

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

На правах рукописи

СМИРНОВ КОНСТАНТИН СЕРГЕЕВИЧ

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ
СТЕНОЗОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЁГКИХ
(КЛИНИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Владимирович Готье

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. БРОНХИАЛЬНЫЕ СТЕНОЗЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЁГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Факторы риска возникновения бронхиальных стенозов.....	13
1.2 Характеристика бронхиальных стенозов после трансплантации лёгких.....	14
1.3 Методики эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов.....	14
1.4 Характеристика стентов, используемых для коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких	19
1.4.1 Силиконовые стенты.....	19
1.4.2 Металлические стенты	22
1.4.3 Основные осложнения, связанные со стентированием.....	24
1.4.4 Биodeградируемые стенты	26
1.4.5 Использование технологии 3D – печати в изготовлении стентов	28
1.4.6 Стенты с лекарственным покрытием.....	32
1.5 Способы моделирования трахеобронхиальных стенозов в эксперименте.....	34
1.6 Заключение	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.....	37
2.2 Общая характеристика методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов.....	38
2.3 Дизайн исследования.....	47
2.3.1 Создание персонифицированных стентов с лекарственным покрытием эверолимусом.....	48
2.3.2 Эксперимент на животных.....	50
2.4 Методы статистической обработки данных.....	52
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ОПЫТА ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ БРОНХИАЛЬНЫХ СТЕНОЗОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЁГКИХ.....	53

3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	53
3.2 Клиническая характеристика бронхиальных стенозов в послеоперационном периоде	55
3.3 Влияние бронхиальных стенозов на исход трансплантации лёгких.....	59
3.4 Результаты эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких.....	61
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ.....	74
4.1 Изготовление персонифицированных стентов дыхательных путей из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом ...	74
4.2 Хирургическая техника моделирования стеноза промежуточного бронха и имплантации стентов в эксперименте.....	78
4.3 Результат моделирования стенозов промежуточного бронха в эксперименте..	79
4.4 Результат имплантации стентов из термопластического полиуретана без лекарственного покрытия в эксперименте.....	82
4.5 Результат имплантации стентов из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом в эксперименте.....	84
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Неинфекционные заболевания лёгких, в частности хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), занимают одно из ведущих мест среди причин смерти населения [1]. Трансплантация лёгких (ТЛ) является эффективным методом хирургического лечения пациентов с терминальной стадией дыхательной недостаточности [2]. Об эффективности данной методики можно судить по возрастающему количеству выполняемых оперативных вмешательств. По данным международного общества трансплантации сердца и лёгких (ISHLT) отмечается стойкая тенденция к увеличению общего количества трансплантаций [3].

Бронхиальные осложнения являются частым осложнением после трансплантации лёгких. По данным различных источников, частота возникновения бронхиальных осложнений после трансплантации составляет от 1,4% до 18% [4-6], большинство случаев приходится на первый год.

Бронхиальные стенозы (БС) – одно из наиболее часто встречающихся бронхиальных осложнений в посттрансплантационном периоде [7]. Бронхиальные стенозы имеют тенденцию к рецидивирующему течению с высокой частотой госпитализаций и смертности реципиентов [5].

При возникновении бронхиальных стенозов принято отдавать предпочтение эндоскопическим способам восстановления проходимости дыхательных путей. В настоящее время, существуют различные способы эндоскопической коррекции стенозов трахеи и бронхов. Однако, ввиду частого развития рецидивов при использовании различных методов восстановления проходимости дыхательных путей, единого подхода к тактике лечения и профилактике развития рецидивов бронхиальных стенозов не существует.

В федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных

органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), начиная с 2014 года, было выполнено более 150 трансплантаций лёгких [8]. Развитие бронхиальных стенозов в посттрансплантационном периоде являлось основным бронхиальным осложнением.

Систематизация и анализ имеющегося опыта может послужить основой для внедрения наиболее эффективных и безопасных методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов, а также способов профилактики рецидивов, что является важной целью данного направления клинической трансплантологии.

Цель исследования

Улучшение отдалённых результатов трансплантации лёгких за счёт внедрения эффективных и безопасных методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов.

Задачи исследования

1. Проанализировать опыт эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких;
2. Разработать экспериментальную модель стенозов промежуточного бронха у животных;
3. Разработать технологию изготовления персонифицированных стентов дыхательных путей из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом;
4. Оценить эффективность применения изготовленных стентов для лечения и предотвращения рецидивов бронхиальных стенозов с использованием экспериментальной модели.

Научная новизна

На основе анализа опыта лечения пациентов с бронхиальными стенозами после трансплантации лёгких, была проведена оценка методов эндоскопической коррекции с определением наиболее эффективных и безопасных способов восстановления проходимости дыхательных путей.

Был разработан способ моделирования стенозов промежуточного бронха с применением тулиевого лазера у экспериментальной животной модели.

Разработан технологический процесс производства персонифицированных стентов дыхательных путей из термопластического полиуретана с использованием 3D – печати, а также освоена технология лекарственного покрытия эндопротезов.

Установлена эффективность и безопасность использования персонифицированных стентов дыхательных путей из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом для лечения и профилактики рецидивов бронхиальных стенозов на экспериментальной животной модели.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в формировании концепции лечения реципиентов лёгких с бронхиальными стенозами за счёт определения наиболее эффективных и безопасных методик восстановления проходимости дыхательных путей. Внедрение в клиническую практику комбинированной методики эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких в сочетании со стентированием, как наиболее эффективной и безопасной, позволило снизить частоту развития рецидивов и осложнений, связанных с восстановлением проходимости дыхательных путей.

Разработанный технологический процесс моделирования эндопротезов на основании данных компьютерной томографии позволил создать

персонифицированные стенты для последующего использования в эксперименте на животной модели.

Разработан способ эндоскопического моделирования стенозов промежуточного бронха с использованием тулиевого лазера у экспериментальных животных, позволяющий локально и малоинвазивно проводить данную процедуру с высокой частотой развития сужения просвета.

Использование созданных персонифицированных стентов дыхательных путей с лекарственным покрытием эверолимусом в эксперименте на животной модели позволило снизить частоту рецидивов бронхиальных стенозов, обусловленных ростом грануляционных тканей по дистальному и проксимальному краям эндопротеза.

Методология и методы исследования

В данной работе проведён статистический анализ опыта эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России за период с сентября 2014 года по май 2025 года. Выполнено сравнение результатов использования основных методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов.

Для разработки способа эндоскопического моделирования стеноза промежуточного бронха с применением тулиевого лазера, создания персонифицированных стентов дыхательных путей с лекарственным покрытием эверолимусом, изготовленных с применением технологии 3D – печати, а также оценки использования полученных эндопротезов, была использована экспериментальная животная модель кроликов породы серый великан, массой 4,5-5 кг (n=49, 4 животных не были включены в исследуемые группы ввиду наступления летального исхода в интраоперационном периоде).

На основе данных компьютерной томографии органов грудной клетки экспериментальных животных создавались бронхиальные эндопротезы из

термопластического полиуретана с помощью 3D – печати (n=30). В 15 случаях следующим этапом в стерильных условиях производили создание лекарственного покрытия эверолимусом с использованием промежуточного слоя из полидопамина.

Всем животным в условиях операционной выполнялось эндоскопическое моделирование стенозов промежуточного бронха путём циркулярного термического воздействия тулиевого лазера на бронхиальную стенку. Далее, животные были распределены на группы:

№1 – контрольная группа, которой выполнялось только моделирование стеноза промежуточного бронха путём воздействия тулиевого лазера (n=15);

№2 – экспериментальная группа, которой выполнялась имплантация в промежуточный бронх персонифицированных стентов, изготовленных с использованием технологии 3-D печати из термопластического полиуретана без лекарственного покрытия (n=15);

№3 – экспериментальная группа, которой выполнялась имплантация в промежуточный бронх персонифицированных стентов, изготовленных с использованием технологии 3-D печати из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом (n=15).

С целью оценки эффективности исследуемой методики использовался ежедневный мониторинг витальных функций животных, выполнялись периодические видеобронхоскопии, производилось определение концентрации эверолимуса в периферической крови. По завершению наблюдения за животными выполнялось морфологическое исследование микроструктуры бронхиальной стенки в зоне вмешательства.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование комбинированной методики эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких, включающей баллонную дилатацию, применение тулиевого лазера, криоабляцию

грануляционных тканей и имплантацию стентов в просвет бронхов, является наиболее эффективным способом лечения стенозов и профилактики развития рецидивов.

2. Моделирование стенозов промежуточного бронха с использованием тулиевого лазера в эксперименте на животных позволяет добиться значимого сужения просвета бронха.

3. Использование персонифицированных стентов дыхательных путей, изготовленных из термопластического полиуретана с применением технологии 3D – печати и лекарственным покрытием эверолимусом, предотвращает развитие бронхиальных стенозов и осложнений, связанных со стентированием, в эксперименте на животных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется использованием высокотехнологичных методов эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов, объемом проведенных исследований (222 эндоскопических оперативных вмешательства), длительностью наблюдений, использованием современных методов статистического анализа.

Апробация работы состоялась 11 марта 2026 года на совместной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XIII Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2022 г.), XIV Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2023 г.), XVI Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2025 г.), XI Научно-практической конференции с международным участием «Московская

трансплантология» (Москва, 2024 г.), XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 2024 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок «Разработка систем консервации, *ex vivo* перфузии и реабилитации донорских органов» (2023–2025 гг.).

Внедрение в практику

Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу эндоскопического отделения и лаборатории биотехнических систем ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в программу обучения кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке темы, дизайна, целей, задач исследования; принимал участие в операциях по трансплантации лёгких, осуществлял послеоперационное лечение реципиентов лёгких, как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах; самостоятельно выполнял

диагностические эндоскопические вмешательства у реципиентов лёгких, а также оперативные вмешательства по коррекции бронхиальных стенозов после трансплантации лёгких; разрабатывал методику моделирования и изготовления персонифицированных стентов дыхательных путей; принимал непосредственное участие в проведении экспериментальных работ на животной модели; производил сбор материалов, и необходимую статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных и результатов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 8 научных работ, из них 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объём и структура диссертации

Содержание диссертации состоит из введения, обзора литературных источников, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего в себя 142 источника, из которых 18 российских и 124 зарубежных. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 48 рисунками, содержит 3 таблицы.

ГЛАВА 1. БРОНХИАЛЬНЫЕ СТЕНОЗЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЁГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Несмотря на значительный мировой опыт выполнения трансплантации лёгких, развитие бронхиальных осложнений является фактором, ограничивающим развитие данного направления клинической трансплантологии, а также оказывающим влияние на качество жизни данной категории пациентов. В ретроспективном анализе J.W.A.Nayanga, основанном на 16156 трансплантациях лёгких, выживаемость была ниже у реципиентов с бронхиальными осложнениями (54,6% против 84,4% спустя один год, и 33,2% против 54,2% через пять лет) [4].

К бронхиальным осложнениям, возникающим у реципиентов лёгких, относят ишемию и некроз, несостоятельность анастомоза, стенозы бронхов, трахеобронхомаляцию, образование свищей [9].

Существует определённая закономерность между видами бронхиальных осложнений и сроками их возникновения [10-11]. Так, к ранним осложнениям, возникающим в первый месяц после операции, относят ишемию и некроз стенки бронха, а также несостоятельность анастомоза. Стоит отметить, что ишемия зоны анастомоза, ограниченная слизистой оболочкой, и выявляемая в первые две – три недели по результатам бронхоскопии, при условии отсутствия необходимости эндоскопического или хирургического вмешательства не считается бронхиальным осложнением [12-13].

Одним из наиболее часто встречающихся бронхиальных осложнений после трансплантации лёгких является развитие стенозов, относящееся к осложнениям позднего послеоперационного периода, возникающее в интервале 2-6 месяцев после трансплантации [14].

1.1 Факторы риска возникновения бронхиальных стенозов

Ключевую роль в развитии бронхиальных стенозов принято отводить ишемии бронхов, берущей начало с момента эксплантации донорского органа, и заканчивающейся возникновением коллатерального кровотока в период от нескольких недель до 1 месяца с момента трансплантации [5].

Среди основных факторов, оказывающих влияние на возникновение бронхиальных стенозов, выделяют [5]:

- Несоответствие размеров бронхов донора и реципиента, а также антропометрических и конституциональных параметров;
- Методику консервации донорских органов;
- Хирургическую технику;
- Гипоперфузию, вызванную гипотензией или сниженным сердечным выбросом;
- Продолжительную искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ);
- Первичную дисфункцию трансплантата;
- Эпизоды острого отторжения в первый год после трансплантации;
- Схему иммуносупрессивной терапии;
- Инфекционные осложнения до и после трансплантации.

Данные факторы приводят к развитию отёка стенки бронха, что замедляет сроки развития коллатерального кровотока, и, в конечном итоге, приводит к увеличению времени ишемии бронхов. В свою очередь, на фоне длительной ишемии происходит продукция провоспалительных цитокинов, активизация нейтрофилов и макрофагов, приводящая к росту грануляционной ткани или фиброзу [15].

1.2 Характеристика бронхиальных стенозов после трансплантации лёгких

По данным различных источников, частота возникновения бронхиальных стенозов варьирует в пределах от 4% до 24% [15-17]. Наиболее частыми сроками возникновения БС являются первые 2-9 месяцев после трансплантации [18].

Согласно последней классификации ISHLT, бронхиальные стенозы по локализации разделяются на два типа: центральные – локализующиеся в пределах 2 см от зоны анастомоза; дистальные – расположенные на расстоянии более 2 см от зоны анастомоза [9]. Также, выделяют сочетание двух видов стенозов. Частота возникновения дистальных стенозов значительно ниже, чем центральных, и, в ряде публикаций, составляет до 3% [19,20].

В отдельную группу выделяют рецидивирующие стенозы промежуточного бронха, называющуюся синдромом исчезающего промежуточного бронха (СИПБ). Частота возникновения данного осложнения составляет до 2% [21]. Синдром исчезающего промежуточного бронха является осложнением, значительно увеличивающим заболеваемость и смертность у реципиентов. Средняя продолжительность жизни после установления данного диагноза составляет до 25 месяцев [22].

Также, бронхиальные стенозы можно разделить по механизмам возникновения на следующие группы: стенозы, вызванные ростом рубцовой ткани [23]; стенозы, вызванные ростом грануляционной ткани [6] и смешанные формы.

1.3 Методики эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов

К основным методикам эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких относят баллонную дилатацию, аргонплазменную коагуляцию (АПК), использование лазера, криоабляцию, стентирование.

Баллонная дилатация является методикой немедленного восстановления проходимости бронхиального дерева, и, обычно, применяется в качестве первого

этапа лечения бронхиальных стенозов [24]. Зачастую, баллонная дилатация выполняется с использованием ригидной бронхоскопии и искусственной вентиляции лёгких [25]. Данная процедура является относительно безопасной [26]. К основным осложнениям после баллонной дилатации относят кровотечение, разрыв слизистой оболочки, пневмомедиастинум и пневмоторакс [27]. Как правило, незначительное кровотечение и разрыв слизистой оболочки не требуют лечения и разрешаются консервативно. Разрыв глубоких слоёв стенки бронха с развитием пневмомедиастинума или пневмоторакса может потребовать установки стента или хирургической коррекции осложнения [28].

Стоит отметить, что использование только данной методики восстановления проходимости бронхов сопряжено с высокой частотой рецидивов. В исследовании J.De Garcia et al. в 50% случаев удалось добиться стойкой ремиссии стенозов. Для этого пришлось выполнить 4 и более сеансов дилатации [24]. В исследовании N.Abi-Jaoudeh et al. в 56% случаев пациентам после баллонной дилатации потребовалось выполнение стентирования бронхов [29]. В результате установки стента летальность в данной группе снизилась на 66% ($p < 0,02$). Первичная проходимость просвета для пациентов со стентами составила 40 месяцев, в то время как у пациентов, перенесших восстановление просвета при помощи баллонной дилатации, до 10 месяцев.

Аргоноплазменная коагуляция широко используется в эндоскопической практике в качестве метода гемостаза при кровотечениях, в том числе при лёгочных [30-32]. Изначально АПК применялась в открытой хирургии, и лишь позже была адаптирована для использования в эндоскопических вмешательствах.

В основе применения аргоноплазменной коагуляции лежит принцип бесконтактной передачи энергии высокочастотного тока к тканям посредством потока аргонной плазмы, возникающей при обдуве электрода ионизированным аргонном [33]. Глубина воздействия АПК на ткани зависит от времени воздействия, мощности параметров тока, выбора режима работы установки и расстояния от зонда до точки контакта и в среднем составляет от 0,5 до 3 мм.

Аргоноплазменная коагуляция также нашла своё применение в восстановлении проходимости дыхательных путей у пациентов со стенозами различной этиологии [34-37]. К осложнениям АПК относят возникновение кровотечения, перфорации, а также развитие газовой эмболии, развивающейся при потоке газа, превышающем 1-2 литра в минуту [31, 38]. По данным некоторых авторов, частота возникновения перфорации составляет до 1,4% [39]. Основной профилактикой перфорации является использование коротких по времени (1-2 секунды) сеансов с низким потоком газа, а также обеспечение расстояния между зондом и тканью, равным 2-5 мм.

Альтернативой аргоноплазменной коагуляции является использование энергии лазера - устройства, излучающего электромагнитные волны различной длины [40]. В основе применения лазера в медицине лежит взаимодействие световой энергии с тканями. Одним из основных принципов воздействия является поглощение направленного потока световой волны тканями. Для достижения поглощения требуется наличие хромофора, которым может выступать гемоглобин крови или вода. Энергия лазерного излучения преобразуется в тепловую энергию, что приводит к коагуляции, а в некоторых ситуациях к испарению. При использовании лазера в водных условиях вблизи волокна с каждым импульсом образуется пузырь пара диаметром порядка 1 мм. Время существования этого пузыря равно длительности лазерного импульса, чем объясняется отсутствие его визуализации. Пульсирующий паровой пузырь оказывает эффект разрыва тканей. Использование лазера в восстановлении проходимости дыхательных путей имеет широкое применение ввиду сочетания режущих и коагуляционных свойств, оказываемых на ткани [41, 42]. С целью обеспечения большего удобства манипуляции, лазер используют совместно с ригидной бронхоскопией, при условии, что анестезиологические риски незначительны [43]. Среди основных осложнений выделяют кровотечение, перфорацию, образование свищей. Так, в работе S.Cavaliere Et al. серьезные осложнения возникли у 119 из 5049 пациентов после восстановления просвета дыхательных путей с помощью лазера (2,4%), а смертность составила 0,3% [44].

Общим осложнением для аргонплазменной коагуляции и лазера является риск возникновения возгорания в дыхательных путях [45]. С целью профилактики рекомендуется снижать FiO_2 меньше 40% или, если позволяет клиническая ситуация, работать в условиях апноэ [46].

Криотехнологии, используемые в эндоскопической практике, основаны на контактном действии чрезвычайно низких температур на органы и ткани с помощью криозонда, и включают в себя криобиопсию, криоабляцию, а также экстракцию инородных тел [47]. В работе криозонда лежит физический принцип Джоуля-Томсона, заключающийся в изменении температуры сжиженного газа в результате перепада давления от высокого к атмосферному [48]. В качестве сжиженного газа используют оксид азота (N_2O), диоксид углерода (CO_2), а также жидкий азот [47].

Криоабляция, также именуемая как криотерапия, включает в себя циклы быстрого замораживания (от -20°C до -100°C) и медленного оттаивания тканей, что приводит к образованию внутриклеточных кристаллов льда и гибели клеток [49-51]. Основными механизмами внутриклеточного воздействия являются повреждение митохондрий или других органелл, клеточная дегидратация, повышение концентрации внутриклеточных электролитов, денатурация мембранных липопротеинов. Сосудистые изменения включают начальную вазоконстрикцию артериол и венул, повреждение эндотелия сосудов, снижение капиллярного гидростатического давления, снижение кровотока. Считается, что ишемический некроз из-за возникновения тромбоза микроциркуляторного русла тканей, подвергшихся воздействию низких температур, является причиной минимального кровотечения, связанного с этим методом [52].

Принято разделять ткани на более чувствительные к деструкции, вызванной замораживанием, такие как кожа, слизистая оболочка, грануляционная ткань и опухолевые клетки, и менее чувствительные - жировая, хрящевая, соединительная ткань [52].

Глубина воздействия криотерапии в бронхиальном дереве составляет примерно 3 мм, однако это зависит от времени замораживания и используемого газа [53]. Данная

особенность, вместе с устойчивостью хряща к криотерапии, снижает риск перфорации дыхательных путей. Деструктивные эффекты криотерапии проявляются не сразу, а отсрочено. Для проявления полного эффекта некроза ткани требуется от нескольких дней до недель с продолжающимся отторжением ткани, что иногда требует удаления некротических тканей во время выполнения лечебных бронхоскопий.

М.О.Maiwand et al. использовали криоабляцию в качестве терапии грануляционного стеноза у 21 реципиента лёгких [54]. Каждому пациенту потребовалось в среднем около 3 сеансов криотерапии. 8 реципиентам потребовалось эндобронхиальное стентирование в рамках комплексного лечения, в то время как у 13 реципиентов были эффективны только криотерапия и баллонная дилатация.

К осложнениям криоабляции относят кровотечение, возникающее как во время процедуры, так и спустя несколько дней, некроз слизистой и перфорацию стенки бронха, отёк, обтурацию просвета некротическими тканями.

В качестве снижения частоты развития рецидивов стенозов ряд авторов предлагают использовать Митомицин – противоопухолевый препарат из группы митозановых антибиотиков, который подавляет синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и снижает пролиферацию фибробластов. Так, J.Cosano-Povedano et al. сообщали о успешных случаях применения Митомицина у реципиентов с рецидивирующими бронхиальными стенозами [55]. После восстановления проходимости с помощью баллонной дилатации, местно применялась аппликация Митомицина (5 сеансов по 1 минуте).

В работе K.R.Davidson et al. после баллонной дилатации Митомицин вводился с помощью эндоскопической иглы в подслизистый слой стенки бронха [56]. В результате, удалось увеличить сроки между сеансами баллонной дилатации спустя 3 месяца с 3 до 1 ($p=0,023$), а через 6 месяцев — с 3 до 2 дилатаций ($p=0,004$). Осложнений, связанных с данным методом профилактики рецидивов стенозов, не наблюдалось.

Также, с целью снижения частоты рецидивов стенозов, была предложена методика введения Метилпреднизолона в подслизистый слой [57]. После выполнения

трёх радиальных разрезов на 4, 8, и 12 часов и баллонной дилатации, производилась инъекция 40 мг Метилпреднизолона в зону разрезов.

Использование высокодозовой брахитерапии способно снизить частоту рецидивов стенозов [58]. Внутрипросветная лучевая терапия уменьшает пролиферацию грануляционной ткани [59]. В работе A.Warszawski-baumann et al. сообщалось о 24 случаях использования брахитерапии у 12 реципиентов лёгких [60]. Доза облучения, равная 3 Гр, рассчитывалась на расстоянии 5 мм от дистального конца катетера. Расчётный объём тканей, на которые оказывалось воздействие, включал зону стеноза с дополнительным интервалом 1 см. Средняя частота интервенционных вмешательств до применения брахитерапии равнялась 2,4 случаям в месяц. После использования лучевой терапии частота эндоскопических коррекций бронхиальных стенозов снизилась до 1 в месяц.

В случае рецидивирующего течения бронхиальных стенозов, одним из основных методов сохранения просвета является стентирование бронхов [7, 9, 61-63].

1.4 Характеристика стентов, используемых для коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких

Основными материалами изготовления эндопротезов для имплантации в просвет трахеобронхиального дерева являются силикон и металл [64, 65].

1.4.1 Силиконовые стенты

Несмотря на общий материал изготовления, силиконовые эндопротезы по форме разделяют на Т-образный стент Монтгомери [66], стент Дюмона [67], Y-образные стенты [68].

Впервые, использование Т-образного стента Монтгомери было описано в 1964 году у пациентки со стенозом шейного сегмента трахеи после трахеотомии [69]. S.M.Lari et al. использовали Т-образный стент Монтгомери для лечения

пациентов со стенозами после трансплантации лёгких [70]. У 7 пациентов локализацией стеноза был промежуточный бронх, у 3 пациентов – левый главный бронх. В результате установки стента отмечалось статистически значимое увеличение объёма форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), в сравнении с показателями до имплантации. Основными осложнениями были дислокация стента (33%), развитие рестеноза (25%), обструкция стента (17%). Лечение без осложнений наблюдалось в 17% случаях, повторная имплантация стента потребовалась в 58% наблюдений (7 случаев).

Одним из основных силиконовых стентов, используемых в лечении как трахеальных, так и бронхиальных стенозов различной этиологии, является стент Дюмона [71]. Впервые о применении данного стента было сообщено в 1988 году. Конструктивной особенностью является наличие выступов на наружной стороне, предотвращающих дислокацию, а также сохраняющих мукоцилиарный клиренс под наружной стенкой стента. В 1996 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования по использованию стента Дюмона у пациентов со стенозами трахеи и бронхов различной этиологии [72]. Было выполнено 1574 имплантаций 1058 пациентам. Основными локализациями были: трахея (54%), левый главный бронх (21%), правый главный бронх (18%) и прочие (8%). Основными показаниями к стентированию являлись: злокачественные опухоли (677 пациентов; 926 стентов), доброкачественные стенозы трахеи (263 пациента; 419 стентов), стенозы после трансплантации легких (15 пациентов; 36 стентов), и прочие (103 пациента; 193 стента). Осложнениями являлись дислокация стента (9,5%), обструкция бронхиальным содержимым (3,6%) и рост грануляционной ткани по проксимальному и дистальному краям (7,9%).

В ретроспективном анализе A.Sundset et al. 32 стента Дюмона были установлены 26 реципиентам лёгких и 1 реципиенту сердечно-лёгочного комплекса [73]. В 24 случаях стенты имплантировались по поводу стенозов в зоне бронхиальных анастомозов, в 7 случаях – по поводу рецидивирующего стеноза промежуточного бронха, и в 1 случае по поводу стеноза зоны трахеального

анастомоза. Дислокация стента с необходимостью коррекции положения возникла в 8 случаях. У 1 пациента после стентирования возникло лёгочное кровотечение, потребовавшее выполнения пневмонэктомии. В среднем спустя 6 месяцев, у 22 реципиентов удалось выполнить удаление стента с сохранением проходимости дыхательных путей.

Силиконовые Y-образные стенты также могут быть использованы при рецидивирующем течении бронхиальных стенозов. Их форма позволяет стентировать главный и долевые бронхи, снижая частоту дислокации. J.Guinde et al. имплантировали Y-образные стенты 15 реципиентам лёгких [74]. Основными показаниями к стентированию являлись центральные стенозы (12 случаев) и несостоятельность анастомоза (3 случая). У 4 реципиентов стенты не были извлечены по причине наступления летального исхода, не связанного с бронхиальным осложнением. Извлечение стента было выполнено у 11 пациентов, среди которых рецидивы стенозов, требующие повторного стентирования возникли у 4 пациентов. Дислокации стента не наблюдалось.

В 2012 году M.Oki et al. предложили использовать новый бифуркационный стент для восстановления проходимости дыхательных путей у пациентов с опухолевыми стенозами правого главного бронха. Всего было выполнено 10 имплантаций, из которых в 5 случаях стент имплантировался в правый главный бронх, а также верхнедолевой и промежуточный бронхи, а в других 5 случаях была выполнена дополнительная имплантация Y-образного стента в зону бифуркации трахеи [75]. У 3 пациентов отмечались осложнения в виде обструкции стента бронхиальным содержимым с последующим развитием пневмонии, у 1 пациента отмечался рост грануляционной ткани по дистальному краю стента. C.Dahlqvist et al. использовали данный стент для лечения стенозов промежуточного бронха у реципиентов лёгких [76]. После имплантации отмечалось увеличение показателей спирометрии. В 1 случае, спустя 1 месяц после стентирования, во время выполнения бронхоскопии, произошла дислокация стента, потребовавшая удаления стента и последующего рестентирования. Через 8

недель после рестентирования наблюдалась задержка отхождения бронхиального содержимого и минимальный рост грануляционной ткани на дистальном конце стента.

1.4.2 Металлические стенты

Основным материалом, используемым для изготовления металлических саморасширяющихся стентов, является никелид титана, также известный, как нитинол [77]. Данный сплав обладает памятью формы, благодаря чему, расправление стента не требует баллонного расширения [78]. Металлические стенты, используемые в интервенционной пульмонологии, в зависимости от наличия покрытия разделяют на покрытые и непокрытые.

К.Е.А.Burns et al. использовали непокрытые нитиноловые стенты в терапии бронхиальных стенозов различной локализации у 13 реципиентов лёгких [79]. Суммарно было выполнено 30 имплантаций стентов. Отмечалось статистически значимое различие показателей ОФВ₁ до и после стентирования. Рецидив стеноза возникал в 17,3% случаев.

В 2001 году P.N.Chhajed et al. сообщали о использовании непокрытых металлических стентов в терапии бронхиальных осложнений после трансплантации лёгких (44 случая) и сердечно-лёгочного комплекса (2 случая). В 31 случае отмечались бронхиальные стенозы различной локализации, у 5 пациентов — бронхомаляция, у 7 пациентов — комбинированные поражения, включающие стенозы и бронхомаляцию, у 3 пациентов — несостоятельность бронхиального анастомоза. Среди осложнений, возникших при использовании непокрытых металлических стентов были: дислокация (27%), обтурация бронхиальным содержимым (27%), рост грануляционных тканей в просвет стента (36%), образование свищей (7%) и разрыв стента при удалении (3%) [80].

J.Gottlieb et al. использовали непокрытые нитиноловые стенты у 65 реципиентов лёгких с бронхиальными стенозами различной локализации [81]. Общее количество

имплантаций равнялось 111 случаям (промежуточный бронх - 59, левый главный бронх - 16, правый главный бронх - 11, левый верхнедолевой бронх - 12, среднедолевой бронх - 1, правый нижнедолевой бронх - 1, левый нижнедолевой бронх - 11). Наиболее частыми ранними осложнениями, возникшими в срок до 30 дней после имплантации стента, были дислокация – 2 случая (3%) и обтурация просвета бронхиальным содержимым – 7 случаев (11%). Поздние осложнения возникли у 52 (80%) реципиентов. Повторный стеноз возник у 34 (52%) из 65 реципиентов.

Непокрытые металлические стенты имеют высокую частоту рецидивов стенозов, в том числе за счёт прорастания грануляционных тканей в просвет стента [82].

Рост грануляционных тканей, вызванный нахождением непокрытого нитинолового стента в просвете бронхиального дерева, в ряде случаев, является желаемым результатом. Так, использование непокрытых стентов является одной из методик эндоскопического лечения несостоятельности бронхиального анастомоза [83-85].

При использовании покрытых металлических стентов отсутствует прорастание грануляционных тканей в просвет стента.

S.Fernandez-Bussy et al. использовали покрытые саморасширяющиеся нитиноловые стенты у 24 реципиентов лёгких (12 пациентов после двусторонней ТЛ, 7 – однолёгочная трансплантация левого лёгкого, 5 – однолёгочная трансплантация правого лёгкого) [86]. Количество имплантированных стентов равнялось 49. Показаниями были бронхиальные стенозы (12 случаев: 3 – стеноз в зоне левого анастомоза, 4 – правого анастомоза, 5 – промежуточного бронха), бронхомаляция (12 случаев), сочетание бронхомаляции и стенозов (20 случаев), несостоятельность бронхиального анастомоза (5 случаев). Среди осложнений авторы отмечали рост грануляционной ткани в проксимальной или дистальной части стента (10 случаев), дислокацию стента (9 случаев), нарушение каркаса стента при извлечении (3 случая).

В работе K.C.Ma et al. был проведён анализ использования силиконовых, металлических покрытых и непокрытых стентов в терапии рецидивирующих стенозов после трансплантации [87]. 36 реципиентам лёгких было выполнено 47 имплантаций

стентов (10 имплантаций в правый главный бронх, 22 – в левый главный бронх, 11 – в промежуточный бронх, 4 имплантации по поводу дистальных бронхиальных стенозов). В 29 случаях использовались силиконовые стенты, в 12 случаях нитиноловые непокрытые, и в 6 случаях – покрытые. Дислокация стента возникла в 14 случаях (29,8%), рост грануляционной ткани в 17 случаях (36,2%), обтурация стента бронхиальным содержимым в 27 случаях (57,5%), кровотечение в 4 случаях (8,5%), рестеноз в 9 случаях (19,2%), прочие осложнения в 2 случаях (4,3%). Статистически значимой разницы в возникновении осложнений при использовании разных видов стентов отмечено не было.

Сроки нахождения стента в просвете бронхов также являются предметом дискуссий. Многие авторы сходятся во мнении, что средние сроки должны составлять от 3 до 12 месяцев, при условии отсутствия осложнений, требующих извлечения стента или рестентирования [6, 88]. Однако, H.V.S.Fonesca et al. сообщали о сроках наблюдения реципиентов лёгких со стентами от 1 года до 7 лет [89].

1.4.3 Основные осложнения, связанные со стентированием

К основным осложнениям, связанным с нахождением стента в просвете трахеобронхиального дерева, относятся рост грануляционных тканей, дислокация стента, обтурация просвета бронхиальным содержимым, образование биоплёнок на поверхности стента с последующей колонизацией микроорганизмами.

В интервенционной пульмонологии существует понятие об «идеальном стенте» [90]. Идеальный стент должен быть:

- достаточно прочным, чтобы противостоять давлению тканей, но при этом оставаться гибким;
- биосовместимым, чтобы не вызывать излишнюю реакцию тканей;
- устойчивым к дислокации;
- легко имплантируемым и удаляемым;
- повторяющим анатомию пациента.

Дислокация стента встречается чаще при использовании силиконовых стентов Дюмона, чем при использовании Y-образных силиконовых или металлических стентов [68]. Дислокация может быть вызвана несоответствием размера стента и дыхательных путей, в том числе из-за несоответствия стента анатомии трахеобронхиального дерева, сильного кашля, разрешения внешней компрессии, которая удерживала стент в просвете. Стенты могут мигрировать как в проксимальном направлении, так и в дистальном. Проксимальная дислокация может вызывать острую тяжёлую дыхательную недостаточность [91].

Дислокация стента дистально способна вызвать нарушение вентиляции бронхов с развитием ателектаза и пневмонии.

Обтурация стента бронхиальным секретом возникает в результате застоя содержимого, в норме удаляемого из просвета бронхов за счёт реснитчатого эпителия. В конечном счёте, нарушение эвакуации бронхиального содержимого может приводить к колонизации стентов [92]. Как правило, обтурация стента наиболее характерна при использовании длинных силиконовых, либо покрытых нитиноловых стентов, а также стентов со сложной конфигурацией (стент Монтгомери, Y-образный стент).

Нахождение стента в просвете трахеобронхиального дерева вызывает местную воспалительную реакцию, приводящую к росту грануляционных тканей [93]. Причиной воспалительной реакции является локальная тканевая гипоксия, которая активирует каскад, высвобождающий хемокины и цитокины [94]. Конечным результатом является активация и пролиферация фибробластов. Рост грануляционной ткани происходит преимущественно по проксимальному и дистальному краям.

Одним из поздних осложнений, связанным с нахождением стента в просвете бронхиального дерева, является формирование на внутренней поверхности биоплёнок, а также колоний микроорганизмов. Отсутствие мукоцилиарного клиренса, а также местных факторов защиты от инфекций внутри просвета стента создаёт предпосылки к персистенции микроорганизмов [95]. В свою очередь,

внутрипросветная колонизация стента способствует возникновению пневмонии в дистальных отделах лёгких. К основным микроорганизмам, выявляемым при стентировании бронхиального дерева, относят *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* и грибы рода *Candida*.

В анализе J.Gottlieb et al. при использовании металлических непокрытых стентов у 40% пациентов по результатам бронхоальвеолярного лаважа отмечалась бактериальная колонизация дыхательных путей впервые выявленными микроорганизмами [81].

S.Izhakian et al. в анализе использования металлических саморасширяющихся стентов проводили сравнение частоты госпитализаций по поводу пневмонии у реципиентов лёгких после стентирования (57 пациентов) и у группы реципиентов без бронхиальных стенозов (57 пациентов) [96]. Так, частота госпитализаций по поводу пневмонии была выше в группе пациентов со стентами.

1.4.4 Биodeградируемые стенты

Использование биodeградируемых материалов при изготовлении стентов должно снизить реактивность тканей на нахождение инородного тела в просвете дыхательных путей. Также, способность стента к гидролизу и его последующая деградация, вероятно, могут снизить частоту образования биоплёнок и колонизацию стентов [97].

Зачастую, удаление стента из просвета дыхательных путей, особенно при использовании металлических стентов, сопряжено с определёнными техническими трудностями, связанными с рисками нарушения каркаса стента при извлечении, что, в конечном итоге, приводит к возникновению кровотечения, разрыва стенки бронха. Использование биodeградируемых материалов в изготовлении стентов позволяет не прибегать к процедуре удаления стента. Однако, использование биodeградируемых материалов имеет ограничение, связанное с неконтролируемым процессом гидролиза, что может приводить к

нарушению каркаса стента и дислокации фрагментов в дистальные отделы бронхиального дерева [91].

Одним из основных материалов, используемых в создании биодеградируемых стентов, является полидиоксанон (PDS). Данный материал сохраняет механическую прочность в течение 6 недель и полностью гидролизуется через 3–4 месяца [98].

В 2011 году R.Lischke et al. использовали стенты, изготовленные из полидиоксанона у 6 реципиентов лёгких с центральными бронхиальными стенозами [99]. Стенты, изготовленные из PDS, имели линейку стандартных размеров, были непокрытыми и имели плетённую форму. Диаметр изделий был от 8 до 17 мм, а длина от 12 до 30 мм. Суммарно было выполнено 12 имплантаций. У 4 пациентов приходилось прибегать к рестентированию в связи с рецидивом стенозов. Медиана времени до повторного стентирования составила 5 месяцев. В среднем, спустя 4 месяца после имплантации стента, отмечалась его полная деградация.

T.Fuehner et al. использовали стенты из PDS у 10 реципиентов лёгких со стенозами различной локализации [100]. Суммарно было выполнено 12 имплантаций. Один стент пришлось удалить через 4 дня после установки из-за развития бронхиального кровотечения. У 4 пациентов развился повторный стеноз, который был успешно купирован с помощью имплантации нитинолового стента (1 случай), аргоноплазменной коагуляции в комбинации с баллонной дилатацией (3 случая). У 9 пациентов использовалась аппликация Митомицина С из-за роста грануляционной ткани. Полная деградация наблюдалась в среднем через 141 день.

S.Fernandez-Bussy et al. имплантировали стент из PDS реципиенту лёгких с синдромом исчезающего промежуточного бронха [101]. Спустя 3 месяца после трансплантации у пациента отмечался дебют стеноза промежуточного бронха. Трижды применялась комбинация баллонной дилатации и аргоноплазменной коагуляции. Сроки между сеансами составляли две недели. Следующим этапом была предпринята имплантация покрытого нитинолового стента. Однако, спустя

месяц после установки, стент пришлось удалить из-за роста грануляционных тканей в зоне дистального края эндопротеза. Далее был установлен силиконовый стент, который дислоцировал спустя 3 недели, в связи с чем был имплантирован стент из PDS. Сроки деградации составили 6 месяцев. Период ремиссии синдрома исчезающего промежуточного бронха составил более 4 месяцев после деградации стента.

R.van Pel et al. использовали стенты из PDS у реципиентов лёгких с бронхиальными стенозами и бронхомаляцией [102]. Суммарно было имплантировано 57 стентов 12 пациентам (6 пациентов со стенозами и 6 с бронхомаляцией). Средние сроки деградации стента составили 112 дней. Осложнений, связанных с имплантацией, не возникало. В 5 случаях (8,8%) отмечалась обструкция стента бронхиальным содержимым. Дислокации стента и образования колоний микроорганизмов не наблюдалось. С целью получения стойкого клинического эффекта, приходилось выполнять до 10 имплантаций биodeградируемых стентов на 1 пациента.

1.4.5 Использование технологии 3D – печати в изготовлении стентов

Стенты, используемые в интервенционной пульмонологии, обладают стандартизированными размерами и формой. Как правило, у каждого производителя имеются различные варианты стентов, отличающиеся длиной и диаметром. Одной из основных причин, вызывающих дислокацию стентов, является несоответствие анатомии трахеобронхиального дерева конкретного пациента и стента. Помимо этого, стенты с заводскими параметрами не учитывают локализацию долевого и сегментарного деления бронхов, угол отхождения [91].

Зачастую, с целью адаптации стандартных стентов к анатомии пациента приходится прибегать к укорачиванию стента, созданию дополнительных отверстий, сшиванию нескольких протезов [103]. Данные вмешательства

приводят к нарушению конструкционных особенностей, особенно при использовании стентов, имеющих плетение.

Аддитивные технологические процессы, также именуемые как 3D – печать, — это способы изготовления деталей, основанные на создании физического объекта по электронной модели путем послойного добавления материала. 3D – печать изделий нашла широкое применение как в промышленности, так и в медицине [104, 105].

С использованием 3D – печати можно создавать индивидуальные эндопротезы из различных материалов. По данным компьютерной томографии создаётся модель трахеобронхиального дерева пациента. Далее, с помощью программ моделирования создаётся модель стента с последующей печатью [91, 106].

К основным полимерам, используемым в создании стентов с помощью 3D – технологий, относят полилактид (PLA), поликапролактон (PCL), термопластичный полиуретан (TPU), силикон.

Основные физические свойства данных материалов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные материалы, используемые в 3D – печати трахеобронхиальных стентов

Материал	Технология 3D-печати	Температура плавления, °C	Способность к гидролизу	Сроки гидролиза	Сроки изготовления стента
PLA [108]	FDM	210	да	1 месяц [109]	часы
PCL [110]	FDM	60	да	от 6 месяцев до 18 месяцев [111, 112]	часы
TPU [113]	FDM	210	нет	-	часы
силикон [114]	формы для литья, SLA	-	нет	-	дни

PLA – полилактид; PCL – поликапролактон; TPU – термопластичный полиуретан; FDM – моделирование методом наплавления; SLA – стереолитография

A.Korpela et al. использовали стенты из PLA, силикона и нитинола в эксперименте на кроликах [115]. У 10 животных в шейный сегмент трахеи был имплантирован силиконовый стент, у 11 животных – стент из PLA, и у 9 животных – нитиноловый стент. Животных выводили из эксперимента спустя 40 недель и оценивали степень стеноза трахеи. В первой группе у всех животных при аутопсии отмечался рост грануляционных тканей, обтурирующих просвет трахеи. Во второй группе у 5 животных стент не визуализировался, у всех животных признаков критического стеноза не было. В третьей группе также не было признаков стеноза трахеи.

Duong D. K. Et al. использовали стент из TPU у пациента после бронхопластической операции по поводу центрального рака левого лёгкого с распространением на бифуркацию трахеи и формированием анастомоза между трахеей и правым главным бронхом [116]. Спустя 1 год после оперативного вмешательства у пациента наблюдался опухолевый стеноз правого главного бронха. Учитывая сложную конфигурацию после бронхопластической операции, выбор стандартизированного стента был невозможным ввиду высокого риска дислокации. Стент, изготовленный из TPU с применением 3D – печати, был имплантирован в зону анастомоза. Клинический эффект проявлялся снижением одышки. Однако, спустя 2 месяца после имплантации произошла дислокация стента, потребовавшая его извлечения.

Зачастую, при создании стентов с помощью 3D – печати, производят смешивание различных полимеров с целью получения оптимальных физических свойств.

N.Paunovic et al. разработали трахеальные стенты из полилактида и поликапролактона [117]. При исследовании *in vitro* деградация стента в фосфатном буфере (pH – 7,4), при температуре 37 °C спустя 5 месяцев составляла 20%. Оценка *in vivo* производилась на кроликах на 2, 6 и 10 неделе после имплантации. Суммарно было имплантировано 6 стентов (по 2 стента в каждой группе). По данным гистологического исследования, начиная со 2 недели отмечались признаки

локального воспаления в зоне нахождения стента. Пик активности воспалительной реакции приходился на 6 неделю, а спустя 10 недель после имплантации признаков воспалительной инфильтрации не отмечалось. На различных сроках наблюдения при аутопсии признаков развития стеноза трахеи отмечено не было.

T.R.Gildea et al. с помощью 3D – принтера изготавливали формы для литья силиконом [118]. Авторы имплантировали силиконовые Y-образные стенты 2 пациентам с центральными стенозами в исходе гранулематоза Вегенера. Спустя 12 месяцев после имплантации, признаков стеноза и дислокации не наблюдалось.

N.Guibert et al. в 2017 году сообщали об использовании 3D – моделирования при создании силиконового стента [119]. Стент использовался у пациента со стенозом промежуточного бронха и несостоятельностью бронхиального анастомоза. Данный стент был имплантирован с использованием ригидной бронхоскопии. Отмечалось улучшение показателей ОФВ₁ от 2,27 до 3,78 л/мин спустя 7 дней после имплантации. Осложнений, связанных со стентированием, отмечено не было.

В 2019 году N.Guibert et al. опубликовали результаты использования силиконовых стентов, созданных с использованием 3D – печати у пациентов со стенозами различной локализации и этиологии [120]. Суммарно было изготовлено и имплантировано 10 стентов (4 случая у реципиентов лёгких с центральными стенозами; 2 случая стенозов после бронхопластических операций по поводу центрального рака лёгких; 1 имплантация, связанная с трахеобронхомаляцией; 3 случая у пациентов со стенозом трахеи после трахеотомии). У 1 реципиента лёгких отмечался рецидив стеноза в области дистального края стента спустя 4 месяца после имплантации, у 2 пациентов отмечалась обтурация просвета стента бронхиальным содержимым. Дислокация стента наблюдалась в 2 случаях, у пациентов со стенозами трахеи после трахеотомии.

В 2024 году Z.Zhuo et al. создали нить из термопластического полиуретана и полуксамера 407 для 3D – печати стентов с лекарственным покрытием паклитаксолом [121]. Полученные изделия состояли из трёх слоёв: для повышения гидрофильности наружный слой создавался из смеси вышеописанных материалов;

средний слой представлял полость, содержащую лекарственный препарат, вводимый с помощью шприца; внутренний слой состоял из термопластического полиуретана. Авторами отмечено, что изменение соотношения TPU и полуксамера 407 позволяло изменять скорость высвобождения лекарственного препарата.

1.4.6 Стенты с лекарственным покрытием

Способом, потенциально позволяющим снизить частоту возникновения рецидивов, связанных с ростом грануляционных тканей, а также увеличить терапевтический эффект стентирования, может быть использование стентов с лекарственным покрытием [91].

Рост грануляционных тканей по проксимальному и дистальному краям стентов, имплантированных в просвет трахеобронхиального дерева, в первую очередь, связан с развитием локальной воспалительной реакции, конечным звеном которой является пролиферация фибробластов. С похожим механизмом сталкиваются в сердечно-сосудистой хирургии при имплантации стентов в просвет коронарных сосудов. Стенты с лекарственным покрытием нашли широкое применение в эндоваскулярных вмешательствах. Использование препаратов, снижающих пролиферацию фибробластов, в конечном итоге снижает количество осложнений, связанных со стентированием коронарных артерий [122, 123].

G.H.Zhu et al. в эксперименте оценивали влияние стентов с покрытием Митомицином на развитие стеноза трахеи у кроликов [124]. Материалом стентов являлась смесь PLA и PCL. Имплантация выполнялась в шейный сегмент трахеи через трахеотомию с подшиванием стента. С целью усиления повреждения тканей трахеи, и, как следствие, пролиферации фибробластов, использовали термическое воздействие монополярной коагуляцией. При использовании стентов с Митомицином частота развития стенозов была меньше, чем в контрольных группах (повреждение трахеи без имплантации стента и использование силиконового стента без лекарственного покрытия).

Y.K.Chao et al. имплантировали кроликам стенты из PCL, покрытые Цисплатином [125]. Имплантация стентов выполнялась в шейный сегмент трахеи через трахеотомию. Сроки наблюдения составили 5 недель. Спустя указанное время на аутопсии признаков стеноза выявлено не было. Гистологическое исследование показало наличие ресничного эпителия с минимальной лейкоцитарной инфильтрацией подслизистого слоя в зоне нахождения стента.

T.Wang et al. использовали металлические стенты, покрытые Паклитакселом, в эксперименте на собаках [126]. Животных разделили на 2 группы: контрольная – металлический стент без покрытия, экспериментальная – металлические стенты с лекарственным покрытием. Экспериментальным животным выполнялась имплантация стентов в грудной сегмент трахеи посредством трахеотомии. Сроки наблюдения составили 5 месяцев, часть животных выводили из эксперимента спустя 1 и 3 месяца. По сравнению с контрольной группой, разрастание грануляционной ткани в экспериментальной группе было значительно ниже. По результатам гистологического исследования в контрольной группе повреждение респираторного эпителия с отсутствием ресничек на поверхности просвета наблюдалось через 1 месяц после имплантации. Через 5 месяцев наблюдалось значительное разрастание грануляционной ткани. В экспериментальной группе через 1 месяц после имплантации стента в подслизистой оболочке были обнаружены плотные инфильтраты воспалительных клеток. Через пять месяцев после имплантации стента сформировался респираторный эпителий с нормальными ресничками, рост грануляционной ткани не был обнаружен.

Одной из основных проблем, возникающих при использовании стентов с лекарственным покрытием, является неконтролируемое, и, зачастую, моментальное высвобождение препарата. Y.B.Lee et al. описали методику фиксации различных молекул на поверхности стента из PLA с использованием полидопамина [127].

M.A.Jumat et al. оценили степень насыщения и высвобождения эверолимуса с использованием полидопамина [128]. В качестве материала был использован полимер PLA. С помощью электронной микроскопии производилась оценка

фиксации эверолимуса на поверхности материала. Так, при использовании промежуточного слоя из полидопамина, количество эверолимуса на поверхности было значительно больше. Скорость высвобождения эверолимуса в буферном растворе при температуре 37 °С была ниже в образцах, покрытых полидопамином.

1.5 Способы моделирования трахеобронхиальных стенозов в эксперименте

Главной задачей при моделировании стенозов в эксперименте на животной модели является повреждение слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, в результате чего запускается каскад воспалительной реакции, приводящий к росту рубцово-грануляционной ткани. К основным способам повреждения относят химическое, механическое, термическое и комбинированное воздействие.

В экспериментальной работе С.Н. Marquette et al. моделирование стенозов левого главного бронха у свиней (n=9) производили с помощью локального воздействия раствора гидроксида натрия (pH = 14) [129]. После интубации трахеи тубусом ригидного бронхоскопа, выполняли местную аппликацию, процедура повторялась через 7 дней. Спустя 3 недели с момента первого воздействия у 2 животных отмечалась полная обструкция левого главного бронха, в то время как у остальных – формирование рубцового стеноза, с распространением на дистальные отделы. После выполнения механической дилатации сужения, бронхиальные стенозы имели рецидивирующий характер течения.

Y. Nakagishi et al. в эксперименте воспроизводили стенозы трахеи у кроликов (n=9) с помощью механического воздействия на слизистую металлической щёткой с нейлоновыми щетинками [130]. После выполнения трахеотомии ниже уровня перстневидного хряща, щётка заводилась в просвет трахеи в направлении голосовых связок и производилась скарификация слизистой оболочки. Сроки наблюдения составили 28 дней. У всех животных отмечалось развитие рубцового стеноза трахеи от 25% до 80% от первоначального диаметра.

A.T. Hillel et al. в экспериментальной работе на мышах выполняли моделирование стенозов трахеи с использованием проволочной щётки [131]. В экспериментальной группе щётка была покрыта раствором Блеомицина, а в контрольной – фосфатным буфером. Спустя 21 день производилась аутопсия с гистологической оценкой толщины собственной пластинки слизистой оболочки трахеи. В экспериментальной группе отмечалось значимое увеличение толщины в сравнении с контрольной группой.

Z. Su et al. выполняли моделирование постинтубационных стенозов трахеи в эксперименте на собаках [132]. После выполнения интубации манжета раздувалась до 200 мм.рт.ст. на 24 часа. Через 2 недели оценивалась эндоскопическая картина, а также производилось гистологическое исследование. Степень сужения трахеи варьировала от 75% до 90% от первоначального диаметра. Гистологически отмечалась подслизистая инфильтрация воспалительными клетками, рост грануляционной ткани и разрушение хряща.

S.S. Lee et al. выполняли моделирование стенозов трахеи у собак с помощью термического электрохирургического воздействия и инъекции в подслизистый слой 99% раствора этанола [133]. Вмешательство выполнялось с использованием гибкого бронхоскопа. Спустя 4 недели с момента оперативного вмешательства животных выводили из эксперимента. Во всех наблюдениях отмечалось развитие стеноза трахеи от 50% до 80% от первоначального диаметра.

G.H.Zhu et al. воспроизводили стеноз трахеи у кроликов с помощью термического воздействия монополярной коагуляцией [124]. После выполнения трахеотомии осуществлялась коагуляция слизистой на расстоянии двух хрящевых полуколец. Спустя 3 недели после оперативного вмешательства отмечалось сужение просвета до 75% от первоначального диаметра.

1.6 Заключение

Проведённый анализ литературных данных подтверждает значимость и актуальность проблемы возникновения бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких, оказывающей влияние на долгосрочные результаты трансплантации лёгких. Эндоскопическая коррекция данного осложнения предпочтительна, так как позволяет избежать выполнения хирургических вмешательств, в том числе лобэктомии или трансплантатэктомии. Однако, в связи с высокой частотой развития рецидивов, не существует единой тактики коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких.

Стентирование бронхов является общепризнанной методикой лечения пациентов со стенозами трахеобронхиального дерева различной этиологии. Нахождение стента в просвете бронхов связано с возникновением определённых осложнений. Так, при использовании силиконовых стентов часто возникает дислокация, обтурация бронхиальным содержимым. Для нитиноловых стентов характерным является рост грануляционных тканей, обуславливающих высокую рецидивность.

Определение наиболее эффективных и безопасных методик коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких, а также разработка перспективных методов профилактики рецидивов является важным фактором, позволяющим улучшить отдалённые результаты трансплантации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

В работе произведен статистический анализ используемых методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов, выполненных в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова за период с 2014 года по май 2025 года. За данный временной интервал было выполнено 145 трансплантаций лёгких, из них у 35 реципиентов были обнаружены бронхиальные стенозы (24,14%).

Диагностическая бронхоскопия выполнялась на различных сроках после трансплантации с фото- и видеофиксацией исследования (эндоскопические системы Olympus Evis Exera III, Olympus Evis Exera XI, Fujifilm, Endomed). Первая бронхоскопия выполнялась интраоперационно, после окончания формирования анастомозов и смены оротрахеальной трубки с двупросветной на однопросветную. Целью интраоперационной бронхоскопии являлась оценка анастомозов на герметичность, отсутствие излишнего сужения просвета, особенно при формировании телескопического анастомоза, а также выполнение санации трахеобронхиального дерева, взятие диагностического материала для микробиологического исследования (рисунок 1).

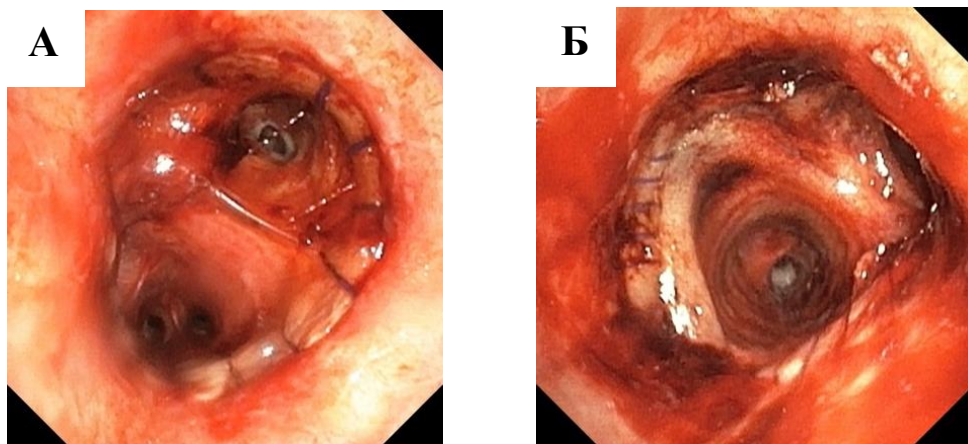


Рисунок 1 – Интраоперационная бронхоскопия: А, Б – бронхиальные анастомозы

В раннем послеоперационном периоде бронхоскопия выполнялась по показаниям, основным из которых являлась санация трахеобронхиального дерева при проявлении признаков нарушения отхождения содержимого, таких как десатурация, гиперкапния, аускультативная картина влажных хрипов. При возникновении спонтанного пневмоторакса в раннем послеоперационном периоде, проведение бронхоскопии было продиктовано необходимостью оценки состоятельности анастомоза. Также, одним из показаний к экстренному эндоскопическому исследованию являлось возникновение лёгочного кровотечения.

Плановые диагностические бронхоскопии у реципиентов без клинических проявлений дисфункции трансплантата выполнялись ежемесячно в течении первых 3 месяцев, затем один раз в 3 месяца в течении первого года после трансплантации. В последующем, диагностическая бронхоскопия выполнялась один раз в год.

В качестве классификации бронхиальных осложнений, в частности бронхиальных стенозов, использовалась классификация, предложенная группой ISHLT в 2018 году [9].

2.2 Общая характеристика методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов

Показанием к эндоскопической коррекции бронхиального стеноза являлось сужение просвета более 25% диаметра бронха. Планирование объёма оперативного вмешательства и метода анестезиологического пособия у пациентов с бронхиальными стенозами осуществлялось на дооперационном этапе и основывалось на результатах диагностических исследований (бронхоскопия, КТ (компьютерная томография) органов грудной клетки, определение параметров функции внешнего дыхания (ФВД)).

При выполнении эндоскопического вмешательства в рамках общего наркоза пациент размещался на операционном столе лёжа на спине. С целью обеспечения

доступа к трахеобронхиальному дереву, использовалась интубация оротрахеальной трубкой (18 случаев, 9,42%) с индивидуально подобранными параметрами ИВЛ или тубусом ригидного бронхоскопа (Karl Shtorz, Германия) с высокочастотной ИВЛ (173 случаев, 90,58%). При выполнении интубации трахеи тубусом ригидного бронхоскопа, с целью создания прямой оси, под плечи пациента на уровне нижних углов лопатки подкладывался валик. При выборе доступа к трахеобронхиальному дереву предпочтение отдавалось использованию ригидной бронхоскопии ввиду большей маневренности, возможности параллельного использования с гибким бронхоскопом эндоскопических инструментов, что особенно важно при экстракции стентов, а также коррекции таких осложнений, как кровотечение.

К методикам эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов в исследовании относились баллонная дилатация, бужирование тубусом ригидного бронхоскопа, аргонплазменная коагуляция, использование лазера, рассечение рубцовых тканей с помощью электрохирургического воздействия, стентирование, криоабляция, а также комбинация вышеописанных методик.

Баллонная дилатация

Баллонная дилатация является методом механического расширения просвета бронхов с помощью специальных баллонов-расширителей. В исследовании использовались трёхшаговые баллоны с шагом в 1 мм различных диаметров (6-7-8 мм, 8-9-10 мм, 10-11-12 мм, 12-13,5-15 мм). Давление внутри баллона создавалось с помощью специального нагнетателя. Для каждого вида баллона значения минимального и максимального эффективного давления, рекомендуемого производителем, были различными, и находились в диапазоне от 3 до 10 атм.

Дилатация просвета выполнялась в несколько этапов, начиная с минимального диаметра баллона. После достижения целевых значений давления и диаметра просвета, баллон сохраняли в раздутом состоянии в течении 1 минуты. Следующим этапом производили сдувание баллона и оценку восстановленного

просвета. При наличии признаков кровотечения выполнялся эндоскопический гемостаз. Основные этапы баллонной дилатации представлены на рисунке 2.

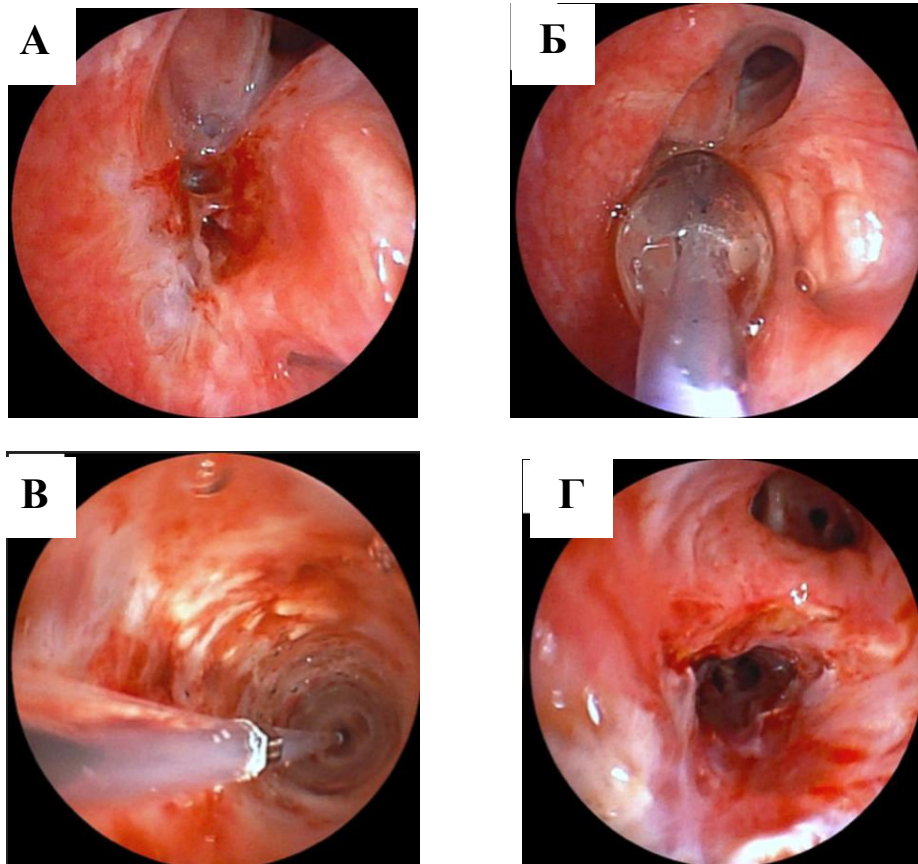


Рисунок 2 – Основные этапы баллонной дилатации просвета промежуточного бронха: А – стеноз промежуточного бронха; Б, В – дилатация баллона в просвете бронха; Г – восстановленный просвет промежуточного бронха

При выполнении вмешательства под наркозом с ригидной интубацией баллон-расширитель проводили в зону стеноза как по рабочему каналу эндоскопа, так и параллельно с эндоскопом, тем самым оставляя возможность использования дополнительного инструментария, а также допуская использование бронхоскопа для других манипуляций. Положение баллона в просвете бронха оценивалось как визуально (рисунок 2), с помощью эндоскопа, так и с использованием рентгенографии (рисунок 3).

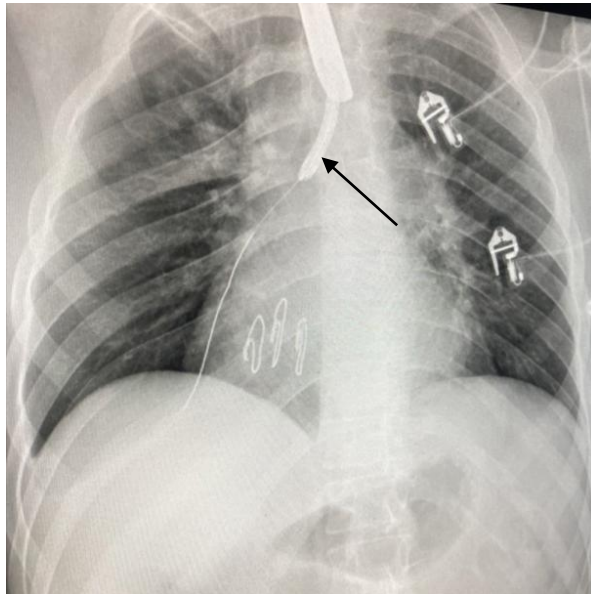


Рисунок 3 – Рентгенологический контроль положения эндоскопического баллона-расширителя при выполнении дилатации стеноза промежуточного бронха (струна-проводник располагается в нижней доле правого лёгкого, баллон-расширитель (указан стрелкой) расположен в правом главном бронхе)

Бужирование тубусом ригидного бронхоскопа

При проведении бужирования использовались ригидные бронхоскопы различных диаметров (от 7,5 мм до 12 мм). Под общим наркозом выполнялась интубация трахеи с последующим бужированием, начиная с наименьшего размера и постепенным увеличиванием диаметра бронхоскопа. С целью обеспечения искусственной вентиляции лёгких использовался аппарат высокочастотной вентиляции.

Аргоноплазменная коагуляция

Основной целью использования аргоноплазменной коагуляции в качестве методики эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов является рассечение рубцовых тканей. В исследовании аргоноплазменная коагуляция применялась в условиях операционной с ригидной интубацией трахеи. Зонд диаметром 2,3 мм с прямым направлением потока плазмы проводился по рабочему каналу эндоскопа и располагался на расстоянии 2-3 мм от зоны вмешательства. С целью профилактики

возгорания, воздействие производилось в условиях апноэ. Выполнялись периодические сеансы по 1-2 секунды в режиме preciseAPC (мощность 40 Вт) (рисунок 4).

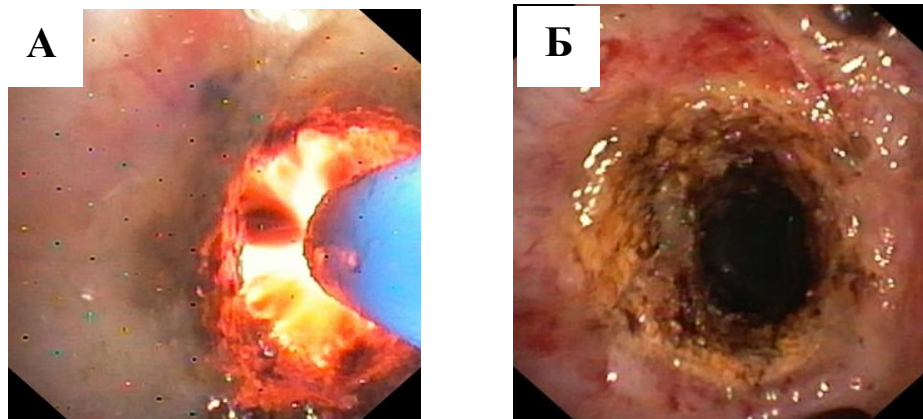


Рисунок 4 – Использование аргонплазменной коагуляции в терапии рубцовых стенозов бронхов: А – воздействие на зону сужения; Б – восстановленный просвет бронха

Использование тулиевого лазера

В исследовании использовался тулиевый волоконный лазер с диаметром волокна 365 мкм, длиной волны 1,94 мкм. Энергия импульса выставлялась на минимальных параметрах - 0,025 Дж, а частота – 240 Гц. При необходимости увеличить интенсивность воздействия, в первую очередь увеличивали частоту излучения, а не энергию [40].

Оперативные вмешательства выполнялись в условиях операционной с использованием ригидной бронхоскопии и высокочастотной искусственной вентиляции лёгких. Аналогично использованию АПК, с целью предотвращения возгорания, этапы оперативного вмешательства, связанные с воздействием лазера, выполнялись в условиях апноэ [40].

Волокно тулиевого лазера проводилось по рабочему каналу и располагалось на расстоянии 2-3 мм от зоны воздействия.

С помощью катетера выполнялась постоянная ирригация 0,9% стерильного раствора натрия хлорида и аспирация с помощью эндоскопа. С целью увеличения эффекта вапоризации тканей за счёт поверхностного закипания жидкости, при

неполном стенозе бронха, наличии технической возможности, а также низких рисках вентиляционных нарушений, с помощью fórцeптa в дистальные отделы имплантировался марлевый блокатор, а воздействие тулиевого лазера производилось в водных условиях (рисунок 5) [40].

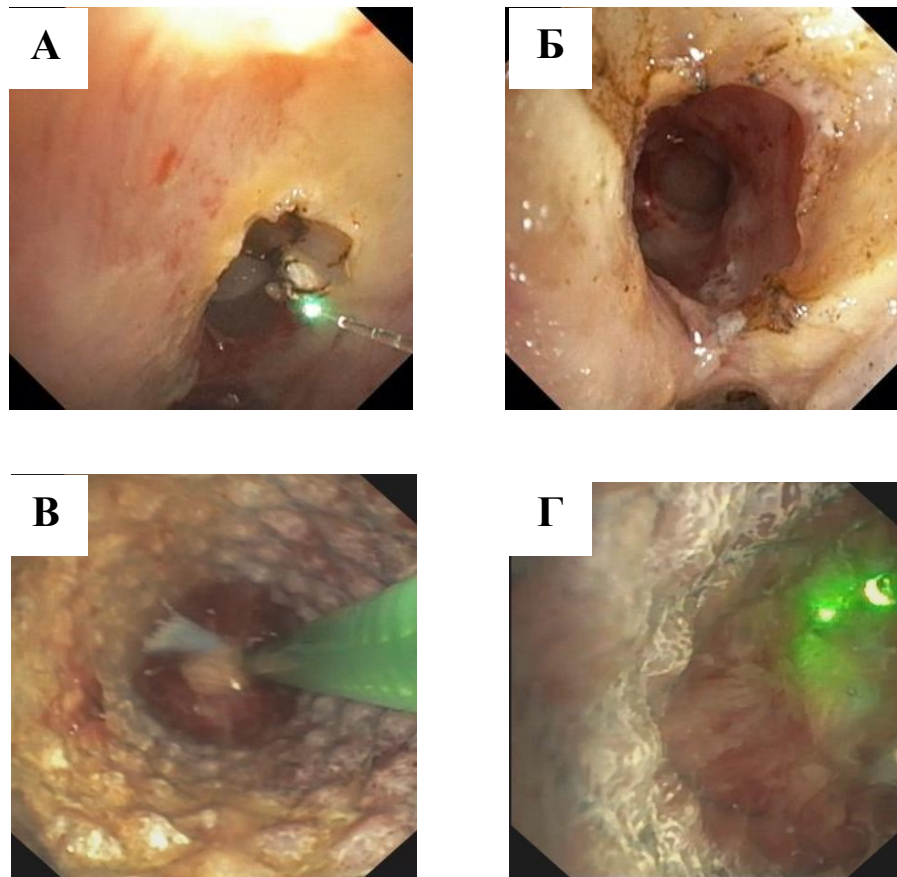


Рисунок 5 – Использование тулиевого лазера в терапии рубцовых стенозов бронхов: А, Б – в воздушной среде; В – установка блокатора; Г – создание «водной среды» в промежуточном бронхе

Использование электрохирургического инструментария

С целью рассечения рубцовых тканей возможно использование эндоскопического электрохирургического ножа. После интубации трахеи тубусом ригидного бронхоскопа эндоскоп проводился к области стеноза. Эндоскопический электрохирургический нож проводился по рабочему каналу, затем выполнялось рассечение рубцовой ткани в области максимальной толщины рубца в смешанном режиме резания и коагуляции ENDOCUT I (энергия воздействия 40 Вт).

В исследовании электрохирургический нож использовался в 26 случаях. Во всех наблюдениях рассечение рубцовых тканей эндоскопическим ножом использовалось в комбинации с другими методиками.

Криоабляция

Криотерапия выполнялась с использованием криозонда диаметром 2,4 мм. Криозонд, проведённый по рабочему каналу эндоскопа, располагался контактно со слизистой оболочкой. Затем, выполнялись сеансы «заморозки–оттаивания» по 30–45 секунд. Время замораживания тканей контролировалось визуально, до прекращения образования льда на поверхности криозонда. Оттаивание тканей прекращалось до момента отхождения криозонда от слизистой. Суммарно проводили 3 сеанса воздействия в одной зоне. Затем, криозонд перемещался на 5–6 мм от зоны воздействия, и повторялись сеансы криотерапии до полной обработки зоны стеноза (рисунок 6) [134].

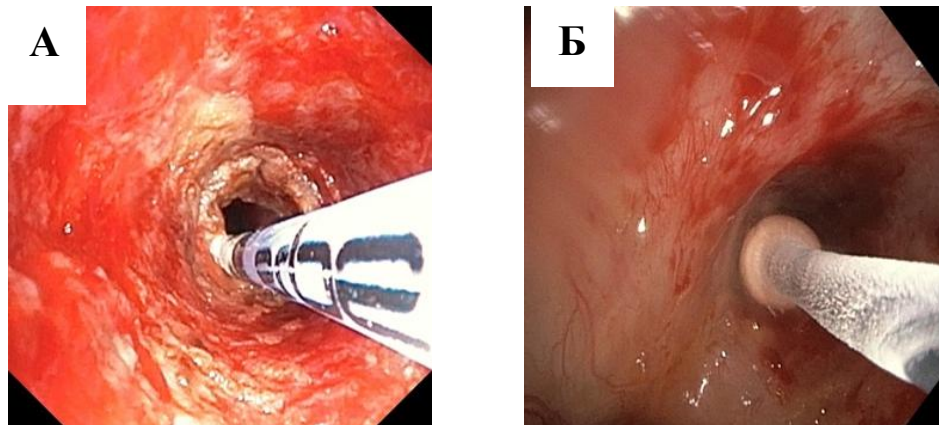


Рисунок 6 – Этапы выполнения криоабляции: А – криозонд контактно расположен с зоной воздействия; Б – образование кристаллов льда

Комбинирование методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов

Комбинированные методики применялись в условиях операционной под общим наркозом. Предпочтение отдавалось использованию ригидной интубации с высокочастотной ИВЛ. После интубации трахеи производился осмотр состояния трахеобронхиального дерева [135].

При сужении бронхов за счёт рубцовых тканей производилось рассечение рубца. Выбор инструментария зависел от характера рубцовой ткани. При циркулярном сужении просвета предпочтение отдавалось аргонплазменной коагуляции, а с 2021 года стал применяться тулиевый лазер. При рубцовой деформации полулунной формы выполняли рассечение с помощью электрохирургического ножа [135].

Следующим этапом выполнялась баллонная дилатация.

При сужении просвета за счёт грануляционной ткани выполнялась криоабляция.

При рецидивирующем течении бронхиальных стенозов, а также при нарушении каркасной функции бронхов, с целью сохранения просвета применялось стентирование [135].

Подбор оптимального стента осуществлялся на дооперационном этапе. Диаметр имплантируемых изделий определялся на основе данных КТ органов грудной клетки. В исследовании стентирование бронхов было выполнено в 68 случаях, последующая экстракция – 51. Диаметр имплантируемых металлических стентов находился в диапазоне от 6 до 14 мм. Силиконовые стенты, используемые в исследовании, имели внутренний диаметр 9 мм, а наружный – 15 мм (с учётом фиксирующих выступов).

Имплантация стентов выполнялась в условиях операционной с интубацией трахеи тубусом ригидного бронхоскопа. После дилатации просвета вышеописанными методиками в зависимости от типа эндопротеза имплантация производилась следующим образом:

- Металлические стенты, заправленные в доставочное устройство, по струне проводились в зону имплантации стента под визуальным эндоскопическим, либо рентгенологическим контролем. После позиционирования доставочного устройства производилось раскрытие стента. В большинстве случаев процесс раскрытия производился под визуальным контролем эндоскопа, однако, в случаях отсутствия визуализации, использовалась рентгеноскопия. После полного раскрытия стента

доставочное устройство со струной-проводником извлекались из просвета трахеи. В случае необходимости, с помощью fórцeпта производилось окончательное позиционирование эндопротеза (рисунок 7).

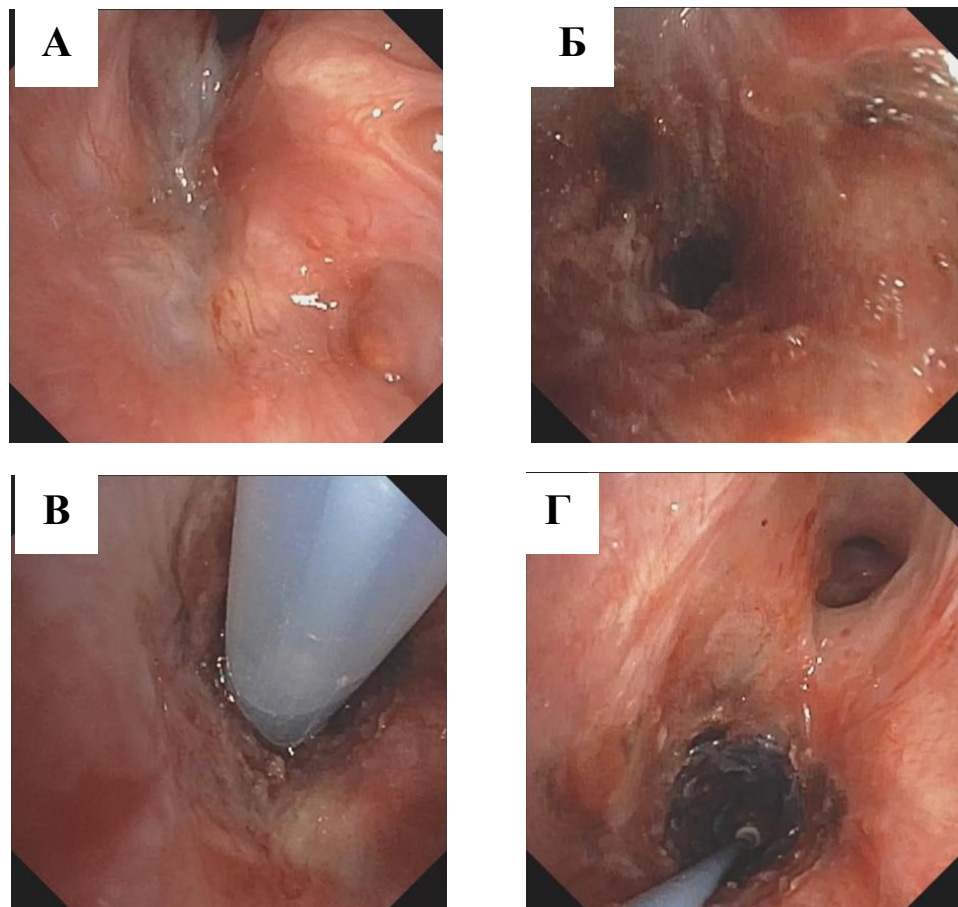


Рисунок 7 – Этапы имплантации нитинолового стента: А – рубцовый стеноз промежуточного бронха; Б – просвет промежуточного бронха после реканализации тулиевым лазером и баллонной дилатации (отсутствие каркасной функции бронха); В – доставочное устройство в просвете бронха; Г – нитиноловый стент после полного раскрытия

- Перед имплантацией силиконовых эндопротезов производилась экстубация трахеи. С помощью ригидного инструментария стент под визуальным контролем эндоскопа проводили в ротовую полость. Первым анатомическим ориентиром был корень языка, вторым – надгортанник, третьим – черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки и голосовые складки. Стент проводили через голосовую щель в шейный отдел трахеи. Далее выполнялась повторная интубация тубусом ригидного бронхоскопа. Силиконовый эндопротез проводили в зону имплантации с помощью ригидных щипцов.

2.3 Дизайн исследования

Все проводимые эксперименты получили одобрение комитета по биологической безопасности и биоэтике, и выполнялись с соблюдением положений Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU. Основные этапы экспериментальной работы представлены на рисунках 8-9.



Рисунок 8 – Блок-схема создания персонифицированных стентов

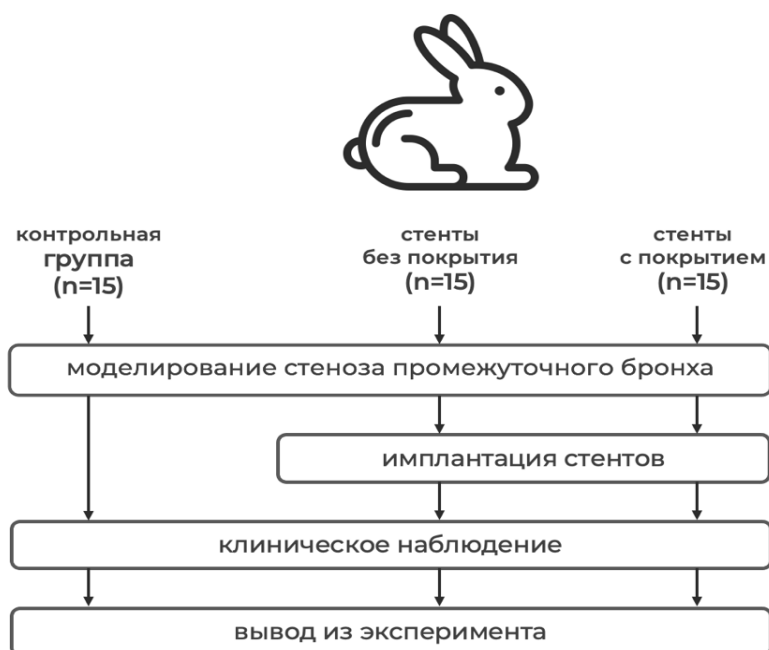


Рисунок 9 – Блок-схема экспериментальной работы на животных

В качестве экспериментальных животных использовались кролики породы серый великан массой 3900 - 4100 г. Условия содержания животных в различных экспериментальных группах не отличались от условий на дооперационном этапе и между собой. Лабораторные животные, приобретенные в питомнике, после доставки в лабораторию ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени В.И. Шумакова» Минздрава России, содержались две недели в карантине в условиях, предотвращающих влияние экзогенных факторов на чистоту эксперимента.

2.3.1 Создание персонифицированных стентов с лекарственным покрытием эверолимусом

С целью изготовления персонифицированных стентов, экспериментальным животным выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки. Во время процедуры производилась седация внутримышечными инъекциями препарата Золетил 100 0,5 мл.

Компьютерная томография выполнялась в лёгочном и средостенном режимах с толщиной срезов 1,25 мм. Полученные изображения в формате DICOM, обрабатывались с помощью программного обеспечения с открытым исходным кодом, специализирующегося на визуализации медицинских изображений и вычислениях – 3D Slicer (www.slicer.org), а также программного обеспечения для компьютерного проектирования – FreeCAD (www.freecad.org).

В качестве материала изготовления стентов использовался термопластический полиуретан (твёрдость по Шору – 70, плотность – 1,16 г/см³, прочность при растяжении поперек слоев – 90 кН/м, диаметр нити 1,75 мм, температура экструдера – 215-235 °С, температура стола – 30-60 °С).

Для создания стентов использовался 3D – принтер Bambu Lab P2S (компания: Bambu Lab, страна производства: Китай). Для печати использовалось

сопло диаметром 0,2 мм. Температура печатной головки равнялась 230 °С, температура стола – 55 °С.

Полученные стенты из термопластического полиуретана подвергались предстерилизационной обработке ультразвуком в 70% растворе этанола в течении 30 минут. Следующим этапом выполнялась газовая стерилизация оксидом этилена при температуре 37 °С.

Созданные эндопротезы покрывали эверолимусом с созданием промежуточного слоя из полидопамина с соблюдением стерильных условий [91]. С целью полимеризации допамина, заготовки помещались в буферный раствор Трис-НСl с рН 7,4. Также, в раствор добавлялся гидрохлорид допамина в соотношении 2 мг на 1 мл раствора буфера. В качестве катализатора реакции и оксиданта использовался персульфат аммония в соотношении 1:2 к гидрохлориду допамина. Реакция полимеризации проводилась при комнатной температуре и в тёмном помещении. Спустя 24 часа отмечалось изменение цвета раствора и заготовок на тёмно-коричневый (рисунок 10).

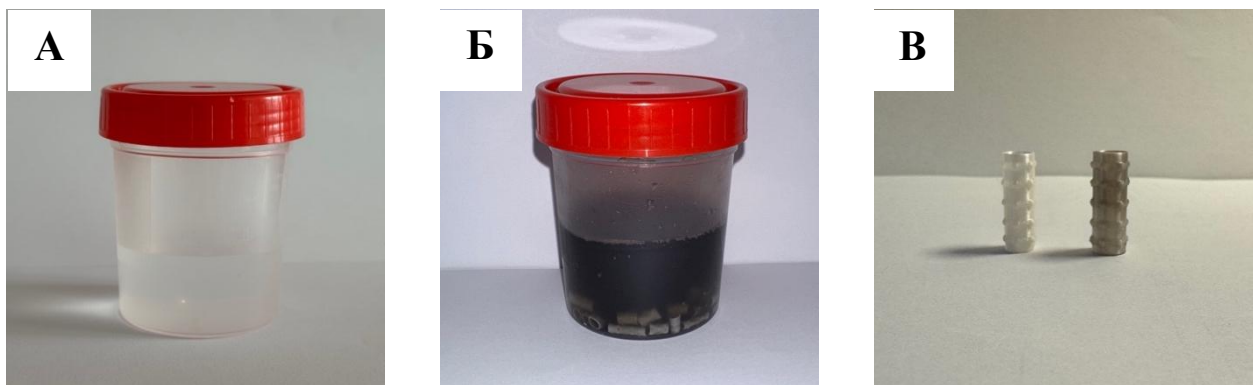


Рисунок 10 – Этап создания слоя из полидопамина: А – заготовки, помещённые в раствор Трис-НСl, гидрохлорида допамина и персульфата аммония; Б – изменение цвета раствора спустя 24 часа; В – изменение цвета заготовок с белого на тёмно-коричневый

Стенты промывались в дистиллированной воде и помещались в раствор эверолимуса на 24 часа. Спустя указанный период все стенты извлекались и повторно промывались в дистиллированной воде [91].

Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Съёмку изображений вели в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 кВ. Перед съёмкой образцы помещали на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, фиксировали при помощи проводящего углеродного скотча и напыляли на него проводящий слой углерода толщиной 20 нм [91].

2.3.2 Эксперимент на животных

За 6 часов до операции соблюдался голод. Для проведения предоперационной подготовки экспериментальному животному подкожно вводился Золетил 100 в дозировке 50 мг (0,5 мл). В краевую вену уха устанавливался внутривенный катетер Vasofix Certo 22G (BBraun, Германия). Внутривенно вводился Атропин 1мг/мл 0,1 мл. Животное располагалось на операционном столе лёжа на спине. После позиционирования внутривенно вводился Золетил 100 в дозировке 50 мг, Пропофол 20 мг. С целью обеспечения удовлетворительной оксигенации налаживалась подача увлажнённого кислорода.

По окончании оперативного вмешательства в операционной производилась активизация животных с последующей доставкой в виварий. Животных содержали в условиях, аналогичных дооперационному периоду.

С целью профилактики инфекционных осложнений использовали следующую схему антибактериальной терапии: интраоперационно – внутривенно Цефоперазон+Сульбактам 200 мг, затем 200 мг внутривенно 1 раз в сутки в течении 7 дней. При необходимости, производили коррекцию антибактериальной терапии согласно определению чувствительности микрофлоры.

Ежедневно производился мониторинг клинического состояния животных с фиксацией информации в протокол наблюдения (рисунок 11).

№ эксперимента

Дата операции:		Дата вывода из эксперимента:	Причины вывода:		1 - окончание периода наблюдения 2 - смерть животного			
Сутки		1						
оценка параметров жизнедеятельности				оценка функции дыхания			состояние послеоперационной раны	
активность	аппетит	физиологические отправления	частота дыхания	глубина дыхания	аускультативная картина	чихание/ринорея		
1 - активно перемещается, реагирует на осмотр 2 - пассивное поведение, реагирует на осмотр 3 - животное не передвигается/ не реагирует на осмотр	1 - сохранён 2 - снижен 3 - отказ от еды/питья	1 - в норме 2а - отсутствие мочи 2б - отсутствие стула 3 - отсутствие мочи и стула	1 - 30-70 в минуту 2 - менее 30 в минуту 3 - более 70 в минуту	1 - поверхностное 2 - глубокое	1 - хрипов нет 2 - влажные хрипы 3 - сухие свистящие хрипы 4 - дыхание не проводится 5 - стридор	1 - отсутствуют 2 - чихание 3 - ринорея	1 - рана без признаков воспаления 2 - рана с признаками воспаления 3 - нагноение раны	

Рисунок 11 – Протокол наблюдения за экспериментальным животным

При имплантации стентов с лекарственным покрытием ежедневно проводился мониторинг концентрации эверолимуса в венозной крови.

На 7, 14, 30 и 60 сутки, а также при наличии признаков дыхательной недостаточности (одышка в покое, наличие хрипов при аускультации) выполнялась санационная бронхоскопия. С целью обеспечения анестезиологического пособия во время проведения процедуры выполнялись внутримышечные инъекции препарата Золетил 100 0,5 мл.

Сроки наблюдения животных составляли 60 суток. Животных выводили из эксперимента путём медикаментозной эвтаназии: инъекция Золетил 100 1 мл, 50 мг Пропофола и 10 мл 4% калия хлорида болюсно.

При возникновении тяжёлой формы дыхательной недостаточности животных также выводили из эксперимента путём медицинской эвтаназии.

Производилась аутопсия с фотофиксацией, а также гистологическое исследование препаратов. Извлечённые стенты подвергались микробиологическому исследованию.

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Office Excel (разработчик – Microsoft, США) и StatTech v. 4.8.1 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии распределения нормальному, значения описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ОПЫТА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ БРОНХИАЛЬНЫХ СТЕНОЗОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЁГКИХ

Данный раздел работы посвящён анализу исходов трансплантации лёгких у пациентов с бронхиальными стенозами. Проведена оценка эффективности и безопасности методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов.

3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Среди 145 случаев трансплантации лёгких, выполненных в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» за период с сентября 2014 года по май 2025 года, бронхиальные стенозы возникли у 35 пациентов.

Среди пациентов с бронхиальными стенозами было 17 женщин (48,6%) и 18 мужчин (51,4%). Средний возраст реципиентов составил $35,11 \pm 12,64$ лет.

Трансплантация лёгких пациентам в группе исследования была выполнена по поводу следующих нозологических форм: муковисцидоз, ХОБЛ, первичная лёгочная гипертензия, идиопатический лёгочный фиброз, экзогенный аллергический альвеолит с исходом в фиброз лёгких, лимфангиолейомиоматоз, лангергансоклочный гистиоцитоз, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз лёгких, эмфизема лёгких на фоне недостаточности α -1 – антитрипсина. Основное заболевание, приведшее к трансплантации лёгких, не оказывало влияния на развитие стенозов в послеоперационном периоде ($p = 0,32$).

В 32 случаях у пациентов с бронхиальными стенозами была выполнена двусторонняя последовательная трансплантация лёгких (91,3%). В остальных случаях были выполнены односторонние трансплантации, а также билобарная трансплантация лёгких. При сравнительном анализе не было установлено зависимости возникновения бронхиальных стенозов от вида оперативного вмешательства ($p = 0,62$).

Трансплантация лёгких выполнялась по классической методике. При несоответствии размеров бронхов донора и реципиента с целью профилактики

несостоятельности выполнялся телескопический анастомоз. При удовлетворительном соотношении размеров бронхиальный анастомоз выполнялся по типу «конец-в-конец». Методика формирования бронхиального анастомоза оказывала влияние на развитие стенозов (рисунок 12).

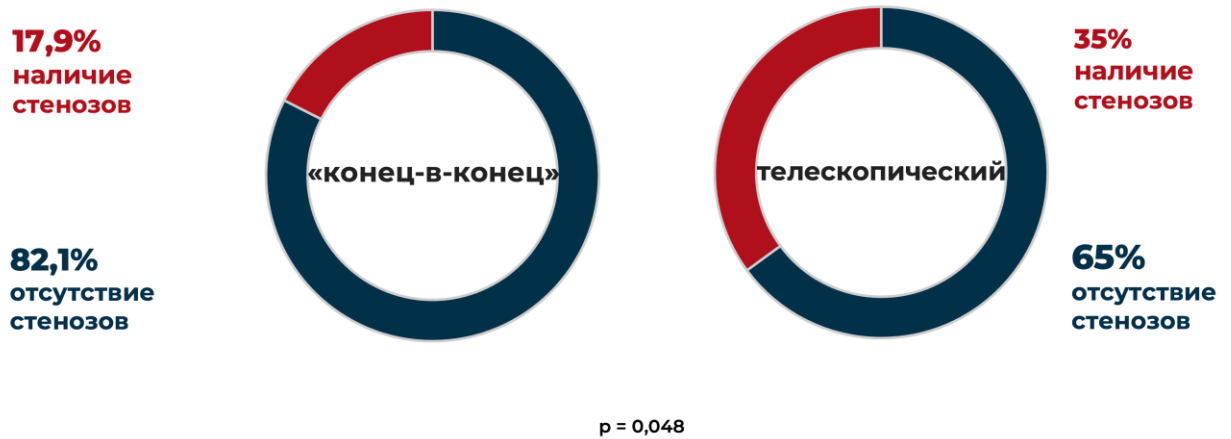


Рисунок 12 – Анализ вариантов бронхиального анастомоза в зависимости от наличия бронхиальных стенозов

Бронхиальные стенозы встречались чаще в группе пациентов, которым выполнялся телескопический анастомоз ($p = 0,048$).

Реципиенты лёгких с наличием возбудителей инфекций, выявленных по результатам микробиологического исследования бронхиальных смывов и бронхоальвеолярного лаважа, чаще сталкивались с развитием бронхиальных стенозов (рисунок 13).

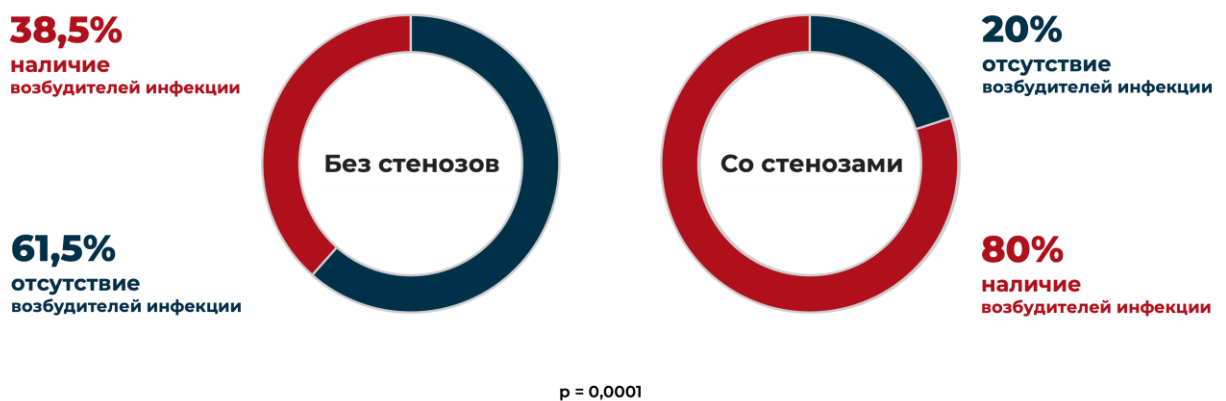


Рисунок 13 – Возникновение бронхиальных стенозов в зависимости от наличия возбудителей инфекций

Шансы возникновения бронхиальных стенозов у реципиентов с наличием возбудителей инфекций были в 6,4 раза выше, по сравнению с группой пациентов с отрицательным ростом микрофлоры, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,357 – 17,380).

Среди микроорганизмов, обнаруженных по результатам микробиологического анализа БАЛ, были выявлены *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumani*, *Aspergillus spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Candida auris*, *Streptococcus*.

3.2 Клиническая характеристика бронхиальных стенозов в послеоперационном периоде

У 35 пациентов было выявлено 77 случаев бронхиальных стенозов.

Медиана сроков манифестации в исследовании составила 139 суток с межквартильным размахом, равным 107,5 – 237 суток. Наиболее ранним сроком возникновения бронхиальных стенозов было 45 суток, максимальным – 640.

В 17 клинических наблюдениях (48,57%) отмечался стеноз одного бронха, в то время как в 18 наблюдениях были мультифокальные стенозы (51,43%). Медиана количества бронхов с признаками сужения у одного реципиента равнялась 2 (межквартильный размах: 1 – 3) с максимальным количеством, равным 6.

Распределение бронхиальных стенозов по локализации представлено на рисунках 14-15.

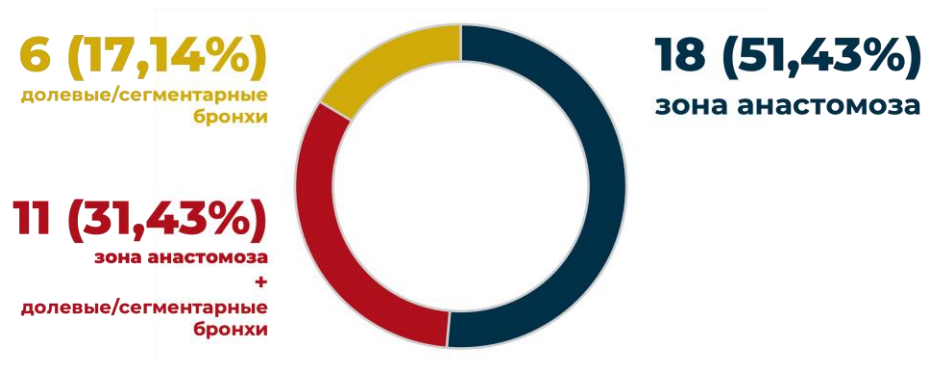


Рисунок 14 – Локализация бронхиальных стенозов согласно классификации ISHLT

Более чем в половине случаев бронхиальные стенозы локализовались в зоне анастомоза (центральные стенозы), что зачастую сопровождалось развитием жалоб пациентов на снижение толерантности к физической нагрузке, затруднение дыхания.

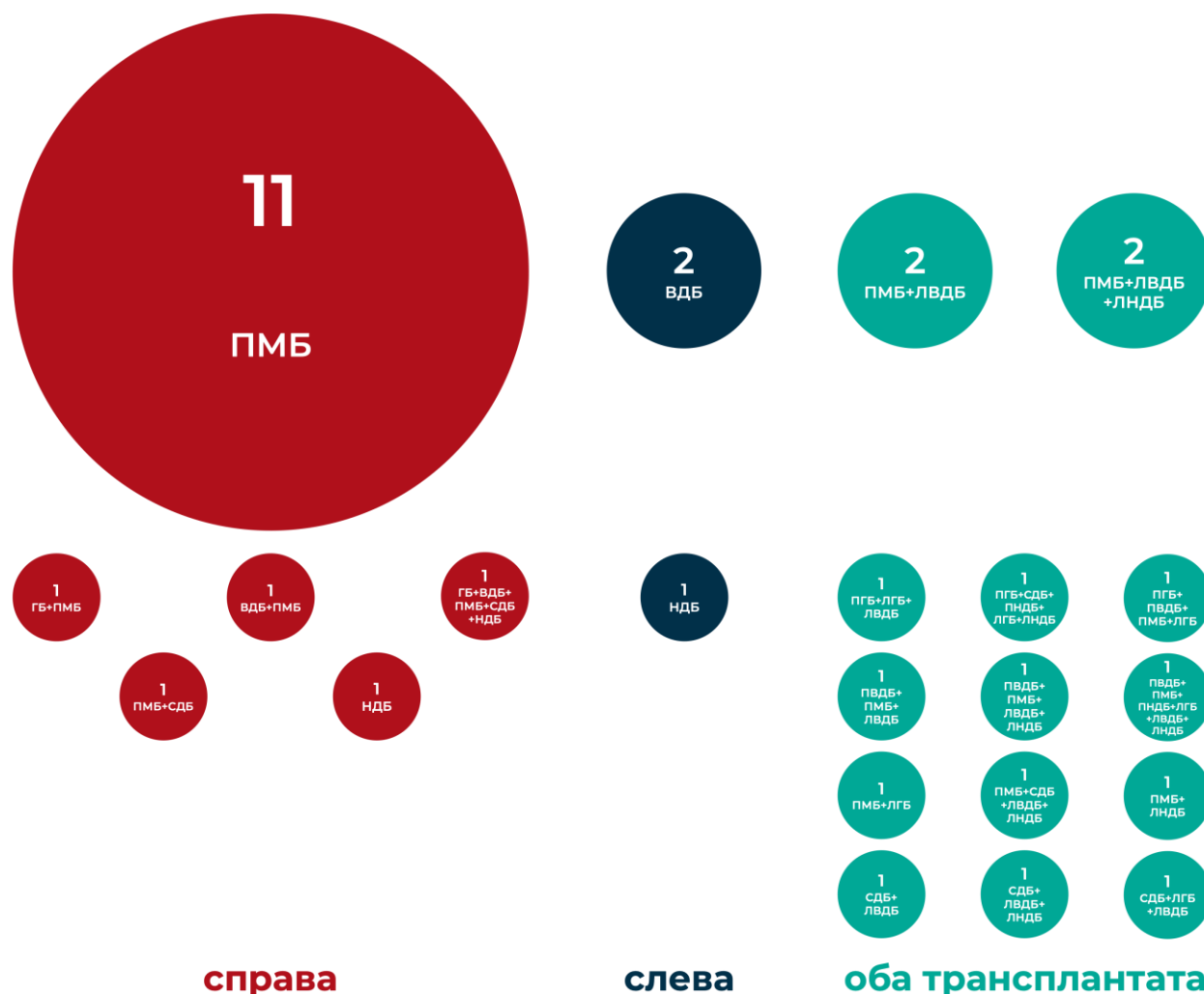


Рисунок 15 – Количество случаев бронхиальных стенозов в зависимости от локализации (ПГБ – правый главный бронх; ПВДБ – правый верхнедолевой бронх; ПМБ – промежуточный бронх; СДБ – среднедолевой бронх; ПНДБ – правый нижнедолевой бронх; ЛГБ – левый главный бронх; ЛВДБ – левый верхнедолевой бронх; ЛНДБ – левый нижнедолевой бронх)

Изолированные бронхиальные стенозы правого трансплантата наблюдались в 15 случаях при выполнении двусторонней ортотопической трансплантации (42,86%), а также в 1 случае при выполнении однолёгочной трансплантации (2,86%). Изолированные стенозы левого трансплантата наблюдались в 3 случаях

при выполнении двусторонней трансплантации лёгких (8,57%). В остальных клинических наблюдениях (16 случаев, 45,71%) встречались сочетанные бронхиальные стенозы правого и левого трансплантатов (в том числе 1 случай при выполнении двусторонней билобарной трансплантации).

На рисунке 16 представлена эндоскопическая картина бронхиальных стенозов различной локализации.

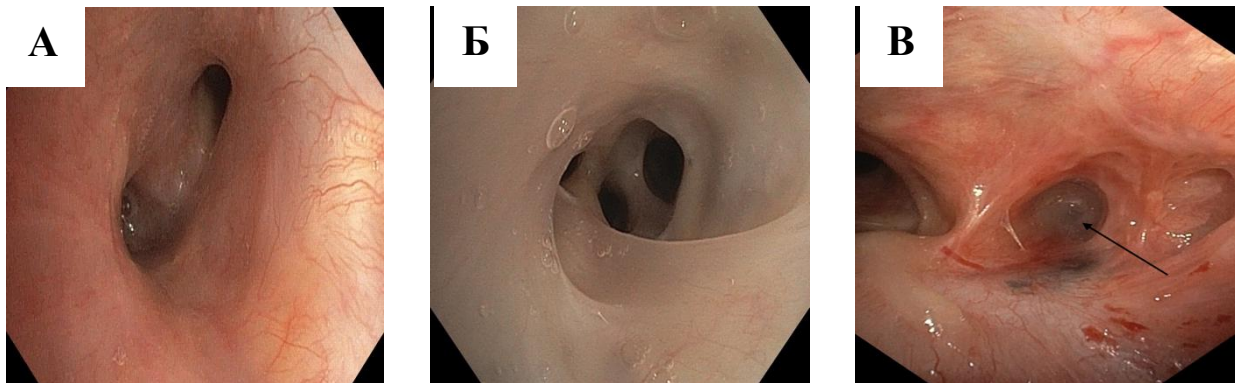


Рисунок 16 – Эндоскопическая картина бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких: А - центральный стеноз, локализирующийся в области левого бронхиального анастомоза; Б - дистальный стеноз сегментарных бронхов нижней доли левого лёгкого; В – стеноз промежуточного бронха (стрелкой указан просвет, заканчивающийся слепо)

В большинстве случаев сужение просвета бронха было вызвано ростом рубцовой или грануляционной ткани (рисунок 17).

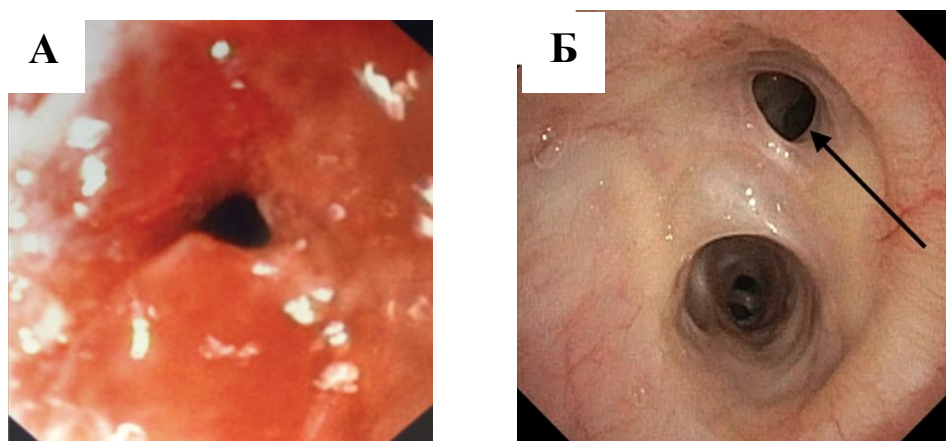


Рисунок 17 – Бронхиальные стенозы после трансплантации лёгких: А – стеноз промежуточного бронха, вызванный ростом грануляционных тканей; Б – рубцовый стеноз левого верхнедолевого бронха (указан стрелкой)

У 7 пациентов сужение просвета бронхов было вызвано образованием грануляционной ткани (20%), у 19 пациентов – рубцовой ткани (54,29%), у 5 пациентов наблюдалось сужение просвета за счёт образования рубцовой и грануляционной тканей на различных сроках (14,29%).

В 2 клинических наблюдениях возникновение бронхиальных стенозов было обусловлено образованием грибковых колоний рода *Aspergillus*, обтурирующих просвет (5,71%), в том числе в 1 наблюдении грибковая колонизация возникла у пациента с наличием бронхиального стеноза в анамнезе (рисунок 18).

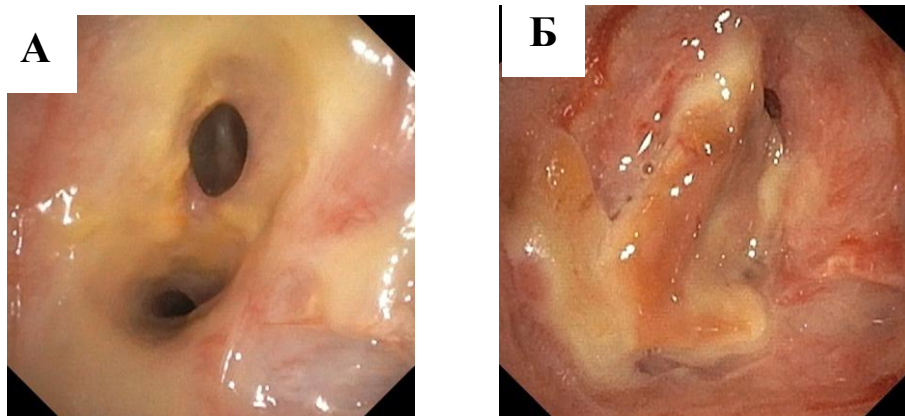


Рисунок 18 – Колонизация грибами рода *Aspergillus* с развитием бронхиального стеноза (А), с последующей обтурацией просвета правого главного бронха (Б)

В 2 клинических наблюдениях отмечалось сужение просвета бронхов за счёт экзофитного образования (5,71%) (рисунок 19).

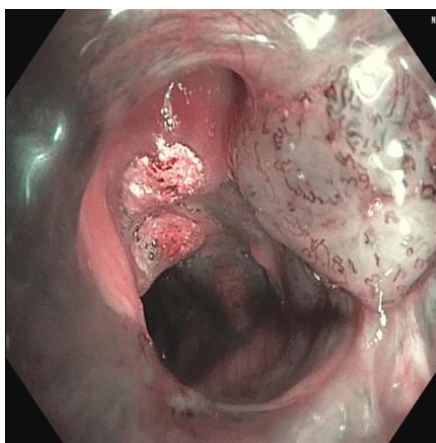


Рисунок 19 – Экзофитное эпителиальное образование, суживающее просвет промежуточного и среднедолевого бронхов (режим узкоспектральной визуализации)

Распределение бронхиальных стенозов в исследуемой группе по степени сужения просвета представлено на рисунке 20.



Рисунок 20 – Распределение бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких по степени сужения просвета согласно классификации ISHLT

В 71 случае (92,21%) выраженность бронхиальных стенозов соответствовала сужению просвета более чем на половину от изначального диаметра бронха.

3.3 Влияние бронхиальных стенозов на исход трансплантации лёгких

При анализе опыта выполнения трансплантаций лёгких частота возникновения бронхиальных стенозов составила 24,14%.

При отсутствии стойкого результата эндоскопического лечения, а также в связи с наличием хронического очага инфекции на фоне рецидивирующих бронхиальных стенозов 2 пациентам была выполнена лобэктомия, 1 пациенту – билобэктомия. В 5 случаях (7,5%) у реципиентов лёгких наступление летального исхода было связано с наличием септического очага в трансплантате на фоне бронхиального стеноза.

Был проведен анализ общей выживаемости у реципиентов в зависимости от наличия бронхиальных стенозов (рисунок 21).

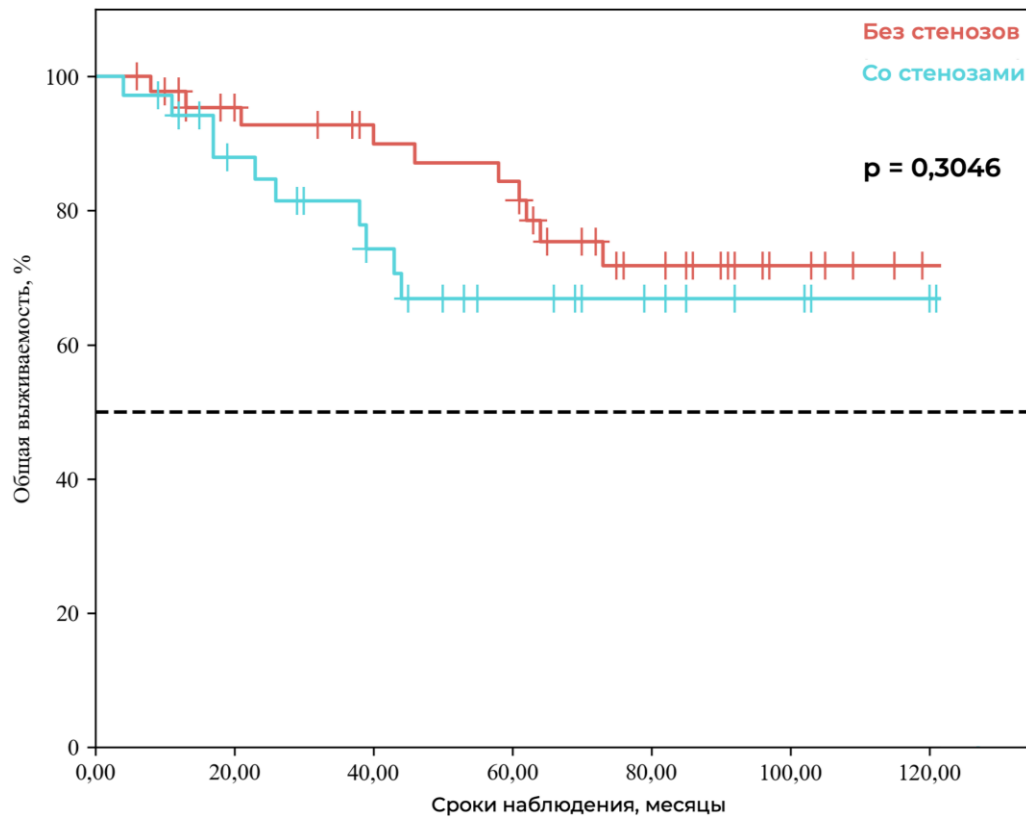


Рисунок 21 – Кривая общей выживаемости в зависимости от наличия бронхиальных стенозов

Общая выживаемость пациентов с бронхиальными стенозами не отличалась от выживаемости реципиентов без данного осложнения ($p = 0,3$).

Был выполнен анализ количества дней стационарного лечения в зависимости от наличия бронхиальных стенозов (рисунок 22).



Рисунок 22 – Количество дней госпитализации в зависимости от наличия бронхиальных стенозов

Сроки стационарного лечения у реципиентов лёгких с бронхиальными стенозами были дольше на первом, втором и третьем году после трансплантации ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0243$ соответственно). На четвёртом, пятом и шестом году количество дней стационарного лечения в двух группах не отличалось ($p = 0,71$, $p = 0,82$, $p = 0,63$ соответственно).

3.4 Результаты эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких

У 34 пациентов (97,14%) на различных сроках после трансплантации были выполнены эндоскопические вмешательства по поводу бронхиальных стенозов. В 1 клиническом наблюдении (2,86%) сужение просвета левого нижнедолевого бронха было менее 25%, в связи с чем попыток эндоскопической коррекции не предпринималось.

В исследуемой группе суммарно было выполнено 222 эндоскопических вмешательства по поводу бронхиальных стенозов. В 31 случае (13,96%) восстановление просвета бронхов было выполнено под местной анестезией. В остальных ситуациях вмешательство выполнялось под общим наркозом (191 оперативных вмешательств, 86,04%).

У 8 реципиентов лёгких с бронхиальными стенозами, подвергшихся эндоскопической коррекции данного осложнения, стойкая ремиссия наблюдалась после одного вмешательства (23,52%). В остальных случаях потребовалось большее количество операций.

У 20 пациентов с бронхиальными стенозами в результате эндоскопического лечения удалось достичь стойкой ремиссии на протяжении более 6 месяцев (58,82%). У 5 реципиентов с мультифокальными стенозами отмечалась стойкая ремиссия в одной локализации, при рецидивирующем течении в другой (14,7%).

Медиана количества оперативных вмешательств у одного пациента, направленных на коррекцию бронхиальных стенозов, равнялась 3

(межквартильный размах: 1 – 9,5). Максимальное количество эндоскопических коррекций стенозов, выполненных у одного пациента, равнялось 41.

В результате эндоскопической коррекции отмечались статистически значимые различия в степени выраженности бронхиальных стенозов (согласно классификации ISHLT) до и после лечения ($p < 0,001$).

Баллонная дилатация

В исследовании было выполнено 285 баллонных дилатаций, в том числе 24 раза под местной анестезией в условиях эндоскопического кабинета (8,42%).

В качестве самостоятельного метода восстановления проходимости дыхательных путей баллонная дилатация выполнялась 112 раз (39,3%), тогда как в остальных 173 случаях, выполнялась в комбинации с другими методиками (60,7%).

При применении баллонной дилатации просвета бронхов в качестве самостоятельной методики в 33 из 112 случаев удалось добиться стойкой ремиссии на протяжении срока более 6 месяцев (29,46%). У данных пациентов среднее количество баллонных дилатаций до достижения ремиссии составило 1,4 вмешательства. Медиана безрецидивного срока составила 33,5 месяцев (межквартильный размах: 19 – 77,5).

При рецидивирующем течении бронхиальных стенозов медиана сроков возникновения составила 18 суток (межквартильный размах: 9 – 48).

Частота возникновения осложнений, связанных с баллонной дилатацией, составила 0,7% (2 наблюдения). В данных случаях отмечалось кровотечение, требующее дополнительного эндоскопического гемостаза (правый и левый нижнедолевой бронхи). С целью достижения гемостаза выполнялась тампонада зоны воздействия марлевым бронхоблокатором. Блокатор извлекался на 1-2 сутки после эпизода кровотечения. При отсутствии продолжающегося кровотечения производилась криоэкстракция сгустков, а также санация трахеобронхиального дерева (рисунок 23).

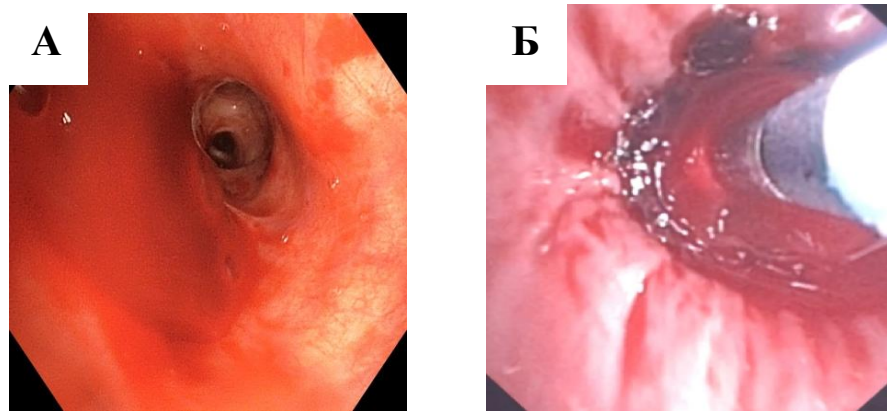


Рисунок 23 – Эндоскопический гемостаз при лёгочном кровотечении: А – свежая кровь в просвете бронха; Б – экстракция сформированного сгустка с помощью кризонда

При сравнении степени выраженности бронхиальных стенозов по классификации ISHLT у реципиентов до применения баллонной дилатации и после удалось выявить статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Бужирование тубусом ригидного бронхоскопа

В исследуемой группе бужирование бронхиальных стенозов ригидным бронхоскопом выполнялось 11 раз. С помощью данной методики производилось восстановление просвета промежуточного бронха (6 случаев, 54,54%), правого верхнедолевого бронха (2 случая, 18,18%), левого верхнедолевого бронха (3 случая, 27,28%).

При применении бужирования просвета бронхов тубусом ригидного бронхоскопа в 3 из 11 случаев удалось добиться стойкой ремиссии на протяжении срока более 6 месяцев (27,27%). Медиана безрецидивного срока составила 36 месяцев (межквартильный размах: 25,5-56,5 месяцев).

При использовании бужирования тубусом ригидного бронхоскопа у реципиентов с бронхиальными стенозами 3 степени (по классификации ISHLT) в 4 случаях возникал глубокий разрыв слизистой (более 2 мм) без признаков полного разрыва стенки бронха (36,36%). На контрольной рентгенограмме данных за наличие пневмоторакса не было.

При рецидивирующем течении бронхиальных стенозов медиана сроков возникновения рецидива составила 19 суток (межквартильный размах: 13 – 49).

При сравнении степени выраженности бронхиальных стенозов по классификации ISHLT у реципиентов до применения бужирования и после не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,084$).

Использование аргонплазменной коагуляции

В исследовании аргонплазменная коагуляция применялась 52 раза, в том числе 4 раза в качестве самостоятельного метода эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов (7,69%). В остальных 48 случаях АПК использовалась совместно с другими методиками (92,31%).

При использовании аргонплазменной коагуляции в качестве самостоятельной методики во всех случаях наблюдалось рецидивирующее течение бронхиальных стенозов.

У 2 пациентов с полной обструкцией просвета бронхов при использовании аргонплазменной коагуляции отмечалось формирование свищевого хода без признаков пневмоторакса (3,8%).

При сравнении степени выраженности бронхиальных стенозов по классификации ISHLT у реципиентов до применения АПК и после не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,15$). Медиана сроков возникновения рецидива стенозов составила 7,5 суток (межквартильный размах: 5,75 – 9,25).

Использование тулиевого лазера

В исследовании, с целью эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов, тулиевый лазер применялся 59 раз, в том числе 2 раза в качестве самостоятельного метода (3,4%) и 57 раз в комбинации с другими методиками (96,6%).

При использовании тулиевого лазера в качестве самостоятельной методики во всех случаях наблюдалось рецидивирующее течение бронхиальных стенозов.

В 1 клиническом случае у пациента с протяжённой полной обструкцией промежуточного бронха после воздействия тулиевого лазера был сформирован свищ с развитием рецидивирующего пневмоторакса. С целью разобщения плевральной полости и трахеобронхиального дерева, а также восстановления проходимости промежуточного бронха, была выполнена заднебоковая торакотомия, рассечение паренхимы лёгкого по междолевой борозде (между средней и нижней долей), рассечение сегментарного бронха B10 до 5 мм, последующим ретроградным бужированием стеноза промежуточного бронха, его протезированием покрытым нитиновым стентом, и ушиванием дефектов бронха (рисунок 24).

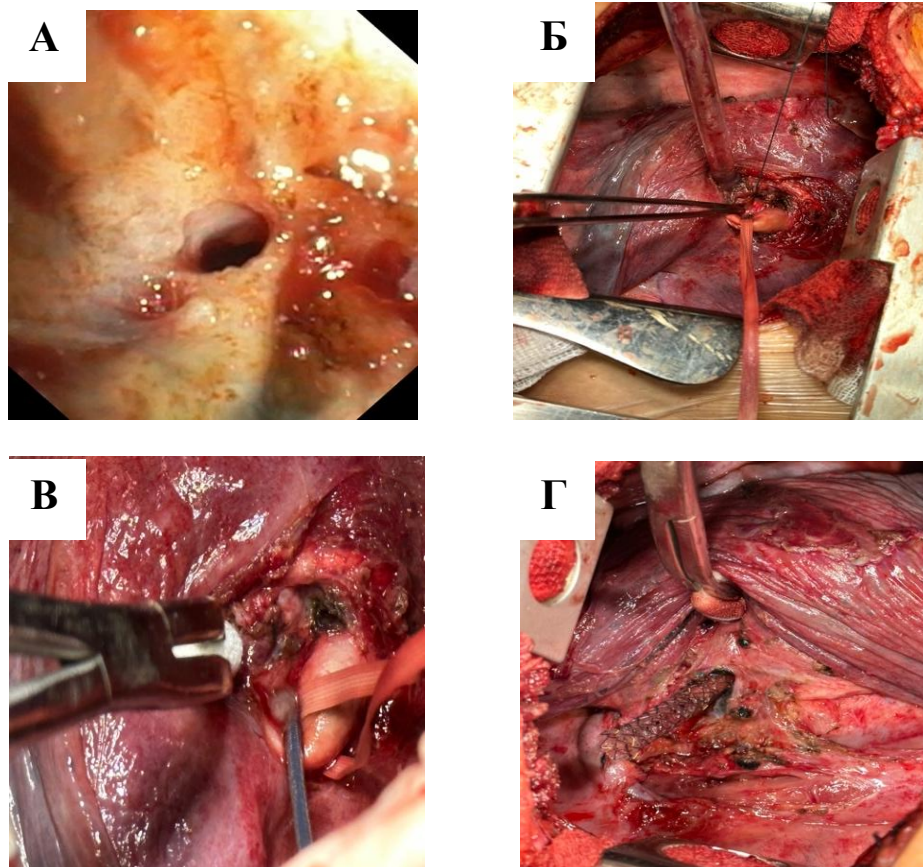


Рисунок 24 – Хирургическое восстановление просвета промежуточного бронха: А – эндоскопическая картина сформированного свища; Б – бронхотомия в проекции B10; В – ретроградное бужирование стеноза промежуточного бронха; Г – имплантация нитинового стента

Использование криоабляции

Криотерапия грануляционных стенозов бронхов выполнялась 73 раза, в том числе 13 раз в качестве самостоятельного метода восстановления проходимости дыхательных путей (17,81%). В 8 случаях криоабляция выполнялась в условиях эндоскопического отделения под местной анестезией.

При использовании криоабляции в качестве самостоятельной методики эндоскопического лечения пациентов с бронхиальными стенозами, вызванными ростом грануляционной ткани, в 2 случаях из 13 удалось добиться стойкой ремиссии на протяжении срока более 6 месяцев (15,4%). Медиана безрецидивного срока составила 47 месяцев. Среднее количество выполненных сеансов криотерапии до достижения ремиссии равнялось 2,5.

Осложнений, связанных с выполнением криотерапии, в исследуемой группе не отмечалось.

При сравнении степени выраженности бронхиальных стенозов по классификации ISHLT у реципиентов до применения криоабляции и после не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,76$). Медиана сроков возникновения рецидива стенозов составила 20 суток (межквартильный размах: 11 – 25).

Комбинированная эндоскопическая коррекция бронхиальных стенозов

Из 222 эндоскопических оперативных вмешательств по поводу бронхиальных стенозов, включенных в исследование, в 87 операциях использовался лишь один из вышеперечисленных способов восстановления проходимости дыхательных путей (39,19%). В остальных 135 случаях использовалась комбинация методик (60,81%). Все вмешательства, выполненные в условиях эндоскопического отделения под местной анестезией, включали применение одного способа восстановления проходимости дыхательных путей.

В 34 случаях при использовании комбинированной методики коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких удалось добиться безрецидивного срока на протяжении более 6 месяцев (25,19%). Медиана безрецидивного срока составила 38 месяцев (межквартильный размах: 11 – 91).

При рецидивирующем течении стенозов медиана сроков возникновения рецидива составила 54 дня (межквартильный размах: 28,5 – 105)

При сравнении степени выраженности бронхиальных стенозов по классификации ISHLT у реципиентов до применения комбинированной методики и после были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Осложнения, возникшие при использовании комбинированной методики, были связаны со стентированием.

При применении стентирования в 19 случаях удалось добиться стойкой ремиссии на протяжении срока более 6 месяцев. Рецидивирующий характер течения стенозов был обусловлен образованием грануляционных тканей по проксимальному или дистальному краям стента.

Распределение стентов по частоте использования представлено на рисунке 25.

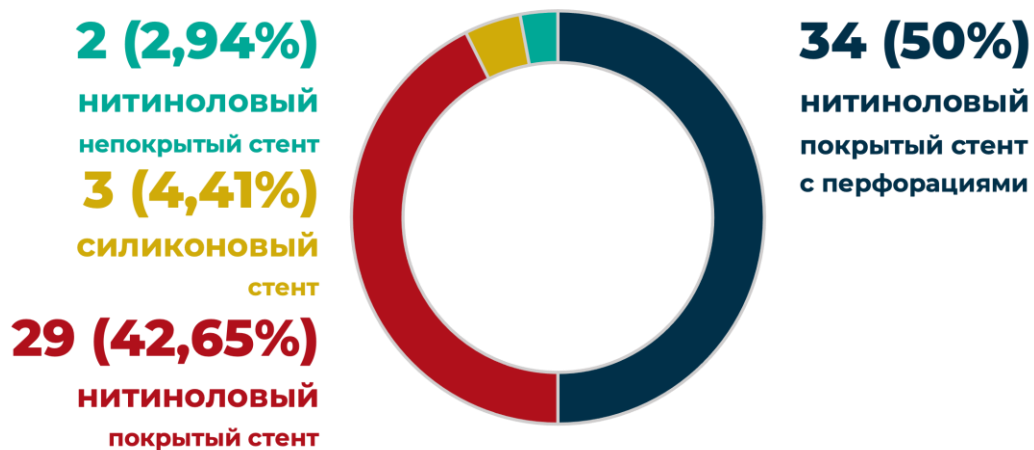


Рисунок 25 – Виды используемых стентов

Основным видом эндопротезов в исследовании являлся нитиновый саморасширяющийся покрываемый стент.

При несоответствии длины бронха и эндопротеза производилось укорачивание стента в стерильных условиях с помощью ножниц.

В 17 из 68 случаев при использовании стентов в связи отсутствием каркасной функции бронхов не выполнялось их удаление (25%). Сроки нахождения стентов в просвете трахеобронхиального дерева представлены на рисунке 26.

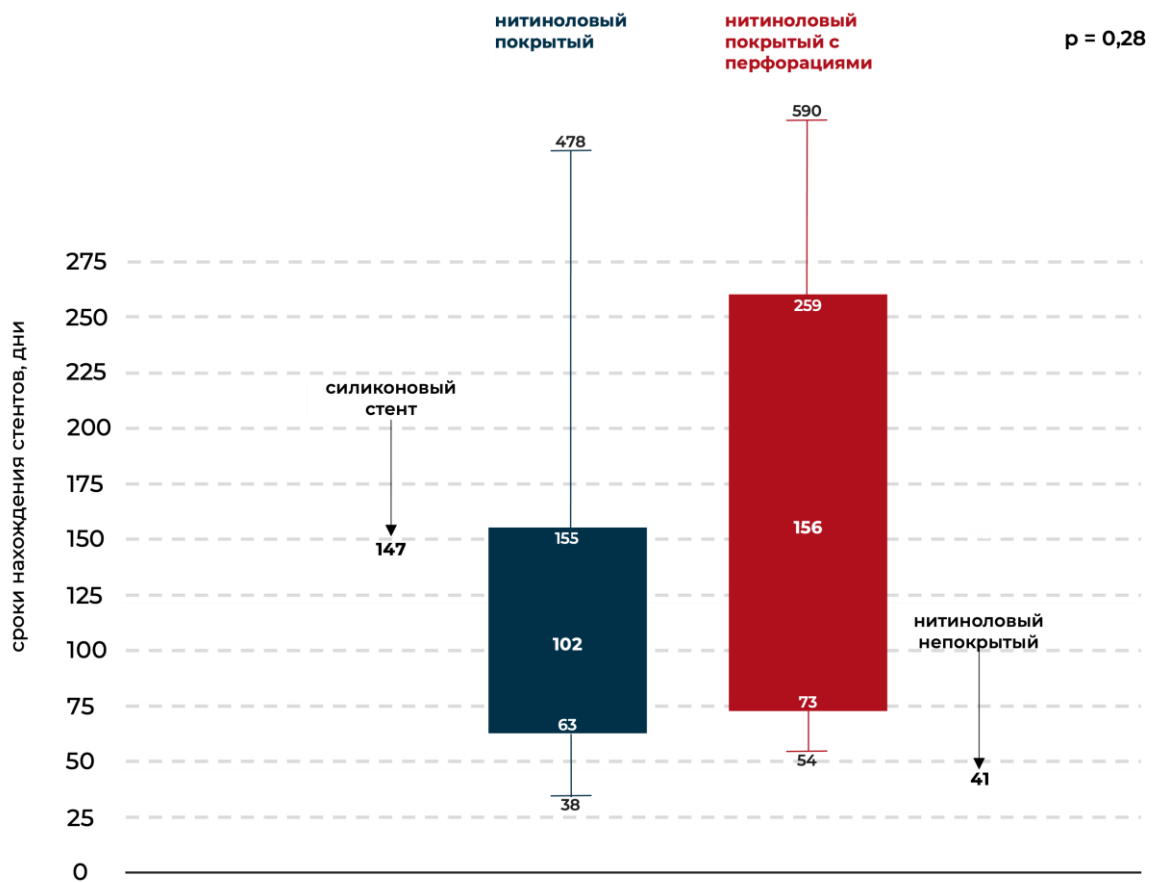


Рисунок 26 – Сроки нахождения стентов в просвете бронхиального дерева

Медиана сроков нахождения стентов в просвете бронхиального дерева составила 117 дней (межквартильный размах: 68,5 – 221,5). При этом, не было выявлено статистически значимых различий в сроках удаления эндопротеза в зависимости от его вида ($p = 0,28$).

В 23 случаях при использовании стентов возникали различные осложнения (33,82%). Основные виды осложнений представлены на рисунке 27.



Рисунок 27 – Виды осложнений, связанные со стентированием бронхов

Основным осложнением, связанным с нахождением эндопротеза в просвете бронхиального дерева, являлся рост грануляционных тканей по дистальному или проксимальному краю стента.

Частота развития осложнений зависела от вида используемого эндопротеза (рисунок 28).



Рисунок 28 – Частота возникновения осложнений в зависимости от вида стента

Наименее часто осложнения возникали при использовании саморасширяющихся нитиноловых покрытых стентов с перфорациями ($p = 0,042$).

Виды осложнений в зависимости от типа используемого эндопротеза представлены на рисунке 29.

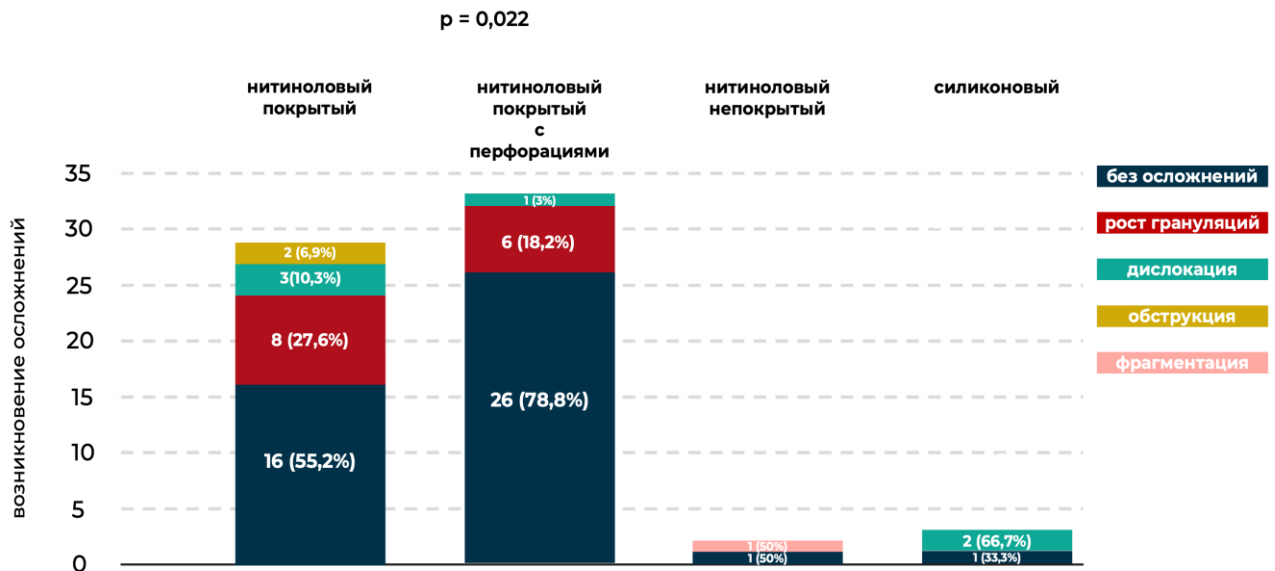


Рисунок 29 – Виды осложнений в зависимости от типа стента

При использовании нитиноловых стентов чаще возникал рост грануляционных тканей, в отличие от силиконовых эндопротезов. В свою очередь, при имплантации силиконовых стентов в 2 наблюдениях возникало смещение эндопротезов. Эндоскопическая картина осложнений представлена на рисунках 30-31.

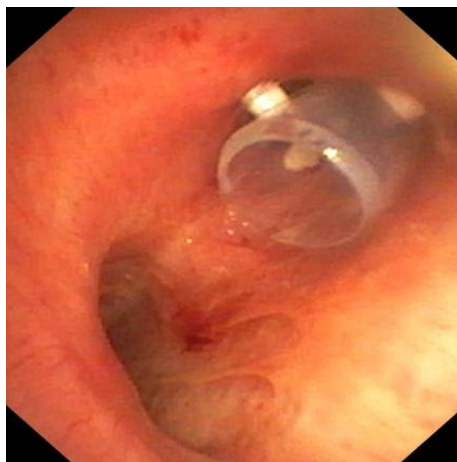


Рисунок 30 – Проксимальная дислокация силиконового стента

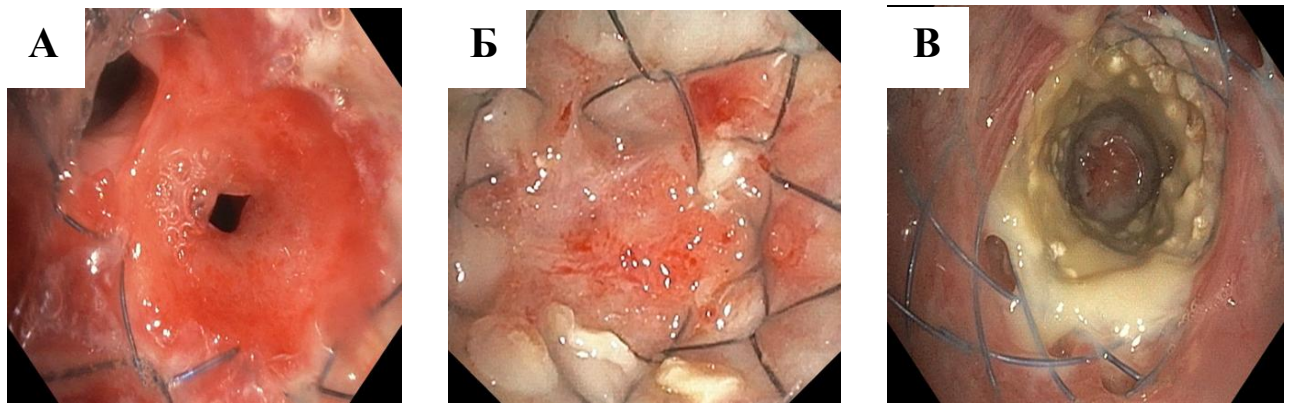


Рисунок 31 – Рост грануляционных тканей по дистальному краю нитинолового покрытого стента с формированием стеноза: А – частичное сохранение просвета нижнедолевого бронха; Б – полная атрезия; В – образование колоний микроорганизмов в просвете стента промежуточного бронха (дистальнее отмечается зона стеноза)

Частота возникновения рецидивов БС при стентировании представлена на рисунке 32.



Рисунок 32 – Частота возникновения рецидивов в зависимости от типа стента

Вид используемого эндопротеза не оказывал влияния на частоту развития рецидивов бронхиальных стенозов ($p = 0,68$).

Сроки возникновения рецидивов БС при стентировании представлены на рисунке 33.

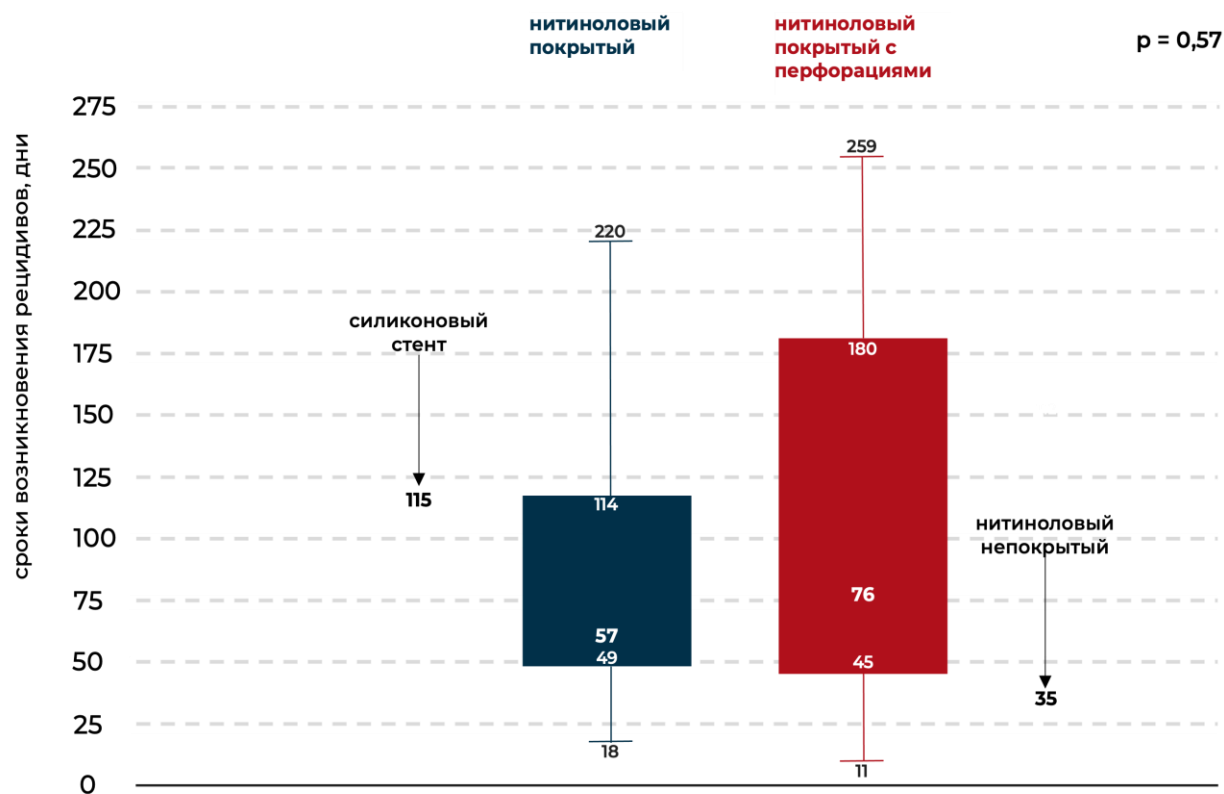


Рисунок 33 – Сроки возникновения рецидивов стенозов при использовании различных видов стентов

Вид используемого эндопротеза не оказывал влияния на сроки развития рецидивов бронхиальных стенозов ($p = 0,57$).

Сроки безрецидивного наблюдения при стентировании представлены на рисунке 34.

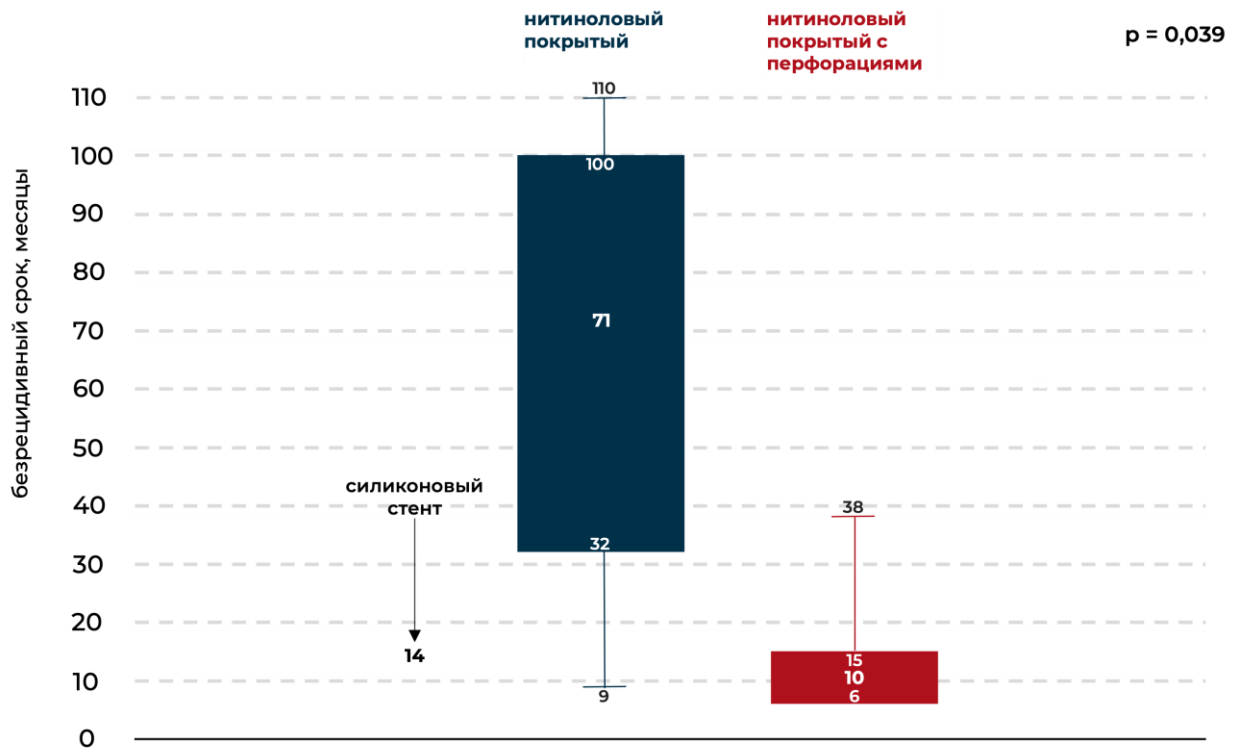


Рисунок 34 – Безрецидивный срок при использовании различных видов стентов

Сроки безрецидивного наблюдения различались в зависимости от вида используемого стента ($p = 0,039$). Наибольший безрецидивный срок наблюдался при использовании нитиновых покрытых стентов.

Эндоскопическая коррекция стенозов позволяет безопасно восстанавливать просвет бронхов с низкой частотой развития осложнений. Наиболее эффективной методикой является комбинированный способ, включающий баллонную дилатацию, использование с целью рассечения рубцовой ткани аргонплазменной коагуляции, тулиевого лазера, либо электрохирургического ножа, криоабляцию грануляционных тканей, а также имплантацию стентов. При этом, нахождение эндопротеза в просвете бронхов сопряжено с развитием рецидивов, вызванных ростом грануляционной ткани. Поиску способов, позволяющих предотвратить развитие данного осложнения, посвящена экспериментальная часть исследования.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ

В данной главе описан технологический процесс изготовления персонифицированных стентов дыхательных путей из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом. Также, приведены результаты моделирования стенозов промежуточного бронха с помощью тулиевого лазера и использования разработанных эндопротезов в эксперименте на животной модели.

4.1 Изготовление персонифицированных стентов дыхательных путей из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом

Изображения, полученные при выполнении компьютерной томографии, обрабатывались с помощью программного обеспечения 3D Slicer. С использованием раздела «Segmentation» и инструмента «Threshold» создавалась трёхмерная компьютерная модель трахеобронхиального дерева экспериментальных животных. Следующим этапом был выделен участок промежуточного бронха, в который планировалось выполнить имплантацию стента. Полученная модель выгружалась в формате «.stl» для дальнейшей обработки (рисунки 35-36).

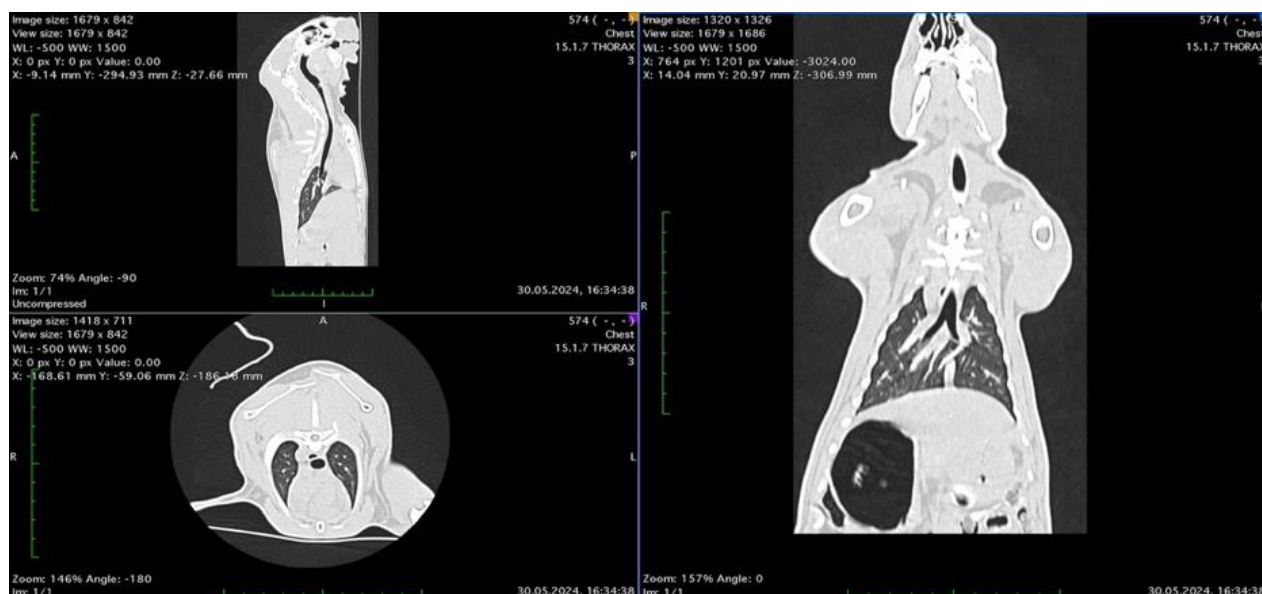


Рисунок 35 – Компьютерная томография органов грудной клетки кролика в лёгочном режиме в трёх проекциях

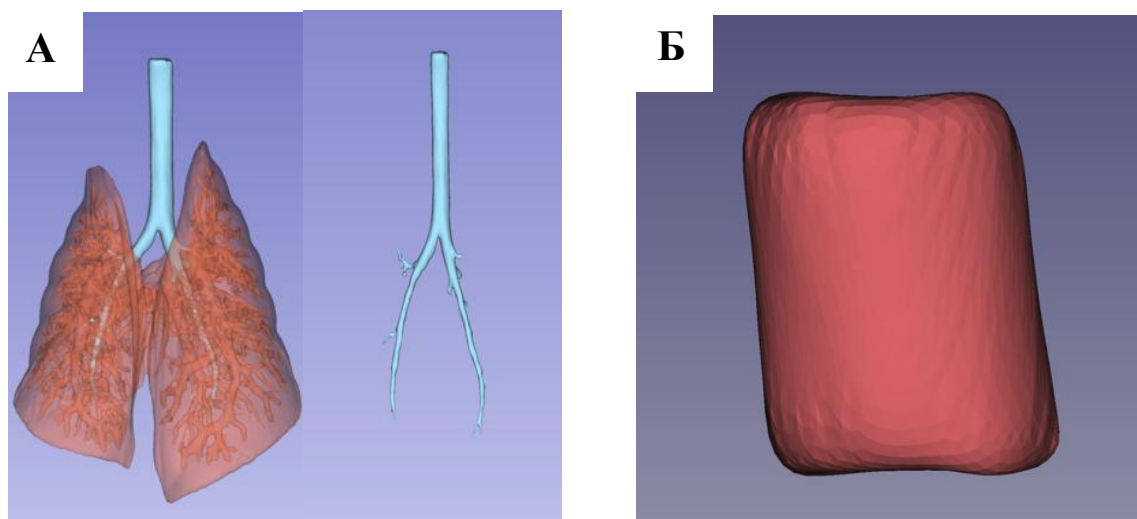


Рисунок 36 – Создание 3D – модели промежуточного бронха кролика с использованием программы «3D Slicer»: А – модель трахеобронхиального дерева кролика; Б – модель промежуточного бронха, на основе которой выполнялось производство стентов

Затем, полученные модели обрабатывались с использованием программного обеспечения FreeCAD. С помощью инструмента «Mesh CrossSections» создавались поперечные сечения модели в проекции плоскости XY на расстоянии 1 мм. На основании полученных срезов, с использованием инструмента «Sketcher» создавались послойные эскизы наружной поверхности модели стента. Внутренняя поверхность моделировалась в соответствии с формой наружной.

С целью обеспечения наибольшего размера поперечного сечения эндопротеза, при проектировании руководствовались созданием минимальной толщины при сохранении качества печати и достаточной прочности стента. Опытным путём удалось определить толщину стенки, равной 0,4 мм, что соответствовало двум диаметрам сопла 3D – принтера. Следующим этапом, с применением инструмента «AdditiveLoft» создавалась полноценная модель стента. На всём протяжении стента по наружной поверхности создавались полусферические выступы, обеспечивающие фиксацию. Полученные модели сохранялись в формате «.stl» для дальнейшей 3D – печати (рисунок 37).

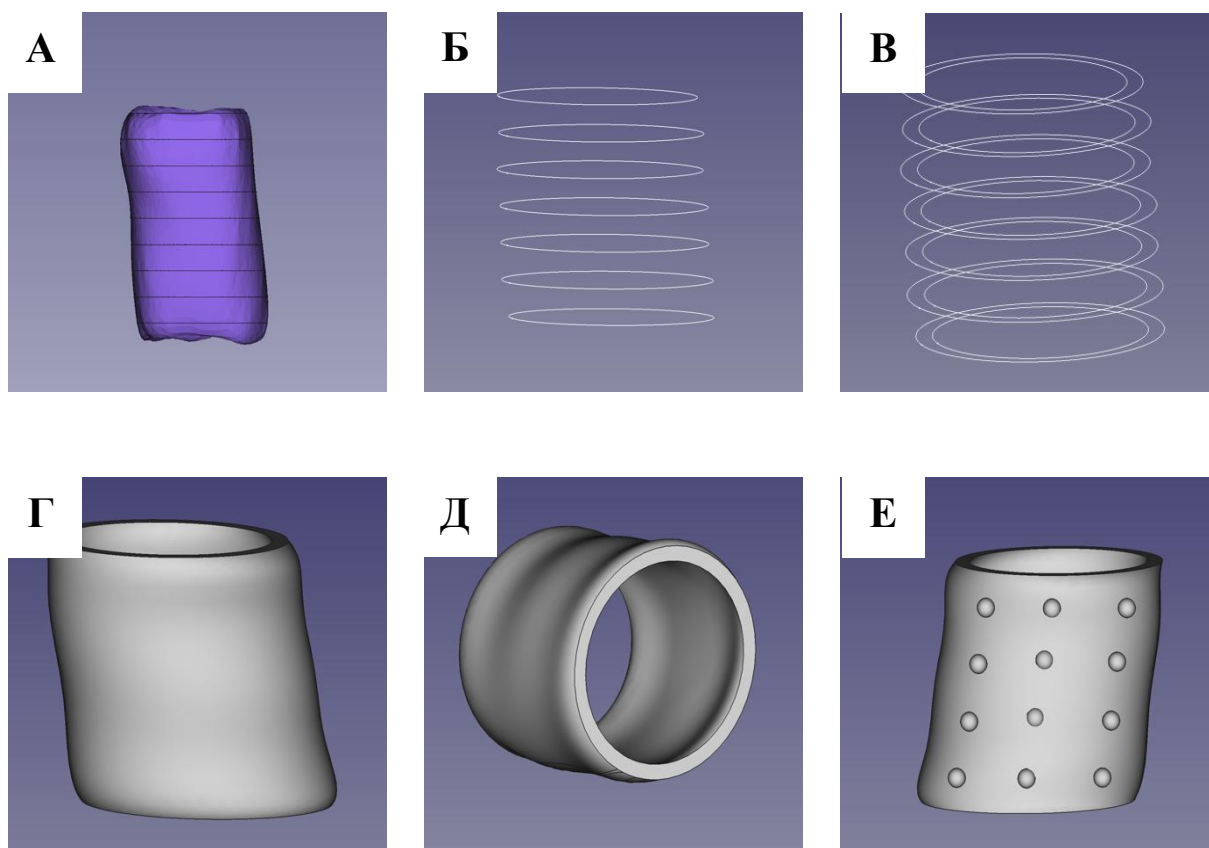


Рисунок 37 – Создание 3D-модели стентов: А – создание поперечного сечения модели промежуточного бронха; Б – эскиз наружной стенки стента; В – создание внутренней стенки; Г, Д – 3D-модель стента; Е – создание наружных фиксирующих элементов

Выбор термопластического полиуретана в качестве основного материала был обусловлен следующими качествами:

- изделия из TPU получаются гибкими, что облегчает процесс имплантации;
- материал доказал свою биосовместимость в работах по созданию других медицинских изделий;
- термопластический полиуретан практически не подвержен гидролизу.

Для создания моделей использовалась технология методом наплавления. Пластиковый филамент загружался в принтер и подавался в печатающую головку 3D-принтера. Под воздействием экструдера, пластик экструзировался через сопло в виде тонкой нити, которая последовательно наносилась на поверхность основы. После нанесения каждого слоя пластик охлаждался, что приводило к его затвердеванию. Это

обеспечивало структурную целостность слоя перед нанесением следующего. Постепенно, слой за слоем, формировался трехмерный объект.

Полученные стенты из термопластического полиуретана подвергались предстерилизационной обработке с последующей газовой стерилизацией.

Для последующей экспериментальной работы часть эндопротезов покрывали эверолимусом с созданием промежуточного слоя из полидопамина с соблюдением стерильных условий. С помощью сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией был произведён анализ микроструктуры заготовок из термопластического полиуретана после 3D – печати (рисунок 38а), создания промежуточного слоя из полидопамина (рисунок 38б), а также после покрытия стентов эверолимусом (рисунок 38в – покрытие эверолимусом без промежуточного слоя из полидопамина, рисунок 38г – покрытие стентов промежуточным слоем из полидопамина и эверолимусом).

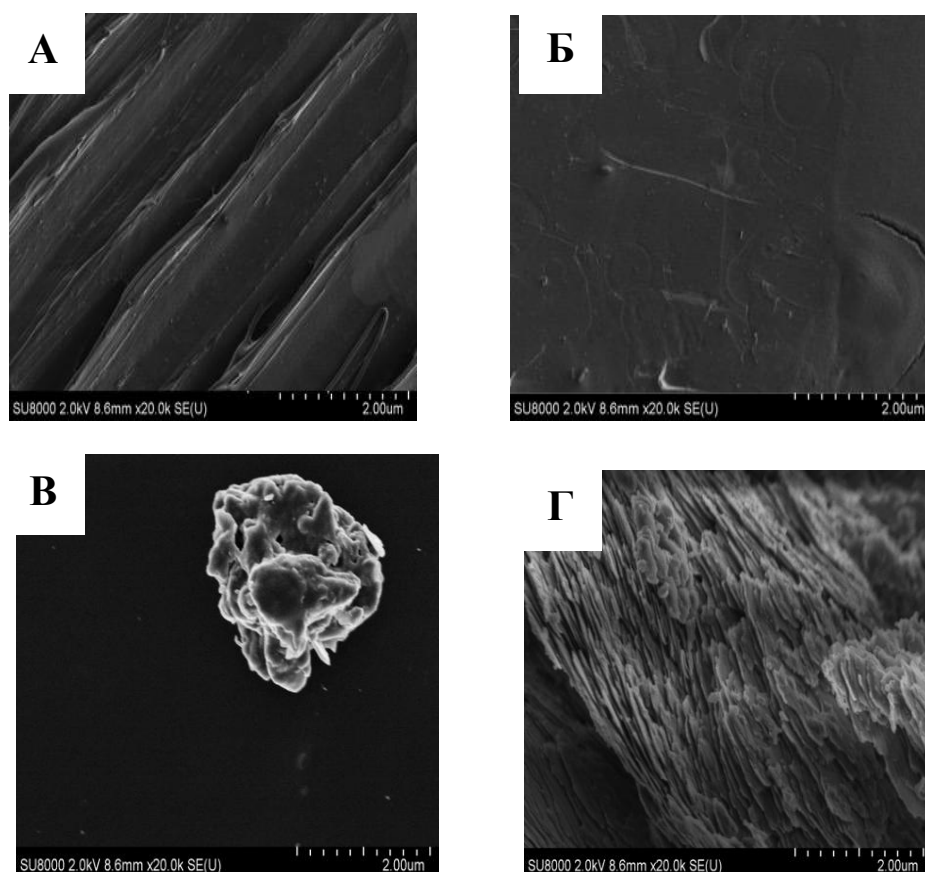


Рисунок 38 – Электронная микроскопия поверхности заготовок (увеличение: x20 000): А - после 3D – печати, Б - после создания промежуточного слоя из полидопамина. В - после экспозиции в растворе эверолимуса, Г – после создания промежуточного слоя из полидопамина и экспозиции в растворе эверолимуса

Изделия после 3D - печати отмечались выраженной рельефностью поверхности. После создания промежуточного слоя из полидопамина поверхность стентов была сглажена.

При сравнении нанесения лекарственного покрытия эверолимусом с созданием промежуточного слоя из полидопамина и без такого отмечалось более плотное распределение препарата при использовании промежуточного слоя.

4.2 Хирургическая техника моделирования стеноза промежуточного бронха и имплантации стентов в эксперименте

2 экспериментальных животных пали после вводного наркоза, 1 – ввиду острой дыхательной недостаточности, на фоне развившегося отёка лёгких в момент операции, и еще 1 – на фоне ларингоспазма. С целью профилактики отёка лёгких и ларингоспазма в последующих экспериментальных работах применялось внутривенное введение Дексаметазона 1 мг.

Видеобронхоскоп вводили в просвет трахеи через ротовую полость (видеобронхоскоп Ambu, Дания). Выполнялось взятие бронхиального смыва с целью проведения микробиологического исследования. Повреждение тканей промежуточного бронха выполняли с помощью тулиевого лазера (энергия импульса – 0,025 Дж, частота – 240 Гц) до изменения цвета слизистой на белесовато-коричневый. В контрольной группе №1 после воздействия лазера оперативное вмешательство прекращалось. В исследуемых группах №2 и №3 выполнялась имплантация стента в промежуточный бронх. Струна-проводник проводилась в дистальные отделы правого нижнедолевого бронха. Затем, выполнялось извлечение эндоскопа с сохранением струны в нижнедолевом бронхе. По проксимальному краю стента создавались два отверстия, расположенных на одной линии, через которых продевалась лигатура. Использование лигатуры позволяло выполнять окончательное позиционирование стента в просвете бронха. В качестве толкателя использовался стерильный назогастральный зонд малого диаметра. По струне-проводнику стент с

помощью толкателя проводили в промежуточный бронх. После окончательного позиционирования лигатуру извлекали путём потягивания за один из краёв нити. Основные этапы эндоскопического оперативного вмешательства представлены на рисунке 39.

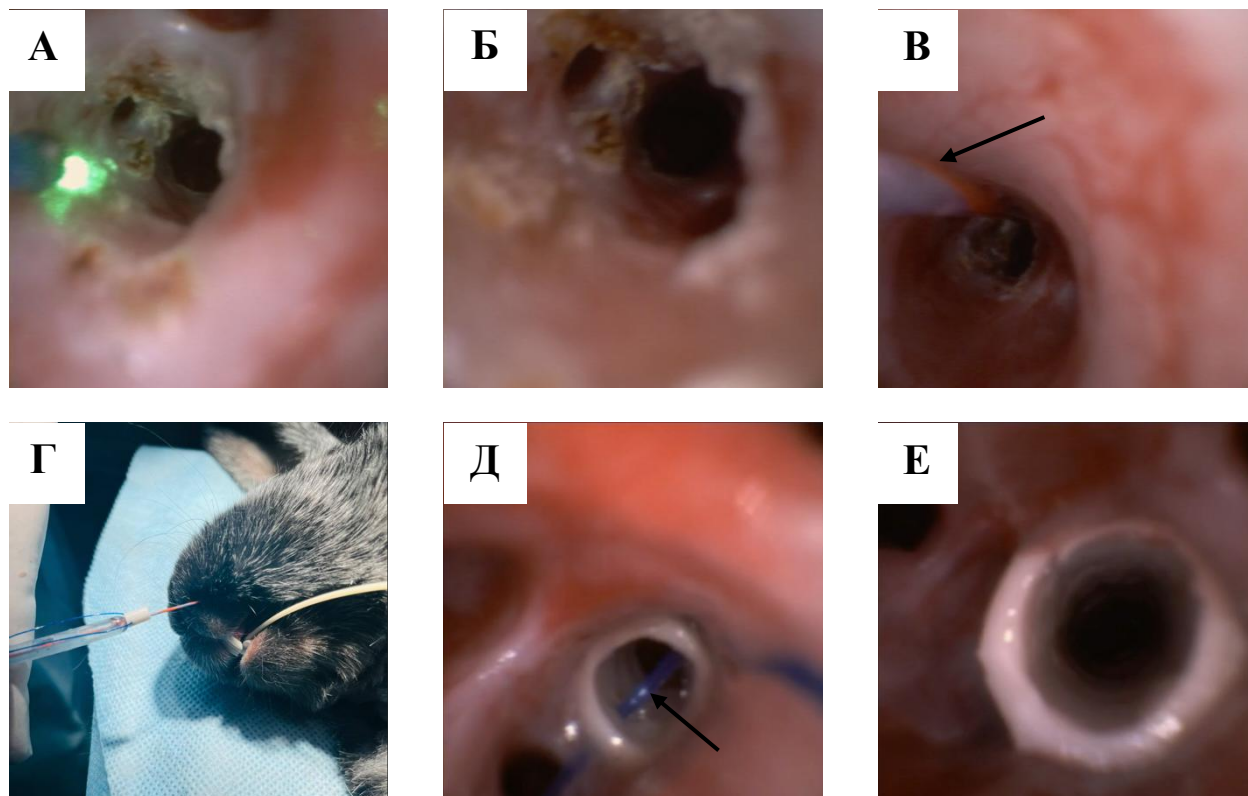


Рисунок 39 – Основные этапы эндоскопической имплантации стентов в промежуточный бронх: А – воздействие тулиевым лазером; Б – после повреждения тканей лазером; В – струна-проводник (указана стрелкой) в нижнедолевом бронхе; Г – система доставки; Д – стент в просвете промежуточного бронха (стрелкой указана лигатура); Е – стент в просвете промежуточного бронха после извлечения лигатуры

4.3 Результат моделирования стенозов промежуточного бронха в эксперименте

В контрольной группе экспериментальных животных, которым выполнялось моделирование стенозов промежуточного бронха с использованием тулиевого лазера, за время наблюдения общее состояние оставалось удовлетворительным (активная реакция на осмотр, сохранение пищевого интереса и физиологических отпращиваний).

Эндоскопическая картина на 7 сутки представлена на рисунке 40.

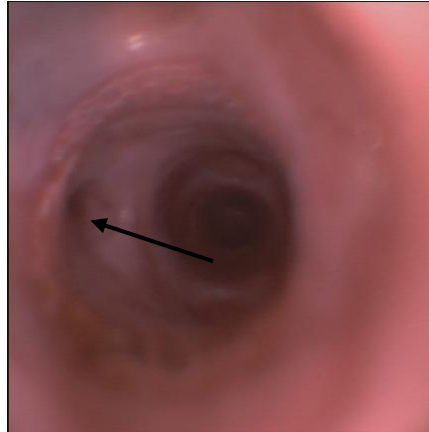


Рисунок 40 – Эндоскопическая картина зоны воздействия тулиевого лазера на промежуточный бронх (указана стрелкой)

По результатам бронхоскопии, выполненной на 7 сутки, признаков сужения просвета промежуточного бронха не отмечалось. В зоне воздействия тулиевого лазера визуализировались участки слизистой оболочки с локальной гиперемией.

Аускультативно дыхание проводилось во все отделы, хрипов не отмечалось. Частота дыхательных движений находилась в интервале от 30 до 70 в минуту.

На $12 \pm 2,5$ сутки после оперативного вмешательства, аускультативно справа определялись сухие хрипы. Эндоскопическая картина на 14 сутки после воздействия тулиевого лазера на слизистую оболочку промежуточного бронха представлена на рисунке 41.

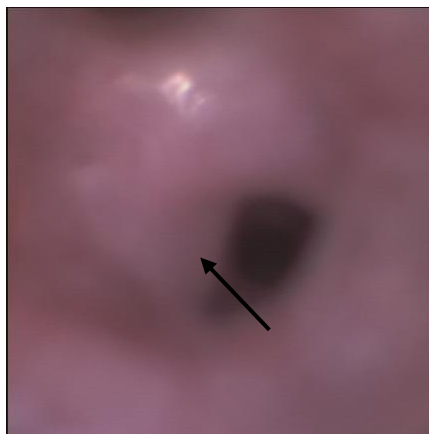


Рисунок 41 – Стеноз промежуточного бронха после воздействия тулиевого лазера (указан стрелкой)

По результатам диагностической бронхоскопии на 14 сутки у 12 экспериментальных животных по результатам эндоскопического исследования было установлено сужение промежуточного бронха до 50% диаметра просвета, в то время как у 3 – более 50%. Сужение было обусловлено наличием рубцовой ткани.

С целью проведения гистологического исследования 1 животное со стенозом до 50% диаметра было выведено из эксперимента (рисунок 42).

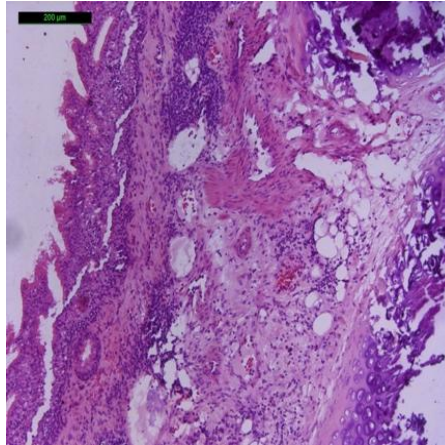


Рисунок 42 – Гистологический препарат фрагмента промежуточного бронха экспериментального животного, выведенного на 14 сутки после оперативного вмешательства (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x20)

По результатам было установлено очаговое нарушение целостности слизистой оболочки за счет наличия язвенных дефектов с очагами фиброза, в собственной пластинке и подслизистой основе - умеренно выраженная смешанная воспалительная инфильтрация с преобладанием мононуклеаров и эозинофильных гранулоцитов.

У 1 экспериментального животного спустя 18 суток после моделирования стеноза промежуточного бронха при аускультации правого лёгкого отмечено снижение проводимости дыхания. По результатам диагностической бронхоскопии выявлена атрезия промежуточного бронха. Животное было выведено из эксперимента путём медицинской эвтаназии.

У наблюдаемых экспериментальных животных на 30 и 60 сутки по результатам диагностической бронхоскопии отмечено сужение промежуточного бронха более 50% диаметра просвета (12 кроликов), в то время как у 2 – более 75%. По окончании сроков наблюдения животные выводились из эксперимента.

4.4 Результат имплантации стентов из термопластического полиуретана без лекарственного покрытия в эксперименте

В группе экспериментальных животных, которым выполнялось моделирование стенозов промежуточного бронха с использованием тулиевого лазера и стентирование эндопротезом из термопластического полиуретана без лекарственного покрытия, случаев преждевременного вывода животных до окончания срока эксперимента не было. Общее состояние оставалось удовлетворительным (отсутствие снижения активности и пищевого интереса, частота дыхательных движений в интервале от 30 до 70 в минуту), аускультативная картина была без особенностей.

Результат диагностической бронхоскопии, выполненной на 14 сутки, представлен на рисунке 43.

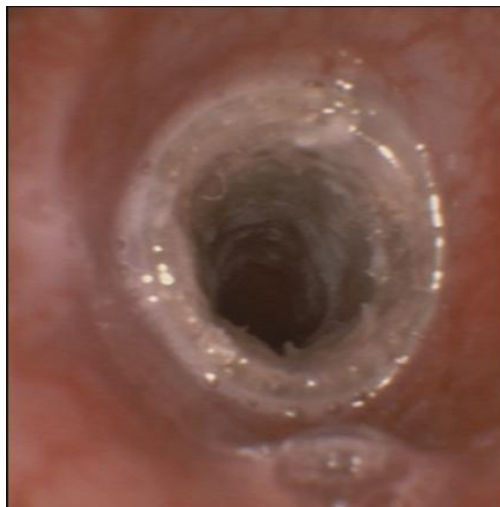


Рисунок 43 – Эндоскопическая картина на 14 сутки после имплантации стента без лекарственного покрытия в промежуточный бронх

Эндоскопических признаков развития стеноза, а также дислокации стента не было обнаружено.

Результат диагностической бронхоскопии, выполненной на 30 сутки после воздействия тулиевого лазера и имплантации стента без лекарственного покрытия, представлен на рисунке 44.

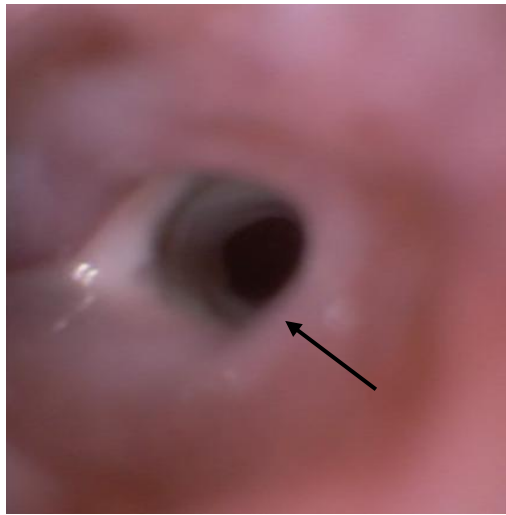


Рисунок 44 – Сужение просвета промежуточного бронха по проксимальному краю стента за счёт рубцово-грануляционной ткани (указано стрелкой)

У 6 экспериментальных животных (40%) по результатам диагностической бронхоскопии, выполненной на 30 сутки, выявлен рост рубцово-грануляционной ткани по проксимальному краю стента промежуточного бронха без значимого сужения просвета. При выполнении эндоскопического исследования на 60 сутки картина была без существенной динамики.

Спустя 1 месяц с момента начала наблюдения у 2 кроликов, на фоне удовлетворительного общего состояния, при аускультации лёгких отмечалось нарушение проведения дыхания справа. По результатам диагностической бронхоскопии определялась обструкция стента бронхиальным содержимым, что потребовало выполнения санационной бронхоскопии.

За время эксперимента состояние остальных животных оставалось стабильным, аускультативная картина и результаты эндоскопического исследования на 60 сутки были без особенностей. По окончании сроков наблюдения животные выведены из эксперимента. Результат гистологического исследования представлен на рисунке 45.

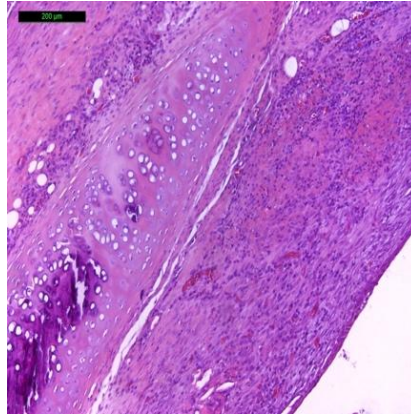


Рисунок 45 – Гистологический препарат промежуточного бронха на 60 сутки после имплантации стента без лекарственного покрытия (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x20)

По результатам гистологического исследования в 11 наблюдениях (73,33%) определялось разрастание грануляционной ткани, обильно инфильтрированной эозинофильными гранулоцитами.

4.5 Результат имплантации стентов из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом в эксперименте

В группе экспериментальных животных, которым выполнялось моделирование стенозов промежуточного бронха с использованием тулиевого лазера и стентирование эндопротезом из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием эверолимусом общее состояние оставалось удовлетворительным (отсутствие снижения активности и пищевого интереса, частота дыхательных движений в интервале от 30 до 70 в минуту), аускультативная картина была без особенностей. По данным диагностической бронхоскопии на 14, 30 и 60 сутки после оперативного вмешательства осложнений, связанных с нахождением эндопротеза в промежуточном бронхе, а также признаков развития стеноза выявлено не было.

С целью оценки репаративных процессов зоны воздействия тулиевого лазера на 14 сутки из эксперимента было выведено 1 животное. По результатам гистологического исследования микропрепарат с наличием дефекта слизистой оболочки, дистрофическим обызвествлением дна дефекта с некротическим детритом.

По окончании сроков наблюдения животные были выведены из эксперимента.

Результаты диагностической бронхоскопии, выполненной на 60 сутки после воздействия тулиевого лазера на слизистую оболочку промежуточного бронха и имплантации стента с лекарственным покрытием эверолимусом, представлены на рисунке 46.

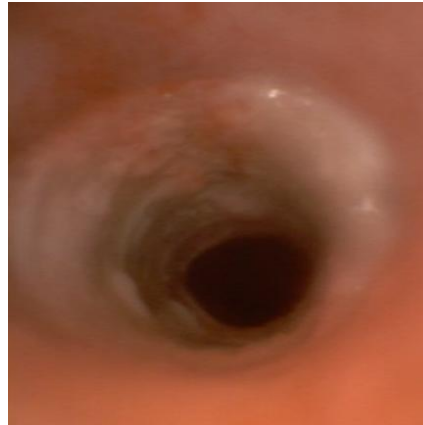


Рисунок 46 – Эндоскопическая картина экспериментального животного, выведенного на 60 сутки после стентирования промежуточного бронха эндопротезом с лекарственным покрытием эверолимусом

Признаков роста рубцово-грануляционной ткани по проксимальному и дистальному краю стента, а также обструкции бронхиальным содержимым не отмечалось.

Результат гистологического исследования представлен на рисунке 47.

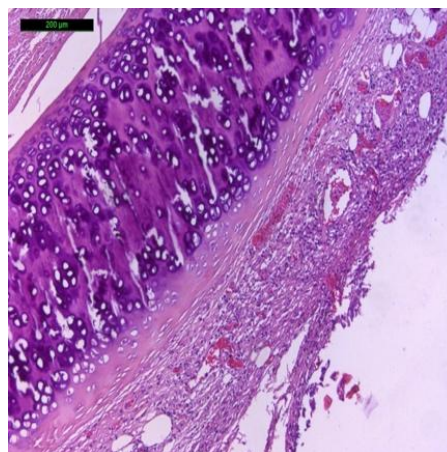


Рисунок 47 – Гистологический препарат экспериментального животного, выведенного на 60 сутки после стентирования промежуточного бронха эндопротезом с лекарственным покрытием эверолимусом (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x20)

По результатам гистологического исследования фрагменты слизистой оболочки сохранного строения с уплощением респираторного эпителия.

Результаты определения концентрации эверолимуса в венозной крови представлены на рисунке 48.

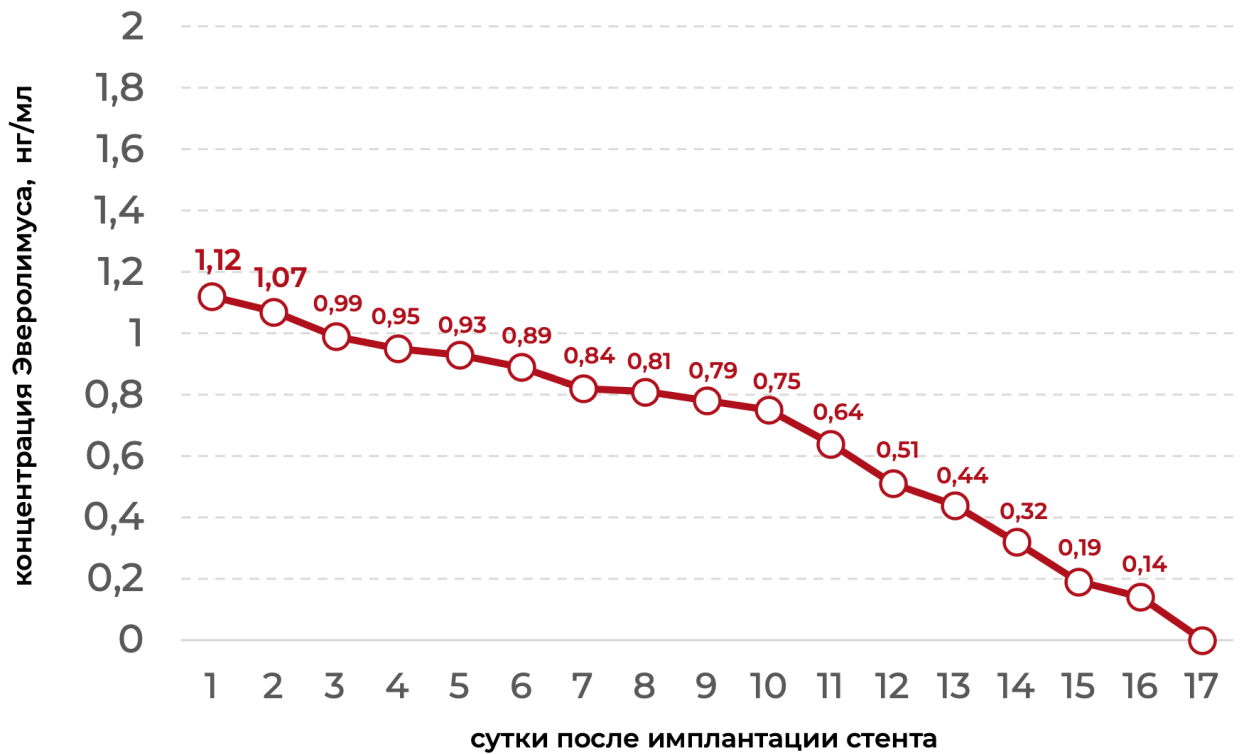


Рисунок 48 – Концентрация эверолимуса в венозной крови

Отмечалось постепенное уменьшение концентрации без значимого подъёма, что может свидетельствовать о медленном высвобождении препарата.

Результаты экспериментальной работы свидетельствуют, что применение персонафицированных стентов с лекарственным покрытием эверолимусом, изготовленных из термопластического полиуретана, позволило предотвратить развитие бронхиальных стенозов, обусловленных воздействием тулиевого лазера. В отличие от применения стентов без лекарственного покрытия, роста рубцово-грануляционной ткани по проксимальному или дистальному краю не отмечалось.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди различных видов бронхиальных осложнений, возникающих после трансплантации лёгких, бронхиальные стенозы, возникающие в 24,14% случаев, являлись наиболее частыми, что сопоставимо с данными из источников литературы [6, 7, 42].

Наличие рецидивирующих бронхиальных стенозов в трансплантированном лёгком приводит к развитию гиповентиляции доли, а в ряде случаев и целого лёгкого. Наличие шунтирования крови через участок паренхимы, не участвующей в газообмене, приводит к снижению оксигенации крови пациента и развитию гиперкапнии. Помимо вентиляционных нарушений, особую роль следует отвести формированию очага инфекции, развивающемуся в результате нарушения эвакуации бронхиального содержимого. В свою очередь, приём иммуносупрессивных препаратов, жизненно необходимых для функционирования трансплантата, способствует развитию генерализованной инфекции. В 5 случаях (7,5%) у реципиентов лёгких с бронхиальными стенозами инфекционный процесс приводил к развитию сепсиса и, в конечном результате, к полиорганной недостаточности.

При анализе общей выживаемости и рисков наступления летального исхода не было выявлено статистически значимых различий в группах пациентов без бронхиальных стенозов и с наличием данного осложнения. Однако, сроки госпитализации в группе пациентов со стенозами в первые три года с момента трансплантации были значительно выше, что оказывало негативное влияние на качество жизни реципиентов. Высокая частота госпитализаций и увеличение сроков стационарного лечения во многом обусловлены рецидивирующим течением бронхиальных стенозов. Пациенты с наличием данного осложнения нуждаются в регулярном наблюдении, выполнении частых диагностических эндоскопических манипуляций, а также эндоскопических, либо хирургических, оперативных вмешательств, что требует определённой привязанности к

специализированным центрам, имеющим техническую возможность и обладающим опытом коррекции бронхиальных стенозов. В свою очередь, хирургическая коррекция бронхиальных стенозов, включающая лобэктомию, пневмонэктомию, бронхопластические операции, связана с техническими трудностями и повышенными рисками осложнений ввиду наличия реконструктивных вмешательств в области корня трансплантата, особенно при использовании биологического клея, и нарушения нормальной анатомии корня лёгкого. Спаечный процесс в плевральной полости после трансплантации является фактором, связанным с повышенными рисками осложнений в периоперационном периоде [137].

В группе пациентов с бронхиальными стенозами медиана сроков возникновения данного осложнения составила 139 суток (межквартильный размах: 107,5 – 237), что сопоставимо со сроками, описанными в других научных работах [6, 7, 10]. В 51,43% случаев отмечалось сужение в зоне анастомоза. С аналогичной частотой возникали мультифокальные стенозы, причём локализация сужения в правом трансплантате встречалась чаще, что может быть обусловлено особенностью кровоснабжения бронхов [137].

Стоит отметить, что в 92,21% случаев сужение бронхов было более 50% от изначального диаметра просвета, что сопровождалось жалобами пациентов на затруднённое дыхание, появлением сухих свистящих хрипов, снижением показателей спирометрии.

Стойкой ремиссии на протяжении более 6 месяцев удалось добиться у 20 пациентов (58,82%). Среди них, у 8 реципиентов лёгких с бронхиальными стенозами, подвергшихся эндоскопической коррекции данного осложнения, ремиссия наблюдалась после одного вмешательства. Помимо этого, у 5 реципиентов с мультифокальными стенозами отмечалась ремиссия течения стенозов одного из бронхов, при рецидивирующем течении в другой локализации.

С точки зрения достижения ремиссии, наиболее эффективными методиками оказались баллонная дилатация (29,46% достижения ремиссии, среднее количество вмешательств – 1,4), бужирование тубусом ригидного бронхоскопа (27,27%), криоабляция грануляционных тканей (15,4%), а также комбинирование методик с имплантацией стентов (25,19%). Применение аргонноплазменной коагуляции и тулиевого лазера в качестве самостоятельной методики восстановления просвета бронхов во всех случаях сопровождалось возникновением рецидивов стенозов.

Говоря об изменении степени выраженности бронхиальных стенозов после эндоскопической коррекции, наиболее эффективными методиками являлись баллонная дилатация ($p < 0,001$), и применение комбинации методов со стентированием ($p < 0,001$).

Сравнение сроков возникновения рецидива бронхиальных стенозов в зависимости от применяемой методики коррекции представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Значения сроков возникновения рецидива при использовании различных методик коррекции бронхиальных стенозов

Методика коррекции		Срок возникновения рецидива, дни		р
Баллонная дилатация		18 (межквартильный размах: 9 – 48)		< 0,05
Бужирование тубусом ригидного бронхоскопа		19 (межквартильный размах: 13 – 49)		
Аргонноплазменная коагуляция		7,5 (межквартильный размах: 5,75 – 9,25)		
Криоабляция		20 (межквартильный размах: 11 – 25)		
Комбинированная коррекция	Без стентирования	54 (межквартильный размах: 28,5 – 105)		
	Имплантация стента	Нитиноловый покрытый стент	57 (межквартильный размах: 49 – 114)	
		Нитиноловый покрытый стент с перфорациями	76 (межквартильный размах: 45 – 180)	

Наименьшие межрецидивные сроки наблюдались при использовании аргоноплазменной коагуляции, баллонной дилатации, бужирования и криоабляции. Использование комбинированной методики, особенно в сочетании с имплантацией стента в просвет бронхов, достоверно увеличивало временной интервал между эпизодами рецидивов бронхиальных стенозов.

Основные виды осложнений, связанные с эндоскопической коррекцией бронхиальных стенозов, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные виды осложнений эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов

осложнение способ коррекции	кровотечение	разрыв стенки бронха	формирование свища	прочее
баллонная дилатация	2 (0,7%)	-	-	-
бужирование	-	4 (36,36%)	-	-
аргоноплазменная коагуляция	-	-	2 (3,8%)	-
тулиевый лазер	-	-	1 (1,69%)	-
криоабляция	-	-	-	-
комбинированная коррекция	-	-	-	23 (33,82%) (осложнения, связанные со стентированием)

Среди методик эндоскопической коррекции стенозов, осуществляемых за счёт механического растяжения зоны сужения, баллонная дилатация являлась безопасным способом расширения просвета с низкой частотой возникновения осложнений.

Бужирование тубусом ригидного бронхоскопа нашло широкое применение в терапии рубцовых стенозов трахеи [138, 139]. При возникновении центральных рубцовых стенозов возможна их коррекция с использованием ригидных бронхоскопов, однако, ввиду сниженной манёвренности, проведения данного оперативного вмешательства ограничено локализацией стеноза и его протяжённостью. Стоит отметить, что выполнение бужирования стенозов тубусом ригидного бронхоскопа на ранних сроках после трансплантации лёгких сопряжено с высоким риском развития разрыва линии анастомоза.

Отсутствие значимых разрывов при баллонной дилатации, в отличие от бужирования, во многом обусловлено этапным расширением за счёт постепенного нагнетания давления. Предварительное рассечение рубцовой ткани с помощью электрохирургического ножа, аргонплазменной коагуляции, либо тулиевого лазера перед механической дилатацией позволяет снизить локальное давление и уменьшает риски возникновения глубоких разрывов.

Учитывая большую чувствительность грануляционных тканей к криоабляции в сравнении с рубцовой, основным показанием к использованию криотерапии являлось сужение просвета бронха за счёт роста грануляций [134]. Как правило, при выполнении криоабляции осложнений, возникающих непосредственно во время выполнения процедуры, не возникает. В нашей практике применение криотерапии грануляционных тканей не сопровождалось ранними и поздними осложнениями.

Формирование свищей было связано с использованием аргонплазменной коагуляции или тулиевого лазера. Стоит отметить, что данное осложнение возникало только при коррекции бронхиальных стенозов 4 степени, сопровождающихся полной атрезией и отсутствием анатомических ориентиров просвета бронха.

При использовании комбинированной методики эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов все случаи возникновения осложнений были связаны с нахождением эндопротеза в просвете бронхов, при этом, их характер был

обусловлен видом стента ($p = 0,022$). Так, рост грануляционных тканей по проксимальному и дистальному краям стента возникал только при использовании нитиноловых саморасширяющихся покрытых стентов. При использовании нитиноловых стентов с перфорациями грануляционная ткань прорастала в просвет стента. Случаи дислокации, связанные с использованием нитиноловых стентов, были связаны с выполнением санационной бронхоскопии. При использовании непокрытого нитинолового стента в послеоперационном периоде возникало прорастание грануляционных тканей в ячейки стента, в связи с чем при удалении эндопротеза отмечался его разрыв и удаление выполнялось фрагментарно. При использовании силиконовых эндопротезов, осложнения были связаны с дислокацией в послеоперационном периоде с развитием обструкции центральных дыхательных путей.

Выбор типа эндопротеза для стентирования бронхов во многом был обусловлен степенью выраженности стеноза и конструктивными особенностями стента. Использование силиконовых стентов было возможно только при развитии стенозов главных бронхов. Так, при минимальном внутреннем диаметре эндопротеза, равном 9 мм, наружный диаметр составлял 15 мм. Учитывая данную конструктивную особенность, при возникновении стенозов долевых и сегментарных бронхов предпочтение отдавалось нитиноловым стентам.

Сроки нахождения стентов в просвете трахеобронхиального дерева у пациентов со стенозами различной этиологии являются предметом для дискуссии. Так, при доброкачественных стенозах трахеи и бронхов предельным сроком принято считать 3-6 месяцев с момента имплантации. При стенозах, вызванных онкологическим процессом, частые замены эндопротезов являются риском развития кровотечения. В нашем исследовании медиана сроков нахождения стентов в просвете бронхиального дерева составила 117 дней, что соответствует рекомендуемым срокам. Стоит отметить, что при более продолжительном нахождении эндопротезов возрастает частота колонизации стента

микроорганизмами. В двух клинических наблюдениях отмечалось нахождение эндопротезов в просвете бронха более одного года без развития осложнений.

В отличие от методик моделирования стенозов трахеобронхиального дерева в эксперименте, основанных на использовании химических агентов, а также скарификации, применение тулиевого лазера способствует прицельному воздействию на слизистую оболочку. Эндоскопический способ воздействия, в сравнении с хирургической трахеотомией, позволяет снизить травматичность операции и улучшить течение послеоперационного периода.

При моделировании стенозов промежуточного бронха у экспериментальных животных с использованием тулиевого лазера удалось добиться значимого сужения просвета. По результатам диагностической бронхоскопии возникновение рубцовых стенозов возникало на 2-3 неделе после оперативного вмешательства. Стенозы промежуточного бронха протекали без значимых клинических проявлений.

Использование программного обеспечения «3D Slicer» широко вошло в медицинскую практику. С его помощью, на основании послойных изображений, полученных при выполнении диагностических манипуляций, возможно построение компьютерных моделей органов и тканей. Так, с использованием «3D Slicer» можно выполнить измерение основных размеров для последующего проектирования [105, 140].

Предложенный технологический процесс изготовления персонифицированных стентов на основе компьютерной томографии дыхательных путей с последующим 3D моделированием и печатью, является достаточно простым способом создания эндопротезов под определённую клиническую ситуацию. Сравнивая сроки изготовления готовых изделий с данными источников литературы, использование 3D печати стентов из термопластического полиуретана занимало меньшее количество времени, в отличие от изготовления литьевых форм для силикона.

Учитывая многообразие материалов для 3D – печати, вопрос выбора необходимого для решения конкретной клинической задачи является открытым. Существующие научные работы с описанием основных характеристик получаемых изделий, позволяют облегчить выбор.

Несмотря на хорошую биосовместимость и отсутствие необходимости удаления стентов, материалы, подверженные гидролизу, обладают неконтролируемым разложением, что может приводить к фрагментации эндопротезов и обструкции дистальных отделов трахеобронхиального дерева [141].

Выбор в качестве материала термопластического полиуретана, обладающего хорошей гибкостью, позволило обеспечить проведение эндопротезов через голосовую щель без возникновения осложнений (разрыв голосовых связок, кровотечение). Толщина стенки, равная 0,4 мм, позволила имплантировать стент в промежуточный бронх экспериментальных животных без значимого перекрытия просвета и возникновения вентиляционных нарушений. Также, важную роль в выборе материала сыграла его доступность и массовое применение в 3D - печати различных изделий, в том числе и медицинского назначения.

Выбор эверолимуса в качестве лекарственного покрытия был обусловлен широким применением ингибиторов mTOR-сигнала при создании коронарных стентов, существующей методикой нанесения препарата на поверхность различных пластиков с использованием промежуточного слоя из полидопамина, а также его доступностью и изученностью основных механизмов действия, включая возникновение побочных реакций.

Результаты электронной микроскопии заготовок, полученные после создания лекарственного покрытия эверолимусом, позволяли визуально оценить степень фиксации препарата на поверхности изделия. Промежуточный слой из полидопамина увеличивал насыщение заготовок эверолимусом.

Определение концентрации эверолимуса в венозной крови экспериментальных животных позволило оценить скорость высвобождения

лекарственного препарата. Использование промежуточного слоя из полидопамина позволило обеспечить стабильную концентрацию эверолимуса в венозной крови с его постепенным снижением.

В клинической практике существуют различные способы доставки стентов в просвет трахеи и бронхов. Проведение нити через стент позволяет использовать эндоскопический инструмент для имплантации стента. Данная методика описана в работе А.М. Гасанова [142]. В нашей экспериментальной работе при доставке стента в промежуточный бронх использование форцепта и другого эндоскопического инструментария было невозможно ввиду использования бронхоскопов с минимальным диаметром рабочего канала. В качестве толкателя использовался назогастральный зонд. Нить, проведённая через стент, позволяла выполнять позиционирование эндопротеза.

Имплантация стентов по вышеописанной методике протекала без осложнений. Использование персонифицированных стентов, изготовленных из термопластического полиуретана с применением технологии 3D – печати, без лекарственного покрытия эверолимусом позволило избежать возникновения стенозов промежуточного бронха в экспериментальной работе. За время наблюдения за экспериментальными животными не было отмечено возникновения эпизодов дислокации эндопротеза. Результаты аутопсии, а также гистологического исследования, свидетельствовали об очаговом образовании грануляционных тканей в области нахождения стента.

При имплантации стентов с лекарственным покрытием эверолимусом и без него статистически значимых различий в сроках наблюдения за экспериментальными животными не было отмечено ($p = 0,097$). Использование лекарственного покрытия эверолимусом снижало репаративные процессы, а также рост грануляционных тканей, в области моделирования стенозов, что подтверждалось результатами аутопсии и гистологического исследования.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическая коррекция является безопасным способом лечения бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких. Комбинированная методика, включающая баллонную дилатацию, рассечение рубцовой ткани с помощью аргоноплазменной коагуляции, тулиевого лазера, либо электрохирургического ножа, криоабляцию грануляционных тканей, а также имплантацию стентов, обладает наибольшими межрецидивными сроками в сравнении с их отдельным использованием.

2. Воздействие тулиевого лазера на слизистую оболочку промежуточного бронха в эксперименте на животных вызывает развитие стеноза выраженностью от 50% первоначального диаметра до полной атрезии в интервале от 2 до 3 недель с момента выполнения вмешательства.

3. Моделирование стентов на основе данных компьютерной томографии с последующей печатью на 3D – принтере позволяет изготавливать персонифицированные изделия из термопластического полиуретана для дальнейшей имплантации; использование промежуточного слоя из полидопамина обеспечивает наилучшую фиксацию эверолимуса на поверхности и медленное высвобождение препарата.

4. Применение эндопротезов с лекарственным покрытием эверолимусом после воздействия тулиевого лазера на слизистую оболочку промежуточного бронха в эксперименте на животных предотвращает возникновение бронхиальных стенозов, при этом не происходит образования рубцовых и грануляционных тканей, которые при использовании стентов без лекарственного покрытия развивались в 73,33% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью увеличения безрецидивного срока после коррекции бронхиальных стенозов рекомендуется использование комбинированного способа эндоскопического лечения в сочетании с имплантацией стентов.
2. Описанная методика воздействия тулиевого лазера на слизистую оболочку бронхов является малоинвазивным способом, позволяющим вызывать локальное развитие бронхиальных стенозов у экспериментальных животных.
3. Имплантация персонифицированных стентов дыхательных путей, изготовленных из термопластического полиуретана с применением технологии 3D – печати, с лекарственным покрытием эверолимусом позволяет предотвратить развитие стенозов промежуточного бронха без возникновения осложнений в эксперименте.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК	аргоноплазменная коагуляция
БО	бронхиальные осложнения
БС	бронхиальные стенозы
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ	искусственная вентиляция лёгких
КТ	компьютерная томография
ЛВДБ	левый верхнедолевой бронх
ЛГБ	левый главный бронх
ЛНДБ	левый нижнедолевой бронх
ОФВ ₁	объём форсированного выдоха за первую секунду
ОШ	оценка шансов
ПВДБ	правый верхнедолевой бронх
ПГБ	правый главный бронх
ПМБ	промежуточный бронх
ПНДБ	правый нижнедолевой бронх
СДБ	среднедолевой бронх
СИПБ	синдром исчезающего промежуточного бронха
ТЛ	трансплантация лёгких
ФВД	функция внешнего дыхания
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
3D – печать	three dimensional printing, трёхмерная печать
CO ₂	диоксид углерода
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FDM	Fused Deposition Modeling, моделирование методом наплавления

FE-SEM	Field Emission Scanning Electron Microscopy, сканирующая электронная микроскопия с полевой эмиссией
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation, международное общество трансплантации сердца и лёгких
M	средняя арифметическая величина
Me	медиана
N ₂ O	оксид азота
PCL	поликапролактон
PDS	полидиоксанон
PLA	полилактид
Q1 – Q3	нижний и верхний квартили
SD	стандартное отклонение
SLA	стереолитография
TPU	термопластичный полиуретан

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Топ-10 основных причин смерти [Электронный ресурс] / URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (дата обращения: 20.10.2022).
2. Готье, С. В. Трансплантология и искусственные органы / С.В. Готье, О.Е. Гичкун, С.В. Головинский и др. – М.: Лаборатория знаний. – 2018. – 319 с.
3. 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 / Khush K.K., Cherikh W.S., Chambers D.C. et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2019. – Vol. 38. – № 10. – P. 1056-1066. – DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
4. Airway complications after lung transplantation: contemporary survival and outcomes/ J. A. Hayanga, J. K. Aboagye, N. Shigemura et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2016. – Vol. 35. – № 10. – P. 1206-1211. DOI: 10.1016/j.healun.2016.04.019.
5. 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. – Vol. 6. – № 1. – P. 79-93. DOI: 10.1513/pats.200808-094GO.
6. Airway complications after lung transplantation / M. Machuzak, J. F. Santacruz, T. Gildea, S. C. Murthy // Thoracic surgery clinics. – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 55-75. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2014.09.008.
7. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation/ C. Van De Wauwer, D. Van Raemdonck, G. M. Verleden et al. // European journal of cardio-thoracic surgery. – 2007. – Vol. 31. – № 4. – P. 703-710. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.01.025.
8. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического

общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Vol. 27. – № 3. – Р. 8-32. DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-8-32.

9. 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, S. C. Clark // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2018. – Vol. 37. – № 5. – P. 548-563. DOI: 10.1016/j.healun.2018.01.1309.

10. The diagnosis and management of airway complications following lung transplantation / A. K. Mahajan, E. Folch, S.J. Khandhar // Chest. – 2017. – Vol. 152. – № 3. – P. 627-638. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.021.

11. Пашков, И.В. Ранний послеоперационный период у реципиентов лёгочных трансплантатов: осложнения и особенности ведения : дис. ... кандидата медицинских наук : 3.1.14 / Пашков Иван Владимирович . – М., 2019. – 194 с.

12. Беков, М. Т. Мультимодальная бронхоскопия в трансплантации легких : дис. ... кандидата медицинских наук : 3.1.14 / Беков Максат Турдумаматович . – М., 2020. – 121 с.

13. Пашков, И. В. Бронхиальные осложнения после трансплантации легких / И. В. Пашков, М. Т. Беков, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 140-149. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-140-149.

14. Симонова, М. С. Бронхиальные осложнения после трансплантации легких / М. С. Симонова, М. А. Русаков, В. Д. Паршин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 7. – С. 77-83. DOI: 10.17116/hirurgia202107177.

15. Mohanka, M. Alterations in Pulmonary Physiology with Lung Transplantation / M. Mohanka, A. Banga // Comprehensive Physiology. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 4269-4293. DOI: 10.1002/cphy.c220008.

16. Post-transplant bronchial stenosis: A single center retrospective study / L. Lequia, A. Frisch, R. S. Sinniah et al. // Chest. – 2022. – Vol. 162. – № 4. – P. 2582-2583. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2111.

17. Interventional pulmonology techniques in lung transplantation / M. Mondoni, R. F. Rinaldo, P. Solidoro et al. // *Respiratory Medicine*. – 2023. – P. 107212. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107212.
18. Incidence and risk factors of anastomotic complications after lung transplantation / A. Delbove, T. Senage, P. Gazengel et al. // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2022. – Vol. 16. DOI: 10.1177/17534666221110354.
19. Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation / T. Hasegawa, A. T. Iacono, P. D. Orons, S. A. Yousem // *The Annals of thoracic surgery*. – 2000. – Vol. 69. – № 4. – P. 1020-1024. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01556-8.
20. Uncommon combined treatment of nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation / R. Souilamas, D. Wermert, R. Guillemain et al. // *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. – 2008. – Vol. 15. – № 1. – P. 54-55. DOI: 10.1097/LBR.0b013e318162c415.
21. A Case Report of Progressive Segmental Stenosis in a Transplant Patient / E. C. Santillana, M. Tukey, K. Van Nostrand, G. C. Michaud // *American Thoracic Society*. – 2022. – P. 4218.
22. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses / G. Marulli, M. Loy, G. Rizzardi et al. // *Transplantation proceedings*. – 2007. – Vol. 39. – № 6. – P. 1973-1975. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.05.021.
23. Puchalski, J. Airway complications following lung transplantation / J. Puchalski, H. J. Lee, D. H. Sterman // *Clinics in chest medicine*. – 2011. – Vol. 32. – № 2. – P. 357-366. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.03.001.
24. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation / J. De Gracia, M. Culebras, A. Alvarez et al. // *Respiratory medicine*. – 2007. – Vol. 101. – № 1. – P. 27-33. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.04.019.
25. Successful bronchoscopic balloon dilation of nonmalignant tracheobronchial obstruction without fluoroscopy / M. L. Mayse, J. Greenheck, M. Friedman, K. L. Kovitz // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – № 2. – P. 634-637. DOI: 10.1378/chest.126.2.634.

26. Interventional bronchoscopy: 5-year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ-VUB) / M. Noppen, M. Meysman, J. D'Haese et al. // *Acta Clinica Belgica*. – 1997. – Vol. 52. – № 6. – P. 371-380. DOI: 10.1080/17843286.1997.11718603.
27. McArdle, J. R. Balloon bronchoplasty: its indications, benefits, and complications / J. R. McArdle, T. R. Gildea, A. C. Mehta // *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. – 2005. – Vol. 12. – № 2. – P. 123-127. DOI: 10.1097/01.laboratory.0000159783.34078.3d.
28. Sachdeva, A. From electrocautery, balloon dilatation, neodymium-doped: yttrium-aluminum-garnet (Nd: YAG) laser to argon plasma coagulation and cryotherapy / A. Sachdeva, E. M. Pickering, H. J. Lee // *Journal of thoracic disease*. – 2015. – Vol. 7. – № 4. – P. 363. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.12.
29. Endobronchial dilation for the management of bronchial stenosis in patients after lung transplantation: effect of stent placement on survival / N. Abi-Jaoudeh, R. J. Francois, V. L. Oliva et al. // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2009. – Vol. 20. – № 7. – P. 912-920. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.04.045.
30. Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: early results in 47 cases / C. Crosta, L. Spaggiari, A. De Stefano et al. // *Lung Cancer*. – 2001. – Vol. 33. – № 1. – P. 75-80. DOI: 10.1016/s0169-5002(00)00245-2.
31. Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series / C. Reddy, A. Majid, G. Michaud et al. // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – № 5. – P. 1066-1069. DOI: 10.1378/chest.08-0474.
32. Sheski, F. D. Endobronchial electrosurgery: argon plasma coagulation and electrocautery / F. D. Sheski, P. N. Mathur // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2004. – Vol. 25. – № 4. – P. 367-374. DOI: 10.1055/s-2004-832709.
33. Farin, G. Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications / G. Farin, K. E. Grund // *Endoscopic surgery and allied technologies*. – 1994. – Vol. 2. – № 1. – P. 71-77. PMID: 8081921.

34. The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation / C. A. Keller, R. Hinerman, A. Singh, F. Alvarez // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – № 6. – P. 1968-1975. DOI: 10.1378/chest.119.6.1968.
35. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation / W. Bergler, M. Hönig, K. Götte et al. // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1997. – Vol. 111. – № 4. – P. 381-384. DOI: 10.1017/s0022215100137387.
36. Successful use of argon plasma coagulation and tranilast to treat granulation tissue obstructing the airway after tracheal anastomosis / M. Sato, Y. Terada, T. Nakagawa et al. // *Chest*. – 2000. – Vol. 118. – № 6. – P. 1829-1831. DOI: 10.1378/chest.118.6.1829.
37. Colt, H. G. Bronchoscopic resection of Wallstent-associated granulation tissue using argon plasma coagulation / H. G. Colt // *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. – 1998. – Vol. 5. – № 3. – P. 209-212.
38. Shaw, Y. Cerebral gas embolism from bronchoscopic argon plasma coagulation: a case report / Y. Shaw, K. Y. Yoneda, A. L. Chan // *Respiration*. – 2012. – Vol. 83. – № 3. – P. 267-270. DOI: 10.1159/000328939.
39. Experience with Argon Plasma Coagulation (APC) in bronchology. A report of clinical experience after 482 applications / G. Reichle, L. Freitag, H. J. Kullmann et al. // *J Bronchol*. – 2000. – Vol. 7. – P. 109-117.
40. Беков, М. Т. Применение тулиевого лазера в интервенционной бронхоскопии у реципиентов легких / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Р. А. Латыпов и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2023. – Т. 25. – №. 4. – С. 41-45. DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-41-45.
41. Colt, H. G. Bronchoscopic laser in the management of airway disease in adults / H. G. Colt // *Uptodate*. – 2024. – Vol. 16. – № 10.
42. Results of interventional bronchoscopy in the management of postoperative tracheobronchial stenosis / B.-H. Jeong, S.-W. Um, G. Y. Suh et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 144. – № 1. – P. 217-222. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.077.

43. Safety of interventional rigid bronchoscopy using intravenous anesthesia and spontaneous assisted ventilation: a prospective study / G. Perrin, H. G. Colt, C. Martin et al. // *Chest*. – 1992. – Vol. 102. – № 5. – P. 1526-1530. DOI: 10.1378/chest.102.5.1526.

44. Cavaliere, S. Laser bronchoscopy / S. Cavaliere, J. F. Dumon // *Interventional bronchoscopy*. – Karger Publishers, 2000. – Vol. 30. – P. 108-119.

45. Mahmood, K. Ablative therapies for central airway obstruction / K. Mahmood, M. M. Wahidi // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2014. – Vol. 35. – № 06. – P. 681-692. DOI: 10.1055/s-0034-1395501.

46. Updated by the Committee on Standards and Practice Parameters; previous update was developed by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Difficult Airway Management. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the american society of anesthesiologists task force on management of the difficult airway / J. L. Apfelbaum, C. A. Hagberg, R. A. Caplan et al. // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118. – № 2. – P. 51-70.

47. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience / M. Noppen, M. Meysman, R. Van Herreweghe et al. // *Acta Clinica Belgica*. – 2001. – Vol. 56. – № 2. – P. 73-77. DOI: 10.1179/acb.2001.013.

48. Homasson, J. P. Cryotherapy in chest medicine / J. P. Homasson // *Springer Science & Business Media*. – 2012.

49. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery / A. A. Gage, K. Guest, M. Montes et al. // *Cryobiology*. – 1985. – Vol. 22. – № 2. – P. 175-182. DOI: 10.1016/0011-2240(85)90172-5.

50. Smith, J. J. An estimation of tissue damage and thermal history in the cryolesion / J. J. Smith, J. Fraser // *Cryobiology*. – 1974. – Vol. 11. – № 2. – P. 139-147. DOI: 10.1016/0011-2240(74)90303-4.

51. Miller, R. H. Survival of frozen-thawed human red cells as a function of cooling and warming velocities / R. H. Miller, P. Mazur // *Cryobiology*. – 1976. – Vol. 13. – № 4. – P. 404-414. DOI: 10.1016/0011-2240(76)90096-1.

52. Русаков, М. А. Эндоскопическая криохирургия трахеи и бронхов (экспериментально-клиническое исследование) : Автореф.... кандидата медицинских наук / Русаков Михаил Александрович . – М., 1983. – 18 с.

53. Vergnon, J. M. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers/ J. M. Vergnon, R. M. Huber, K. Moghissi // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 28. – № 1. – P. 200-218. DOI: 10.1183/09031936.06.00014006.

54. The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart-lung transplantation / M. O. Maiwand, K. J. Zehr, C. M. Dyke et al. // European journal of cardio-thoracic surgery. – 1997. – Vol. 12. – № 4. – P. 549-554. DOI: 10.1016/s1010-7940(97)00208-x.

55. Topical mitomycin C for recurrent bronchial stenosis after lung transplantation: a report of 2 cases / J. Cosano-Povedano, L. Muñoz-Cabrera, B. Jurado-Gómez et al. // Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. – 2008. – Vol. 15. – № 4. – P. 281-283. DOI: 10.1097/LBR.0b013e3181879e3a.

56. Management of lung transplant bronchial stenosis with mitomycin C / K. R. Davidson, M. Elmasri, M. M. Wahidi et al. // Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. – 2019. – Vol. 26. – № 2. – P. 124-128. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000540.

57. Tremblay, A. Modification of a mucosal-sparing technique using electrocautery and balloon dilatation in the endoscopic management of web-like benign airway stenosis / A. Tremblay, T. D. Coulter, A. C. Mehta // Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. – 2003. – Vol. 10. – № 4. – P. 268-271.

58. High dose rate brachytherapy to prevent recurrent benign hyperplasia in lung transplant bronchi: theoretical and clinical considerations / A. S. Kennedy, J. R. Sonett, J. B. Orens, K. King // The Journal of heart and lung transplantation. – 2000. – Vol. 19. – № 2. – P. 155-159. DOI: 10.1016/s1053-2498(99)00117-5.

59. High dose rate brachytherapy in the management of lung transplant airway stenosis / M. E. Halkos, K. D. Godette, E. C. Lawrence, J. I. Miller Jr. // The Annals of

thoracic surgery. – 2003. – Vol. 76. – № 2. – P. 381-384. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00466-1.

60. HDR brachytherapy: an option for preventing nonmalignant obstruction in patients after lung transplantation / A. Meyer, A. Warszawski-Baumann, R. Baumann et al. // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2012. – Vol. 188. – № 12. – P. 1085-1090. DOI: 10.1007/s00066-012-0215-z.

61. Chhajed, P. N. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation / P. N. Chhajed, M. Tamm, A. R. Glanville // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2004. – Vol. 25. – № 4. – P. 413-423. DOI: 10.1055/s-2004-832714.

62. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation / S. C. Murthy, E. H. Blackstone, T. R. Gildea et al. // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 84. – № 2. – P. 401-409. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.018.

63. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome / C. K. Choong, S. C. Sweet, J. B. Zoole et al. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2006. – Vol. 131. – № 1. – P. 198-203. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.06.053.

64. Airway stents / C. S. Chin, V. Litle, J. Yun et al. // *The Annals of thoracic surgery*. – 2008. – Vol. 85. – № 2. – P. 792-796. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.11.051.

65. Folch, E. Airway stents / E. Folch, C. Keyes // *Annals of cardiothoracic surgery*. – 2018. – Vol. 7. – № 2. – P. 273. DOI: 10.21037/acs.2018.03.08.

66. Montgomery, W. W. T-tube tracheal stent / W. W. Montgomery // *Archives of otolaryngology*. – 1965. – Vol. 82. – № 3. – P. 320-321.

67. Dumon, J. F. Indwelling tracheobronchial prosthesis / J. F. Dumon // *Chest*. – 1988. – Vol. 94. – P. 68.

68. Lee, P. Airway stents / P. Lee, A. C. Mehta // *Interventional Bronchoscopy: A Clinical Guide*. – 2013. – P. 177-187.

69. Montgomery, W. W. I Reconstruction of the Cervical Trachea / W. W. Montgomery // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1964. – Vol. 73. – № 1. – P. 5-15.

70. Lari, S. M. The management of bronchus intermedius complications after lung transplantation: a retrospective study / S. M. Lari, F. Gonin, A. Colchen // Journal of cardiothoracic surgery. – 2012. – Vol. 7. – P. 1-6. DOI: 10.1186/1749-8090-7-8.

71. Aravena, C. Advancements in airway stents: a comprehensive update / C. Aravena, T. R. Gildea // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2024. – Vol. 30. – № 1. – P. 75-83. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001032.

72. Seven-year experience with the Dumon prosthesis / J. F. Dumon, S. Cavaliere, J. P. Diaz-Jimenez et al. // Journal of Bronchology. – 1996. – Vol. 3. – P. 6-10.

73. Airway complications after lung transplantation: long-term outcome of silicone stenting / A. Sundset, M. B. Lund, G. Hansen et al. // Respiration. – 2012. – Vol. 83. – № 3. – P. 245-252. DOI: 10.1159/000334905.

74. Bifurcated Silicone Stents for the Management of Anastomotic Complications in Lung Transplanted Patients: Ten Years' Experience / J. Guinde, J. Bismuth, S. Laroumagne et al. // Respiration. – 2022. – Vol. 101. – № 7. – P. 675-682. DOI: 10.1159/000523755.

75. Oki, M. Dedicated Bifurcated Silicone Stent Placement for Stenosis Around Primary Right Carina / M. Oki, H. Saka // Chest. – 2012. – Vol. 142. – № 4. – P. 450-455. DOI: 10.1378/chest.12-2834.

76. Dahlqvist, C. New bifurcated silicone stent for the treatment of posttransplant bronchus intermedius stenosis: new silicone stent in posttransplant stenosis / C. Dahlqvist, S. Ocak, J. P. d'Odémont // Chest. – 2014. – Vol. 145. – № 2. – P. 429. DOI: 10.1378/chest.13-2167.

77. Ernst, A. Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians / A. Ernst, G. A. Silvestri, D. Johnstone // Chest. – 2003. – Vol. 123. – № 5. – P. 1693-1694. DOI: 10.1378/chest.123.5.1693.

78. Elastic deformation properties of implanted endobronchial wire stents in benign and malignant bronchial disease: A radiographic in vivo evaluation / H. Hautmann, J. Rieger, R. M. Huber, K. J. Pfeifer // Cardiovascular and interventional radiology. – 1999. – Vol. 22. – P. 103-108. DOI: 10.1007/s002709900343.

79. Endobronchial metallic stent placement for airway complications after lung transplantation: longitudinal results / K. E. A. Burns, P. D. Orons, J. H. Dauber et al. // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 74. – № 6. – P. 1934-1941. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04033-x.

80. Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation / P. N. Chhajed, M. A. Malouf, M. Tamm et al. // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – № 6. – P. 1894-1899. DOI: 10.1378/chest.120.6.1894.

81. Are metallic stents really safe? A long-term analysis in lung transplant recipients / J. Gottlieb, T. Fuehner, M. Dierich et al. // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34. – № 6. – P. 1417-1422. DOI: 10.1183/09031936.00041909.

82. Mulligan, M. S. Endoscopic management of airway complications after lung transplantation / M. S. Mulligan // *Chest Surgery Clinics of North America*. – 2001. – Vol. 11. – № 4. – P. 907-915. PMID: 11780302.

83. 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. – Vol. 24. – № 9. – P. 1447-1448. DOI: 10.1016/j.healun.2004.08.004.

84. Bronchial dehiscence / K. Usuda, T. R. Gildea, C. Pandya, A. C. Mehta // *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. – 2005. – Vol. 12. – № 3. – P. 164-165. DOI: 10.1097/01.lab.0000158968.46655.e3.

85. 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. – Vol. 172. – № 6. – P. 768-771. DOI: 10.1164/rccm.200410-1388OC.

86. Clinical experience with a new removable tracheobronchial stent in the management of airway complications after lung transplantation / S. Fernandez-Bussy, O. Akindipe, V. Kulkarni et al. // *The Journal of heart and lung transplantation*. – 2009. – Vol. 28. – № 7. – P. 683-688. DOI: 10.1016/j.healun.2009.04.014.

87. Efficacy and safety of airway stenting to treat anastomotic complications after lung transplant: a cohort study / K. C. Ma, M. Li, A. R. Haas et al. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – P. 3539-3548. DOI: 10.21037/jtd-20-677.

88. Channick, C. Airway complications after lung transplantation / C. Channick // *Uptodate*. – 2025.

89. Stents for bronchial stenosis after lung transplantation: should they be removed? / H. V. S. Fonseca, L. R. Iuamoto, H. Minamoto et al. // *Transplantation proceedings*. – 2015. – Vol. 47. – № 4. – P. 1029-1032. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.04.005.

90. Guibert, N. Airway stenting: Technological advancements and its role in interventional pulmonology / N. Guibert, H. Saka, H. Dutau // *Respirology*. – 2020. – Vol. 25. – № 9. – P. 953-962. DOI: 10.1111/resp.13801.

91. 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. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 47-54. DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-47-54.

92. Stents are associated with increased risk of respiratory infections in patients undergoing airway interventions for malignant airways disease / H. B. Grosu, G. A. Eapen, R. C. Morice et al. // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – № 2. – P. 441-449. DOI: 10.1378/chest.12-1721.

93. Colt, H. G. Airway stents / H. G. Colt, P. Mathur // *Uptodate*. – 2024.

94. The linkage of innate and adaptive immune response during granulomatous development / T. Ito, J. M. Connett, S. L. Kunkel, A. Matsukawa // *Frontiers in immunology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 10. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00010.

95. Madisi, N. Y. Airway stent associated respiratory tract infections / N. Y. Madisi, D. Greenberg, A. Balwan // *AME Medical Journal*. – 2024. – Vol. 9. DOI: 10.21037/amj-23-117.

96. Long-term outcomes of metallic endobronchial stents in lung transplant recipients are not affected by bacterial colonization / S. Izhakian, W. G. Wasser, B.

Vainshelboim et al. // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 47-54. DOI: 10.1093/icvts/ivaa221.

97. Three Decades Single Center Experience of Airway Complications After Lung Transplantation / R. van Pel, C. T. Gan, W. van der Bij et al. // Transplant International. – 2023. – Vol. 36. – P. 11519. DOI: 10.3389/ti.2023.11519.

98. Zilberman, M. Mechanical properties and in vitro degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents / M. Zilberman, K. D. Nelson, R. C. Eberhart // Journal of Biomedical Materials Research. – 2005. – Vol. 74. – № 2. – P. 792-799. DOI: 10.1002/jbm.b.30319.

99. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation / R. Lischke, J. Pozniak, D. Vondrys, M. J. Elliott // European journal of cardio-thoracic surgery. – 2011. – Vol. 40. – № 3. – P. 619-624. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.047.

100. Biodegradable stents after lung transplantation / T. Fuehner, H. Suhling, M. Greer et al. // Transplant International. – 2013. – Vol. 26. – № 7. – P. 58-60. DOI: 10.1111/tri.12095.

101. Fernandez-Bussy, S. Biodegradable stent for vanishing bronchus syndrome after lung transplantation / S. Fernandez-Bussy, G. Labarca, A. Majid // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2016. – Vol. 35. – № 11. – P. 1378-1379. DOI: 10.1016/j.healun.2016.09.003.

102. Lung Transplant Airway Complications Treated with Biodegradable Stents; A Multi-Center Experience / R. van Pel, T. Gan, J. M. A. Daniels et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2023. – Vol. 42. – № 4. – P. 531. DOI: 10.1111/ctr.15289.

103. Clinical success stenting distal bronchi for “lobar salvage” in bronchial stenosis / S. Sethi, T. R. Gildea, F. A. Almeida et al. // Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. – 2018. – Vol. 25. – № 1. – P. 9-16. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000422.

104. Применение трехмерного моделирования и 3D-печати в рамках хирургического планирования гемодинамической коррекции сложного врожденного порока сердца у ребенка 1 года 7 месяцев / Д. К. Гушин, Д. Н. Шилкин, С. С. Волков, М. М. Зеленикин // Детские болезни сердца и сосудов. – 2022. – Т. 19. – № 3. – Р. 236-238. DOI: 10.24022/1810-0686-2022-19-3-236-238.

105. 3D печать - современный способ визуализации в хирургии врожденных пороков сердца / Д. Н. Шилкин, М. М. Зеленикин, С. С. Волков, Д. К. Гушин // Сердечно-сосудистые заболевания. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 112.

106. Three-dimensional printing and 3D slicer: powerful tools in understanding and treating structural lung disease / G. Z. Cheng, R. S. J. Estepar, E. Folch et al. // Chest. – 2016. – Vol. 149. – № 5. – P. 1136-1142. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.001.

107. Sabath, B. F. Update on airway stents / B. F. Sabath, D. E. Ost // Current opinion in pulmonary medicine. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 343-349. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000486.

108. Polylactide (PLA)-based nanocomposites / J. M. Raquez, Y. Habibi, M. Murariu, P. Dubois // Progress in Polymer Science. – 2013. – Vol. 38. – № 10-11. – P. 1504-1542. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2013.05.014.

109. Synthesis, characterization, and bioactivity investigation of biomimetic biodegradable PLA scaffold fabricated by fused filament fabrication process / D. Singh, A. Babbar, V. Jain et al. // Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering. – 2019. – Vol. 41. – № 3. – P. 121. DOI: 10.1007/s40430-019-1625-y.

110. Experimental absorbable stent permits airway remodeling / K.-S. Liu, Y.-H. Liu, Y.-J. Peng, S.-J. Liu // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2011. – Vol. 141. – № 2. – P. 463-468. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.008.

111. Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo / C. X. F. Lam, D. W. Hutmacher, J. T. Schantz et al. // Journal of Biomedical Materials Research. – 2009. – Vol. 90. – № 3. – P. 906-919. DOI: 10.1002/jbm.a.32052.

112. In vivo degradation of a novel poly (ϵ -caprolactone) intervertebral cage for anterior cervical discectomy and fusion in a porcine model / C.L. Flanagan, W. Tseng, C.

Lin et al. // Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS). – 2010.

113. Pedicini, A. Mechanical behavior of electrospun polyurethane / A. Pedicini, R. J. Farris // Polymer. – 2003. – Vol. 44. – № 22. – P. 6857-6862. DOI: 10.1016/j.polymer.2003.08.040.

114. Towards individualized tracheobronchial stents: technical, practical and legal considerations / L. Freitag, M. Gördes, P. Zarogoulidis et al. // Respiration. – 2017. – Vol. 94. – № 5. – P. 442-456. DOI: 10.1159/000479164.

115. Bioabsorbable self-reinforced poly-L-lactide, metallic, and silicone stents in the management of experimental tracheal stenosis / A. Korpela, P. Aarnio, H. Sariola et al. // Chest. – 1999. – Vol. 115. – № 2. – P. 490-495. DOI: 10.1378/chest.115.2.490.

116. Duong D. K. et al. Custom 3D-printed airway stent for the Management of Complex Malignant Airway Obstruction / D. K. Duong, H. S. Bedi, H. H. Guo et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – P. A4883. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1.

117. Digital light 3D printing of customized bioresorbable airway stents with elastomeric properties / N. Paunović, Y. Bao, F. B. Coulter et al. // Science Advances. – 2021. – Vol. 7. – № 6. DOI: 10.1126/sciadv.abe9499.

118. Gildea, T. R. Application of 3D printing for patient-specific silicone stents: 1-year follow-up on 2 patients / T. R. Gildea, B. P. Young, M. S. Machuzak // Respiration. – 2018. – Vol. 96. – № 5. – P. 488-494. DOI: 10.1159/000489669.

119. Treatment of post-transplant complex airway stenosis with a three-dimensional, computer-assisted customized airway stent / N. Guibert, A. Didier, B. Moreno et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 195. – № 7. – P. 31-33. DOI: 10.1164/rccm.201611-2361IM.

120. Treatment of complex airway stenoses using patient-specific 3D-engineered stents: a proof-of-concept study / N. Guibert, A. Didier, B. Moreno et al. // Thorax. – 2019. – Vol. 74. – № 8. – P. 810-813. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212732.

121. Design, fabrication, and in vitro studies of sustained paclitaxel release from 3D-printed TPU/P407 airway stents for treating airway stenosis/ Z. Zhuo, Y. Ouyang, X. Zheng et al. // *Materials & Design*. – 2024. – Vol. 245. – P. 113252. DOI: 10.1016/j.matdes.2024.113252

122. Fattori, R. Drug-eluting stents in vascular intervention / R. Fattori, T. Piva // *The lancet*. – 2003. – Vol. 361. – № 9353. – P. 247-249. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12275-1.

123. Drug-eluting stents: results, promises and problems / B. L. van der Hoeven, N. M. M. Pires, H. M. Warda et al. // *International journal of cardiology*. – 2005. – Vol. 99. – № 1. – P. 9-17. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.01.021.

124. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent / G. H. Zhu, A. H. C. Ng, S. S. Venkatraman et al. // *The Laryngoscope*. – 2011. – Vol. 121. – № 10. – P. 2234-2239. DOI: 10.1002/lary.22175.

125. Biodegradable cisplatin-eluting tracheal stent for malignant airway obstruction: in vivo and in vitro studies / Y.-K. Chao, K.-S. Liu, Y.-C. Wang et al. // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – № 1. – P. 193-199. DOI: 10.1378/chest.12-2282.

126. Paclitaxel drug-eluting tracheal stent could reduce granulation tissue formation in a canine model / T. Wang, J. Zhang, J. Wang et al. // *Chinese medical journal*. – 2016. – Vol. 129. – № 22. – P. 2708-2713. DOI: 10.4103/0366-6999.193461.

127. Polydopamine-mediated immobilization of multiple bioactive molecules for the development of functional vascular graft materials / Y. B. Lee, Y. M. Shin, J.-H. Lee et al. // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33. – № 33. – P. 8343-8352. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.08.011.

128. Everolimus immobilisation using polydopamine intermediate layer on poly (l-lactic acid)/poly (d-lactic acid) scaffold for sustainable anti-proliferative drug release / M. A. Jumat, P. Chevallier, D. Mantovani, S. Saidin // *Materials Today Communications*. – 2022. – Vol. 31. – P. 103720. DOI: 10.1016/j.mtcomm.2022.103720.

129. Experimental models of tracheobronchial stenoses: a useful tool for evaluating airway stents / C. H. Marquette, E. Mensier, M. C. Copin et al. // *The Annals of thoracic surgery*. – 1995. – Vol. 60. – № 3. – P. 651-656. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00460-3.

130. Rabbit model of airway stenosis induced by scraping of the tracheal mucosa / Y. Nakagishi, Y. Morimoto, M. Fujita et al. // *The Laryngoscope*. – 2005. – Vol. 115. – № 6. – P. 1087-1092. DOI: 10.1097/01.MLG.0000163105.86513.6D.

131. An in situ, in vivo murine model for the study of laryngotracheal stenosis / A. T. Hillel, D. Namba, D. Ding et al. // *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2014. – Vol. 140. – № 10. – P. 961-966. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1663.

132. A canine model of tracheal stenosis induced by cuffed endotracheal intubation / Z. Su, S. Li, Z. Zhou et al. // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 45357. DOI: 10.1038/srep45357.

133. A new model of tracheal stenosis in dogs using combined bronchoscopic electrocautery and ethanol injection / S. S. Lee, J. H. Shin, C.-W. Woo et al. // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2008. – Vol. 19. – № 5. – P. 764-769. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.01.025.

134. Использование криотехнологий в трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Н. П. Можейко и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 31-37. DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-31-37.

135. 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. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2025. – Т. 27. – № 1. – С. 17-22. DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-17-22.

136. Комбинированная хирургическая коррекция синдрома исчезающего промежуточного бронха после трансплантации легких / И. В. Пашков, О. М.

Цирульников, М. Т. Беков и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Vol. 25 – № S. – P. 54.

137. Airway Complications After Lung Transplantation: Peri-operative Risk Factors and Clinical Outcomes / S. G. Kapnadak, K. J. Ramos, R. Flodin et al. // JHLT Open. – 2025. – P. 100315. DOI: 10.1016/j.jhlto.2025.100315.

138. Алгоритм лечения постинтубационного рубцового стеноза гортани и трахеи / В. И. Новиков, Д. В. Тришкин, И. А. Перевезенцев, Н. В. Ложкина // Хирургическая практика. – 2013. – № 1. – С. 5-8.

139. Русаков, М. А. Эндоскопическая хирургия опухолей и рубцовых стенозов трахеи и бронхов : автореферат дис... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Русаков Михаил Александрович. – М., 1996. – 34 с.

140. Three-dimensional modeled T-tube design and insertion in a patient with tracheal dehiscence / G. Z. Cheng, E. Folch, R. Brik et al. // Chest. – 2015. – Vol. 148. – № 4. – P. 106-108. DOI: 10.1378/chest.15-0240

141. The Local Damage and Systemic Inflammation Induced by a Biodegradable Polydioxanone Stent Implanted in the Rabbit Trachea Decreases Markedly with Stent Degradation/ C. Serrano-Casorran, S. Rodriguez-Zapater, F. Rodriguez-Panadero et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2026. – Vol. 27. – № 3. – P. 1309. DOI: 10.3390/ijms27031309.

142. Гасанов, А. А. Диагностическая и оперативная эндоскопия при трансплантации легких : дис... доктора медицинских наук : 3.1.14 / Гасанов Али Магомедович . – М., 2023. – 264 с.