

На правах рукописи

ПАШКОВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2026

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

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Алексей Олегович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Паршин Владимир Дмитриевич - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий центром торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой торакальной хирургии имени академика Л.К. Богуша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Акопов Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела торакальной хирургии научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, заведующий кафедрой клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «29» сентября 2026 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

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

Автореферат разослан: «____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Клиническая трансплантология на сегодняшний день является особой, наиболее высокотехнологичной и инновационной областью современной медицины, по уровню развития которой можно судить о состоянии системы здравоохранения в стране в целом. Идея замены органа, необратимо утратившего свою функцию, на функционально полноценный орган посмертного донора, является одним из высоких проявлений гуманизма. Эта концепция находит широкое применение и является основой для спасения жизни пациентов, страдающих тяжелой, необратимой дисфункцией собственных жизненно важных органов. Создание условий и обеспечение процесса передачи органа с целью его трансплантации - сложный процесс, включающий юридические, организационные, технические аспекты [Готье С.В. и соавт. 2017, 2022].

На сегодняшний день в отечественном здравоохранении достигнуты значительные успехи в трансплантации солидных органов от посмертных и родственных доноров [Готье С.В. 2023, Порханов В.А. с соавт., 2018].

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

В отечественной клинической трансплантологии трансплантация лёгких является сравнительно молодым направлением, но уже продемонстрировавшим свою состоятельность и эффективность [Левашов Ю.Н. с соавт., 1992; Чучалин А.Г. 2011; Яблонский П.К. с соавт., 2007; Паршин В.Д. с соавт., 2012;].

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

неуклонным ростом распространённости в популяции. Количество нуждающихся в трансплантации лёгких пациентов неуклонно растёт.

Многообразие заболеваний, приводящих к развитию терминальной дыхательной и/или сердечной недостаточности, нередко имеют другие внелёгочные проявления, отягощённые коморбидным статусом, возрастом, низким реабилитационным потенциалом, и другими факторами риска, требующими индивидуального подхода, с учётом перечисленных особенностей и этиопатогенетической группы основного диагноза. Постоянный контакт трансплантированных лёгких с окружающей средой посредством внешнего дыхания определяет высокие риски ингаляционного пути развития инфекционных осложнений с локализацией в трансплантированном органе. Перечисленные особенности во многом определяют терапевтические подходы на всех этапах оказания медицинской помощи реципиенту и определяют продолжительность жизни в популяции реципиентов донорских лёгких, которая уступает аналогичным показателям после трансплантации сердца, печени, почек. Улучшение этих характеристик является одним из основных направлений развития трансплантации лёгких [Chen J. et al., 2020; Massard G., et al., 2020].

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить результаты и определить предикторы неблагоприятных исходов трансплантации лёгких у пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью в исходе хронических заболеваний лёгких.

2. Выявить предикторы осложнённого течения и неблагоприятных исходов послеоперационного периода у реципиентов лёгких в ранние и отдалённые сроки после трансплантации.

3. Оценить влияние интраоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации на непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких.

4. Провести сравнительный анализ вариантов хирургического доступа для двусторонней последовательной трансплантации лёгких, сформировать алгоритм выбора варианта хирургического доступа для проведения двусторонней последовательной трансплантации лёгких.

5. Разработать эффективный и безопасный способ формирования бронхиального анастомоза для реконструкции при трансплантации лёгких.

6. Оценить эффективность применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при подготовке донорского лёгкого к имплантации.

7. Выявить диагностически значимые биомаркеры структурного ремоделирования бронхов в крови реципиентов и разработать комплексный тест для малоинвазивной диагностики стеноза бронхов легочного трансплантата.

8. Оценить эффективность методов эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов и их влияние на отдалённые результаты.

Научная новизна

Новыми являются данные, полученные на большой когорте реципиентов донорских лёгких, о результатах систематического анализа предикторов неблагоприятного исхода и факторов риска осложнённого течения послеоперационного периода и их влияния на ближайшие и отдалённые результаты трансплантации.

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

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

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

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

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

Новыми являются данные об эффективности различных способов лечения бронхиальных стенозов после трансплантации лёгких, включая комбинированный метод, основанный на сочетании эндоскопического стентирования и применения ингибиторов пролиферативного сигнала.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

4. Разработанные хирургические приёмы (раздельная боковая торакотомия, новая техника бронхиального анастомоза, сосудистые реконструктивно-

пластические приёмы) являются эффективными и безопасными способами выполнения отдельных этапов операции, позволяющими снизить риски развития и степень тяжести послеоперационных осложнений – предикторов неблагоприятного исхода, и могут быть рекомендованы к рутинному использованию.

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по осуществлению научных исследований и разработок по темам: «Разработка путей повышения эффективности трансплантации лёгких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей» (2018-2020); гранта Президента Российской Федерации (2020-2021) для государственной поддержки ведущих научных школ по теме: «Молекулярно-генетические маркеры структурного и функционального ремоделирования трансплантата сердца, лёгкого и разработка персонализированных подходов к лечению сердечной, лёгочной недостаточности у реципиентов» НШ -2598.2020.7

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

Основные результаты работы доложены и обсуждены на V, VI, VII Российском Национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2021, 2023, 2025), Научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию трансплантационной помощи населению» (Москва, 2022), XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2022), Научно-практической конференции «Секреты и советы по ведению пациентов при трансплантации органов» (Москва, 2023), Конференции «Современные подходы профилактики, диагностики и лечения несостоятельности/отторжения трансплантата и других посттрансплантационных осложнений при трансплантации аллогенных органов и тканей» (Москва, 2023), 11 научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология» «Тренды современной трансплантологии» (Москва, 2024), XII Всероссийском съезде трансплантологов

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

Внедрение результатов исследования в практическую работу

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

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы и степень ее разработанности, создание идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы - проведение хирургических операций по

трансплантации лёгких, наблюдение пациентов в динамике в послеоперационном периоде и в отдалённые сроки после трансплантации. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций и апробация результатов исследования.

Публикации

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

Объём и структура работы

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе 134 ортотопических трансплантаций лёгких (ТЛ), выполненных в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в период с сентября 2014 года по декабрь 2025 года. Отбор пациентов с хроническими респираторными заболеваниями в группу исследования осуществлялся в соответствии со стандартными критериями включения в лист ожидания для последующего выполнения трансплантации лёгких. Среди оперированных пациентов было 89 мужчин и 45 женщин. Средний возраст пациентов составил $40,8 \pm 14,4$ лет. Заболевания, послужившие показанием к трансплантации лёгких, перечислены в таблице 1.

Таблица 1 – Заболевания реципиентов лёгочных трансплантатов

Диагноз основного заболевания	Абс (%)
Муковисцидоз	35 (26,1%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	35 (26,1%)
Идиопатический лёгочный фиброз	15 (11,1%)
Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительный)	11 (8,2%)
Первичная (идиопатическая) лёгочная артериальная гипертензия	10 (7,5%)
Лимфангиолейомиоматоз	5 (3,7%)
Бронхоэктатическая болезнь	4 (2,9%)
Идиопатическая интерстициальная пневмония	4 (2,9%)
Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность	4 (2,9%)
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	3 (2,2%)
Силикоз	2 (1,5%)
Саркоидоз	2 (1,5%)
Буллёзная эмфизема неуточнённой этиологии	1 (0,74%)
Веноокклюзионная болезнь	1 (0,74%)
Синдром Эллера-Данло (первичная эмфизема лёгких)	1 (0,74%)
Хроническая дисфункция трансплантированных лёгких	1 (0,74%)
Всего	134

Показания к трансплантации лёгких были установлены на основании актуальных отечественных клинических рекомендаций и рекомендаций Международного общества трансплантации сердца и лёгких по отбору претендентов на трансплантацию лёгких.

Объём обследования, характер наблюдения и проводимого лечения различался в зависимости от этапов оказания медицинской помощи, которые, в соответствии с условиями научной работы, были определены следующим образом: ранний послеоперационный период - этап от завершения операции до 30 послеоперационных суток; период реабилитации – от с 31 суток и до года после перенесенной ТЛ; отдалённый период наблюдения – свыше одного года после перенесенной ТЛ. Среди факторов, определяющих тактику лечения и выбор условий проведения ТЛ, учитывались антропометрические параметры пациента, анамнез инвазивных манипуляций на органах грудной клетки, наличие хронического инфицирования дыхательных путей, результаты оценки функциональных показателей сердечно-сосудистой системы (таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика реципиентов донорских лёгких

Параметры	Значение Абс (%) / Ме [Q1-Q3]
Рост, см	172 [164 – 177]
Вес, кг	60 [50 – 73]
ИМТ, кг/м²	20 [18-24]
ИМТ менее 18 кг/м²	42 (31,3%)
Наличие инвазивных манипуляций на органах грудной клетки	34 (25,4%)
Хроническое инфицирование дыхательных путей	47 (35%)

В послеоперационном периоде наблюдение реципиента включало оценку эффективности газообменной функции трансплантированных лёгких, и кардиореспираторной системы и было направлено на своевременную диагностику, профилактику и лечение неспецифических (общехирургических и т.д.) и специфических (осложнения со стороны торакотомной раны, несостоятельность бронхиального анастомоза; первичная дисфункция трансплантированных лёгких, острое отторжение и др.) осложнений.

Обследование в период реабилитации и долгосрочного наблюдения было направлено на определение референтных значений функциональных показателей трансплантированных лёгких, оценку рисков развития и раннюю диагностику патогномичных для реципиентов лёгких осложнений (бронхиальные стенозы, хроническая дисфункция трансплантированных лёгких и др.). Методы обследования включали неинвазивную (оценка спровоцированных дыхательных объёмов, компьютерная томография органов грудной клетки) инвазивную (бронхоскопия, биопсия) и лабораторную диагностику (оценка уровня экспрессии отобранной панели микро РНК методом полимеразной цепной реакции и концентрации протеомных биомаркёров методом иммуноферментного анализа).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, с нормальным распределением, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось

от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогностические модели, характеризующие зависимость количественных переменных от факторов, разрабатывались с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностических моделей вероятности определенных исходов выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Графики кривых выживаемости (методом Каплана–Мейера) строились с использованием программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования

С целью решения задач исследования был проведён анализ общей выживаемости реципиентов донорских лёгких в исследованной группе. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Медиана выживаемости в исследованной группе составила 2799 [95% ДИ 2210 – 2965] дней или 7,66 [95% ДИ 6,05 – 8,13] лет (рисунок 1).

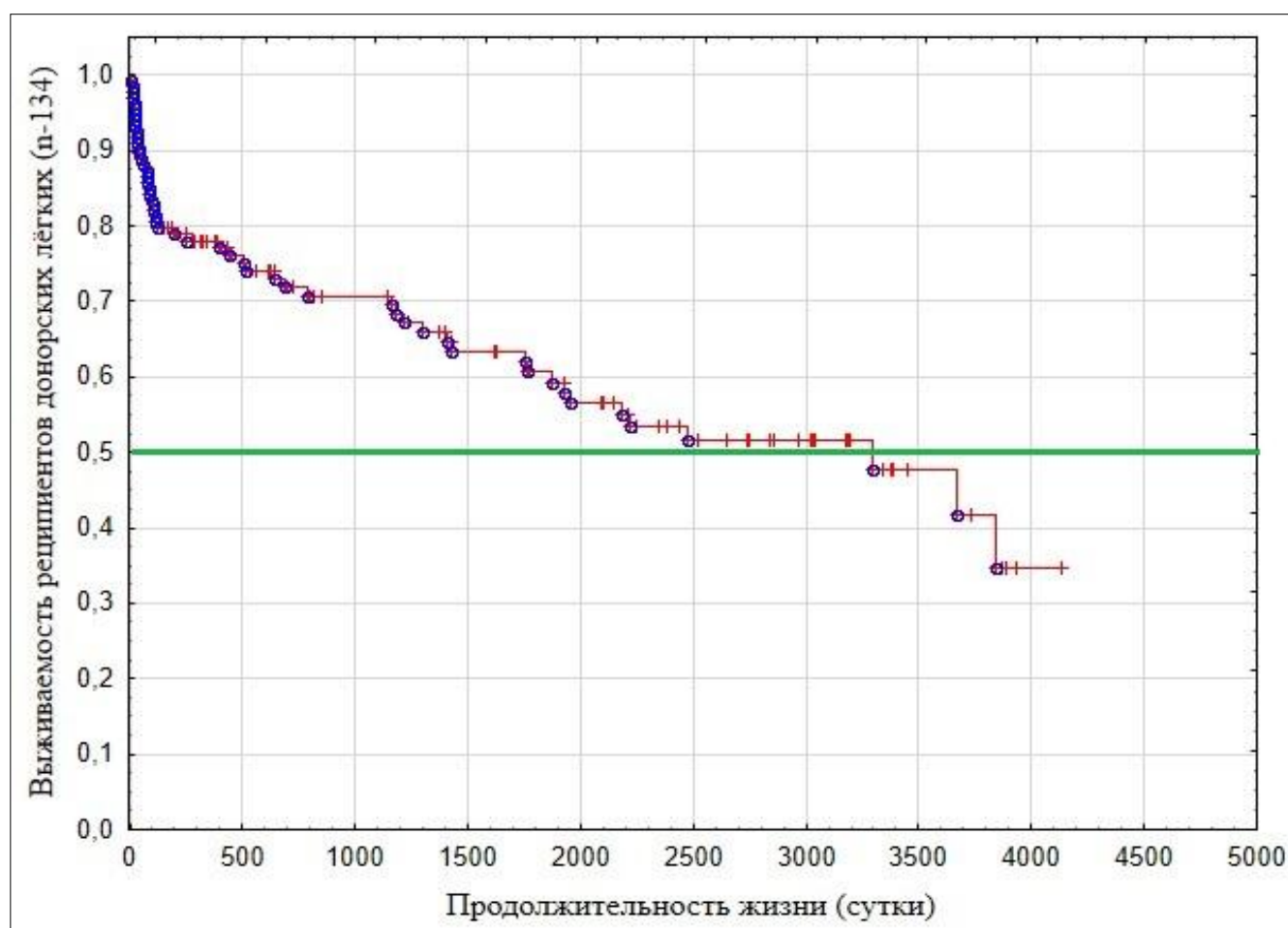


Рисунок 1 – Кривая общей выживаемости реципиентов донорских лёгких в исследованной группе

Показатели выживаемости реципиентов донорских лёгких различались в зависимости от диагноза основного заболевания, послужившего показанием к выполнению трансплантации лёгких (рисунок 2).

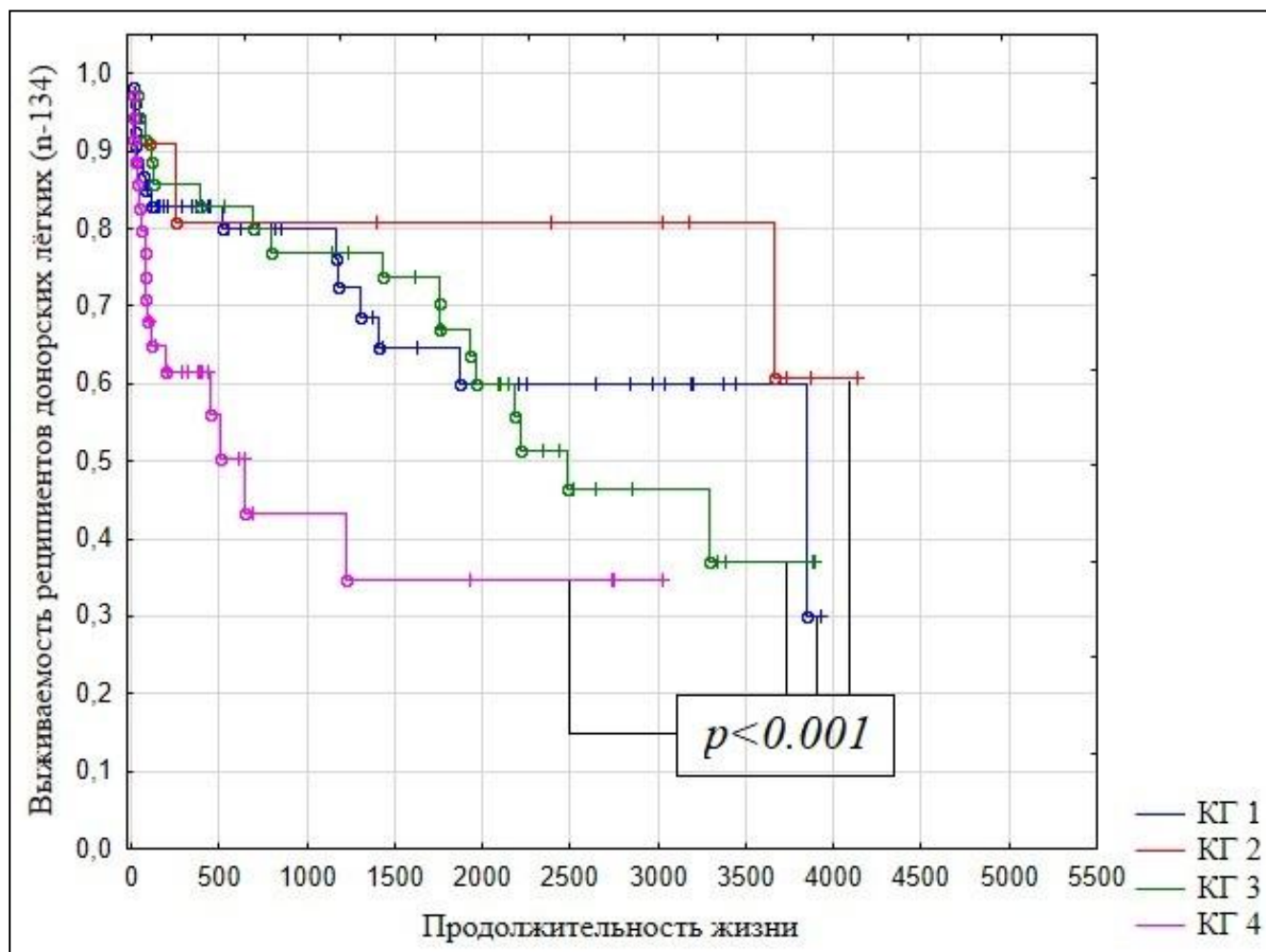


Рисунок 2 – Показатели выживаемости реципиентов донорских лёгких в зависимости от клинической группы основного заболевания *КГ 1 – обструктивные заболевания; КГ 2 – сосудистые заболевания; КГ 3 – муковисцидоз; КГ 4 – рестриктивные заболевания

Установлено, что выживаемость пациентов с рестриктивными заболеваниями лёгких была достоверно ниже по сравнению с остальным клиническими группами. Медиана выживаемости составила 515 [120 – 1299] суток. Лучшие показатели были установлены у пациентов с сосудистыми заболеваниями лёгких: 3031 [1924 - ∞].

Результаты долгосрочной выживаемости в исследованной группе реципиентов превосходили аналогичные показатели, представленные в регистре Международного общества трансплантации сердца и лёгких [T. P. Singh et al. 2023].

Были изучены и проанализированы исходные характеристики клинического статуса претендентов на трансплантацию лёгких. С целью оценки прогностической значимости, полученных в результате проведенного на первом этапе однофакторного анализа, статистически достоверные результаты были проанализированы методами бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

Установлено, что среди исходных характеристик клинического статуса претендентов на трансплантацию лёгких такие показатели как: исходно сниженные значения индекса массы тела потенциального реципиента, анамнез перенесенных оперативных вмешательств на органах грудной клетки; наличие хронического инфицирования дыхательных путей пациента с терминальной дыхательной недостаточностью достоверно увеличивают шансы наступления неблагоприятного исхода после проведения трансплантации (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты оценки прогностической значимости характеристик клинического статуса претендентов на трансплантацию донорских лёгких

Предикторы	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Индекс массы тела реципиента	0,700 [0,554 – 0,847]	0,020	74,2	70,0	1,188 [1,03 – 1,37]
Наличие вмешательств на ОГК	0,630 [0,532 – 0,729]	<0,001	33,3	92,7	6,333 [1,811 – 22,154]
Наличие хронического инфицирования дыхательных путей	0,628 [0,500 – 0,755]	0,037	67,6	57,9	2,871 [1,16 – 7,74]

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

Результаты прогностической модели 30-дневной летальности продемонстрировали что при уменьшении индекса массы тела на 1 кг/м² шансы благоприятного исхода уменьшались в 1,2 раза. Анамнез оперативных вмешательств и инвазивных манипуляций увеличивал шансы неблагоприятного исхода в 6,3 раза, а хроническое инфицирование дыхательных путей в 2,9 раз. Полученные результаты дают основания трактовать перечисленные характеристики как предикторы неблагоприятного исхода трансплантации лёгких.

Помимо оценки исходных характеристик клинического статуса, был проведен поиск предикторов неблагоприятного исхода среди событий (осложнений) и вариантов течения послеоперационного периода. На первом этапе была проанализирована структура осложнений послеоперационного периода (таблица 4).

Таблица 4 – Структура осложнений послеоперационного периода наблюдения

Виды осложнений	Абс.	%
Хирургические осложнения		
Осложнения со стороны торакотомной раны	34	25,4
Кровотечение в плевральную полость	33	24,6
Несостоятельность бронхиального анастомоза	7	5,2
Лёгочное кровотечение	6	4,5
Парез диафрагмы	5	3,7
Нехирургические осложнения		
Острое почечное повреждение с потребностью в проведении ЗПТ	45	33,6
Кардиологические осложнения	33	24,6
Инфекционные осложнения (пневмония, эмпиема, трахеобронхит)	26	19,4
Тяжелая первичная дисфункция трансплантированных лёгких	20	15
Неврологические осложнения	11	8,2
Острое отторжение	7	5,22

**ЗПТ – заместительная почечная терапия*

Был проведен сравнительный анализ непосредственных результатов послеоперационного периода в зависимости от наличия осложнений (представлены выше). С целью оценки прогностической значимости, результаты, характеризовавшиеся статистически достоверным уровнем различия, были проанализированы методом бинарной логистической регрессии (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты оценки прогностической значимости событий послеоперационного периода на непосредственные результаты

Предикторы	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Тяжелые формы раневых осложнений	0,640 [0.477 – 0.802]	0.035	87.9	40.0	4,844 [1,224; 19,231]
Несостоятельность бронхиального анастомоза	0,688 [0.414 – 0.762]	0.035	97.6	20.0	10,083 [1,18 - 86,45]
Наличие острого почечного повреждения/ показаний к проведению заместительной почечной терапии	0,789 [0.672 - 0.906]	<0.001	67.7	90.0	18,901 [8,68 – 41,06]
Тяжелая первичная дисфункция трансплантированных лёгких	0,635 [0.472 – 0.799]	0.043	87.1	40.0	4,500 [2,90 – 6,98]

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

По результатам проведенного анализа установлено, что наибольшим прогностическим значением в отношении 30-дневной летальности обладают: тяжелые формы раневых осложнений с отношением шансов (OR) 4,8; несостоятельность бронхиального анастомоза (OR = 10,0); острое почечное повреждение (OR = 18,9); и тяжелая первичная дисфункция трансплантированных лёгких (OR = 4.5).

Аналогичным образом были проанализированы события периода реабилитации и отдалённого наблюдения, среди которых прогностическим значением в отношении неблагоприятного исхода обладали: тяжелая хроническая дисфункция трансплантированных лёгких (ХДТЛ 4 степени) (OR=3,4) и пневмония трансплантированных лёгких (OR= 3,2) (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки прогностической значимости событий периода реабилитации и отдалённого наблюдения

Предикторы	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Хрон. дисфункция трансплантированных лёгких 4 ст.	0,618 [0,488 - 0,747]	0,028	83,5	40	3,381 [2,46 – 4,65]
Пневмония трансплантированных лёгких	0,631 [0,498 – 0,763]	0,029	76,1	50	3,187 [1,13 – 9,01]

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

Установленная структура осложнений и событий послеоперационного периода, периода реабилитации и долгосрочного наблюдения, а также степень их влияния на непосредственные и отдалённые результаты трансплантации – определяют основные направления, требующие коррекции, изменений, для улучшения результатов лечения пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью.

Сравнение собственных результатов с аналогичными публикациями зарубежных авторов демонстрирует различия в структуре послеоперационных осложнений послеоперационного периода. Обобщённая позиция большинства зарубежных авторов отдаёт первое место в структуре осложнений послеоперационного периода первичной дисфункции трансплантированных лёгких, в то время как в исследованной группе первичная дисфункция трансплантированных лёгких по частоте развития уступает другим осложнениям а также характеризуется значительно меньшим уровнем летальности при сравнении с аналогичными показателями в зарубежных публикациях.

Установленные различия являются следствием изменения подходов в отношении тактики применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в интра- и послеоперационном периоде, предпринятых в ходе поиска способов улучшения результатов трансплантации лёгких.

Повышение эффективности трансплантации лёгких путём интраоперационного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является неотъемлемым компонентом программы трансплантации лёгких в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова. ЭКМО обеспечивает безопасные условия проведения трансплантации лёгких в особенности на этапе однолёгочной перфузии (собственного лёгкого или первого трансплантата), профилактируя интраоперационное развитие тяжелых гемодинамических нарушений. Применение вено-артериального ЭКМО имеет ключевое значение при лечении тяжелых форм первичной дисфункции трансплантированных лёгких.

Первичная дисфункция трансплантированного лёгкого – понятие, тождественное реперфузионному повреждению. Развитие реперфузионного повреждения трансплантированных лёгких, равно как и любого другого органа, является закономерным, неотъемлемым явлением трансплантации органов. Степень выраженности реперфузионного повреждения трансплантированных лёгких без применения ЭКМО может быть выше из-за отёка трансплантатов, развивающегося после пуска кровотока и усугубляющегося на этапе однолёгочной перфузии и вентиляции и/или в результате баротравмы, возникающей в связи с эскалацией режимов ИВЛ, как единственного способа достижения целевых показателей газового состава крови. Таким образом, формируется порочный круг, где вынуждено применяемые жёсткие режимы ИВЛ усиливают альвеолярное повреждение уже отекающих трансплантированных, со сниженным комплаенсом лёгких, что, в свою очередь, ещё больше усиливает баротравму, усугубляя отёк и явления гипоксии и гипоксемии.

Превентивное использование ЭКМО позволяет избежать попадания в рассмотренный «порочный круг» за счёт разгрузки малого круга кровообращения и компенсации жёстких режимов вентиляции за счёт экстракорпоральной оксигенации, что позволяет сократить степень выраженности клинических

проявления и продолжительность явлений тяжелых форм первичной дисфункции трансплантированных лёгких.

При известной послеоперационной летальности в исследованной группе реципиентов (n-134), составившей 7,46%, частота неблагоприятных исходов (n-2), развившихся непосредственно в результате тяжёлой первичной дисфункции, составила 1,49% от общего количества реципиентов или 10% от подгруппы реципиентов, непосредственно перенёвших тяжелую форму первичной дисфункции, что меньше аналогичных показателей, имеющих в международных публикациях других крупных специализированных трансплантационных центр.

Повышение эффективности трансплантации лёгких путём оптимизации выбора варианта хирургического доступа

Значительный вклад осложнений со стороны торакотомной раны (ТР) в структуру осложнений послеоперационного периода, их прогностическое значение в отношении неблагоприятных исходов определяют необходимость разработки методов направленных на сокращение частоты их развития и степени выраженности как одного из способов улучшения результатов ТЛ. Классический вариант хирургического доступа для выполнения двусторонней трансплантации лёгких – двусторонняя передне-боковая торакотомия, дополненная поперечной стернотомией (Clam-Shell) имеет ряд очевидных недостатков: высокий уровень травматичности, утрата каркасной функции грудной клетки, что приводит к удлинению периода респираторной реабилитации, объединение плевральных полостей в единую грудную полость, в результате чего любой патологический процесс (пневмоторакс эмпиема), возникший с одной стороны распространяется на весь объём грудной клетки. Мягкие ткани в области торакотомной подвергаются длительному механическому воздействию в виде компрессии реберных ранорасширителей, что приводит к их ишемии и механическому

повреждению, что в совокупности с поперечной стернотомией создаёт предпосылки для развития осложнений со стороны хирургического доступа.

Установленные по степени тяжести варианты раневых осложнений (несостоятельность ТР, нагноение ТР, нагноение с формированием плевроторакального свища) были распределены в 2 подгруппы в зависимости от клинической значимости и влияния на результаты трансплантации. Подгруппа I из 115 (85,8%) пациентов объединила пациентов без раневых осложнений и пациентов с несостоятельностью ТР. Подгруппа II из 19 (14,2%) пациентов объединяла пациентов с тяжелыми вариантами осложнений со стороны ТР, степень влияния которых на непосредственные результаты ТЛ была установлена и продемонстрирована выше.

Альтернативой Clam-shell доступа является вариант раздельной передне-боковой торакотомии. Сохранение целостности грудины, следовательно каркасной функции грудной клетки сокращают продолжительность периода реабилитации; изолированный характер плевральных полостей ограничивает распространение патологических процессов областью возникновения, лучшая, в сравнение с Clam-shell экспозиция обеспечивает эффективный контроль гемостаза в труднодоступных местах тем самым сокращая частоту послеоперационных кровотечений, следовательно повторных реторакотомий. Последнее обстоятельство, в совокупности с 2-кратным сокращением продолжительности компрессии мягких тканей в области торакотомной раны рёберным раносрасширителем приводит к сокращению частоты развития тяжелых форм раневых осложнений при выполнении трансплантации лёгких через раздельную передне-боковую торакотомию ($p=0,024$).

Полученные результаты позволяют утверждать, что хирургический доступ в виде двусторонней последовательной торакотомии при выполнении трансплантации лёгких является эффективным способом улучшения результатов трансплантации лёгких за счёт сокращения частоты развития тяжелых форм раневых осложнений.

Повышение эффективности трансплантации лёгких путём разработки и внедрения нового способа формирования бронхиального анастомоза

Установленный характер влияния случаев развития несостоятельности бронхиального анастомоза (НБА) на результаты трансплантации лёгких, низкая эффективность существующих на сегодняшний день способов лечения развившейся НБА требовали разработки и внедрения эффективных способов профилактики. Решение проблемы было найдено в улучшении способа бронхиальной реконструкции.

Был разработан, апробирован и запатентован новый способ бронхиальной реконструкции с применением непрерывных обвивных швов.

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

Игла вкалывается в мембранозную стенку бронха большего диаметра в двух – трех мм от края мембранозной стенки, в непосредственной близости от места её перехода на ближайшее к краю хрящевое полукольцо. Далее, игла, являющаяся продолжением части нити, проведённой через внутренний просвет большего по диаметру бронха, аналогичным образом вкалывается в мембранозную стенку бронха меньшего диаметра в направлении снаружи внутрь (рисунок 3 А).

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

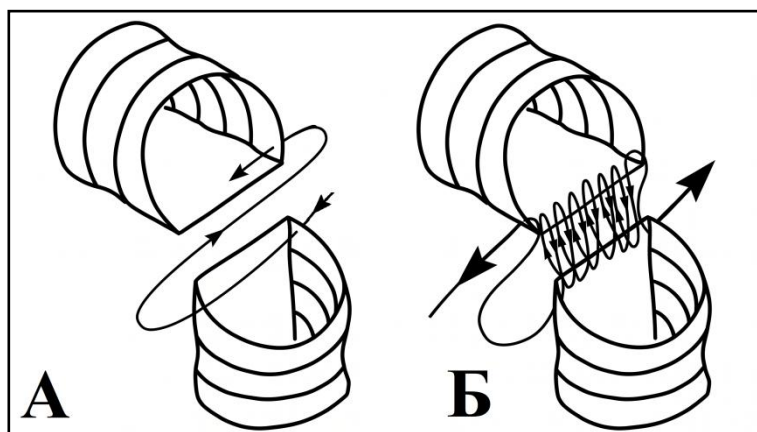


Рисунок 3 - Этапы формирования бронхиального анастомоза: А – первый шов бронхиального анастомоза; Б – парашютный шов задней (мембранозной) стенки анастомозируемых бронхов

При завершении шва задней стенки игла выкалывается аналогично способу, описанному вначале. Концы нити берутся на зажим и натягиваются (рисунок 4 А).

Второй и третий швы имеют Z-образную форму и накладываются на границе хрящевой и мембранозной стенок обеих культей бронхов. Первый шов проводится через мембранозную стенку снаружи внутрь на том же уровне, что и первый шов мембранозной стенки, но на некотором удалении от него (порядка 2-х мм); игла выкалывается в симметричной точке анастомозируемой культи. Этой же иглой в направлении снаружи внутрь, непосредственно через стенку первого хрящевого полукольца, отступая от его края 2-3 мм, выполняется вторая часть Z-образного шва, симметричная первому (рисунок 4 Б).

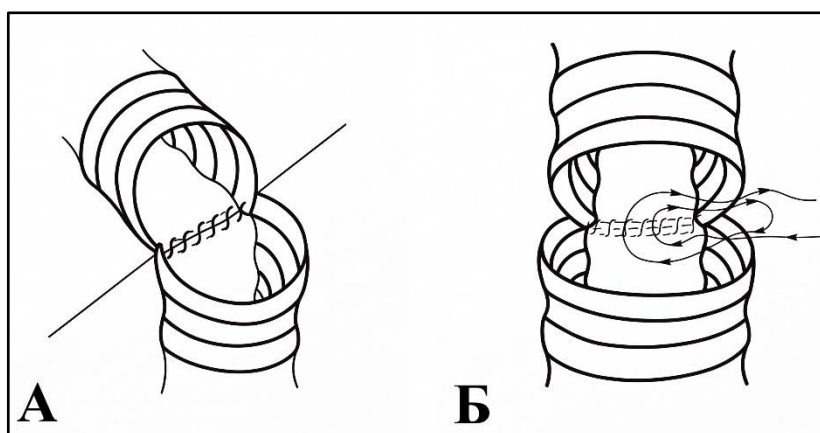


Рисунок 4 - Этапы формирования бронхиального анастомоза: А – окончательный вид шва задней (мембранозной) стенки бронхиального анастомоза; Б – первый шов передней (хрящевой стенки) бронхиального анастомоза

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

Следующим этапом приступают к формированию шва хрящевой стенки. Большим по длине концом лигатуры, которой ранее был сформирован Z-образный шов, от периферии к центру, непосредственно прокалывая колющей иглой хрящевые полукольца, с шагом около 2-3 мм, выполняется непрерывный обвивной шов передней (хрящевой стенки) (рисунок 5 А).

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

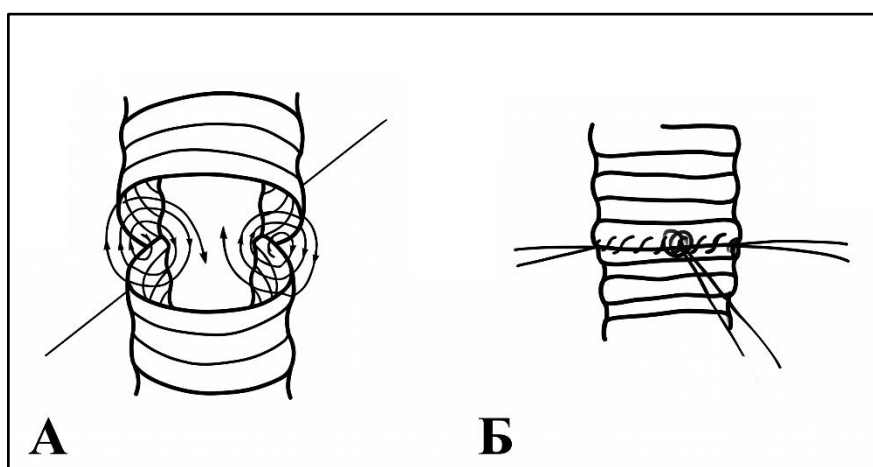


Рисунок 5 - Этапы формирования бронхиального анастомоза: А – встречный шов передней (хрящевой) стенки бронхиального анастомоза; Б – Завершение бронхиального анастомоза и его окончательный внешний вид

Разработанный способ формирования бронхиального анастомоза был запатентован (Патент РФ №2857050) и на сегодняшний день является единственным принятым способом бронхиальной реконструкции при ТЛ.

По данным сравнительного анализа, применение непрерывного шва при формировании бронхиального анастомоза продемонстрировало статистически и клинически более высокую надёжность в предотвращении его несостоятельности, чем комбинированная методика (таблица 7).

Таблица 7 - Результаты сравнительного анализа методик формирования бронхиального анастомоза

Показатель/Категории		Отсутствует несостоятельность	Наличие несостоятельности	Р
Вариант методики формирования бронхиального анастомоза	Непрерывный бронхиальный анастомоз	50 (39,4)	0 (0,0)	0,045
	Узловой бронхиальный анастомоз	77 (60,6)	7 (100,0)	

Клиническая эффективность разработанного и применяемого способа бронхиальной реконструкции подтверждается отсутствием случаев несостоятельности бронхиального анастомоза при его применении.

Вышеперечисленное даёт основание рекомендовать технику бронхиального анастомоза непрерывными обвивными швами в качестве эффективного способа сокращения частоты развития несостоятельности бронхиального анастомоза.

Повышение эффективности трансплантации лёгких путём применения сосудистых реконструктивно-пластических приёмов

Дефекты сосудистых структур корня лёгочного трансплантата затрудняют этап имплантации, создают предпосылки для развития разного рода сосудистых осложнений, а в отдельных случаях делают выполнение имплантации донорского лёгкого невозможным (рисунок 6). Проблема подобного рода может быть решена выполнением сосудистых реконструктивно-пластических приёмов, что позволяет

эффективно и безопасно устранять выявленные сосудистые дефекты. В исследованной группе реципиентов в качестве пластического материала для проведения реконструктивно-пластических приёмов использовался аллоперикард донора лёгких. Менее предпочтительным был ксеноперикард. Изъятие в составе двулёгочного трансплантата всего доступного перикарда донора обеспечивало необходимым для реконструкции пластическим материалом.

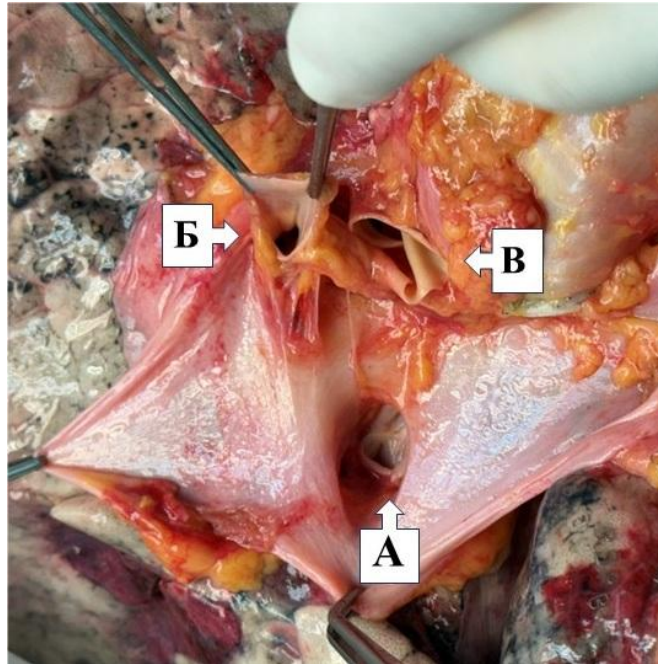


Рисунок 6 – Демонстрация уровня пересечения венозного коллектора лёгочного трансплантата (полное отсутствие предсердно-венозной площадки): А – конфлюенс сегментарных вен нижней доли; Б – вена верхней доли; В – лёгочная артерия

Свойства аллоперикарда донора лёгких полностью отвечают задачам реконструкции сосудистых структур донорского лёгкого (рисунок 7).

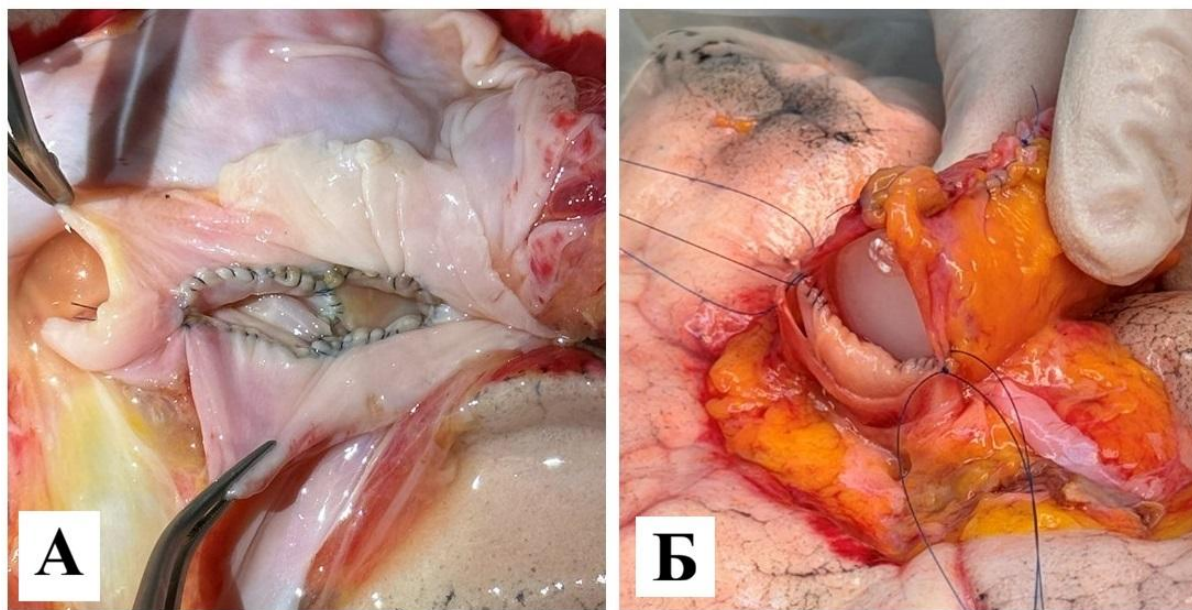


Рисунок 7 – Примеры эффективного использования донорского аллоперикарда для реконструкции сосудистых структур лёгочного трансплантата: А – тотальное протезирование предсердно-венозной площадки; Б – тотальное протезирование лёгочной артерии

Результаты сравнительного анализа непосредственных и отдалённых результатов ТЛ а также событий и характера течения послеоперационного периода в группе пациентов перенесших трансплантацию донорских лёгких после предварительно проведенной реконструкции сосудистых структур (n=12, 9%), демонстрирует отсутствие статистически достоверных различий по частоте послеоперационных осложнений, длительности пребывания в отделении реанимации, продолжительности проведения ЭКМО и ИВЛ, а также сроков госпитализации ($p > 0,05$).

Представленные результаты сравнительного анализа в совокупности с отсутствием сосудистых осложнений в области реконструкции и отсутствием краткосрочной летальности в исследуемой подгруппе реципиентов призваны продемонстрировать безопасность использованных сосудистых реконструктивно-пластических методик. Данные подходы могут рассматриваться как эффективный и безопасный способ эффективного использования ограниченного донорского ресурса, а также как метод профилактики тяжёлых сосудистых осложнений в послеоперационном периоде.

Повышение эффективности трансплантации лёгких путем применения комбинированных методов лечения бронхиальных стенозов

Бронхиальные стенозы (БС) являются патогномоничным осложнением периода реабилитации и отдалённого наблюдения после трансплантации лёгких. Рецидивирующие бронхиальные стенозы являлись одной из причин неблагоприятных исходов у 5 реципиентов после трансплантации лёгких в отдалённом периоде наблюдения.

Установлено, что у пациентов с рецидивирующими БС в отдалённые сроки после перенесённой трансплантации чаще наблюдалось длительное хроническое инфицирование бронхиального дерева трансплантированных лёгких, чаще развивалась пневмония трансплантированных лёгких.

Проведена оценка прогностической значимости наличия БС в отношении развития хронического инфицирования и пневмонии трансплантированных лёгких (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты оценки прогностической значимости бронхиальных стенозов в отношении установленных зависимых переменных

Зависимые переменные	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Длительное хроническое инфицирование дыхательных путей трансплантированных лёгких	0,674 [0,564 – 0,785]	0,001	75,6	59,3	4,509 [1,84 – 10,99]
Пневмонии трансплантированных лёгких в отдалённые сроки наблюдения, абс. (%)	0,661 [0,554 – 0,768]	0,001	48,8	83,3	4,77 [1,978 – 11,519]

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

Наличие БС увеличивает шансы хронического инфицирования бронхиального дерева трансплантированных лёгких в 4,5 раза, шансы развития пневмонии в отдалённые сроки наблюдения - в 4,8 раза.

Указанные осложнения развивались в результате сужения просвета бронхов, вплоть до их полной обструкции что приводило к развитию бронхоэктазов и обтурационной пневмонии.

Установлено, что осложнённое течение БС было связано с их рецидивирующим характером. Угроза развития осложнений определяла выбор тактики лечения. Повторные рецидивы БС требовали проведения комбинированной терапии в составе хирургических внутрипросветных методов лечения, реализуемых посредством интервенционной бронхологии совместно с проведением терапии препаратами из группы m-tor ингибиторов (эверолимус), обладающими антипролиферативным и антифибротическим эффектами.

Был проведён сравнительный анализ и оценка эффективности комбинированной терапии БС, результаты которого представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительный анализ эффективности комбинированного метода лечения бронхиальных стенозов

Показатель / Категории		Излечение	Рецидив	p
Варианты способов лечения бронхиальных стенозов	Изолированные методы интервенционной бронхологии	6 (31,6)	16 (66,7)	0,033
	Комбинированная терапия БС	13 (68,4)	8 (33,3)	

Полученные результаты демонстрируют, что в подгруппе комбинированной терапии частота рецидивов была ниже, а случаи излечения фиксировались чаще. С целью оценки прогностической значимости, полученные результаты были оценены методом бинарной логистической регрессии (таблица 10).

Таблица 10 - Оценка прогностической значимости комбинированного способа лечения бронхиальных стенозов в отношении шансов развития рецидива

Предиктор	AUC [95% ДИ]	p	Se (%)	Sp (%)	OR [95% ДИ]
Комбинированный способ лечения БС	0,675 [0,515 – 0,835]	0,026	66,7	68,4	4,333 [1,20 – 15,63]

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

Было установлено, что в случае применения комбинированного метода лечения шансы развития рецидива БС снижались в 4,3 раза.

Полученные результаты характеризуют комбинированный способ лечения бронхиальных стенозов как эффективный подход к улучшению отдалённых результатов трансплантации лёгких и позволяет утверждать его преимущество перед другими способами.

Роль биомаркеров в повышении эффективности трансплантации лёгких

Несмотря на подтверждённую клиническую эффективность эндобронхиальных вмешательств, направленных на восстановление и поддержание бронхиальной проходимости, в комбинации с длительной терапией ингибиторами пролиферативного сигнала, конечный результат лечения в значительной степени зависит от сроков диагностики и начала лечения БС.

Ключевая проблема состоит в отсутствии надёжных клинико-инструментальных маркёров, позволяющих своевременно выявить возникновение и прогрессирование БС на ранних, субклинических стадиях. При этом инвазивные методы диагностики, потенциально применимые для подтверждения диагноза на доклиническом этапе, зачастую оказываются труднодоступными для пациентов, находящихся на дистанционном мониторинге в отдалённом посттрансплантационном периоде, что существенно ограничивает их практическое использование.

Решение этой задачи может быть реализовано путём разработки надежных лабораторных технологий ранней детекции патологии трансплантированных лёгких. Перспективными кандидатами на эту роль могут выступать отдельные протеомные и эпигенетические биомаркёры.

С целью поиска эффективных биомаркеров посттрансплантационных осложнений в отобранной группе реципиентов были проанализированы количественное содержание протеомных биомаркёров растворимой формы

лиганда CD40, галектина-3 и уровни экспрессии молекул микроРНК miR-27, -142, -101, -339, -424.

Результаты сравнительного анализа экспрессии исследуемых молекул микроРНК у реципиентов с признаками стеноза бронхов и без таковых представлены на рисунке 8.

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

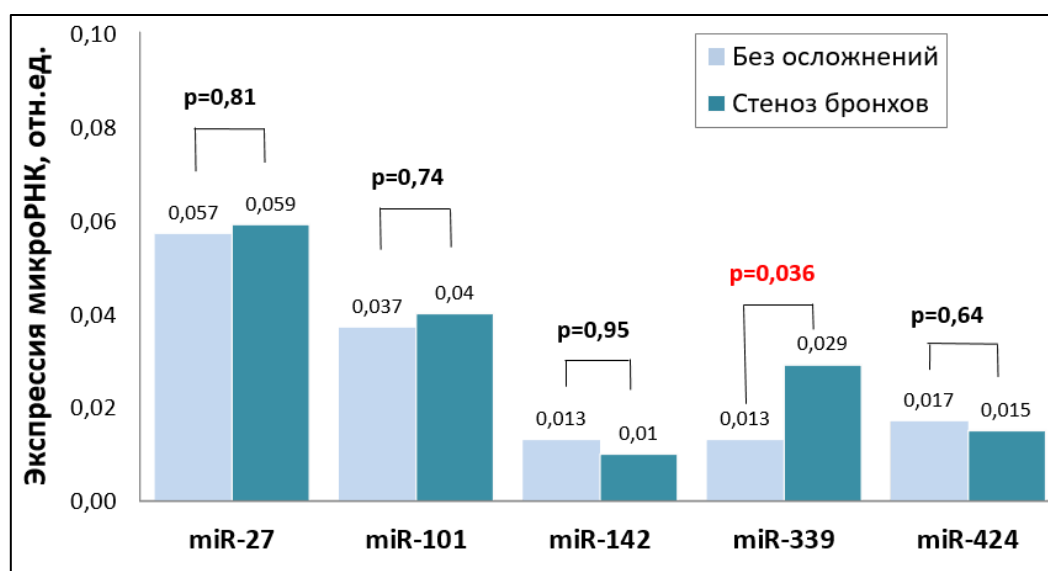


Рисунок 8 – Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК у реципиентов легких со стенозом бронхов и у реципиентов легких без осложнений

Аналогичный анализ проведен для протеомных биомаркеров (галектина-3 и sCD40L), который показал отсутствие достоверных различий концентрации sCD40L у реципиентов со стенозом и без такового (рисунок 9).

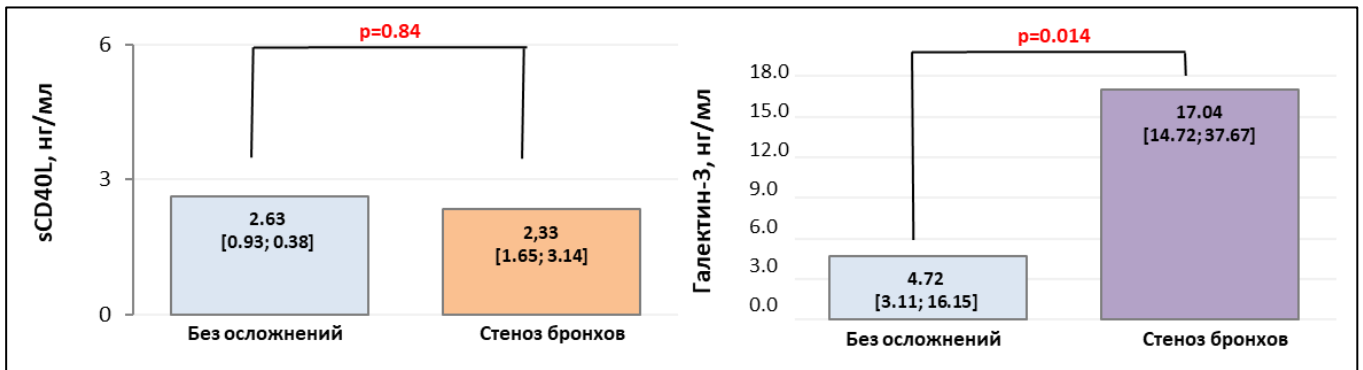


Рисунок 9 – Сравнительный анализ уровня sCD40L и галектина-3 в плазме крови реципиентов легких с развитием стеноза бронхов и без такового

Полученные результаты демонстрируют достоверно более высокие значения концентрации галектина-3 в крови ($p=0,014$) у пациентов с бронхиальными стенозами.

Оценка диагностической эффективности галектина-3 и микроРНК-339 в отношении стеноза бронхов трансплантата, проведена с использованием ROC-анализа. Результаты расчета пороговых уровней биомаркеров а также диагностические характеристики их самостоятельного и совместного определения представлены в таблица 11.

Таблица 11 – Диагностические характеристики галектина-3 и микроРНК-339 в отношении развития стеноза бронхов трансплантированных лёгких

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

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

Полученные результаты характеризуют микроРНК-339 и галектин-3 в качестве высокоэффективных биомаркеров развития стенозов бронхиального дерева трансплантированных лёгких. Более того, имеет место потенцирование

диагностической эффективности отдельных тестов на галектин-3 и микроРНК-339 при их совместном применении. При одновременном отклонении уровня галектина-3 и микроРНК-339 от пороговых значений риск развития обструкции бронхов возрастает в 7 раз. Показатели чувствительности и специфичности дуплексного теста составили 83% и 82% соответственно при общей диагностической эффективности более 80%.

Полученные результаты позволят разработать и внедрить в клиническую практику новый перспективный протокол ранней лабораторной диагностики бронхиальных стенозов. В перспективе, раннее проведение лабораторных тестов с доказанной в отношении диагностики бронхиальных стенозов эффективностью, позволит формировать «группы риска» по развитию БС, нуждающиеся в регулярном клинико-инструментальном мониторинге.

Полученные результаты, позволяют предложить измерение уровня галектина – 3 и miR – 339 в крови к клиническому использованию в протоколе ранней диагностики бронхиальных стенозов после трансплантации донорских лёгких, целесообразность внедрения которого, с целью улучшения отдалённых результатов трансплантации лёгких не вызывает сомнения.

Обобщение обширного опыта трансплантации лёгких ФГБУ НМИЦ ТИО им.ак. В.И. Шумакова Минздрава России позволяет формировать объективное представление о ключевых факторах, определяющих непосредственные и отдалённые результаты лечения реципиентов после трансплантации донорских лёгких. В рамках проведенного исследования были установлены предикторы неблагоприятного исхода раннего и отдалённого периода наблюдения реципиентов донорских лёгких. Полученные результаты позволили разработать эффективные методы профилактики фатальных осложнений раннего послеоперационного периода, способы диагностики осложнений и методы их эффективного лечения в отдалённые сроки после трансплантации.

Доказанно, что эффективные методы профилактики развития таких тяжёлых осложнений раннего послеоперационного периода, как несостоятельность бронхиального анастомоза, нагноение торакотомной раны в

т.ч с формированием плевроторакального свища, тяжелая первичная дисфункция трансплантированных лёгких позволяют сократить уровень летальности в раннем послеоперационном периоде от указанных осложнений.

Результаты анализа накопленного опыта сосудистых реконструктивно-пластических приёмов подготовки лёгочного трансплантата позволяют рекомендовать рассмотренные методы как эффективный способы профилактики сосудистых осложнений со стороны трансплантированного лёгкого а также как один из способов максимально эффективного использования доступного донорского ресурса.

ВЫВОДЫ

1. Трансплантация донорских лёгких является эффективным способом лечения пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью: медиана выживаемости реципиентов составила 7,7 лет; предикторами неблагоприятного исхода до трансплантации являются низкие показатели индекса массы тела, перенесенные оперативные вмешательства на органах грудной клетки, наличие хронического инфицирования дыхательных путей пациента.

2. Предикторами неблагоприятных исходов в ранние сроки после трансплантации легких являются тяжелые формы осложнений торакотомной раны, несостоятельность бронхиального анастомоза, развитие острого почечного повреждения с потребностью в заместительной почечной терапии, тяжелые формы первичной дисфункции трансплантата с потребностью в продленной искусственной вентиляции лёгких и экстракорпоральной мембранной оксигенации; в поздние сроки – хроническая дисфункция трансплантированных лёгких 4 степени, пневмония трансплантированных лёгких.

3. Превентивное интра- и продлённое послеоперационное применение ЭКМО является эффективным способом предотвращения развития тяжелых форм первичной дисфункции трансплантированных лёгких в раннем послеоперационном периоде и тяжелых форм хронической дисфункции трансплантата в отдалённые сроки.

4. Двусторонняя трансплантация лёгких, выполненная через отдельную последовательную боковую торакотомию, сопровождается меньшей частотой тяжелых форм раневых осложнений, меньшей продолжительностью механической вентиляции лёгких у реципиентов, перенесших трахеостомию, пребывания в отделении реанимации и продолжительности респираторной реабилитации в виде достижения пиковых показателей объёма форсированного выдоха за первую секунду ($p=0.024$, $p=0.004$, $p=0,003$, $p=0,001$ соответственно) в сравнении с трансплантацией, выполненной хирургическим доступом типа Clam-shell.

5. Формирование бронхиального анастомоза при трансплантации лёгких, выполненное непрерывными обвивными швами, является эффективным и безопасным способом, обеспечивающим состоятельность линии швов анастомоза и герметичность соединения бронхов разного диаметра; позволяющим сократить частоту развития бронхиальных стенозов и пневмонии трансплантированных лёгких в отдалённые сроки.

6. Выполнение сосудистых реконструктивно-пластических приёмов с использованием донорского аллоперикарда при подготовке лёгкого к имплантации позволяет увеличить эффективность использования доступного донорского ресурса; не сопровождается развитием сосудистых осложнений, связанных с областью реконструкции; не влияет на продолжительность оперативного вмешательства, длительность ишемии трансплантата, характер и продолжительность последующего лечения.

7. Анализ протеомных и эпигенетических биомаркеров в крови реципиентов легких позволяет осуществлять неинвазивную диагностику структурных изменений бронхов трансплантата: у пациентов с уровнем галектина-3 и микроРНК-339 выше рассчитанных пороговых значений (12 нг/мл и 0,02 отн. ед., соответственно) риск развития стеноза бронхов в 7 раз выше, чем у остальных реципиентов при чувствительности и специфичности теста более 80%.

8. Комбинированный метод коррекции бронхиальных стенозов, включающий эндоскопическое стентирование и применение ингибиторов пролиферативного сигнала является эффективным способом контроля развития бронхиальных стенозов и их осложнённого течения и обеспечивает показатели выживаемости, сопоставимые с показателями у реципиентов лёгких без стенозов бронхов трансплантата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью профилактики тяжелых клинических проявлений реперфузионных повреждений трансплантированных лёгких, рекомендуется превентивное подключение, проведение трансплантации лёгких в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Раздельная боковая торакотомия является вариантом выбора для двусторонней последовательной трансплантации лёгких за исключением случаев, требующих центральной канюляции ЭКМО или ИК.

С целью сокращения рисков развития несостоятельности бронхиального анастомоза в раннем послеоперационном периоде после трансплантации лёгких, рекомендуется применение техники непрерывных обвивных швов.

Недостаточный размер сосудистых структур корня лёгочного аллотрансплантата должен быть восполнен при помощи аллоперикарда донора что обеспечит эффективное и безопасное использования лёгочного аллогraftа для трансплантации.

При изъяти донорских лёгких целесообразно осуществлять иссечение доступного перикарда, для обеспечения возможности проведения, при необходимости, сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при недостаточном размере сосудистых структур корня трансплантата или рисках их натяжения после выполнения сосудистой реконструкции.

С целью раннего неинвазивного выявления риска развития бронхиальных стенозов трансплантированного лёгкого рекомендовано использование метода определения в плазме крови уровня экспрессии miR-339 и концентрации галектина-3.

В случае рецидивирующего течения бронхиальных стенозов рекомендуется проведение комбинированного лечения, сочетающего методы интервенционной бронхологии, направленные на обеспечение достаточной проходимости трахеобронхиального дерева и назначения ингибиторов пролиферативного сигнала для профилактики их рецидивов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Случай успешного лечения синдрома исчезающего промежуточного бронха после трансплантации легких / И. В. Пашков, М. Т. Беков, Р. А. Латыпов [и др.]. — Текст: непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2020. — № 4. — С. 183-191.
2. Лечение экспираторного стеноза трахеи в сочетании с бронхоэктатической болезнью у реципиента донорских легких (первое наблюдение в Российской Федерации) / И. В. Пашков, А. В. Никулин, Д. О. Олешкевич [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2020. — № 4. — С. 162-167.
3. Вакуумная терапия в лечении раневой инфекции при трансплантации легких / И. В. Пашков, Р. А. Латыпов, М. Т. Беков [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2022. — № 5. — С. 58.
4. Оценка эффективности разработанного перфузионного раствора для нормотермической ex vivo перфузии легких по сравнению со steen solution™ (экспериментальное исследование) / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, И. В. Пашков [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — № 3. — С. 82-89.
5. Пашков, И. В. Бронхиальные осложнения после трансплантации легких / И. В. Пашков, М. Т. Беков, С. В. Готье. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — № 1. — С. 140-149.
6. Mir-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation / O. Shevchenko, S. Sharapchenko, O. Gichkun [et al.]. // Transplant International. — 2021. — № 9. — С. 1733-1739. — Текст : непосредственный.
7. Нормотермическая ex vivo перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, И. В. Пашков [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2022. — № 2. — С. 94-101.
8. Применение тулиевого лазера в интервенционной бронхоскопии у реципиентов легких / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Р. А. Латыпов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № 4. — С. 41-45.

9. Использование криотехнологий в трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Н. П. Можейко [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № 3. — С. 31-37.

10. Экспериментальные исследования нового комбинированного раствора на основе декстрана-40 на модели мелких лабораторных животных / Н. В. Грудинин, В. К. Богданов, И. В. Пашков [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — № 4. — С. 189-200.

11. Изготовление стента с лекарственным покрытием эверолимусом из термопластического полиуретана и полилактида с применением технологии 3d-печати / М. Т. Беков, И. В. Пашков, К. С. Смирнов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — № 1. — С. 47-54.

12. Донорство легких после остановки кровообращения. Проблемы и возможности. Обзор литературы / И. В. Пашков, М. Г. Минина, Н. В. Грудинин, В. К. Богданов. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — № 1. — С. 171-177.

13. Применение комбинированной методики эндоскопического лечения пациентов с бронхиальными стенозами после трансплантации легких с использованием тулиевого лазера, баллонной дилатации, криоабляции, стентирования / М. Т. Беков, И. В. Пашков, К. С. Смирнов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 1. — С. 17-22.

14. Клинический случай успешного эндоскопического лечения синдрома суайра-джеймса-маклеода / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Е. Ф. Шигаев [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 4. — С. 41-47.

15. Исследование эффективности протоколов прекондиционирования трансплантата легких при донорстве после остановки эффективного кровообращения на экспериментальной модели кроликов / И. В. Пашков, Я. С. Якунин, К. С. Смирнов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 4. — С. 173-182.

16. Микро-РНК у реципиентов легких: перспективы клинического применения / Д. А. Великий, С. О. Шарапченко, И. В. Пашков [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2019. — № 2. — С. 138-144.

17. Разработка экспериментальной методики ортотопической трансплантации левого легкого на модели кролика / В. К. Богданов, И. В. Пашков, Я. С. Якунин [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — № 1. — С. 140-148.

18. Первый опыт ретрансплантации легких в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова / И. В. Пашков, М. Т. Беков, С. В. Готье [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 4. — С. 206.

19. Отдаленные результаты первой трансплантации сердечно-легочного комплекса в россии / С. В. Готье, Д. О. Олешкевич, И. В. Пашков [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — С. 55.

20. Опыт применения гастростомии при низком нутритивном статусе в программе трансплантации легких / С. В. Готье, Д. О. Олешкевич, И. В. Пашков, М. Т. Беков. — Текст: непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 5. — С. 58-59.

21. Применение нормотермической ex vivo перфузии донорских легких для реабилитации трансплантата при критических сроках ишемии / И. В. Пашков, А. З. О. Гулуев, А. С. Тимановский [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — № 5. — С. 61-62.

22. Первая успешная трансплантация сердечно-легочного комплекса ребенку в россии / С. В. Готье, Д. О. Олешкевич, И. В. Пашков [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № 5. — С. 27-28.

23. Беременность после трансплантации легких. Первое клиническое наблюдение в истории российской трансплантологии / О. М. Цирульникова, И. В. Пашков, Р. А. Латыпов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № 5. — С. 55-56.

24. Клиническое наблюдение трансплантации легких пациентке с муковисцидозом, ассоциированным с хроническим инфицированием burkholderia sensu lato complex / И. В. Пашков, О. М. Цирульникова, В. Б. Яковлева [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2022. — № 5. — С. 59-60.

Патенты РФ:

1. Патент на изобретение 2750973 Российская Федерация, МПК G01N 33/577. Способ диагностики обструкции бронхов у реципиентов легочного трансплантата : № 2020139199 : заявл. 30.11.2020 : опубл. 07.07.2021 / Шевченко О. П., Беков М. Т., Великий Д. А., Гичкун О. Е., Олешкевич Д. О., Пашков И. В., Цирульникова О. М., Шарапченко С. О., Готье С. В. ; заявитель ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России. – 6 с. : ил.

2. Патент на изобретение RU 2759048 Способ диагностики обструкции бронха у реципиента трансплантированных легких. Шарапченко С.О., Беков М.Т., Великий Д.А., Гичкун О.Е., Олешкевич Д.О., Пашков И.В., Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Готье С.В. 09.11.2021. Заявка № 2020139201 от 30.11.2020

3. Пат. на изобретение 2760195 Российская Федерация, МПК G01N 33/49 Способ диагностики обструкции бронхов у реципиентов легочного трансплантата [Текст] / Гичкун О.Е., Беков М.Т., Великий Д.А., Олешкевич Д.О., Пашков И.В., Цирульникова О.М., Шарапченко С.О., Шевченко О.П., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).- 2020139200 ; заявл. 30.11.2020 ; Госрегистр 22.11.2021, опубл. 22.11.2021 , Бюл. 33.

4. Пат. на полезную модель 227317 Российская Федерация, МПК A61J 1/00 «Контейнер для донорских легких» [Текст] / авторы: Грудинин Н. В., Богданов В.К., Кулешов А.П., Пашков И.В., Бондаренко Д.М., Цирульникова О.М., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).- 2024000365; заявл. 25.04.2024 ; Госрегистр 16.07.2024, опубл. 16.07.2024, Бюл. 20.

5. Пат. 2815501 на изобретение Российская Федерация, МПК A01N 1/02. Раствор для предтрансплантационной подготовки донорских легких [Текст] / Грудинин Н.В., Богданов В.К., Кулешов А.П., Пашков И.В., Бондаренко Д.М., Цирульникова О.М., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).- 2023118480; заявл. 13.07.2023; Госрегистр 18.03.2024, опубл. 18.03.2024, Бюл. 8.

6. База данных 2024625135. Клинические данные и показатели микробиологических исследований у реципиентов солидных органов [Текст] / Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Шарапченко С.О., Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Псеунова Д.Р., Шевченко А.О., Захаревич В.М., Пашков И.В., Сайдулаев Д.А., Монахов А.Р., Готье С.В. Правообладатель: ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (RU), ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).-2024624898; заявл. 31.10.2024 ; регистрац. 13.11.2024.

7. База данных 2025625239. Клинические данные и результаты молекулярно-генетических исследований реципиентов сердца, легких, комплекса сердце-легкие [Текст] / Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Шарапченко С.О., Великий Д.А., Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Шевченко А.О., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Пашков И.В., Готье С.В. Правообладатель: ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).-2025624571; заявл. 24.10.2025 ; Госрегистрац. 18.11.2025.

8. Пат. на изобретение 2856618 Российская Федерация, МПК C12N 5/071 «Система и способ прекондиционирования донорской печени *ex vivo*» [Текст] / Богданов В.К., Грудинин Н.В., Болдырев М.А., Монахов А.Р., Пашков И.В., Бондаренко Д.М., Цирульникова О.М., Готье С.В., Минина М.Г., Зубенко С.И., Круглов Д.Н. Заявитель и патентообладатель: ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).- 2025103761; заявл. 19.02.2025; Госрегистр 24.02.2026, опубл. 24.02.2026, Бюл. 6.

9. Пат. на изобретение 2857050 Российская Федерация, МПК A17/24 Способ наложения бронхиального анастомоза при трансплантации легких [Текст] / Пашков И.В., Грудинин Н.В., Богданов В.К., Якунин Я.С., Шилкин Д.Н., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России (RU).- 2025124968; заявл. 10.09.2025; Госрегистр 25.02.2026, опубл. 25.02.2026, Бюл. 6.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БС — бронхиальный стеноз

ВА-ЭКМО — вено-артериальное ЭКМО

ВВ-ЭКМО — вено-венозное ЭКМО

ДИ — доверительный интервал

ЗПТ — заместительная почечная терапия

ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких

ИМТ — индекс массы тела

КГ — клиническая группа

микроРНК — микрорибонуклеиновая кислота

НБА — несостоятельность бронхиального анастомоза

НМИЦ ТИО — Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ТЛ — трансплантация лёгких

ТР — торакотомная рана

ХДТЛ — хроническая дисфункция трансплантированных лёгких

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

AUS — (англ., Area Under the Curve) площадь под кривой

Me — медиана

mir — микрорибонуклеинования кислота

Q1 -Q3 — интерквартильный размах

RR — относительный риск

sCD30 — растворимая форма CD30

sCD40L — растворимая форма лиганда CD40

Se — чувствительность

Sp — специфичность