 (50,0%)	
	Сердечно-сосудистые осложнения	1 (16,7%)	0 (0,0%)	
	Несостоятельность бронхиального анастомоза	1 (16,7%)	1 (25,0%)	

По результатам проведённого анализа установлено, что причины неблагоприятных исходов у пациентов, перенёвших тяжёлую первичную дисфункцию, не имеют статистически достоверных различий.

При известной послеоперационной летальности в исследованной группе реципиентов (n-134), составившей 7,46%, частота неблагоприятных исходов (n-2), развившихся непосредственно в результате тяжёлой первичной дисфункции, составила 1,49% от общего количества реципиентов или 10% от подгруппы реципиентов, непосредственно перенёвших тяжёлую форму первичной дисфункции, что меньше аналогичных показателей, имеющих в международных публикациях других крупных специализированных трансплантационных центров [314 – 316].

Первичная дисфункция трансплантированного лёгкого – понятие, тождественное реперфузионному повреждению. Развитие реперфузионного повреждения трансплантированных лёгких, равно как и любого другого органа, является закономерным, неотъемлемым явлением трансплантации органов. Степень выраженности реперфузионного повреждения трансплантированных без применения ЭКМО лёгких может быть выше из-за отёка трансплантатов, развивающегося после пуска кровотока и усугубляющегося на этапе однолёгочной перфузии и вентиляции; в результате баротравмы, возникающей в связи с эскалацией режимов ИВЛ, как единственного способа достижение целевых показателей газового состава крови. Таким образом, формируется порочный круг, где вынужденно применяемые жёсткие режимы ИВЛ усиливают альвеолярное повреждение уже отекающих трансплантированных, со сниженным комплаенсом лёгких, что, в свою очередь, ещё больше усиливает баротравму, усугубляя отёк и явления гипоксии и гипоксемии.

Превентивное использование ЭКМО позволяет избежать попадания в рассмотренный «порочный круг» за счёт разгрузки малого круга кровообращения и компенсации жёстких режимов вентиляции за счёт экстракорпоральной оксигенации.

Таким образом, вышеизложенное позволяет утверждать, что рутинное превентивное применение ЭКМО – эффективная методика профилактики тяжёлых клинических проявления реперфузионных повреждений, первичной дисфункции трансплантированных лёгких, и является важным компонентом обеспечения безопасных условий выполнения трансплантации лёгких.

4.9 Повышение эффективности трансплантации лёгких путем применения комбинированных методов лечения бронхиальных стенозов

Бронхиальные стенозы (БС) – наиболее специфическое осложнение периода реабилитации и отдалённых сроков наблюдения после трансплантации лёгких. Учитывая самые ранние сроки манифестации – 100 суток, в подгруппу для изучения бронхиальных стенозов были отобраны пациенты, перенёсшие 100 суток после трансплантации. По состоянию на 31.12.2025 количество таких пациентов составило 109, среди них с диагностированными бронхиальными стенозами - 43 (39%).

С целью поиска и оценки возможных причин развития бронхиальных стенозов в исследованной группе пациентов был проведён сравнительный анализ. Полученные статистически достоверные результаты представлены в таблице 64.

Таблица 64 - Результаты сравнительного анализа пациентов с бронхиальными стенозами

Показатели/Категории		Отсутствие бронхиальных стенозов	Наличие бронхиальных стенозов	p
Наличие пневмонии в послеоперационном периоде, абс. (%)	Отсутствие пневмонии	63 (95,5%)	35 (81,4%)	0,024
	Наличие пневмонии	3 (4,5%)	8 (18,6%)	
Продолжительное (3 месяца) инфицирование дыхательных путей трансплантированных лёгких, абс. (%)	Дыхательные пути санированы	17 (31,5%)	26 (63,4%)	0,002
	Дыхательные пути не санированы	37 (68,5%)	15 (36,6%)	

По результатам проведённого анализа было установлено, что у реципиентов, перенёвших в послеоперационном периоде пневмонию трансплантированных лёгких, и у реципиентов с длительно (не менее 3 месяцев после трансплантации) персистирующей в нижних дыхательных путях патогенной микрофлорой, БС диагностировались чаще.

Для определения прогностической значимости полученных результатов в отношении развития БС был применён метод логистической регрессии (таблица 65).

Таблица 65 - Результаты оценки прогностической значимости установленных предикторов в отношении шансов развития бронхиальных стенозов

Предикторы	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Наличие пневмонии в послеоперационном периоде, абс. (%)	0.570 [0.459 – 0,681]	0,027	20,6	96,5	4,800 [1,19 – 19,26]
Продолжительное (3 месяца) инфицирование дыхательных путей трансплантированных лёгких, абс. (%)	0.660 [0.548 – 0,772]	0,002	63,4	68,5	3,773 [1,60 – 8,85]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Полученные результаты демонстрируют этиологическую значимость инфекционных осложнений, перенесённых в послеоперационном периоде, в развитии и формировании бронхиальных стенозов у реципиентов донорских лёгких. Наличие пневмонии в обозначенный период наблюдения увеличивает шансы развития бронхиальных стенозов в 4,8 раз, длительно (не менее) 3 месяцев сохраняющийся высеv патогенной флоры из дыхательных путей – в 3,8 раза.

Помимо поиска возможных причин развития БС, были изучены отдельные характеристики бронхиальных стенозов, такие как локализация БС (центральная, периферическая, смешанная), сторона поражения (левая, правая, двустороннее

поражение, распространённость (изолированные БС, мультифокальные БС), осложнения БС, среди которых преобладали пневмонии трансплантата и бронхоэктазы. Указанные характеристики изучались в подгруппе пациентов с диагностированными БС (n-43). Проведённый анализ позволил идентифицировать возможные причины развития изолированных и мультифокальных форм бронхиальных стенозов (таблица 66).

Таблица 66 - Результаты сравнительного анализа вариантов распространённости бронхиальных стенозов у реципиентов донорских лёгких

Показатели / категории		Изолированный вариант БС	Мультифокальный вариант БС	P
Продолжительность ИВЛ при неосложнённом течении послеоперационного периода (сутки), Me [IQR]		24,00 [19,50; 25,50]	42,00 [24,00; 72,00]	0,046
Продлённая ИВЛ, Me [IQR]		8,00 [7,50; 8,50]	17,00 [12,00; 24,50]	0,040
Послеоперационный койко-день (сутки), Me [IQR]		34 [28; 40]	51 [36; 76]	0,011
Применение ЭКМО при трансплантации лёгких, абс. (%)	ЭКМО не применялось	9 (45,0%)	2 (9,5%)	0,015
	ЭКМО применялось	11 (55,0%)	19 (90,5%)	

Было установлено, что продолжительность ИВЛ и длительность госпитализации после ТЛ в подгруппе пациентов с мультифокальными формами БС была достоверно больше, при сравнении с пациентами с изолированными формами БС. Полученные результаты не обладали прогностической значимостью в отношении вариантов распространённости БС. Другие установленные признаки и характеристики БС, установленные среди пациентов исследованной подгруппы, не имели статистически достоверных причин развития.

Для оценки клинической значимости БС, характера и степени их влияния на отдалённые результаты ТЛ, был проведён однофакторный анализ, результаты которого представлены в таблице 67.

Таблица 67 - результаты сравнительного анализа характеристик отдалённого периода наблюдения после трансплантации лёгких

Показатели / Категории		Изолированный вариант БС	Изолированный вариант БС	Р
Длительное хроническое инфицирование дыхательных путей трансплантированных лёгких, абс. (%)	Наличие хронического инфицирования	22 (40,7%)	31 (75,6%)	< 0,001
	Отсутствие хронического инфицирования	32 (59,3%)	10 (24,4%)	
Пневмонии трансплантированных лёгких в отдалённые сроки наблюдения, абс. (%)	Отсутствие пневмонии	55 (83,3%)	22 (51,2%)	< 0,001
	Наличие пневмонии	11 (16,7%)	21 (48,8%)	

Было установлено, что у пациентов с БС в отдалённые сроки после перенесённой трансплантации чаще наблюдалось длительное хроническое инфицирование бронхиального дерева трансплантированных лёгких, чаще развивалась пневмония трансплантированных лёгких. Проведена оценка прогностической значимости БС в отношении полученных результатов сравнительного анализа (таблица 68).

Таблица 68 – Результаты оценки прогностической значимости бронхиальных стенозов в отношении установленных зависимых переменных

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	Р	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Длительное хроническое инфицирование дыхательных путей трансплантированных лёгких	0,674 [0,564 – 0,785]	0,001	75,6	59,3	4,509 [1,84 – 10,99]
Пневмонии трансплантированных лёгких в отдалённые сроки наблюдения, абс. (%)	0,661 [0,554 – 0,768]	0,001	48,8	83,3	4,77 [1,978 – 11,519]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; Р – р-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Наличие БС увеличивает шансы хронического инфицирования бронхиального дерева трансплантированных лёгких в 4,5 раза, шансы развития пневмонии в отдалённые сроки наблюдения - в 4,8 раза.

Установленные закономерности развивались в результате осложнённого течения бронхиальных стенозов. Сужение просвета бронхов, вплоть до их полной обструкции, приводили к развитию бронхоэктазов и обтурационной пневмонии.

Было установлено, что осложнённое течение БС было связано с их рецидивирующим характером. Угроза развития осложнений определяла выбор тактики лечения. Повторные рецидивы БС диктовали условия проведения комбинированной терапии в составе хирургических внутрипросветных методов лечения, реализуемых посредством интервенционной бронхологии совместно с проведением терапии препаратами из группы m-tor ингибиторов (эверолимус), обладающими антипролиферативным и антифибротическим эффектами.

Был проведён сравнительный анализ и оценка эффективности комбинированной терапии БС, результаты которого представлены в таблице 69.

Таблица 69 – Сравнительный анализ эффективности комбинированного метода лечения бронхиальных стенозов

Показатель / Категории		Излечение	Рецидив	p
Варианты способов лечения бронхиальных стенозов	Изолированные методы интервенционной бронхологии	6 (31,6)	16 (66,7)	0,033
	Комбинированная терапия БС	13 (68,4)	8 (33,3)	

Полученные результаты демонстрируют, что в подгруппе комбинированной терапии частота рецидивов была ниже, а случаи излечения фиксировались чаще. С целью оценки прогностической значимости, полученные результаты были оценены методом бинарной логистической регрессии (таблица 70).

Таблица 70 - Оценка прогностической значимости комбинированного способа лечения бронхиальных стенозов в отношении шансов развития рецидива

Предиктор	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Комбинированный способ лечения БС	0,675 [0,515 – 0,835]	0,026	66,7	68,4	4,333 [1,20 – 15,63]

**AUC [95% ДИ] – площадь под кривой с 95% доверительным интервалом; p – p-уровень; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность; OR [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом*

Было установлено, что в случае применения комбинированного метода лечения шансы развития рецидива БС снижались в 4,3 раза.

Вышеизложенное позволяет утверждать преимущество комбинированного способа лечения бронхиальных стенозов над другими способами.

Для оценки эффективности применявшихся подходов и методов лечения БС был проведён сравнительный анализ выживаемости пациентов из данной подгруппы, результаты которого продемонстрировали отсутствие статистически достоверных различий ($p=0.876$). Сравнительный график кривых выживаемости двух категорий пациентов приведён на рисунке 38.

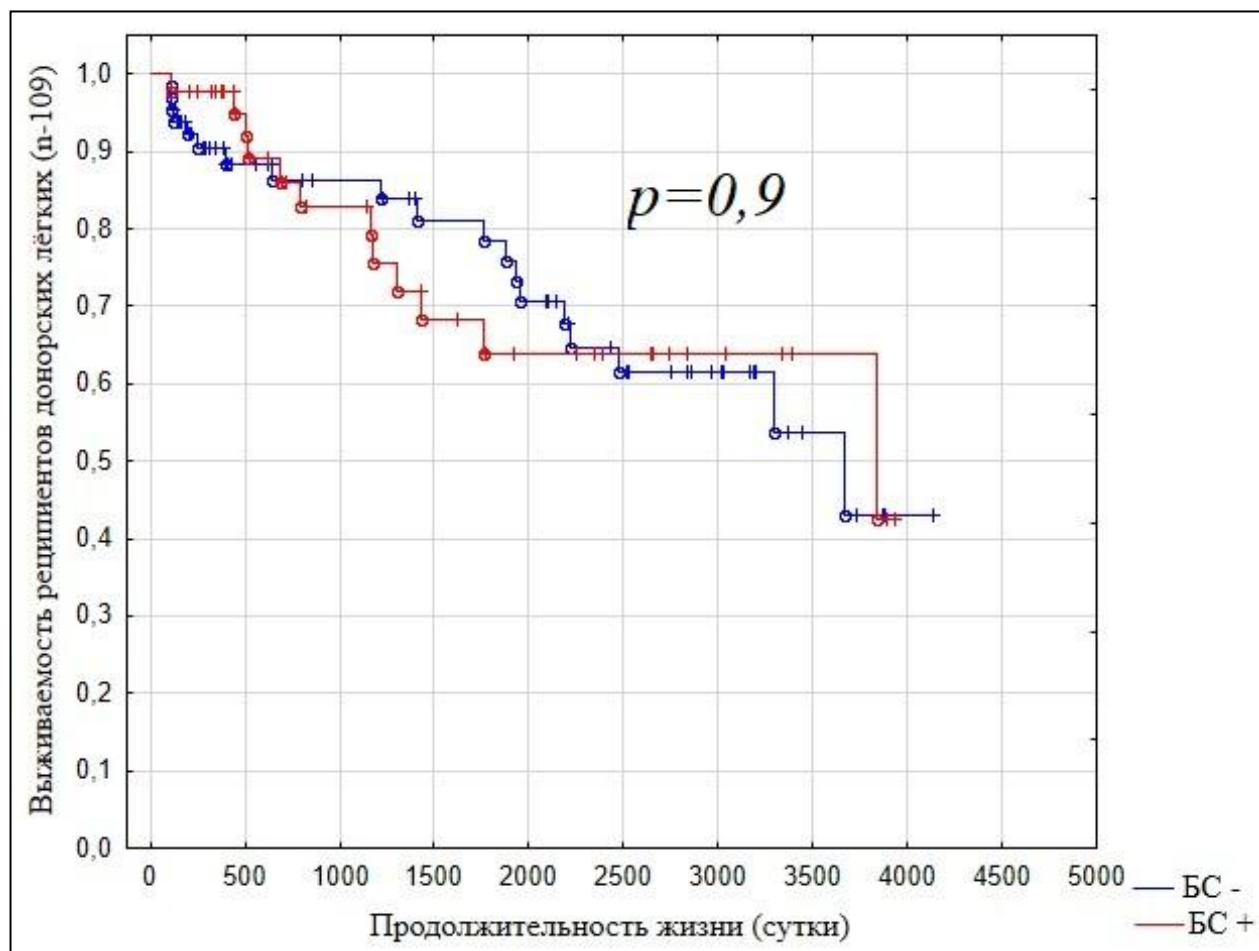


Рисунок 38 - кривые выживаемости в подгруппах реципиентов, отобранных по признаку наличия/отсутствия бронхиальных стенозов, в период, установленный условиями исследования

Отсутствие статистически достоверных различий в показателях долгосрочной выживаемости между подгруппами, отобранными по признаку наличия БС, демонстрируют и подтверждают эффективность применявшихся этапных комбинированных способов лечения.

4.10 Роль биомаркеров в повышении эффективности трансплантации лёгких

Трансплантация лёгких как радикальный метод лечения терминальных стадий заболеваний дыхательной системы сопряжена с высоким риском посттрансплантационных осложнений, в том числе ремоделирования трансплантата, обусловленного повторяющимися эпизодами отторжения и иными

причинами, и приводящего к необратимым структурным и функциональным изменениям – обструкции бронхов, создавая риск дисфункции и потери лёгочного трансплантата.

В последние годы усилия ученых, сосредоточенные на разработке инновационных технологий диагностики и лечения заболеваний, стимулировали развитие эпигенетики – раздела генетики, изучающего механизмы регуляции активности генов. В отличие от генетических изменений, эпигенетические aberrации могут быть обратимы фармацевтически. Тремя основными механизмами эпигенетики являются метилирование ДНК, модификация гистонов и действие некодирующих РНК (микроРНК). Последние обеспечивают регуляцию профиля экспрессии генов и являются краеугольными камнями ряда клеточных процессов. С учётом многофакторности патогенеза посттрансплантационных осложнений и различной степени их выраженности у каждого конкретного пациента, возможность количественной оценки содержания микроРНК в тканях и биологических жидкостях организма создаёт перспективы для клинического применения у реципиентов солидных органов в качестве прогностических, диагностических и терапевтических инструментов эпигенетики, особенно в условиях ограниченности применения биопсии [298].

Многолетний опыт ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в области поиска эффективных биомаркеров осложнений на ранних доклинических стадиях их развития позволил выделить значимые индикаторы структурных изменений лёгочного трансплантата [291]. Результаты серии пилотных исследований микроРНК у реципиентов солидных органов показали, что miR-339, помимо связи с развитием обструкции бронха, значимо повышался при фиброзе миокарда трансплантированного сердца, что обусловлено взаимодействием с фактором роста фибробластов, ингибирующего пролиферацию гладкомышечных клеток. Эти данные подтверждают участие miR-339 в развитии структурных изменений пересаженных органов [317].

Внедрение новых биомаркеров не только не исключает использование традиционных лабораторных и инструментальных показателей, а напротив, подчёркивает перспективность их комплексного сочетания для более эффективной ранней диагностики и прогноза осложнений, персонализированного подбора оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии на основании данных регулярного клинико-инструментального и лабораторного мониторинга состояния пациента и трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема научной работы и направление исследования были определены актуальной научно-практической задачей, заключающейся в улучшении результатов лечения реципиентов донорских лёгких за счёт выявления и коррекции предикторов неблагоприятного исхода, совершенствования хирургических приёмов трансплантации лёгких, а также разработки и внедрения новых подходов к диагностике и лечению послеоперационных осложнений. Исследование выполнено на материале 134 клинических наблюдений трансплантаций лёгких, проведённых в НМИЦ ТИО им.ак. В.И.Шумакова - наиболее крупной в отечественной практике группы реципиентов донорских лёгких, что позволило комплексно изучить результаты трансплантации, структуру осложнений и их влияние на выживаемость. Проанализированы предложенные и клинически апробированные новые хирургические и диагностические подходы, а также доказана возможность улучшения непосредственных и отдалённых результатов лечения за счёт стратификации риска и целенаправленной коррекции ведущих неблагоприятных факторов, что позволяет рассматривать полученные данные как репрезентативные для комплексной оценки непосредственных и отдалённых результатов данного вида высокотехнологичной медицинской помощи.

Анализ полученных результатов показателей выживаемости в отобранной группе реципиентов донорских лёгких демонстрирует результат, сопоставимый с данными регистра Международного общества трансплантации сердца и лёгких. Известно, что медиана выживаемости реципиентов в донорских лёгких в общей популяции по данным ISHLT составляет 6,3 года [318]. Результаты, полученные в исследованной группе, составили 7,7 лет, что обусловлено исходными критериями включения в исследованную группу и сравнительно небольшим (относительно данных международного регистра) промежутком наблюдения. Адаптация и внедрение ценного опыта Международного сообщества в

совокупности с собственными инновациями, наглядно продемонстрировавшими свою эффективность, и позволили добиться полученных результатов.

Результаты поиска и изучения предикторов неблагоприятных исходов позволили сформировать структуру осложнений, сравнение которой с широко публикуемыми данными демонстрируют принципиальные различия [319-321]. В исследованной группе пациентов среди осложнений послеоперационного периода, обладающих прогностическим значением, преобладали осложнения хирургического характера, в то время как международные данные отдают приоритет первичной дисфункции трансплантированных лёгких [43, 44, 322].

Причиной установленных различий в структуре осложнений исследованной группы и публикуемых результатов аналогичных исследований обусловлены нашей практикой превентивного интраоперационного и продлённого послеоперационного использования ЭКМО, что позволяет сократить степень выраженности клинических проявлений реперфузионных повреждений, риски осложнённого течения и развития тяжёлых форм первичной дисфункции трансплантированных лёгких. Ряд авторов придерживается аналогичных позиций, что позволяет значительно сократить частоту развития тяжёлых форм первичной дисфункции и уровень летальности, с ними связанный [323, 324].

Помимо указанных преимуществ, превентивное использование ЭКМО, обеспечивающего механическую поддержку кровообращения с самого начала операции, позволило изменить подходы в отношении выбора варианта хирургического доступа для проведения трансплантации лёгких. Концепция применения ЭКМО по потребности допускала вариант его интраоперационного подключения. Интраоперационная постановка периферических канюль или применение центрального ЭКМО было возможно только в положении пациента на спине (для периферической канюляции бедренных сосудов) с доступом Clam-shell (для центральной канюляции ЭКМО). Превентивная постановка ЭКМО до начала операции обеспечила возможность проведения двусторонней

трансплантации лёгких через отдельные боковые торакотомные доступы в положение пациента на боку.

Применение отдельного торакотомного доступа изначально имеет ряд важных преимуществ перед доступом Clam-shell, а именно: отсутствие стернотомных осложнений в принципе, т.к. грудина не пересекается, что также обеспечивает сохранение каркасной функции грудной клетки, сокращение сроков физической, респираторной реабилитации и выраженности послеоперационного болевого синдрома [325, 326].

Кроме этого, было установлено, что применение отдельного хирургического доступа значительно сокращает частоту развития тяжёлых форм раневых осложнений, что по совокупности характеризует этот доступ как вариант выбора для проведения двусторонней последовательной трансплантации лёгких [327].

Как было указано выше, несостоятельность бронхиального анастомоза в исследованной группе реципиентов характеризовалась высокими рисками летальности. Решение этой проблемы было найдено в изменении техники хирургического шва в ходе выполнения бронхиальной реконструкции. Оценка результатов применения новой хирургической техники выполнения бронхиального анастомоза непрерывными обвивными швами зарекомендовала его как эффективный способ профилактики несостоятельности. Отсутствие случаев несостоятельности бронхиального анастомоза при выполнении бронхиальной реконструкции новым предложенным способом является наглядной иллюстрацией его безопасности и эффективности. Стабильная, эффективная и легко воспроизводимая техника делает этот способ вариантом выбора при трансплантации лёгких.

Стандартизация подходов выполнения хирургических этапов трансплантации лёгких преследует цель достижения стабильного уровня эффективности и безопасности операции. Воспроизведение хирургической

техники является прерогативой, областью контроля и ответственности оперирующего хирурга. В ряде отдельно оговорённых случаев (см. выше), по независимым причинам, форма или размер сосудистых структур лёгочного трансплантата исключает возможность безопасной сосудистой реконструкции при имплантации лёгких. Решением этого вопроса (помимо отказа от выполнения трансплантации) является сосудистая реконструкция с использованием в качестве пластического материала аллоперикарда того же посмертного донора. Принимая во внимание закономерное отсутствие контрольной подгруппы для сравнения эффективности и безопасности предпринятых в ходе подготовки к имплантации донорского лёгкого сосудистых реконструктивно-пластических приёмов – их роль и значение для трансплантации лёгких в целом может быть оценена по непосредственным результатам. В исследованной группе реципиентов отсутствовали сосудистые осложнения, связанные с областью имплантации донорского лёгкого, частота которых в отдельных публикациях достигает от 2% до 43%, в среднем 15% [64-69, 328].

Все пациенты, перенёвшие трансплантацию лёгких, после их предварительной сосудистой реконструкции, благополучно перенесли послеоперационный период. Перечисленные обстоятельства свидетельствует в пользу обязательного владения сосудистыми реконструктивно-пластическими приёмами для обеспечения возможности и безопасности выполнения трансплантации лёгких при неадекватных размерах или формах сосудистых структур трансплантата.

Отдельным научно значимым направлением исследования стало изучение малоинвазивной диагностики структурного ремоделирования бронхов трансплантата. Полученные результаты обеспечивают возможность лабораторного скрининга и ранней диагностики бронхиальных стенозов в отдалённые сроки после трансплантации. В сравнении с опубликованными зарубежными исследованиями, посвящёнными поиску биомаркеров дисфункции

трансплантата и послеоперационных осложнений, полученные результаты представляются особенно значимыми, поскольку ориентированы на раннюю неинвазивную диагностику именно бронхиальных структурных изменений, что открывает новые возможности персонализированного мониторинга реципиентов.

Не менее важным итогом диссертации явилась оценка эффективности лечения бронхиальных стенозов после трансплантации лёгких. Показано, что комбинированный подход, включающий эндоскопическое стентирование и применение ингибиторов пролиферативного сигнала, является эффективным способом контроля бронхиальных стенозов и профилактики их осложнённого течения. Применение данного метода обеспечивало показатели выживаемости, сопоставимые с таковыми у реципиентов без стенозов. Тем самым опровергается представление о бронхиальном стенозе как о неизбежно прогностически неблагоприятном осложнении при условии отсутствия эффективной коррекции. В отличие от ряда исследований, где анализируется преимущественно техническая успешность отдельных эндоскопических вмешательств, в настоящей работе доказано влияние персонализированной лечебной стратегии на отдалённые результаты трансплантации.

Таким образом, выполненное исследование позволило получить новые данные о закономерностях течения раннего и отдалённого послеоперационного периода у реципиентов донорских лёгких, установить клинически значимые предикторы неблагоприятных исходов, определить роль вспомогательного кровообращения в профилактике тяжёлой дисфункции трансплантата, обосновать преимущества раздельной последовательной боковой торакотомии, доказать эффективность нового способа формирования бронхиального анастомоза, подтвердить безопасность сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при подготовке донорского лёгкого, разработать малоинвазивный подход к диагностике бронхиального ремоделирования и показать эффективность комбинированной коррекции бронхиальных стенозов.

ВЫВОДЫ

1. Трансплантация донорских лёгких является эффективным способом лечения пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью: медиана выживаемости реципиентов составила 7,7 лет; предикторами неблагоприятного исхода до трансплантации являются низкие показатели индекса массы тела, перенесенные оперативные вмешательства на органах грудной клетки, наличие хронического инфицирования дыхательных путей пациента.

2. Предикторами неблагоприятных исходов в ранние сроки после трансплантации легких являются тяжелые формы осложнений торакотомной раны, несостоятельность бронхиального анастомоза, развитие острого почечного повреждения с потребностью в заместительной почечной терапии, тяжелые формы первичной дисфункции трансплантата с потребностью в продленной искусственной вентиляции лёгких и экстракорпоральной мембранной оксигенации; в поздние сроки – хроническая дисфункция трансплантированных лёгких 4 степени, пневмония трансплантированных лёгких.

3. Превентивное интра- и продлённое послеоперационное применение ЭКМО является эффективным способом предотвращения развития тяжелых форм первичной дисфункции трансплантированных лёгких в раннем послеоперационном периоде и тяжелых форм хронической дисфункции трансплантата в отдалённые сроки.

4. Двусторонняя трансплантация лёгких, выполненная через отдельную последовательную боковую торакотомию, сопровождается меньшей частотой тяжелых форм раневых осложнений, меньшей продолжительностью механической вентиляции лёгких у реципиентов, перенесших трахеостомию, пребывания в отделении реанимации и продолжительности респираторной реабилитации в виде достижения пиковых показателей объёма форсированного выдоха за первую

секунду ($p=0.024$, $p=0.004$, $p=0,003$, $p=0,001$ соответственно) в сравнении с трансплантацией, выполненной хирургическим доступом типа Clam-shell.

5. Формирование бронхиального анастомоза при трансплантации лёгких, выполненное непрерывными обвивными швами, является эффективным и безопасным способом, обеспечивающим состоятельность линии швов анастомоза и герметичность соединения бронхов разного диаметра; позволяющим сократить частоту развития бронхиальных стенозов и пневмонии трансплантированных лёгких в отдалённые сроки.

6. Выполнение сосудистых реконструктивно-пластических приёмов с использованием донорского аллоперикарда при подготовке лёгкого к имплантации позволяет увеличить эффективность использования доступного донорского ресурса; не сопровождается развитием сосудистых осложнений, связанных с областью реконструкции; не влияет на продолжительность оперативного вмешательства, длительность ишемии трансплантата, характер и продолжительность последующего лечения.

7. Анализ протеомных и эпигенетических биомаркеров в крови реципиентов легких позволяет осуществлять неинвазивную диагностику структурных изменений бронхов трансплантата: у пациентов с уровнем галектина-3 и микроРНК-339 выше рассчитанных пороговых значений (12 нг/мл и 0,02 отн. ед., соответственно) риск развития стеноза бронхов в 7 раз выше, чем у остальных реципиентов при чувствительности и специфичности теста более 80%.

8. Комбинированный метод коррекции бронхиальных стенозов, включающий эндоскопическое стентирование и применение ингибиторов пролиферативного сигнала является эффективным способом контроля развития бронхиальных стенозов и их осложнённого течения и обеспечивает показатели выживаемости, сопоставимые с показателями у реципиентов лёгких без стенозов бронхов трансплантата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью профилактики тяжелых клинических проявлений реперфузионных повреждений трансплантированных лёгких, рекомендуется превентивное подключение, проведение трансплантации лёгких в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Раздельная боковая торакотомия является вариантом выбора для двусторонней последовательной трансплантации лёгких за исключением случаев, требующих центральной канюляции ЭКМО или ИК.

С целью сокращения рисков развития несостоятельности бронхиального анастомоза в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких, рекомендуется применение техники непрерывных обвивных швов.

Недостаточный размер сосудистых структур корня лёгочного аллотрансплантата должен быть восполнен при помощи аллоперикарда донора что обеспечит эффективное и безопасное использования лёгочного аллогraftа для трансплантации.

При изъяти донорских лёгких целесообразно осуществлять иссечение доступного перикарда, для обеспечения возможности проведения, при необходимости, сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при недостаточном размере сосудистых структур корня трансплантата или рисках их натяжения после выполнения сосудистой реконструкции.

С целью раннего неинвазивного выявления риска развития бронхиальных стенозов трансплантированного лёгкого рекомендовано использование метода определения в плазме крови уровня экспрессии miR-339 и концентрации галектина-3.

В случае рецидивирующего течения бронхиальных стенозов рекомендуется проведение комбинированного лечения, сочетающего методы интервенционной бронхологии, направленные на обеспечение достаточной проходимости трахеобронхиального дерева и назначения ингибиторов пролиферативного сигнала для профилактики их рецидивов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А1АТН — альфа-1-антитрипсиновая недостаточность
- БА — бронхиальный анастомоз
- БИ — бактериальная инфекция
- БС — бронхиальный стеноз
- ВА-ЭКМО — вено-артериальное ЭКМО
- ВВ-ЭКМО — вено-венозное ЭКМО
- ВИ — вирусная инфекция
- ГДФ — гемодиализация
- ГИ — грибковая инфекция
- ДИ — доверительный интервал
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗПТ — заместительная почечная терапия
- ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
- ИЗЛ — интерстициальные заболевания лёгких
- ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония
- ИК — искусственное кровообращение
- ИЛАГ — идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия
- ИМТ — индекс массы тела
- ИО — инфекционные осложнения
- ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение
- ИФА — иммуноферментный анализ
- КГ — клиническая группа
- кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
- КО — кардиологические осложнения
- КТ — компьютерная томография
- ЛК — лёгочное кровотечение
- МВ — муковисцидоз

микроРНК — микрорибонуклеиновая кислота
НБА — несостоятельность бронхиального анастомоза
НМИЦ ТИО — Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и
искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
НО — неврологические осложнения
НТР — несостоятельность торакотомной раны
ОГК — органы грудной клетки
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП — острое почечное повреждение
ОФВ 1 — объём форсированного выдоха за первую секунду
ПДКВ — положительное давление конца выдоха
ПДЛТ — первичная дисфункция лёгочного трансплантата
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
РЧА — радиочастотная абляция
ТБД — трахеобронхиальное дерево
ТЛ — трансплантация лёгких
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВД — функция внешнего дыхания
ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХДТЛ — хроническая дисфункция трансплантированных лёгких
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЦМВ — цитомегаловирус

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭХО кг — эхокардиография

AUS — (англ., Area Under the Curve) площадь под кривой

Cel-miR-39 — синтетический микроРНК

De — диагностическая эффективность

HLA I — (англ., Human Leukocyte Antigens I класса) Человеческий Лейкоцитарный Антиген I типа

HRP— (англ., Horseradish Peroxidase) пероксидаза хрена

IQR — интерквартильный размах

ISHLT — (англ., International Society for Heart and Lung Transplantation) Международное общество трансплантации по трансплантации сердца и лёгких

LAS — (англ., Lung Allocation Score) шкала приоритета при трансплантации лёгких

Me — медиана

MFI — (англ. Mean Fluorescence Intensity) средняя интенсивность флуоресценции

mir — микроРибонуклеиновая кислота

NO — закись азота

OR — отношение шансов

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови

PGD — (англ., Primary Graft Dysfunction), первичная дисфункция трансплантированного органа (лёгких)

Q1 -Q3 — интерквартильный размах

RR — относительный риск

sCD30 — растворимая форма CD30

sCD40L — растворимая форма лиганда CD40

Se — чувствительность

Sp — специфичность

ST2 — стимулирующий фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Готье, С. В.** Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке / С. В. Готье. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2017. — № 3. — С. 10-32.
2. **Готье, С. В.** Клиническая трансплантология в РФ: от инновационной феноменологии к доступному виду медицинской помощи / С. В. Готье. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2022. — № 24(4). — С. 5-6.
3. Трансплантология: итоги и перспективы. — Текст : непосредственный // Т. 16: 2024 год. — Москва ; Тверь : Триада, 2025. — С. 470 с.
4. **Демихов, В. П.** Гомопластическая пересадка сердца и легких у теплокровных (собак) / В. П. Демихов.— Текст : непосредственный // Труды Первой всесоюзной конференции по грудной хирургии 14-21/V 1947г Москва. В кн. Вопросы грудной хирургии. – М.: «Медгиз», 1949. – С. 42-46.
5. **Демихов, В. П.** Пересадка жизненно важных органов в эксперименте / В. П. Демихов. — М. : Медгиз, 1960. — 260 с. — Текст : непосредственный.
6. **Савинский, Г. А.** Односторонняя и тотальная аутотрансплантация легких в эксперименте : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Савинский Г. А. — Новосибирск, 1965. — 273 с. — Текст: непосредственный.
7. **Демидов, Б. С.** Оперативно-хирургическое и топографо-анатомическое обоснование пересадки легкого у человека : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Демидов Б. С. — Москва, 1971. — 373 с. — Текст : непосредственный.
8. **Рабинович, Ю. Я.** Аутотрансплантация легкого и его доли : (эксперим. исследование) : диссертация на соискание ученой степени доктора

медицинских наук / Рабинович Ю. Я.. — Москва, 1972. — 497 с. — Текст : непосредственный.

9. **Рабинович, Ю. Я.** Ауто- и аллотрансплантация доли легкого / Ю. Я. Рабинович. — Текст : непосредственный // Современные технологии в торакальной хирургии: тез. науч. конф.. — Москва, 1995. — С. 137-139.

10. **Рабинович, Ю. Я.** Сохранение легкого в течение 24 часов при трансплантации в эксперименте / Ю. Я. Рабинович. — Текст : непосредственный // Современные технологии в торакальной хирургии: тез. науч. конф.. — Москва, 1995. — С. 139-141.

11. **Петровский, Б. В.** Ауто- и аллотрансплантация легкого в эксперименте / Б. В. Петровский, М. И. Перельман, Ю. Я. Рабинович. — Москва : Наука, 1975. — 351 с. — Текст : непосредственный.

12. **Симбирцев, С. А.** Изолированное легкое / С. А. Симбирцев, Н. А. Беляков, М. Я. Ливчак. — Ленинград : Медицина, 1983. — 224 с. — Текст : непосредственный.

13. **Перельман, М. И.** Трансплантация легких / М. И. Перельман. — Текст : непосредственный // Клиническая медицина. — 1991. — № 7. — С. 3-9.

14. Трансплантация комплекса сердце-легкие (первый клинический опыт) / Р. С. Акчурин, Н. М. Мухарлямов, М. Г. Лепилин [и др.]. — Текст : непосредственный // Хирургия. — 1991. — № 6. — С. 90-95.

15. Два случая односторонней трансплантации легкого при первичной эмфиземе в терминальной стадии / Ю. Н. Левашёв, П. К. Яблонский, С. М. Черный [и др.]. — Текст : непосредственный // Пульмонология. — 1992. — № 3. — С. 82-89.

16. **Яблонский, П. К.** Трансплантация изолированного легкого (Экспериментальное и клиническое исследование) : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Яблонский П. К.. — Санкт-Петербург, 1999. — 365 с. — Текст : непосредственный.

17. **Левашёв, Ю. Н.** Развитие проблемы трансплантации легких в НИИ пульмонологии / Ю. Н. Левашёв, С. М. Черный, П. К. Яблонский. — Текст : непосредственный // Современные проблемы клинической и профилактической пульмонологии / Ю. Н. Левашов. — Санкт-Петербург., 1992. — С. 123-130.
18. Первая в России успешная двусторонняя трансплантация легких / П. К. Яблонский, А. Г. Чучалин, Ж. Массард [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2007. — № 1. — С. 88-95.
19. **Порханов, В. А.** Опыт трансплантации солидных органов в Краснодарском крае / В. А. Порханов, Е. Д. Космачева, И. А. Пашкова. — Текст : непосредственный // Трансплантология. — 2018. — № 10(2). — С. 98-104.
20. **Хубутя, М. Ш.** Первая трансплантация легких в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / М. Ш. Хубутя, А. Г. Чучалин, М. М. Абакумов. — Текст : непосредственный // Трансплантология. — 2011. — № 2-3. — С. 5–9.
21. СТАРТ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ В ФГБУ «ФНЦТИО ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, В. Н. Попцов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2015. — № 2. — С. 124-126.
22. **Готье, С. В.** Трансплантация легких / С. В. Готье, Я. Г. Мойсюк, Д. А. Гранов. — Текст : непосредственный // Национальные клинические рекомендации. — Москва. : [б. и.], 2013. — С. 51.
23. World Health Organization Regional Office for Europe. Chronic respiratory diseases in the WHO European Region. — Текст : электронный ресурс. — [Копенгаген] : WHO Regional Office for Europe, 2025. — 12 с. — URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2025-12340-52112-79990> (дата обращения: 14.06.2026).

24. Анализ динамики смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации за 2019–2020 гг./О. М. Драпкина, И. В. Самородская, Е. В. Болотова [и др.]. — Текст : непосредственный // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, № 3. — С. 401–408. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201403.

25. **Болотова, Е. В.** Структура смертности и потерянных лет потенциальной жизни от болезней, ассоциированных с органами дыхания, населения экономически активного возраста (15-72 лет) Российской Федерации в 2019 г. / Е. В. Болотова, И. В. Самородская, А. В. Дудникова. — Текст : непосредственный // Врач. — 2021. — № 32(11). — С. 5-10.

26. **Быстрицкая, Е. В.** Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) / Е. В. Быстрицкая, Т. Н. Биличенко. — Текст : непосредственный // Пульмонология. — 2021. — № 5. — С. 551-561.

27. Thirty years of lung transplantation: development of postoperative outcome and survival over three decades / M. Vorstandlechner, CP Schneider, JM Fertmann [et al] // Journal of Thoracic Disease. — 2024. — № 16(12). — С. 8513-27. — Текст : непосредственный.

28. **Zajacova, A.** Characteristics and Outcomes of 1500 Lung Transplantations in the Leuven Lung Transplant Program: Turning Past Lessons Into Tomorrow's Foundations / A. Zajacova, L. J. Dupont, Leyn P De. [et al] // Transplant International. — 2025. — № 38. — С. 15495. — Текст : непосредственный.

29. Lung homotransplantation in man: report of the initial case / J. D. Hardy, W. R. Webb, M. L. Dalton. [et al] // Jama. — 1963. — № 12. — С. 1065-74. — Текст : непосредственный.

30. Organ donation and transplantation worldwide: the global observatory on donation and transplantation 2024 report / F. Martin, M. Carmona, B. Mahillo [et al.]. // Transplantation. — 2026. — № 3. — С. e655-69.— Текст : непосредственный.

31. 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. A. Corris [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2015. — № 34(1). — С. 1-5. — Текст : непосредственный.

32. International guidelines for the selection of lung transplant candidates / R. Aris, RG Barbers, R. Barst [et al.]. // American journal of respiratory and critical care medicine. — 1998. — № 158(1). — С. 335-9.— Текст : непосредственный.

33. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation / J. B. Orens, M. Estenne, S. Arcasoy [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2006. — № 25(7). — С. 745-55.— Текст : непосредственный.

34. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation / L. E. Leard, A. M. Holm, M. Valapour [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2021. — № 40(11). — С. 1349-79. — Текст : непосредственный.

35. 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 / R. D. Yusen, L. B. Edwards, A. I. Dipchand [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2016. — № 35(10). — С. 1170-84. — Текст : непосредственный.

36. **Geube, M.** Perioperative management of the lung graft following lung transplantation / M. Geube, B. Anandamurthy, JP Yared. // Critical Care Clinics. — 2019. — № 1. — С. 27-43.— Текст : непосредственный.

37. 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. Yusen, D. Weill [et al.]. //

The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2017. — № 10. — С. 1097-103. — Текст : непосредственный.

38. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part III: mechanisms: a 2016 consensus group statement of the international society for heart and lung transplantation / Gelman A.E., Fisher A.J., Huang H.J. [et al.] // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2017 Oct. 1;36(10):1114–20. — Текст : непосредственный.

39. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation / Diamond J.M., Lee J.C., Kawut S.M. [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. — 2013 Mar. 1;187(5):527–34. — Текст : непосредственный.

40. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on primary lung graft dysfunction, part II: epidemiology, risk factors, and outcomes—a 2016 consensus group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation / Diamond J.M., Arcasoy S., Kennedy C.C. [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2017 Oct. 1;36(10):1104–13. — Текст : непосредственный.

41. Осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации легких / И. В. Пашков, В. Н. Попцов, Д. О. Олешкевич, С. В. Готье. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2019. — № 2. — С. 125-137.

42. Postoperative management of lung transplant recipients in the intensive care unit / Di Nardo M., Tikkanen J., Husain S. [et al.]. // Anesthesiology. — 2022 Feb. 8;136(3):482–99. — Текст : непосредственный.

43. Trends in Primary Graft Dysfunction and Early Mortality Following Lung Transplantation: A Single Center Experience / Terada Y., Pasque M.K., Witt C.A. [et al.]. // JHLT Open. — 2026 Jan. 15;100488. — Текст : непосредственный.

44. Regional differences in primary graft dysfunction: a report from the international consortium on PGD / J. Guzmán-Bofarull, E. Ródenas-Alesina, Y.

Moayed [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2025 Jul. 1;44(7):1052–62. — Текст : непосредственный.

45. **Hunt, M. L.** Primary graft dysfunction after lung transplantation / M.L. Hunt, E. Cantu // Current opinion in organ transplantation. — 2023 Jun. 1;28(3):180–6. — Текст : непосредственный.

46. Short-and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center / D. Kreisel, A.S. Krupnick, V. Puri [et al.]. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 2011 Jan. 1;141(1):215–22. — Текст : непосредственный.

47. Late primary graft dysfunction after lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome / H.J. Huang, R.D. Yusen, B.F. Meyers [et al.] // American journal of transplantation. — 2008 Nov. 1;8(11):2454–62. — Текст : непосредственный.

48. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction Part IV: Prevention and treatment: A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation / D. Van Raemdonck, M.G. Hartwig, M.I. Hertz [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2017 Oct. 1;36(10):1121–36. — Текст : непосредственный.

49. Incidence and risk factors of anastomotic complications after lung transplantation / A. Delbove, T. Senage, P. Gazengel [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. — 2022 Jul;16:17534666221110354. — Текст : непосредственный.

50. Early airway dehiscence: Risk factors and outcomes with the rising incidence of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation / J. Malas, N.K. Ranganath, K.G. Phillips [et al.]. // Journal of Cardiac Surgery. — 2019 Oct;34(10):933–40. — Текст : непосредственный.

51. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation / E.S. Garfein, C.C. McGregor, M.E. Galantowicz [et al.]. // Annals of transplantation. — 2000 Jan. 1;5(1):5–11. — Текст : непосредственный.

52. Interrupted versus continuous suture for bronchial anastomosis in lung transplantation: does it matter? / M. Gil Barturen, J.L. Campo-Cañaveral de la Cruz, S. Crowley Carrasco [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2022 Nov. 1;62(5):ezac493. — Текст : непосредственный.

53. Anastomotic suturing techniques and their association with post-lung transplantation complications / K. Montgomery, A. Kashem, E.H. Ander [et al.]. // *Journal of Surgical Research*. — 2022 Jun. 1;274:9–15. — Текст : непосредственный.

54. Postoperative bronchial complications after lung transplantation related to anastomosis suture / J. Levy, A. Kashem, G. Sunagawa [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 2022 Jul. 1;114(1):293–300. — Текст : непосредственный.

55. Airway complications after lung transplantation—a contemporary series of 400 bronchial anastomoses from a single center / Muñoz-Fos A., Moreno P., González F.J. [et al.]. // *Journal of Clinical Medicine*. — 2023 Apr. 23;12(9):3061. — Текст : непосредственный.

56. A hole lot of trouble: Severe bilateral anastomotic dehiscence following bilateral single sequential lung transplant / White C., Stuart A., Plit M. [et al.]. // *Respirology Case Reports*. — 2023 Jun;11(6):e01164. — Текст : непосредственный.

57. Risk factors and prognosis of airway complications in lung transplant recipients: a systematic review and meta-analysis / Huang J., Lin J., Zheng Z. [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2023 Sep. 1;42(9):1251–60. — Текст : непосредственный.

58. **Mulligan, M. S.** Endoscopic management of airway complications after lung transplantation/ M. S.Muligan. // *Chest surgery clinics of North America*. — 2001 Nov. 1;11(4):907–15. — Текст : непосредственный.

59. **Chhajed, P. N.** Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation / P.N. Chhajed, M. Tamm. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2005 Sep. 1;24(9):1447–8. — Текст : непосредственный.

60. Bronchial dehiscence / K. Usuda, T.R. Gildea, C. Pandya [et al.]. // Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. — 2005 Jul. 1;12(3):164–5. — Текст : непосредственный.

61. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence / M.M. Mughal, T.R. Gildea, S. Murthy [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. — 2005 Sep. 15;172(6):768–71. — Текст : непосредственный.

62. **Maloney, J. D.** Endoscopic repair of bronchial dehiscence after lung transplantation / Maloney J.D., Weigel T.L., Love R.B. // The Annals of thoracic surgery. — 2001 Dec. 1;72(6):2109–11. — Текст : непосредственный.

63. Successful treatment of airway dehiscence in a lung transplant patient with radiofrequency ablation / E.H. Dincer, J.C. Keenan, I. Diaz-Gutierrez [et al.]. // Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. — 2020 Oct. 1;27(4):e56–e59. — Текст : непосредственный.

64. **Batra, K.** Diagnosis and interventions of vascular complications in lung transplant / R. Batra, M. R. Chamrathy, M. Reddick, M. S. Roda. [et al.]. // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. — 2018 Jun;8(3):378. — Текст : непосредственный.

65. Vascular anastomotic complications in lung transplantation: a single institution's experience / A. Siddique, A. K. Bose, F. Özalp [et al.]. // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. — 2013. — № 17(4). — С. 625–31. — Текст : непосредственный.

66. Pulmonary artery stenosis shortly after lung transplantation: successful balloon dilation and stent insertion in one case / K. Najafizadeh, A. Daneshvar, A. A. Dezfouli [et al.]. // Ann Transplant. — 2009. — № 14(1). — С. 52–5. — Текст : непосредственный.

67. Early postoperative complications in lung transplant recipients / V. Soetanto, U. S. Grewal, A. C. Mehta [et al.]. // Indian Journal of Thoracic and

Cardiovascular Surgery. — 2022. — № 38(Suppl 2). — С. 260-70. — Текст : непосредственный.

68. Four-year prospective study of pulmonary venous thrombosis after lung transplantation / L. L. Schulman, T. Anandarangam, D. W. Leibowitz [et al.]. // Journal of the American Society of Echocardiography. — 2001. — № 14(8). — С. 806-12. — Текст : непосредственный.

69. Pulmonary venous obstruction after lung transplantation. Diagnostic advantages of transesophageal echocardiography / C. González-Fernández, A. González-Castro, J. C. Rodríguez-Borregán [et al.]. // Clinical transplantation. — 2009. — № 6. — С. 975-980. — Текст : непосредственный.

70. Stent angioplasty for a kink in the pulmonary artery anastomosis soon after living-donor lobar lung transplantation / F. Chen, J. Tazaki, T. Shibata [et al.]. // The Annals of Thoracic Surgery. — 2011. — № 92(5). — С. e105-e106. — Текст : непосредственный.

71. Pulmonary vein stenosis after lung transplantation successfully treated with stent implantation / P. Pazos-López, M. Piñeiro-Portela, A. Bouzas-Mosquera [et al.]. // Circulation. — 2010. — № 122(25). — С. 2745-7. — Текст : непосредственный.

72. **Myles, P. S.** Misleading turbulent flow through pulmonary venous anastomoses during lung transplantation / P. S. Myles, S. Marasco. // Anesthesia & Analgesia. — 2008. — № 107(5). — С. 1504-1505. — Текст : непосредственный.

73. Vascular complications of lung transplantation / S. C. Clark, A. J. Levine, A. Hasan [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 1996. — № 4. — С. 1079-82. — Текст : непосредственный.

74. **Kim, H. S.** Pulmonary embolism as a cause of death in lung transplant recipients: data from a nationwide registry / H. S. Kim, R. Gupta, P. Rali. // Pulmonary Circulation. — 2025. — № 15(1). — С. e70056. — Текст : непосредственный.

75. Median Sternotomy vs Clamshell for Sequential Bilateral Lung Transplantation: The Impact of Surgical Approach on Post-Operative Lung Function,

ICU Stay and Survival / N. J. Chilvers, I. McPherson, M. Grayling [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2025. — № 4. — С. S285-6. — Текст : непосредственный.

76. Anterolateral vs. Clamshell Thoracotomy for Bilateral Lung Transplantation / S. J. Langmuur, L. Seghers, R. A. Hoek [et al.]. // Clinical Transplantation. — 2025. — № 39(12). — С. e70406. — Текст : непосредственный.

77. Lung transplantation through bilateral anterolateral thoracotomy without sternal division: a procedural guide / S. J. Langmuur, S. A. Max, F. B. Oei [et al.]. // Multimedia manual of cardiothoracic surgery: MMCTS. — 2026. — Текст : непосредственный.

78. Surgical risk factors associated with lung transplantation / M. Paradela, D. González, I. Parente [et al.]. // Transplantation proceedings. — 2009. — № 6. — С. 2218-2220. — Текст : непосредственный.

79. Clamshell incision vs. sternal-sparing incision in lung transplantation / G. Arndt, E. Granger, A. Glanville, [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2013. — № 32(4). — С. S265. — Текст : непосредственный.

80. Thoracotomy wound dehiscence after lung transplant is an effective surgical solution: a case report / E. R. López, F. C. Madueño, F. J. Garcia [et al.]. // Transplantation Proceedings. — 2020. — № 2. — С. 584-586. — Текст : непосредственный.

81. Risk factors associated with sternal complication after lung transplantation with transverse sternotomy / J. T. Kim, Y. Miyashita, T. Kaiho [et al.]. // Journal of Thoracic Disease. — 2025. — № 17(9). — С. 6862. — Текст : непосредственный.

82. A comparative study of a sternum-sparing procedure and clamshell incision in bilateral lung transplantation / J. M. Park, J. Son, D. H. Kim, B. S. Son. // Yonsei Medical Journal. — 2023. — № 64(12). — С. 730. — Текст : непосредственный.

83. Combination plate and band fixation for primary closure in bilateral lung transplantation / J. C. Boudreaux, M. Urban, D. B. Berkheim [et al.]. // Journal of

Cardiac Surgery. — 2021. — № 36(9). — С. 3085-3091. — Текст : непосредственный.

84. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division / F. Venuta, E. A. Rendina, G. T. De [et al.]. // European journal of cardio-thoracic surgery. — 2003. — № 6. — С. 894-897. — Текст : непосредственный.

85. **Kamiyoshihara, M.** Modified application of a wound retractor for surgery in chest trauma / M. Kamiyoshihara, N. Kawatani, H. Igai. // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. — 2015. — № 23(2). — С. 232-4. — Текст : непосредственный.

86. The use of vacuum-assisted closure in the treatment of post-transplant wound infections: a case series / T. Routledge, K. Saeb-Parsy, F. Murphy [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2005. — № 9. — С. 1444-e15. — Текст : непосредственный.

87. Prolonged Negative Pressure Wound Therapy Followed by Split-Thickness Skin Graft Placement for Wide Dehiscence of Clamshell Incision After Bilateral Lung Transplantation: A Case Report / H. Suzuki, T. Watanabe, T. Okazaki [et al.]. // Transplantation Proceedings. — 2016. — № 3. — С. 982-984. — Текст : непосредственный.

88. **Пашков, И. В.** Вакуумная терапия в лечении раневой инфекции при трансплантации легких / И. В. Пашков, Р. А. Латыпов, М. Т. Беков. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2022. — № 5. — С. 58.

89. Anaesthesiologic considerations for intraoperative ECMO anticoagulation during lung transplantation: a single-centre, retrospective, observational study / J. Vajter, G. Holubova, R. Novysedlak [et al.]. // Transplant International. — 2024. — № 37. — С. 12752. — Текст : непосредственный.

90. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation / J. Ferrer, J. Roldan, A. Roman [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2003. — № 22(11). — С. 1217-1225. — Текст : непосредственный.

91. Complicaciones del trasplante de pulmón en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica / N. J. Cerón, Aguiar Quevedo K de, F. N. Mancheño [et al.]. // *Med Clin (Barc)*. — 2013. — № 140(9). — С. 385-389. — Текст : непосредственный

92. Hemothorax following lung transplantation: incidence, risk factors, and effect on morbidity and mortality / A. Hong, C. S. King, A. W. Brown [et al.]. // *Multidisciplinary respiratory medicine*. — 2016. — № 11(1). — С. 40. — Текст : непосредственный.

93. Short-term and long-term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation / E. Wehbe, R. Brock, M. Budev [et al.]. // *The Journal of heart and lung transplantation*. — 2012. — № 31(3). — С. 244-51. — Текст : непосредственный.

94. Incidence and outcomes of acute kidney injury following orthotopic lung transplantation: a population-based cohort study / P. Fidalgo, M. Ahmed, SR Meyer [et al.]. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2014. — № 9. — С. 1702-9. — Текст : непосредственный.

95. Acute kidney injury after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis / P. Lertjitbanjong, C. Thongprayoon, W. Cheungpasitporn [et al.]. // *Journal of clinical medicine*. — 2019. — № 8(10). — С. 1713. — Текст : непосредственный.

96. **Bloom, R. D.** Kidney disease after heart and lung transplantation / R. D. Bloom, A. M. Doyle. // *American Journal of Transplantation*. — 2006. — № 6(4). — С. 671-9. . — Текст : непосредственный.

97. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment / La Morena M P De, M. D. Bravos, R. F. Prado [et al.]. // *Transplantation proceedings*. — : Elsevier, 2010. — С. 3217-3219. — Текст : непосредственный.

98. OPTN/SRTR 2019 annual data report: lung / M. Valapour, CJ Lehr, MA Skeans [et al.]. // *American Journal of Transplantation*. — 2021. — № 21. — С. 441-520. — Текст : непосредственный.

99. Acute kidney injury after lung transplantation: perioperative risk factors and outcome / E. Atchade, S. Barour, A. Tran-Dinh [et al.]. // *Transplantation Proceedings*. — 2020. — № 3. — С. 967-976. — Текст : непосредственный.
100. Dialysis after lung transplantation: prevalence, risk factors and outcome / D. P. Mason, M. Solovera-Rozas, J. Feng [et al.]. // *The Journal of heart and lung transplantation*. — 2007. — № 11. — С. 1155-62. — Текст : непосредственный.
101. Risk factors for chronic renal dysfunction in lung transplant recipients / C. Esposito, M. A. De, P. Vitulo [et al.]. // *Transplantation*. — 2007. — № 84(12). — С. 1701-1703. — Текст : непосредственный.
102. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation / A. Ishani, S. Erturk, M. I. Hertz [et al.]. // *Kidney international*. — 2002. — № 61(6). — С. 2228-34. — Текст : непосредственный.
103. The evolution of lung transplant immunosuppression / S. Ivulich, G. Westall, M. Dooley [et al.]. // *Drugs*. — 2018. — № 78(10). — С. 965-82. — Текст : непосредственный.
104. Hyperammonemia syndrome after lung transplantation: a single center experience / C. Chen, K. B. Bain, J. A. Iuppa [et al.]. // *Transplantation*. — 2016. — № 100(3). — С. 678-84. — Текст : непосредственный.
105. **Kao, C. C.** Postoperative management of lung transplant recipients / C. C. Kao, A. D. Parulekar. // *Journal of thoracic disease*. — 2019. — № 11(Suppl 14). — С. S1782. — Текст : непосредственный.
106. Early major neurologic complications after lung transplantation: incidence, risk factors, and outcome / N. Shigemura, R. J. Sclabassi, J. K. Bhama [et al.]. // *Transplantation*. — 2013. — № 6. — С. 866-871. — Текст : непосредственный.
107. Influence of early neurological complications on clinical outcome following lung transplant / J. Gamez, M. Salvado, La Ossa A Martinez-de [et al.]. // *PLoS One*. — 2017. — № 12(3). — С. e0174092. — Текст : непосредственный.

108. Neurological complications following adult lung transplantation / F. J. Mateen, R. A. Dierkhising, A. A. Rabinstein [et al.]. // American Journal of Transplantation. — 2010. — № 10(4). — С. 908-914. — Текст : непосредственный.

109. **Uhlmann, E. J.** Pulmonary vein thrombosis after lung transplantation presenting as stroke / E. J. Uhlmann, J. M. Dunitz, M. E. Fiorello. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2009. — № 2. — С. 209-10. — Текст : непосредственный.

110. Posterior reversible encephalopathy syndrome after transplantation: a review / S. Chen, J. Hu, L. Xu [et al.]. // Molecular neurobiology. — 2016. — № 53(10). — С. 6897-909. — Текст : непосредственный.

111. **Fischer, M.** Posterior reversible encephalopathy syndrome / M. Fischer, E. Schmutzhard. // Journal of neurology. — 2017. — № 8. — С. 1608-16. — Текст : непосредственный.

112. **Yamagishi, H.** Basiliximab for posterior reversible encephalopathy syndrome after lung transplantation / H. Yamagishi, TF Chen-Yoshikawa, H. Date. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. — 2017. — № 52(4). — С. 823-4. — Текст : непосредственный.

113. Lung transplantation and posterior reversible encephalopathy syndrome: a case series / L. Rosso, M. Nosotti, P. Mendogni [et al.]. // Transplantation proceedings. — 2012. — № Vol. 44, No. 7. — С. 2022-2025. — Текст : непосредственный.

114. Atrial arrhythmias after lung transplant: underlying mechanisms, risk factors, and prognosis / C. M. Orrego, A. M. Cordero-Reyes, J. D. Estep [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2014. — № 7. — С. 734-740. — Текст : непосредственный.

115. Incidence, risk factors, prognosis, and electrophysiological mechanisms of atrial arrhythmias after lung transplantation / K. Chaikriangkrai, S. Jyothula, HY Jhun [et al.]. // JACC: Clinical Electrophysiology. — 2015. — № 1(4). — С. 296-305. — Текст : непосредственный.

116. Clinical significance of postoperative atrial arrhythmias in patients who underwent lung transplantation / B. G. Kim, J. S. Uhm, P. S. Yang [et al.]. // The Korean journal of internal medicine. — 2019. — № 35(4). — С. 897. — Текст : непосредственный.

117. 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.]. // Journal of the American College of Cardiology. — 2009. — № 54(22). — С. 2043-8. — Текст : непосредственный.

118. Atrial fibrillation after pulmonary transplantation: incidence, impact on mortality, treatment effectiveness, and risk factors / C. Henri, G. Giraldeau, M. Dorais [et al.]. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. — 2012. — № 5(1). — С. 61-7. — Текст : непосредственный.

119. 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.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2015. — № 34(4). — С. 563-70. — Текст : непосредственный.

120. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report — 2019 / D. C. Chambers, G R G Cherikh, M. O. Harhay [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2019. — № 10. — С. 1015–1026. — Текст : непосредственный.

121. **Aguilar, M.** Infectious complications / M. Aguilar, M. Lopez-Meseguer, B. Saez-Gimenez. // Lung Transplantation (ERS Monograph). — Sheffield : European Respiratory Society, 2024. — С. 176-94. — Текст : непосредственный.

122. **Schmiedel**, Age-specific complications among lung transplant recipients 60 years and older / A. Vadnerkar, Y. Toyoda, M. Crespo [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2011. — № 3. — С. 273-81. — Текст : непосредственный.

123. Клиническое наблюдение трансплантации легких пациентке с муковисцидозом, ассоциированным с хроническим инфицированием *Burkholderia cerasia complex* / И. В. Пашков, О. М. Цирульникова, В. Б. Яковлева [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № S. – С. 59-60. – EDN PYOGMV.

124. Результаты трансплантации легких у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, И. В. Пашков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № S. – С. 52. – EDN OUEGGO.

125. Трансплантация легких при муковисцидозе: первые результаты / С. В. Готье, И. В. Пашков, О. М. Цирульникова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № S. – С. 49-51. – EDN JWNXGA.

126. Infections in lung transplanted patients: A review / M. Dettori, N. Riccardi, D. Canetti [et al.]. // Pulmonology. — 2024. — № 30(3). — С. 287-304. — Текст : непосредственный.

127. **Remund, K. F.** Infections relevant to lung transplantation / K. F. Remund, M. Best, J. J. Egan. // Proceedings of the American Thoracic Society. — 2009. — № 6(1). — С. 94-100. — Текст : непосредственный.

128. **Avery, R. K.** Infections after lung transplantation / R. K. Avery. // Seminars in respiratory and critical care medicine. — 2006. — № 5. — С. 544-551. — Текст : непосредственный.

129. **Park, M. S.** Medical complications of lung transplantation / M. S. Park. // Journal of Chest Surgery. — 2022. — № 55(4). — С. 338. — Текст : непосредственный.

130. **Speich, R.** Epidemiology and management of infections after lung transplantation / R. Speich, der Bij W van. // Clinical infectious diseases. — 2001. — № 33(Supplement_1). — С. S58-65. — Текст : непосредственный.

131. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres / V. Boussaud, R. Guillemain, D. Grenet [et al.]. // *Thorax*. — 2008. — № 8. — С. 732-7. — Текст : непосредственный.

132. Incidence of nosocomial pneumonia and risk of recurrence after antimicrobial therapy in critically ill lung and heart–lung transplant patients / D. Dudaу, J. Camous, S. Marchand [et al.]. // *Clinical transplantation*. — 2014. — № 28(1). — С. 27-36. — Текст : непосредственный.

133. Understanding the concept of health care-associated pneumonia in lung transplant recipients / F. Palacio, L. F. Reyes, D. J. Levine [et al.]. // *Chest*. — 2015. — № 148(2). — С. 516-22. — Текст : непосредственный.

134. **Bassetti, M.** The most recent concepts for the management of bacterial and fungal infections in ICU / M. Bassetti, G. Poulakou, MH Kollef. // *Intensive care medicine*. — 2018. — № 11. — С. 2000-3. — Текст : непосредственный.

135. **Timsit, J. F.** Antimicrobial de-escalation is part of appropriate antibiotic usage in ICU / J. F. Timsit, J. Lipman, M. Bassetti. // *Intensive Care Medicine*. — 2020. — № 5. — С. 1039-42. — Текст : непосредственный.

136. **Sims, K. D.** Common infections in the lung transplant recipient / K. D. Sims, E. A. Blumberg. // *Clinics in Chest Medicine*. — 2011. — № 2. — С. 327. — Текст : непосредственный.

137. **Parada, M. T.** Early and late infections in lung transplantation patients / M. T. Parada, A. Alba, C. Sepulveda. // *Transplantation proceedings*. — : Elsevier, 2010. — С. 333-335. — Текст : непосредственный.

138. A prospective molecular surveillance study evaluating the clinical impact of community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients / D. Kumar, S. Husain, M. H. Chen [и др // *Transplantation*. — 2010. — № 89(8). — С. 1028-33. .]. — Текст : непосредственный.

139. **Zamora, M. R.** Cytomegalovirus and lung transplantation / M. R. Zamora. // American Journal of Transplantation. — 2004. — № 4(8). — С. 1219-26. — Текст : непосредственный.

140. High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy / H. Harvala, C. Stewart, K. Muller [et al.]. // Journal of medical virology. — 2013. — № 85(5). — С. 893-8. — Текст : непосредственный.

141. Infections after lung transplantation: time of occurrence, sites, and microbiologic etiologies / J. H. Yun, S. O. Lee, K. W. Jo [et al.]. // The Korean journal of internal medicine. — 2015. — № 4. — С. 506. — Текст : непосредственный.

142. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation / C. N. Kotton, D. Kumar, A. M. Caliendo [et al.]. // Transplantation. — 2013. — № 96(4). — С. 333-60. — Текст : непосредственный.

143. **Razonable, R. R.** Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients / R. R. Razonable. // Infectious Disease Clinics. — 2013. — № 27(2). — С. 317-42. — Текст : непосредственный.

144. **Kotton, C. N.** Transplant infectious diseases: a review of the scientific registry of transplant recipients published data / C. N. Kotton, S. Huprikar, D. Kumar. // American Journal of Transplantation. — 2017. — № 17(6). — С. 1439-46. — Текст : непосредственный.

145. **Neuringer, I. P.** Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation / I. P. Neuringer. // Journal of Immunology Research. — 2013. — № 1. — С. 430209. — Текст : непосредственный.

146. **Barkholt, L.** OKT3 and ganciclovir treatments are possibly related to the presence of Epstein–Barr virus in serum after liver transplantation / L. Barkholt, A. Linde, K. I. Falk. // Transplant international. — 2005. — № 18(7). — С. 835-43. — Текст : непосредственный.

147. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation / C. N. Kotton, D. Kumar, A. M. Caliendo [et al.]. // *Transplantation*. — 2018. — № 6. — С. 900-31. — Текст : непосредственный.

148. Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients / RR Razonable, A. Åsberg, H. Rollag [et al.]. // *Clinical infectious diseases*. — 2013. — № 56(11). — С. 1546-53. — Текст : непосредственный.

149. **Neoh, J.** 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.]. // *Clinical transplantation*. — 2015. — № 4. — С. 311-318.— Текст : непосредственный.

150. **Kennedy, C. C.** Fungal infections after lung transplantation / C. C. Kennedy, R. R. Razonable. // *Clinics in chest medicine*. — 2017. — № 3. — С. 511-520. — Текст : непосредственный.

151. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) / P. G. Pappas, B. D. Alexander, D. R. Andes [et al.]. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2010. — № 8. — С. 1101-11. — Текст : непосредственный.

152. Fusarium infection in lung transplant patients: report of 6 cases and review of the literature / H. A. Carneiro, J. J. Coleman, A. Restrepo, [et al.]. // *Medicine*. — 2011. — № 90(1). — С. 69-80. — Текст : непосредственный.

153. **Villalobos, A. P.** Infection prophylaxis and management of fungal infections in lung transplant / A. P. Villalobos, S. Husain. // *Annals of Translational Medicine*. — 2020. — № 8(6). — С. 414. — Текст : непосредственный.

154. **Samanta, P.** Fungal infections in lung transplantation / P. Samanta, CJ Clancy, MH Nguyen. // *Journal of thoracic disease*. — 2021. — № 13(11). — С. 6695. — Текст : непосредственный.
155. **Husain, S.** Antifungal prophylaxis in adult lung transplant recipients: Uncertainty despite 30 years of experience. A systematic review of the literature and network meta-analysis / T. Marinelli, S. Davoudi, F. Foroutan [et al.]. // *Transplant Infectious Disease*. — 2022. — № 3. — С. e13832. — Текст : непосредственный.
156. Pharmacological pitfalls in inpatient lung transplant care and management of medication risks / R. Dieterich, R. Hage, M. M. Schuurmans [et al.]. // *Frontiers in Pharmacology*. — 2026. — № 17. — С. 1794658. — Текст : непосредственный.
157. **Escamilla, J. E.** Diagnosis and treatment of fungal infections in lung transplant recipients / J. E. Escamilla, S. E. January, G. R. Vazquez. // *Pathogens*. — 2023. — № 12(5). — С. 694. — Текст : непосредственный.
158. Antifungal prophylactic effectiveness and intrapulmonary concentrations of voriconazole versus posaconazole in lung transplant recipients / C. Ju, Q. Lian, A. Chen [et al.]. // *Medical Mycology*. — 2022. — № 9. — С. myac041. — Текст : непосредственный.
159. Sternotomy versus thoracotomy lung transplantation: key tips and contemporary results / G. N. Mody, A. Coppolino, S. K. Singh, [et al.]. // *Annals of cardiothoracic surgery*. — 2020. — № 9(1). — С. 60. . — Текст : непосредственный.
160. Left Single Lung Transplantation Through Left Anterolateral Thoracotomy With Longitudinal Partial Sternotomy (Hemiclamshell): An Innovative Surgical Resource / D. A. Murillo, F. Cerezo, H. D. Gauman [et al.]. // *Transplantation Proceedings*. — 2018. — № 50(2). — С. 661-663. — Текст : непосредственный.
161. Robotic-assisted lung transplantation: first in man / D. Emerson, P. Catarino, R. Rampolla [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2024. — № 43(1). — С. 158-61. — Текст : непосредственный.

162. **Park, S.** Technical aspects of lung transplantation: general considerations / S. Park, YT Kim. // Journal of Chest Surgery. — 2022. — № 55(4). — С. 301.— Текст : непосредственный.

163. Airway complications following lung transplantation / A. Jindal, S. Avasaral, H. Grewal, [et al.]. // Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2022. — № 38(Suppl 2). — С. 326-34.— Текст : непосредственный.

164. ISHLT consensus statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: definitions, grading system, and therapeutics / M. M. Crespo, D. P. McCarthy, P. M. Hopkins [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2018. — № 5. — С. 548-63.— Текст : непосредственный.

165. Single-lung transplantation for pulmonary hypertension. Three-month hemodynamic follow-up. / M. K. Pasque, E. P. Trulock, L. R. Kaiser [et al.]. // Circulation. — 1991. — № 84(6). — С. 2275-2279. — Текст : непосредственный.

166. What Is the Current Status of Single Lung Transplantation? A Literature Review / C. A. Velasquez, S. Yaguare, S. Gambini [et al.]. // OBM Transplantation. — 2025. — № 9(2). — С. 1-26. — Текст : непосредственный.

167. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation / M. Goldberg, O. Lima, E. Morgan [et al.]. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 1983. — № 6. — С. 821-826. — Текст : непосредственный.

168. **Кузнецов, И. М.** Особенности заживления бронхиального анастомоза при моделировании трансплантации легкого в эксперименте : специальность 14.00.43 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кузнецов И. М.. — Санкт-Петербург, 1992. — 121 с. — Текст : непосредственный.

169. **Левашёв, Ю. Н.** Проблема трансплантации легких: влияние различных факторов на заживление бронхиального анастомоза и возможности его укрепления / Ю. Н. Левашёв, П. К. Яблонский, И. М. Кузнецов. — Текст :

непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1994. — № 3. — С. 62-65.

170. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. / O. Lima, J. D. Cooper, W. J. Peters [et al.]. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 1981. — № 82(2). — С. 211-5. — Текст : непосредственный.

171. Technique of successful clinical double-lung transplantation / G. A. Patterson, J. D. Cooper, B. Goldman [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 1988. — № 45(6). — С. 626-33. — Текст : непосредственный.

172. Экспериментальное обоснование оптимального способа формирования бронхиального анастомоза при трансплантации изолированного легкого / П. К. Яблонский, И. М. Кузнецов, Н. А. Рябуха, Ю. Н. Левашев. — Текст : непосредственный // 1-й Всесоюзный конгресс по заболеваниям органов дыхания (Киев, 9–12 октября 1990 г.) : сборник резюме докладов. — М., 1990. — С. 202.

173. **Николадзе, Г. Д.** Оментопексия бронхиального анастомоза при трансплантации легкого / Г. Д. Николадзе, З. Э. Сонгулашвили. — Текст : непосредственный // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С. 52-53.

174. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs / E. Morgan, O. Lima, M. Goldberg [et al.]. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 1982. — № 2. — С. 204-10. — Текст : непосредственный.

175. Techniques of protection and revascularization of the bronchial anastomosis / F. Venuta, D. Diso, M. Anile [et al.]. // Journal of Thoracic Disease. — 2016. — № 8(Suppl 2). — С. S181. — Текст : непосредственный.

176. Anastomotic pitfalls in lung transplantation / B. P. Griffith, M. J. Magee, I. F. Gonzalez [et al.]. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 1994. — № 107(3). — С. 743-54. — Текст : непосредственный.

177. **Ladowski, J. S.** The pulmonary artery blood supply to the supracarinal trachea / J. S. Ladowski, R. L. Hardesty, B. P. Griffith. // J Heart Transplant. — 1984. — № 4. — С. 40-2. — Текст : непосредственный.

178. **Me, D.** The bronchial circulation: small, but a vital attribute of the lung. / D. Me. // Am Rev Respir Dis. — 1987. — № 135. — С. 463-81. — Текст : непосредственный.

179. Human en bloc double-lung transplantation: bronchial artery revascularization improves airway perfusion / A. Sundset, S. Tadjkarimi, A. Khaghani, [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 1997. — № 63(3). — С. 790-5. — Текст : непосредственный.

180. **Pettersson, G. B.** Bronchial artery revascularization in lung transplantation: techniques, experience, and outcomes / G. B. Pettersson, J. J. Yun, M. A. Nørgaard. // Current opinion in organ transplantation. — 2010. — № 5. — С. 572-7. — Текст : непосредственный.

181. **Daly, R. C.** Routine immediate direct bronchial artery revascularization for single-lung transplantation / R. C. Daly, C. G. McGregor. // The Annals of thoracic surgery. — 1994. — № 57(6). — С. 1446-52. — Текст : непосредственный.

182. Bronchial artery revascularization restores peribronchial tissue oxygenation after lung transplantation / M. Kamler, K. Nowak, M. Bock [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2004. — № 23(6). — С. 763-766. — Текст : непосредственный.

183. Is obliterative bronchiolitis in lung transplantation associated with microvascular damage to small airways? / H. Luckraz, M. Goddard, K. McNeil [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 2006. — № 82(4). — С. 1212-8. — Текст : непосредственный.

184. Comparative study of bronchial artery revascularization in lung transplantation / G. B. Pettersson, K. Karam, L. Thuita [et al.]. // The Journal of thoracic

and cardiovascular surgery. — 2013. — № 4. — С. 894-900. — Текст : непосредственный.

185. **Yun, J. J.** Lung transplant with bronchial arterial revascularization: review of surgical technique and clinical outcomes / J. J. Yun, S. Unai, G. Pettersson. // *Journal of Thoracic Disease*. — 2019. — № 11(Suppl 14). — С. S1821. — Текст : непосредственный.

186. Трансплантация реваскуляризированного тиреотрахеодвудлегочного комплекса (экспериментальное исследование) / В. Д. Паршин, И. Л. Жидков, Д. В. Базаров [и др.]. — Текст : непосредственный // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2012. — № 8.

187. Отдаленный результат трансплантации трахеи: успех и нерешенные проблемы / В. Д. Паршин, А. В. Люндуп, Е. А. Тарабрин, В. В. Паршин. — Текст : непосредственный // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2018. — № 11.

188. Bronchial revascularization in double-lung transplantation: a series of 8 patients / L. Couraud, E. Baudet, C. Martigne [et al.]. // *The Annals of thoracic surgery*. — 1992. — № 53(1). — С. 88-94. — Текст : непосредственный.

189. **Nicolls, M. R.** Bronchial blood supply after lung transplantation without bronchial artery revascularization / M. R. Nicolls, M. R. Zamora. // *Current opinion in organ transplantation*. — 2010. — № 15(5). — С. 563-7. — Текст : непосредственный.

190. **Unai, S.** Bronchial artery revascularization: surgical technique / S. Unai, J. Yun, G. B. Pettersson. // *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2023. — № 28(2). — С. 139-153. — Текст : непосредственный.

191. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome / W. Weder, I. Inci, S. Korom [et al.]. // *European journal of cardiothoracic surgery*. — 2009. — № 35(2). — С. 293-8. — Текст : непосредственный.

192. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant / B. V. Van, TJ Guthrie, V. Puri [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 2011. — № 1. — С. 316-21. — Текст : непосредственный.

193. Reduction in airway complications after lung transplantation with novel anastomotic technique / E. FitzSullivan, C. J. Gries, P. Phelan [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 2011. — № 92(1). — С. 309-15. — Текст : непосредственный

194. Management of bilateral necrotizing bronchial dehiscence after a double lung transplantation / S. M. Krahenbuhl, M. Gonzalez, J. D. Aubert [et al.]. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 2018. — № 156(1). — С. e29-31. — Текст : непосредственный.

195. **Lau, C. L.** Technical considerations in lung transplantation / C. L. Lau, G. A. Patterson. —// Chest Surgery Clinics. — 2003. — № 13(3). — С. 463-483. Текст : непосредственный.

196. Adult Chest Surgery / D. J. Sugarbaker, R. Bueno, Y. L. Colson [et al.]. — 2nd ed. — New York : McGraw-Hill Medical, 2015. — 1400 с. — Текст : непосредственный.

197. Review of donor and recipient surgical procedures in lung transplantation / D. C. Nguyen, G. Loo, P. Carrott, [at al.]. // Journal of Thoracic Disease. — 2019. — № 11(Suppl 14). — С. S1810. — Текст : непосредственный.

198. A modified bronchial anastomosis technique for lung transplantation / C. Schröder, F. Scholl, E. Daon [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 2003. — № 75(6). — С. 1697-704. — Текст : непосредственный.

199. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema / E. S. Garfein, M. E. Ginsberg, L. Gorenstein [et al.]. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 2001. — № 121(1). — С. 149-54. — Текст : непосредственный.

200. Technique of single-lung transplantation / V. R. Kshetry, S. J. Shumway, R. L. Gauthier, I[et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 1993. — № 4. — С. 1019-1021. — Текст : непосредственный.

201. Single running suture technique is associated with low rate of bronchial complications after lung transplantation / T. Schweiger, I. Nenekidis, J. E. Stadler [et al.]. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2020. — № 160(4). — С. 1099-108.— Текст : непосредственный.

202. **Chang, S. H.** Commentary: Bronchial anastomosis for lung transplantation—one suture fits all / S. H. Chang, Z. N. Kon. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2020. — № 160(4). — С. 1109-10.— Текст : непосредственный.

203. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation / E. M. Marom, J. E. Herndon, Y. H. Kim, H. P. McAdams. // Radiology. — 2004. — № 230(3). — С. 824-829. — Текст : непосредственный.

204. Pulmonary venous drainage into the left atrial appendage facilitates transplantation of the left lung with difficult exposure / M. G. Massad, C. Sirois, S. Tripathy [et al.]. —// The Annals of thoracic surgery. — 2001. — № 71(3). — С. 1046-7. Текст : непосредственный.

205. Reconstruction technique for a short recipient left atrial cuff during lung transplantation / J. K. Bhama, A. Bansal, N. Shigemura, [et al.]. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. — 2014. — № 45(6). — С. 1106-7. — Текст : непосредственный.

206. Separate pulmonary venous anastomoses using a left atrial appendage in a left single lung transplantation / T. F. Chen-Yoshikawa, Y. Goda [et al.]. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2016. — № 152(1). — С. e11-2. — Текст : непосредственный.

207. Surgical complications of lung transplantation / G. Loor, A. Mattar, L. Schaheen. [et al.]. // Thoracic surgery clinics. — 2022. — № 32(2). — С. 197-209.— Текст : непосредственный.

208. Techniques of reconstruction for inadequate donor left atrial cuff in lung transplantation / T. Oto, M. Rabinov, J. Negri [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 2006. — № 4. — С. 1199-1204. — Текст : непосредственный.

209. **Kim, D. H.** Technical Aspects of Lung Transplantation: Adverse Events and Circumstances / D. H. Kim // Journal of Chest Surgery. — 2022. — № 4. — С. 307. . — Текст : непосредственный.

210. Lung transplantation: how to perform the venous anastomosis when clamping is too distal / J. H. Robert, N. Murith, P. M. de [et al.]. // The Annals of thoracic surgery. — 2000. — № 6. — С. 2164-2165. — Текст : непосредственный.

211. Lung transplantation: how to do the venous anastomosis when the pulmonary graft has no auricular cuff / P. Gamez, R. Alvarez, H. Hernández [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2005. — № 8. — С. 1123-1125. — Текст : непосредственный.

212. **Nykänen, A. I.** Reconstruction of donor anomalous pulmonary vein during lung transplantation / A. I. Nykänen, P. Raivio. // The Annals of Thoracic Surgery. — 2022. — № 114(2). — С. e83-4. — Текст : непосредственный.

213. Donor neo-atrial cuff construction after accidental lower lobe vein transection / R. S. Werner, C. Caviezel, I. Opitz. [et al.].// Journal of Cardiothoracic Surgery. — 2022. — № 17(1). — С. 251. .]— Текст : непосредственный.

214. Various techniques for anastomosis of pulmonary arteries with size mismatch during lung transplantation / Y. Yokoyama, T. F. Chen-Yoshikawa, D. Nakajima [et al.]. // JTCVS techniques. — 2021. — № 9. — С. 192-194. — Текст : непосредственный.

215. Lung transplantation for pulmonary hypertension with giant pulmonary artery aneurysm / S. Schwarz, A. Benazzo, H. Prosch [et al.]. // The Journal of Thoracic

and Cardiovascular Surgery. — 2020. — № 159(6). — С. 2543-50. — Текст : непосредственный.

216. A bilateral lung transplant and giant pulmonary artery aneurysm reconstruction with an aortic graft in a woman with pulmonary hypertension / D. Poveda, E. Fadel, W. Lorenzi. [et al.]. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. — 2022. — № 62(6). — С. e3538— Текст : непосредственный.

217. Lung transplant, double valve repair, and pulmonary artery aneurysm resection / H. Shayan, B. Sareyyupoglu, N. Shigemura [et al.]. // The Annals of Thoracic Surgery. — 2012. — № 1. — С. e3-5. — Текст : непосредственный.

218. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; focus theme: multiorgan transplantation / D. C. Chambers, W. S. Cherikh, S. B. Goldfarb [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2018. — № 37(10). — С. 1169-83. — Текст : непосредственный.

219. **Gadre, S.** Overview of lung transplantation, heart-lung transplantation, liver-lung transplantation, and combined hematopoietic stem cell transplantation and lung transplantation / S. Gadre, J. Turowski, M. Budev. // Clinics in Chest Medicine. — 2017. — № 38(4). — С. 623-40. — Текст : непосредственный.

220. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study / T. Lamireau, S. Monnereau, S. Martin [et al.]. // Journal of hepatology. — 2004. — № 6. — С. 920-925. — Текст : непосредственный.

221. Combined liver-lung transplantation: indications, outcomes, current experience and ethical Issues / J. L. Han, E. W. Beal, K. Mumtaz [et al.]. // Transplantation Reviews. — 2019. — № 33(2). — С. 99-106. — Текст : непосредственный.

222. Liver-first versus lung-first: a new dilemma in combined organ transplantation / L. Ceulemans, R. Vos, A. Neyrinck [et al.]. // Transplant International. — 2017. — № 31(2). — С. 230-1. — Текст : непосредственный.

223. Combined liver-lung transplantation: indications, outcomes, current experience and ethical Issues / J. L. Han, E. W. Beal, K. Mumtaz [et al.]. // *Transplantation Reviews*. — 2019. — № 33(2). — С. 99-106.— Текст : непосредственный.

224. Liver-First Strategy for Combined Lung and Liver Transplantation: 15-Year Single-Center Experience / K. Aburahma, P. Yablonski, M. Franz [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2022. — № 41(4). — С. S165-6. — Текст : непосредственный.

225. Progress in combined liver–lung transplantation at a single center / A. A. Connor, H. J. Huang, C. M. Mobley [et al.]. // *Transplantation Direct*. — 2023. — № 9(5). — С. e1482.— Текст : непосредственный.

226. Lung first vs. liver first sequence for combined lung and liver transplantation / J. Salman, F. Ius, W. Sommer [et al // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2016. — № 4. — С. S15. .]. — Текст : непосредственный.

227. The combined organ effect: protection against rejection? / A. Rana, S. Robles, MJ Russo [et al.]. // *Annals of surgery*. — 2008. — № 5. — С. 871-9. — Текст : непосредственный.

228. Combined liver and lung transplantation with extended normothermic lung preservation in a patient with end-stage emphysema complicated by drug-induced acute liver failure / L. J. Ceulemans, D. Monbaliu, C. Verslype [et al.]. // *American Journal of Transplantation*. — 2014. — № 14(10). — С. 2412-6. — Текст : непосредственный.

229. Conquering combined thoracic organ and liver transplantation: indications and outcomes for heart-liver and lung–liver transplantation / GY Stephanie, KE Lunsford, C. Bruce [et al.]. // *Current opinion in organ transplantation*. — 2018. — № 2. — С. 180-186. — Текст : непосредственный.

230. **Abrol, N.** Revisiting the liver’s role in transplant alloimmunity / N. Abrol, C. C. Jadowiec, T. Taner. // *World journal of gastroenterology*. — 2019. — № 25(25). — С. 3123. — Текст : непосредственный.

231. Lower incidence of bronchiolitis obliterans in pediatric liver– lung transplant recipients with cystic fibrosis / A. Faro, R. Shepherd, C. B. Huddleston [et al.]. // Transplantation. — 2007. — № 83(11). — С. 1435-9. — Текст : непосредственный.

232. **Готье, С. В.** Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация перед трансплантацией сердца /С. В. Готье. — [Москва, 2015]. — Текст : электронный // <https://transpl.ru/> : [сайт]. — URL: <https://transpl.ru/files/rto/perefer-abo-pered-transpl.pdf> (дата обращения: 14.06.2026)..

233. **Sandstrom, T.** Anticoagulation strategy in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation / T. Sandstrom, K. Shekar. // Current Challenges in Thoracic Surgery. — 2025. — № 7.— Текст : непосредственный.

234. **Пашков, И. В.** Применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации легких в эксперименте / И. В. Пашков, Д. О. Олешкевич, Д. М. Бондаренко. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2022. — № S. — С. 159. — Текст : непосредственный.

235. Use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to primary lung transplant: 3 consecutive, successful cases and a review of the literature / A. Jackson, J. Cropper, R. Pye [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2008. — № 3. — С. 348-352. — Текст : непосредственный.

236. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a descriptive study / P. Hämmäinen, H. Schersten, K. Lemström [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2011. — № 1. — С. 103-7. — Текст : непосредственный.

237. **Ko, W. J.** Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations / W. J. Ko, Y. S. Chen, Y. C. Lee. // Artificial organs. — 2001. — № 8. — С. 607-12. — Текст : непосредственный.

238. **Dos, Santos P. R.** Intraoperative support during lung transplantation / Santos P R Dos, J. D'Cunha. // *Journal of Thoracic Disease*. — 2021. — № 13(11). — С. 6576.— Текст : непосредственный.

239. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation / C. A. Bermudez, A. Shiose, S. A. Esper [et al.]. // *The Annals of thoracic surgery*. — 2014. — № 98(6). — С. 1936-43. — Текст : непосредственный.

240. Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation / M. Biscotti, J. Yang, J. Sonett. [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. — 2014. — № 5. — С. 2410-2416. — Текст : непосредственный.

241. The efficacy and safety of ECMO and CPB in lung transplantation: A systematic review and meta-analysis / Y. Ma, Y. Geng, D. Wang [et al.]. // *Asian Journal of Surgery*. — 2025. — № 48(7). — С. 4115-22.— Текст : непосредственный.

242. Extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation: a meta-analysis / D. E. Magouliotis, V. S. Tasiopoulou, A. A. Svokos [et al // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2018. — № 1. — С. 38-47. .]. — Текст : непосредственный.

243. **Loor, G.** Bridging to lung transplantation with extracorporeal circulatory support: when or when not? / G. Loor, L. Simpson, A. Parulekar. // *Journal of thoracic disease*. — 2017. — № 9(9). — С. 3352. — Текст : непосредственный.

244. Cannulation strategies in adult veno-arterial and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: techniques, limitations, and special considerations / A. L. Jayaraman, D. Cormican, P. Shah, H. Ramakrishna [et al.]. // *Annals of cardiac anaesthesia*. — 2017. — № 20(Suppl 1). — С. S11-8. — Текст : непосредственный.

245. Successful rescue utilization of intraoperative tissue plasminogen activator in the setting of massive thrombosis of a balloon catheter and patient in extremis with refractory hypoxemia / A. K. Martin, W. L. Allen, A. V. Fritz, J. [et al.]. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. — 2018. — № 32(5). — С. 2278-81. — Текст : непосредственный.

246. Use of bicaval dual-lumen catheter for adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation / J. Javidfar, D. Brodie, D. Wang [et al.]. // *The Annals of thoracic surgery*. — 2011. — № 91(6). — С. 1763-9. — Текст : непосредственный.

247. The evolving role of extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: implications for anesthetic management / J. M. Garijo, M. Cypel, K. McRae [et al.]. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. — 2019. — № 33(7). — С. 1995-2006. — Текст : непосредственный.

248. The evolution of anesthesia for lung transplantation / D. Sellers, W. Cassar-Demajo, S. Keshavjee [et al.]. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. — 2017. — № 3. — С. 1071-1079. — Текст : непосредственный.

249. **Nazarnia, S.** Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) should be used routinely for bilateral lung transplantation / S. Nazarnia, K. Subramaniam. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. — 2017. — № 31(4). — С. 1505-8. — Текст : непосредственный.

250. Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation / K. Hoetzenecker, S. Schwarz, M. Muckenhuber [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. — 2018. — № 5. — С. 2193-206. — Текст : непосредственный.

251. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: an observational study / K. Hoetzenecker, A. Benazzo, T. Stork [et al.]. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. — 2020. — № 1. — С. 320-7. — Текст : непосредственный.

252. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome / B. Moser, P. Jaksch, S. Taghavi [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2018. — № 53(1). — С. 178-85. — Текст : непосредственный.

253. ISHLT consensus statement on the perioperative use of ECLS in lung transplantation: Part I: Preoperative considerations / A. K. Reed, O. Mercier, J. Behr [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2025. — Текст : непосредственный.

254. Extended use of central veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation for patients with pulmonary arterial hypertension / M. Kawashima, N. Ijiri, C. Konoeda [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2025. — № 8. — С. e256. — Текст : непосредственный.

255. Extracorporeal membrane oxygenation for grade 3 primary graft dysfunction after lung transplantation: Long-term outcomes / J. Bellier, P. Lhommet, P. Bonnette [et al.]. // *Clinical transplantation*. — 2019. — № 33(3). — С. e13480. — Текст : непосредственный.

256. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension—awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling / I. Tudorache, W. Sommer, C. Kühn [et al.]. // *Transplantation*. — 2015. — № 99(2). — С. 451-8. — Текст : непосредственный.

257. **Gulack, B. C.** Bridge to lung transplantation and rescue post-transplant: the expanding role of extracorporeal membrane oxygenation / B. C. Gulack, S. A. Hirji, M. G. Hartwig. // *Journal of thoracic disease*. — 2014. — № 6(8). — С. 1070. — Текст : непосредственный.

258. **Castleberry, A. W.** Extracorporeal membrane oxygenation post lung transplantation / A. W. Castleberry, M. G. Hartwig, B. A. Whitson. // *Current opinion in*

organ transplantation. — 2013. — № 18(5). — С. 524-30. — Текст : непосредственный.

259. **Meyer, A.** Advances in extracorporeal ventilation / A. Meyer, M. Strüber, S. Fischer. // *Anesthesiology Clinics*. — 2008. — № 26(2):381-91. — С. 381-91. — Текст : непосредственный.

260. Outcomes of perioperative extracorporeal membrane oxygenation use in patients undergoing lung transplantation / J. H. Song, J. E. Park, J. G. Lee [et al.]. // *Journal of Thoracic Disease*. — 2017. — № 9(12). — С. 5075. — Текст : непосредственный.

261. **Lease, E. D.** Infectious complications in lung transplant recipients / E. D. Lease, M. M. Budev. // *Thoracic Surgery Clinics*. — 2022. — № 32(2). — С. 211-220. — Текст : непосредственный.

262. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of airway complications after lung transplantation / H. H. Kim, K. W. Jo, T. S. Shim [et al.]. // *Scientific Reports*. — 2023. — № 13(1). — С. 667.— Текст : непосредственный.

263. Infections in lung transplanted patients: A review / M. Dettori, N. Riccardi, D. Canetti [et al.]. // *Pulmonology*. — 2024. — № 30(3). — С. 287-304.— Текст : непосредственный

264. **Pasupneti, S.** Airway hypoxia in lung transplantation / S. Pasupneti, MR Nicolls. // *Current opinion in physiology*. — 2019. — № 7. — С. 21-6. — Текст : непосредственный.

265. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT / G. M. Verleden, A. R. Glanville, E. D. Lease [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2019. — № 38(5). — С. 493-503. — Текст : непосредственный.

266. Survival of patients with advanced chronic lung allograft dysfunction and the role of redo transplantation / Z. Kovacs, J. Gottlieb, S. Simon [et al.]. // *JHLT open*. — 2025. — № 8. — С. 100257. — Текст : непосредственный.

267. Chronic lung allograft dysfunction: a systematic review of mechanisms / P. J. Royer, G. Olivera-Botello, A. Koutsokera [et al.]. // *Transplantation*. — 2016. — № 9. — С. 1803-14. — Текст : непосредственный.

268. Chronic lung allograft dysfunction: clinical manifestations and immunologic mechanisms / A. I. Bery, N. Belousova, R. R. Hachem [et al.]. // *Transplantation*. — 2025. — № 3. — С. 454-66. — Текст : непосредственный.

269. Risk assessment of chronic lung allograft dysfunction phenotypes: validation and proposed refinement of the 2019 International Society for Heart and Lung Transplantation classification system / L. Levy, E. Huszti, B. Renaud-Picard [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2020. — № 39(8). — С. 761-767. — Текст : непосредственный.

270. ISHLT Consensus Statement on Acute Lung Allograft Dysfunction (ALAD): definition, etiology, diagnostic and therapeutic approaches, and research priorities / S. Juvet, GI Snell, S. Bos [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2026. — Текст : непосредственный.

271. **Beeckmans, H.** Pseudomonas aeruginosa-driven Humoral Immune Activation in Lung Transplantation: A Treatable Trait to Avert Chronic Lung Allograft Dysfunction? / H. Beeckmans, A. Zajacova, R. Vos. // *Transplantation*. — 2025. — С. 10-97. — Текст : непосредственный.

272. Impact of Pseudomonas aeruginosa on the outcomes after lung transplantation: a single-center study / T. Kanou, H. Nagata, K. Kimura [et al.]. // *Respiratory Investigation*. — 2025. — № 63(6). — С. 1127-1131. — Текст : непосредственный.

273. Lung allograft injury improves after gastroesophageal reflux surgery by donor-derived cell-free DNA kinetics / S. Sultan, JC Gould, AS Kastenmeier [et al.]. //

Frontiers in Medicine. — 2026. — № 13. — С. 1792506.— Текст : непосредственный.

274. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT / A. R. Glanville, G. M. Verleden, J. L. Todd [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2019. — № 38(5). — С. 483-492. — Текст : непосредственный.

275. **Santacruz, J. F.** Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis / J. F. Santacruz, A. C. Mehta. // Proceedings of the American thoracic society. — 2009. — № 6(1). — С. 79-93. — Текст : непосредственный.

276. Bronchial Stenosis After Lung Transplant: Risks Factors and Clinical Outcomes / A. Coppolino, R. Maurer, E. Woehl [et al.]. // JHLT open. — 2025. — С. 100392.— Текст : непосредственный.

277. Bronchial anastomotic complications as a microvascular disruption in a mouse model of airway transplantation / M. A. Khan, S. Bhusal, C. L. Lau [et al.]. // Front Immunol. — 2025. — № 16:1567657. — Текст : непосредственный.

278. Three decades single center experience of airway complications after lung transplantation / P. R. van, C. T. Gan, der Bij W Van [et al.]. // Transplant International. — 2023. — № 36. — С. 11519.— Текст : непосредственный.

279. ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНЫМИ СТЕНОЗАМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТУЛИЕВОГО ЛАЗЕРА, БАЛЛОННОЙ ДИЛАТАЦИИ, КРИОАБЛЯЦИИ, СТЕНТИРОВАНИЯ / М. Т. Беков, И. В. Пашков, К. С. Смирнов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 1. — С. 17-22.

280. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОТЕХНОЛОГИЙ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА / М. Т. Беков, И. В.

Пашков, Н. П. Можейко [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № 3. — С. 31-37.

281. ПРИМЕНЕНИЕ ТУЛИЕВОГО ЛАЗЕРА В ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Р. А. Латыпов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № 4. — С. 41-45.

282. Случай успешного лечения синдрома исчезающего промежуточного бронха после трансплантации легких / И. В. Пашков, М. Т. Беков, Р. А. Латыпов [и др.] — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2020. — № 4. — С. 183-191.

283. Коррекция синдрома исчезающего промежуточного бронха после трансплантации легких у пациента с муковисцидозом и хроническим инфицированием *B. Сerasia complex* / И. В. Пашков, М. Т. Беков, О. М. Цирульникова [и др.] — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2020. — № 5. — С. 53-54.

284. ИЗГОТОВЛЕНИЕ СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ЭВЕРОЛИМУСОМ ИЗ ТЕРМОПЛАСТИЧЕСКОГО ПОЛИУРЕТАНА И ПОЛИЛАКТИДА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ 3D-ПЕЧАТИ / М. Т. Беков, И. В. Пашков, К. С. Смирнов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — № 1. — С. 47-54.

285. Интервенционная бронхоскопия в лечении бронхиальных стенозов у реципиентов донорских легких / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Д. О. Олешкевич [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2020. — № 5. — С. 52.

286. **Пашков, И. В.** Бронхиальные осложнения после трансплантации легких / И. В. Пашков, М. Т. Беков, С. В. Готье. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — № 1. — С. 140-149.

287. **Gosche, E.** Updates, Management, and Future of Diagnosing and Managing Chronic Lung Allograft Dysfunction / E. Gosche, J. B. Smith. // *Journal of Clinical Medicine*. — 2026. — № 4. — С. 1543.— Текст : непосредственный.

288. МИКРОРНК-339 КАК МАРКЕР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА / Д. А. Великий, С. О. Шарапченко, О. Е. Гичкун [и др.]. — Текст : непосредственный // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2024. — № 4. — С. 216.

289. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match / K. K. Khush, W. S. Cherikh, D. C. Chambers [et al.]. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2019. — № 38(10). — С. 1056-66. — Текст : непосредственный.

290. Экспрессия микроРНК у реципиентов легких: корреляции с клиническими и лабораторными данными / О. П. Шевченко, С. О. Шарапченко, О. М. Цирульникова [и др.]. — Текст : непосредственный // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2020. — № 2. — С. 86-96.

291. Mir-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation / O. Shevchenko, S. Sharapchenko, O. Gichkun [et al.]. // *Transplant International*. — 2021. — № 9. — С. 1733-1739. — Текст : непосредственный.

292. **Patel, J. K.** Thoracic organ transplantation: laboratory methods / J. K. Patel, J. A. Kobashigawa. // *InTransplantation Immunology: Methods and Protocols*. — Totowa, NJ : Humana Press, 2013. — С. 127-143. — Текст : непосредственный.

293. **Великий, Д. А.** МикроРНК и протеомные биомаркеры у реципиентов сердца: клиническое значение и диагностическая эффективность : специальность 3.1.14 : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Великий Дмитрий Алексеевич ; ФГБУ «Национальный мед. исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» М-

ваздрравоохранения Российской Федерации. — М., 2021. — 212 с. — Текст : непосредственный.

294. **Готье, С. В.** Пациент с трансплантированным сердцем : руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца / С. В. Готье, А. О. Шевченко, В. Н. Попцов. — Москва ; Тверь : Федеральный науч. центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова : Триада, 2014. — 144 с. — Текст : непосредственный.

295. Protocol endomyocardial biopsy beyond 6 months—It is time to move on / К. Т. Oh, М. Н. Mustehsan, D. J. Goldstein [et al.]. // American Journal of Transplantation. — 2021. — № 2. — С. 825-9. — Текст : непосредственный.

296. Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации / О. П. Шевченко, А. В. Аксенова, А. А. Улыбышева [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2017. — № 2. — С. 27-33.

297. **Kransdorf, E. P.** Novel molecular approaches to the detection of heart transplant rejection / E. P. Kransdorf, J. A. Kobashigawa. // Personalized Medicine. — 2017. — № 14(4). — С. 293-7. — Текст : непосредственный.

298. Эпигенетика в клинической трансплантологии: от научных фактов к практической значимости / О. П. Шевченко, С. О. Шарапченко, Д. А. Великий [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — № 5. — С. 24-25.

299. **Шарапченко, С. О.** Эпигенетика в клинической трансплантологии: диагностическая, предиктивная и терапевтическая значимость молекул микроРНК (систематический обзор) / С. О. Шарапченко, Д. А. Великий, О. П. Шевченко. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2026. — № 1. — С. 164-180.

300. Identification of novel circulating microRNAs in advanced heart failure by next-generation sequencing / A. Galluzzo, S. Gallo, B. Pardini [et al.]. // ESC Heart Failure. — 2021. — № 8(4). — С. 2907-19. — Текст : непосредственный.

301. Therapeutic value of miRNAs in coronary artery disease / Sheikh M S Ali, A. Alduraywish, A. Almaeen [et al.]. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2021. — № 1. — С. 8853748. — Текст : непосредственный.

302. **Великий, Д. А.** МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата / Д. А. Великий, О. Е. Гичкун, О. П. Шевченко. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2017. — № 2. — С. 126-132.

303. Молекулярная диагностика отторжения трансплантата у реципиентов сердца: векторы развития и перспективы клинического применения / Д. А. Великий, С. О. Шарапченко, А. О. Шевченко, О. П. Шевченко. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 2. — С. 171-178.

304. Диагностическая эффективность микроРНК-339 и галектина-3 при обструктивных изменениях дыхательных путей трансплантированных легких / С. О. Шарапченко, О. М. Цирульникова, И. В. Пашков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — Т. 23, № 5. — С. 58.

305. Transforming heart transplantation care with multi-omics insights / Z. Zou, J. Han, Z. Zhu [et al.]. // Journal of Translational Medicine. — 2025. — № 23(1). — С. 710. — Текст : непосредственный.

306. **Wang, T. J.** Multiple biomarkers for predicting cardiovascular events: lessons learned / T. J. Wang // Journal of the American College of Cardiology. — 2010. — № 55(19). — С. 2092-2095. — Текст : непосредственный.

307. Graft survival in primary thoracic organ transplant recipients: a special report from the International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation / T. P. Singh, W. S. Cherikh, E. Hsich [et

al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2023. — № 10. — С. 1321-33.— Текст : непосредственный.

308. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation / D. C. Chambers, W. S. Cherikh, S. B. Goldfarb [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2018. — № 10. — С. 1155–1206. — Текст : непосредственный.

309. Клинические рекомендации Трансплантация легкого (легких), трансплантация легочно - сердечного комплекса, наличие трансплантированного легкого, наличие трансплантированного легочно - сердечного комплекса, отмирание и отторжение трансплантата легкого, отмирание и отторжение легочно - сердечного трансплантата. / [Москва 2024] — Текст : электронный // <https://transpl.ru/> : [сайт]. — URL: https://www.transpl.ru/files/npa/%D0%9A%D0%A0_%D0%9B%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%B8%D0%B5.pdf (дата обращения: 14.06.2026).

310. Клинические рекомендации Трансплантация легкого (легких), трансплантация легочно - сердечного комплекса, наличие трансплантированного легкого, наличие трансплантированного легочно - сердечного комплекса, отмирание и отторжение трансплантата легкого, отмирание и отторжение легочно - сердечного трансплантата. / [Москва 2024] — Текст : электронный // <https://transpl.ru/> : [сайт]. — URL: https://www.transpl.ru/files/npa/%D0%9A%D0%A0_%D0%9B%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%B8%D0%B5.pdf (дата обращения: 14.06.2026).

311. **Shweish, O.** Indications for lung transplant referral and listing / O. Shweish, G. Dronavalli. // Journal of Thoracic Disease. — 2019. — № 11(Suppl 14). — С. S1708. — Текст : непосредственный.

312. Пат. на изобретение 2857050 Российская Федерация, МПК А17/24 Способ наложения бронхиального анастомоза при трансплантации легких [Текст]

/ Пашков И.В., Грудинин Н.В., Богданов В.К., Якунин Я.С., Шилкин Д.Н., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).- 2025124968; заявл. 10.09.2025; Госрегистр 25.02.2026, опубл. 25.02.2026, Бюл. 6. 10.09.2045 г.

313. 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. — № 3. — С. 33-38.

314. **Wong, K. H. M.** Primary graft dysfunction in lung transplantation: still a thorn in the side of lung transplant / K H M Wong, K Y M Hsin. // J Thorac Dis. — 2024. — № 16(1). — С. 1-5. — Текст : непосредственный.

315. Primary graft dysfunction in lung transplantation: an overview of the molecular mechanisms / J. Jennekens, SA Braithwaite, B. Luijk [et al.]. // International Journal of Molecular Sciences. — 2025. — № 26(14). — С. 6776. — Текст : непосредственный.

316. Post lung transplant primary graft dysfunction / T. C. Geraci, J. C. Chan, A. Niroomand, [et al.]. // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2025. — № 37(2). — С. 192-198. — Текст : непосредственный.

317. МИКРОРНК-339 И ГАЛЕКТИН-3 В ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА И ЛЕГКИХ / Д. А. Великий, С. О. Шарапченко, О. Е. Гичкун [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № 5. — С. 51.

318. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report — 2019; Focus Theme: Donor and recipient age / D. C. Chambers, W. S. Cherikh, M. O. Harhay [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2019. — № 10. — С. 1015–1026. — Текст : непосредственный.

319. **Thabut, G.** Outcomes after lung transplantation / G. Thabut, H. Mal. // Journal of thoracic disease. — 2017. — № 9(8). — С. 2684.— Текст : непосредственный.
320. **Park, M. S.** Medical complications of lung transplantation / M. S. Park. // Journal of Chest Surgery. — 2022. — № 55(4). — С. 338.— Текст : непосредственный/
321. **Wu, M. Y.** Lung transplant evaluation—complications on a timeline / M. Y. Wu, A. O. Ferreira. // Clinical Radiology. — 2026. — № 94.— Текст : непосредственный.
322. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation / J. D. Christie, M. Carby, R. Bag [et al.]. // The Journal of heart and lung transplantation. — 2005. — № 24(10). — С. 1454-9.— Текст : непосредственный.
323. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: an observational study / K. Hoetzenecker, A. Benazzo, T. Stork [et al.]. — Текст : непосредственный // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 2020. — № 1. — С. 320-327.— Текст : непосредственный.
324. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results / F. Ius, W. Sommer, I. Tudorache [et al.]. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2016. — № 1. — С. 49-58. — Текст : непосредственный.
325. Comparative Outcomes of Clamshell, Median Sternotomy, and Bilateral Thoracotomy Incisions in Bilateral Lung Transplantation: A Meta-Analysis / Nobrega Oliveira R E da, F. S. Passos, Salvador I C Caetano [et al.]. — Текст : непосредственный // Current Transplantation Reports. — 2026. — № 13(1). — С. 2. — Текст : непосредственный.

326. Anterolateral vs. Clamshell Thoracotomy for Bilateral Lung Transplantation / S. J. Langmuur, L. Seghers, R. A. Hoek [et al.]. // *Clinical Transplantation*. — 2025. — № 39(12). — С. e70406.— Текст : непосредственный.

327. Sternal complications after clamshell surgery for (heart-) lung transplantation—A systematic literature review / D. S. Klei, R. Sabaoğlu, M. M. Mokhles [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2025. — № 67(11). — С. ezaf318. — Текст : непосредственный.

328. Risk factors and perioperative complications associated with deep venous thrombosis and pulmonary embolism after lung transplantation / N. T. Kim, Y. Miyashita, T. Kaihou [et al.]. // *J Thorac Dis*. — 2025. — № 17(11). — С. 9342-9356. — Текст : непосредственный.