

СМИРНОВ КОНСТАНТИН СЕРГЕЕВИЧ

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

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
кандидата 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 руководитель:

Академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Готье Сергей Владимирович

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.

Гасанов Али Магомедович – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

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

Защита диссертации состоится «30» июня 2026 года в 15:00 часов на заседании диссертационного совета ДСТИО 001.21 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте www.transpl.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неинфекционные заболевания лёгких, в частности хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), занимают одно из ведущих мест среди причин смерти населения [URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>]. Трансплантация лёгких (ТЛ) является эффективным методом хирургического лечения пациентов с терминальной стадией дыхательной недостаточности [Готье, С. В., 2018]. 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 [Khush, K. K., 2019].

Бронхиальные осложнения являются частым осложнением после трансплантации лёгких. По данным различных источников, частота возникновения бронхиальных осложнений после трансплантации составляет от 1,4% до 18% [Hayanga, J.A., 2016; Santacruz, J.F., 2009; Machuzak, M., 2015], большинство случаев приходится на первый год.

Бронхиальные стенозы (БС) – одно из наиболее часто встречающихся бронхиальных осложнений в посттрансплантационном периоде [Van De Wauwer, С., 2007]. Бронхиальные стенозы имеют тенденцию к рецидивирующему течению с высокой частотой госпитализаций и смертности реципиентов [Santacruz, J.F., 2009].

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 [Готье, С. В., 2025]. 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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%). В качестве классификации бронхиальных стенозов использовалась классификация, предложенная группой ISHLT в 2018 году [Crespo, M. M., 2018].

Общая характеристика методик эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов

Показанием к эндоскопической коррекции бронхиального стеноза являлось сужение просвета более 25% диаметра бронха. 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 ножа, стентирование, криоабляция, а также комбинация вышеописанных методик. В исследуемой группе суммарно было выполнено 222 эндоскопических вмешательства по поводу бронхиальных стенозов.

Дизайн исследования

Основные этапы экспериментальной работы представлены на рисунках 1-2.

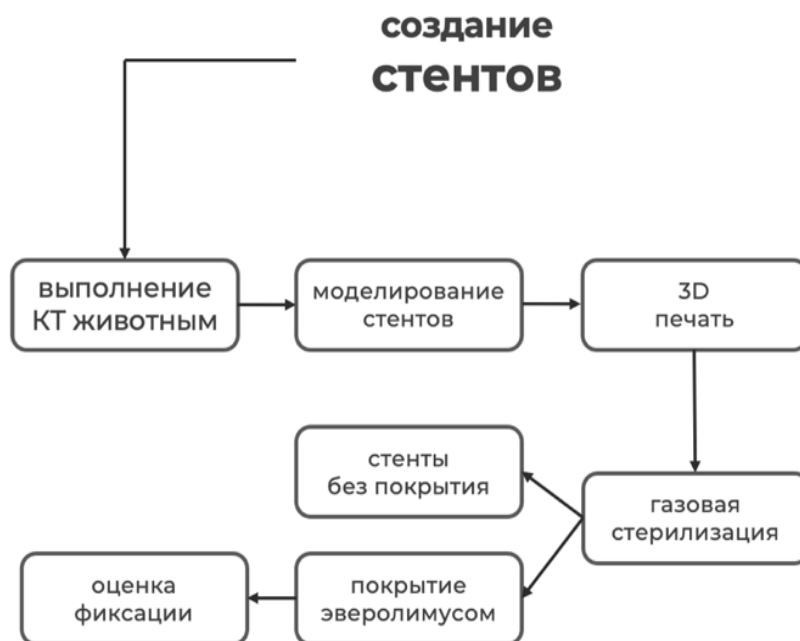


Рисунок 1 – Блок-схема создания персонализированных стентов

С целью изготовления персонифицированных стентов, экспериментальным животным выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки. На основе полученных изображений выполнялось моделирование эндопротезов с дальнейшей печатью на 3D - принтере. В качестве материала изготовления стентов использовался термопластический полиуретан. Часть эндопротезов покрывали эверолимусом с созданием промежуточного слоя из полидопамина с соблюдением стерильных условий (n=15). Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) на электронном микроскопе.

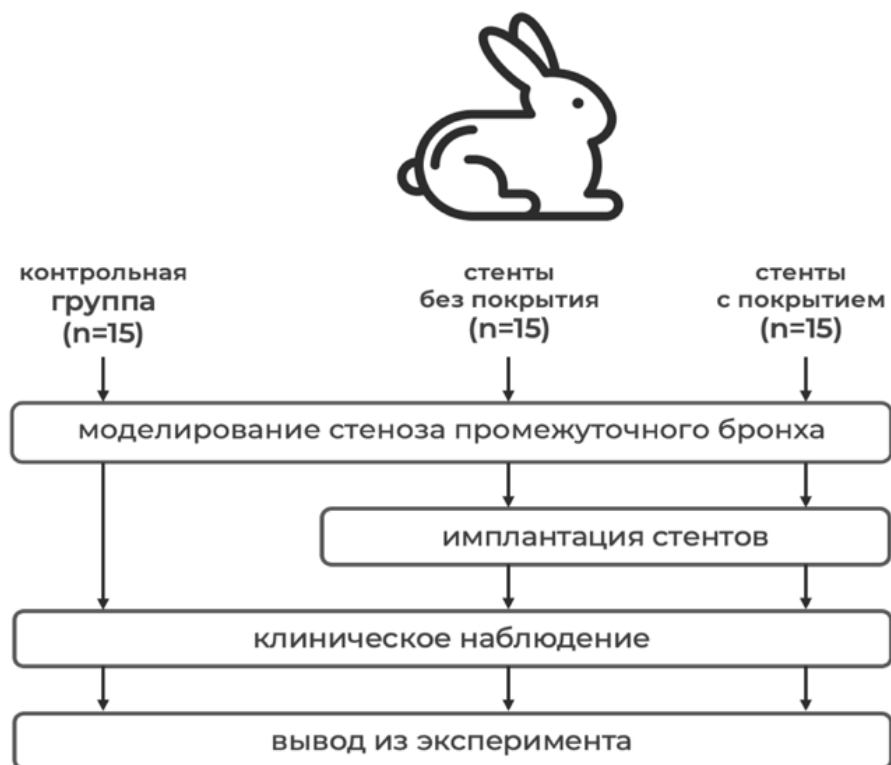


Рисунок 2 – Блок-схема экспериментальной работы на животных

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.

После оперативного вмешательства ежедневно производился мониторинг клинического состояния животных. При имплантации стентов с лекарственным покрытием ежедневно проводился мониторинг концентрации эверолимуса в венозной крови. На 7, 14, 30 и 60 суток, а также при наличии признаков дыхательной недостаточности выполнялась санационная бронхоскопия.

Сроки наблюдения животных составляли 60 суток. По окончании сроков наблюдения, а также при возникновении тяжелой формы дыхательной недостаточности животных выводили из эксперимента путём медицинской эвтаназии. Производилась аутопсия с фотофиксацией, а также гистологическое исследование препаратов.

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 нормальном распределении 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 при нормальном распределении выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента и 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 $p < 0,05$.

Результаты исследований

Анализ опыта эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких

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 рисунке 3.



Рисунок 3 – 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.

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).

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

Распределение бронхиальных стенозов в исследуемой группе по степени сужения просвета представлено на рисунке 4.

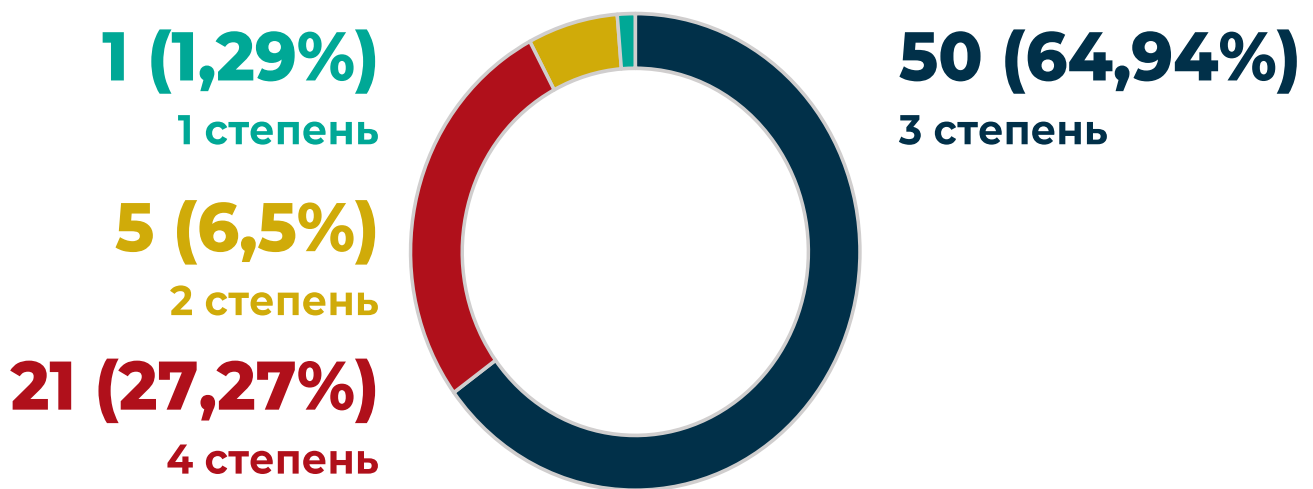


Рисунок 4 – Распределение бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких по степени сужения просвета согласно классификации ISHLT

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

Влияние бронхиальных стенозов на исход трансплантации лёгких

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 5).

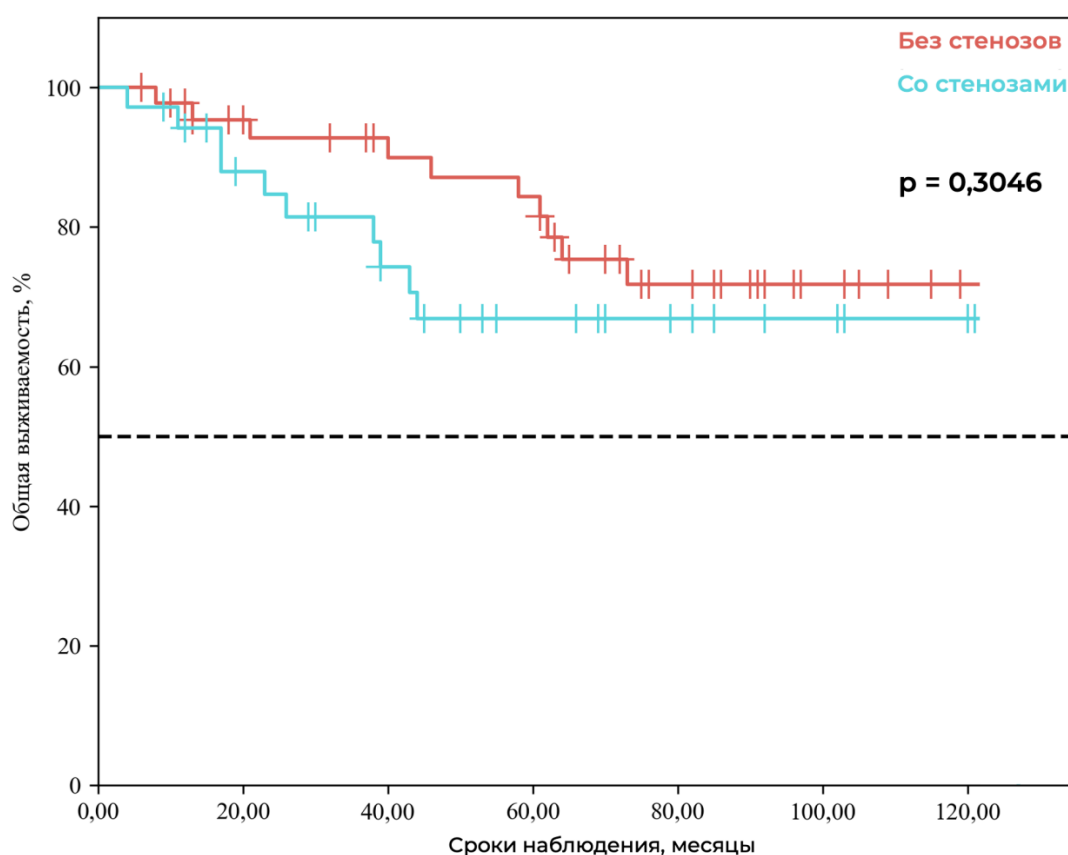


Рисунок 5 – Кривая общей выживаемости в зависимости от наличия бронхиальных стенозов

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 6).



Рисунок 6 – Количество дней госпитализации в зависимости от бронхиальных стенозов

При сопоставлении количества дней госпитализации были выявлены различия в двух группах на первом, втором и третьем году после трансплантации лёгких ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,024$ соответственно). В последующих годах количество дней стационарного лечения в двух группах не отличалось ($p = 0,71$, $p = 0,82$, $p = 0,63$ соответственно).

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 ($p < 0,001$).

Наиболее эффективными методиками оказались баллонная дилатация (29,46% достижения ремиссии), бужирование тубусом ригидного бронхоскопа (27,27%), криоабляция грануляционных тканей (15,4%), а также комбинирование методик с имплантацией стентов (25,19%). Применение аргоноплазменной коагуляции и тулиевого лазера в качестве самостоятельной методики восстановления просвета бронхов во всех случаях сопровождалось возникновением рецидивов стенозов. Сравнение сроков возникновения рецидива бронхиальных стенозов в зависимости от применяемой методики коррекции представлено в таблице 1.

Таблица 1 – 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)		
Аргоноплазменная 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 2.

Таблица 2 – 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)

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. Основным видом эндопротезов в исследовании являлся нитиноловый саморасширяющийся покрытый стент. Частота развития и виды осложнений, возникших при стентировании, зависели от типа используемого эндопротеза (рисунки 7-8).



Рисунок 7 – Частота возникновения осложнений в зависимости от вида стента

Наименее часто осложнения возникали при использовании саморасширяющихся нитиноловых покрытых стентов с перфорациями.

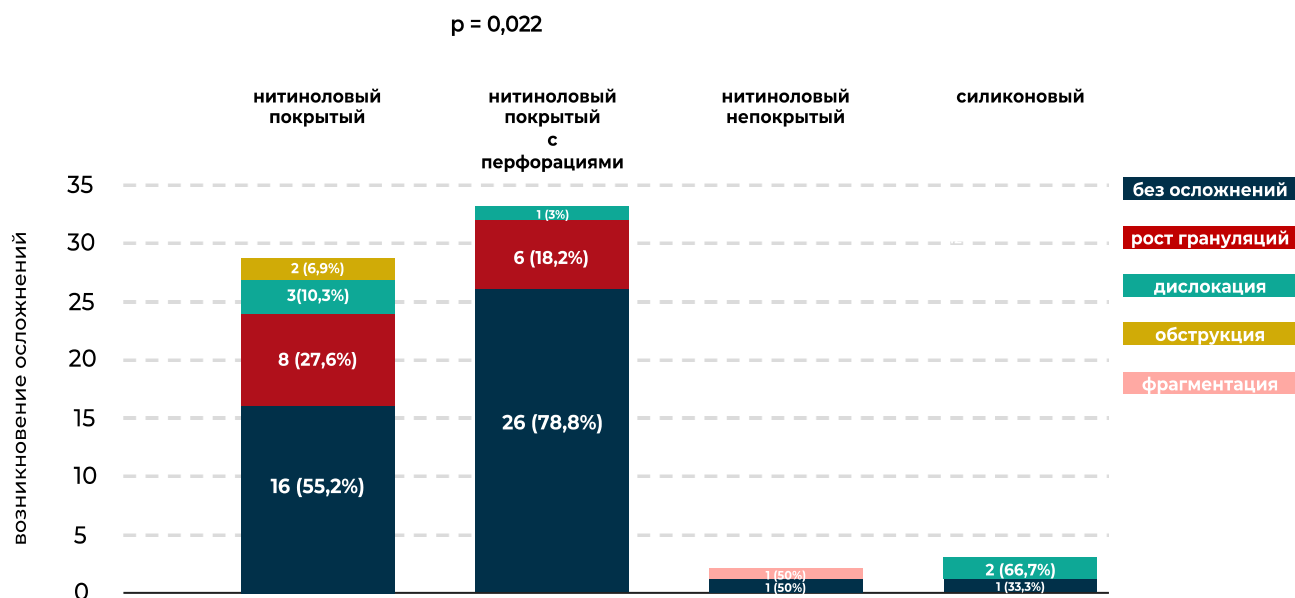


Рисунок 8 – Виды осложнений, связанные со стентированием бронхов

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

Таким образом, 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.

Результаты экспериментальной работы

Изготовление персонафицированных стентов

Изображения, полученные при выполнении компьютерной томографии экспериментальным животным, обрабатывались с помощью программного обеспечения 3D Slicer и FreeCAD. Для 3D – печати моделей использовалась технология методом наплавления.

Результаты электронной микроскопии заготовок, полученные после создания лекарственного покрытия эверолимусом, позволяли визуально оценить степень фиксации препарата на поверхности изделия (рисунок 9).

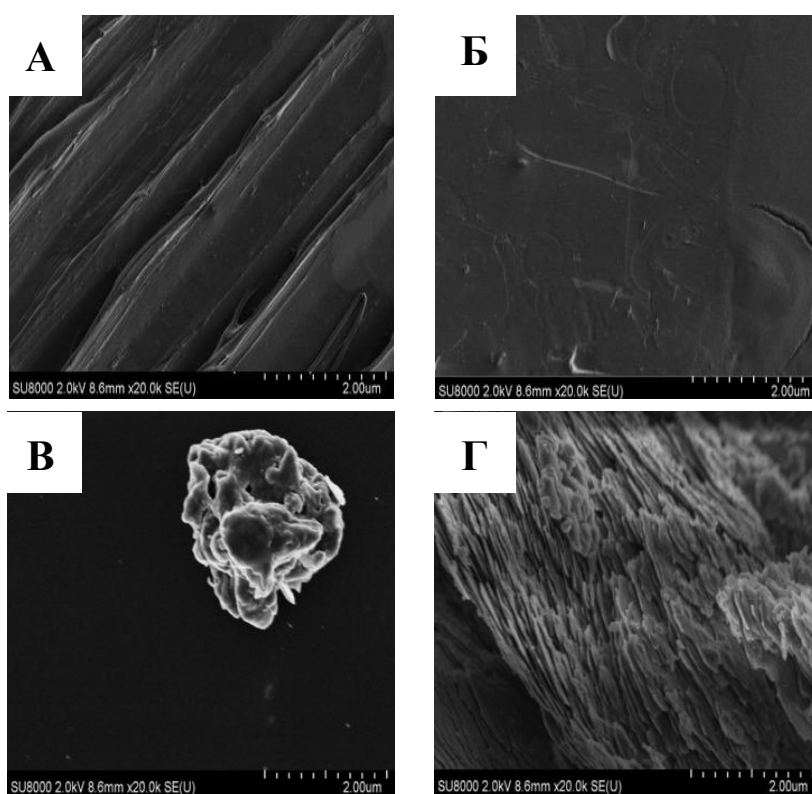


Рисунок 9 – Электронная микроскопия поверхности заготовок (увеличение: x20 000): А - после 3D – печати; Б - после создания промежуточного слоя из полидопамина; В - после экспозиции в растворе эверолимуса; Г – после создания промежуточного слоя из полидопамина и экспозиции в растворе эверолимуса

Использование промежуточного слоя из полидопамина позволяло увеличить насыщение поверхности стентов лекарственным препаратом.

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

2 экспериментальных животных пали до начала основного этапа оперативного вмешательства 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. Повреждение тканей промежуточного бронха выполняли с помощью тулиевого 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. По проксимальному краю стента создавались два отверстия, расположенных на одной линии, через которых продевалась лигатура, позволяющая выполнять окончательное позиционирование стента в просвете бронха. 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 10.

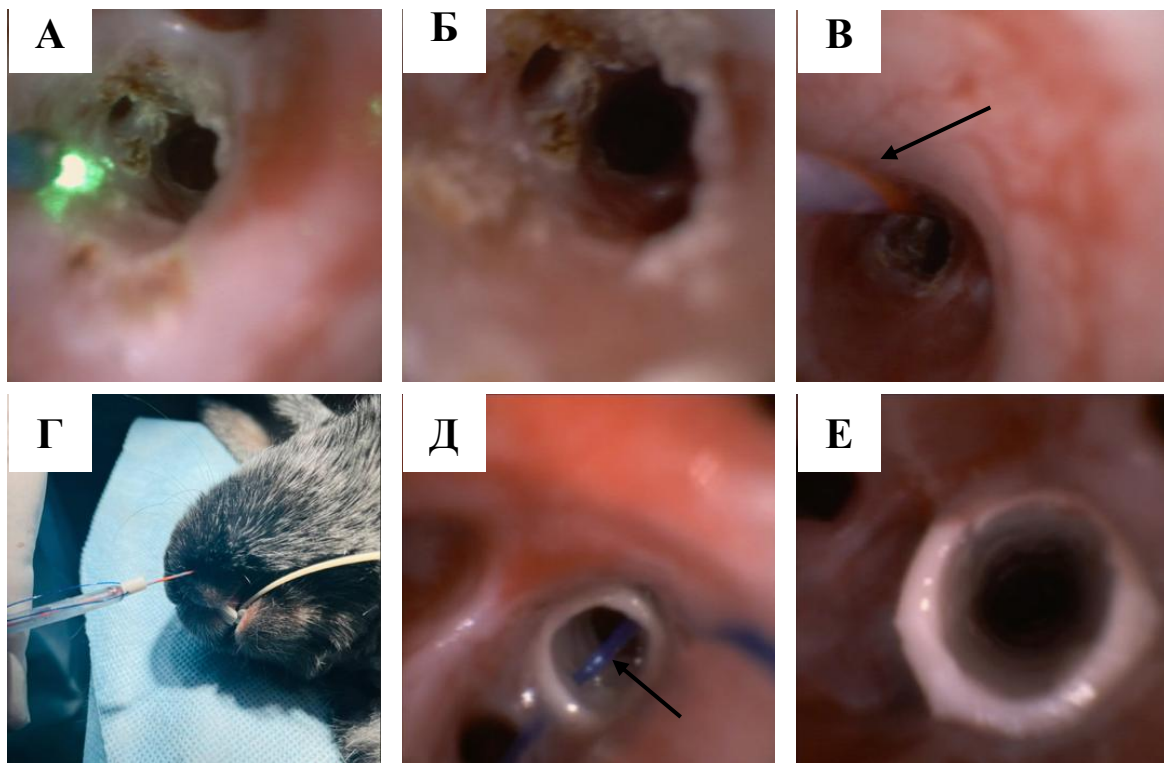


Рисунок 10 – Основные этапы эндоскопической имплантации стентов в промежуточный бронх. А – воздействие тулиевым лазером; Б – после повреждения тканей лазером; В – струна-проводник (указана стрелкой) в нижнедолевом бронхе; Г – система доставки; Д – стент в просвете промежуточного бронха (стрелкой указана лигатура); Е – стент в просвете промежуточного бронха после извлечения лигатуры

*Результат моделирования стенозов промежуточного бронха
в эксперименте*

При моделировании стенозов промежуточного бронха у экспериментальных животных с использованием тулиевого лазера удалось добиться значимого сужения просвета. По результатам диагностической бронхоскопии стенозы возникали на 2-3 неделе после оперативного вмешательства (рисунок 11). Стенозы промежуточного бронха протекали без значимых клинических проявлений.

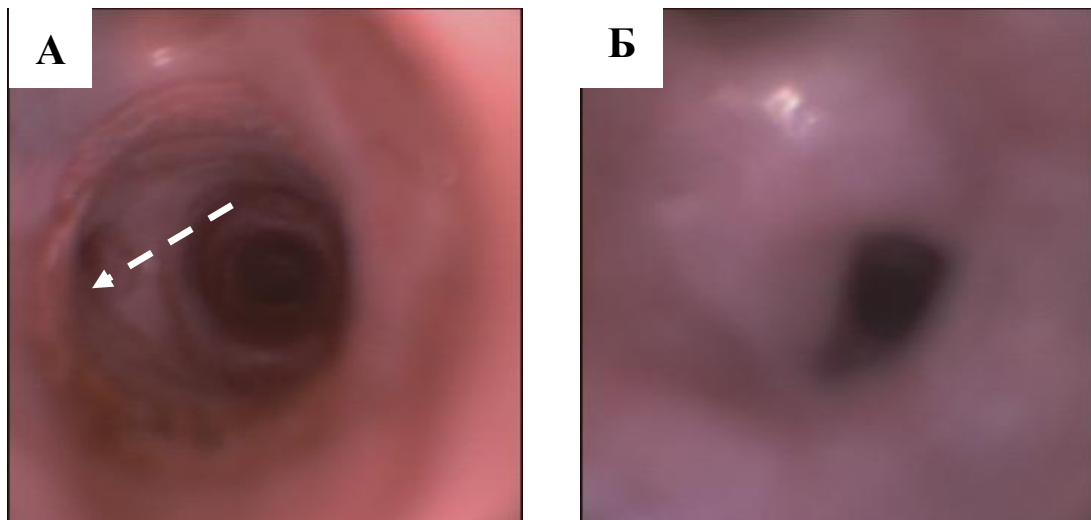


Рисунок 11 – Результаты диагностической бронхоскопии в контрольной группе: А – 7 сутки после воздействия тулиевого лазера (стрелкой указана зона воздействия); Б – стеноз промежуточного бронха на 14 сутки после воздействия тулиевого лазера

У наблюдаемых экспериментальных животных на 30 и 60 сутки по результатам диагностической бронхоскопии отмечено сужение промежуточного бронха более 50% диаметра просвета (12 кроликов), у 2 – более 75%, у 1 – полная атрезия.

*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. За время наблюдения за экспериментальными животными не было отмечено возникновения эпизодов дислокации эндопротеза. 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 (рисунок 12а). При выполнении эндоскопического исследования на 60 сутки картина была без существенной динамики. По

результатам гистологического исследования в 11 наблюдениях (73,33%) определялось разрастание грануляционной ткани, обильно инфильтрированной эозинофильными гранулоцитами (рисунок №126).

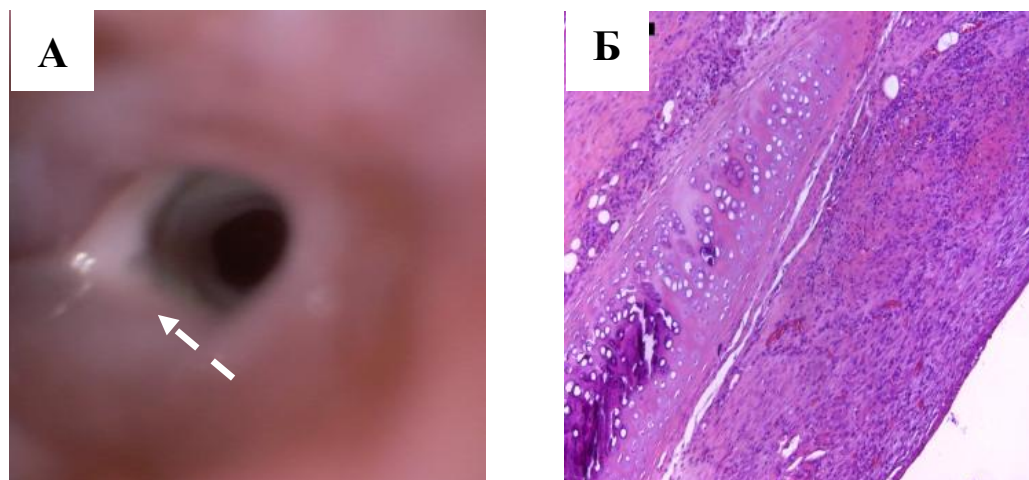


Рисунок 12 – Результат использования эндопротезов без лекарственного покрытия: А - сужение просвета промежуточного бронха по проксимальному краю стента за счёт рубцово-грануляционной ткани (указано стрелкой); Б - Микропрепарат промежуточного бронха на 60 сутки после имплантации стента (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x20)

Результат имплантации стентов из термопластического полиуретана с лекарственным покрытием в эксперименте

Использование лекарственного покрытия эверолимусом снижало репаративные процессы, а также рост грануляционных тканей, в области моделирования стенозов, что подтверждалось результатами эндоскопического и гистологического исследования (рисунок 13).

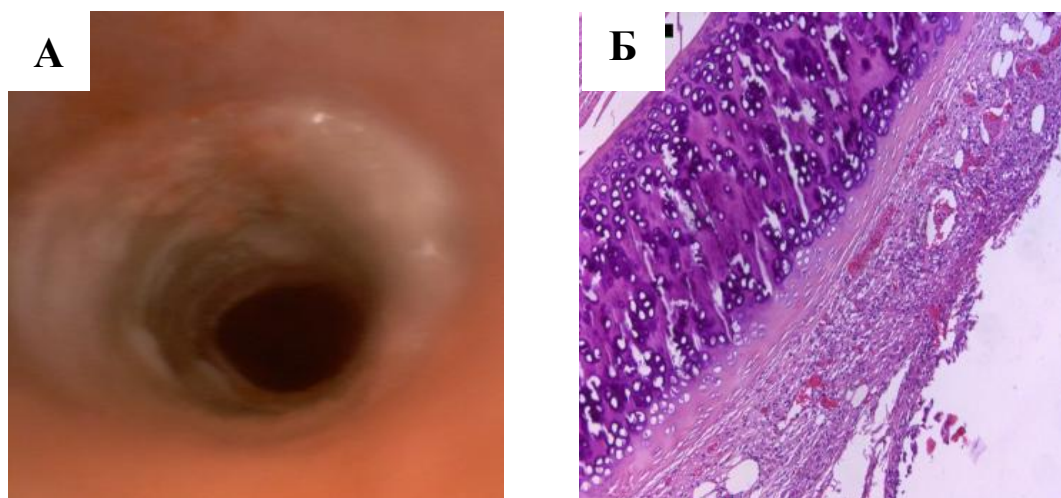


Рисунок 13 – Результат использования эндопротезов с лекарственным покрытием эверолимусом: А – эндоскопическая картина; Б – микропрепарат (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x20)

Признаков роста рубцово-грануляционной ткани по проксимальному и дистальному краю стента, а также обструкции бронхиальным содержимым не отмечалось. По результатам гистологического исследования фрагменты слизистой оболочки сохранного строения с уплощением респираторного эпителия.

Результаты определения концентрации эверолимуса в венозной крови представлены на рисунке 14.

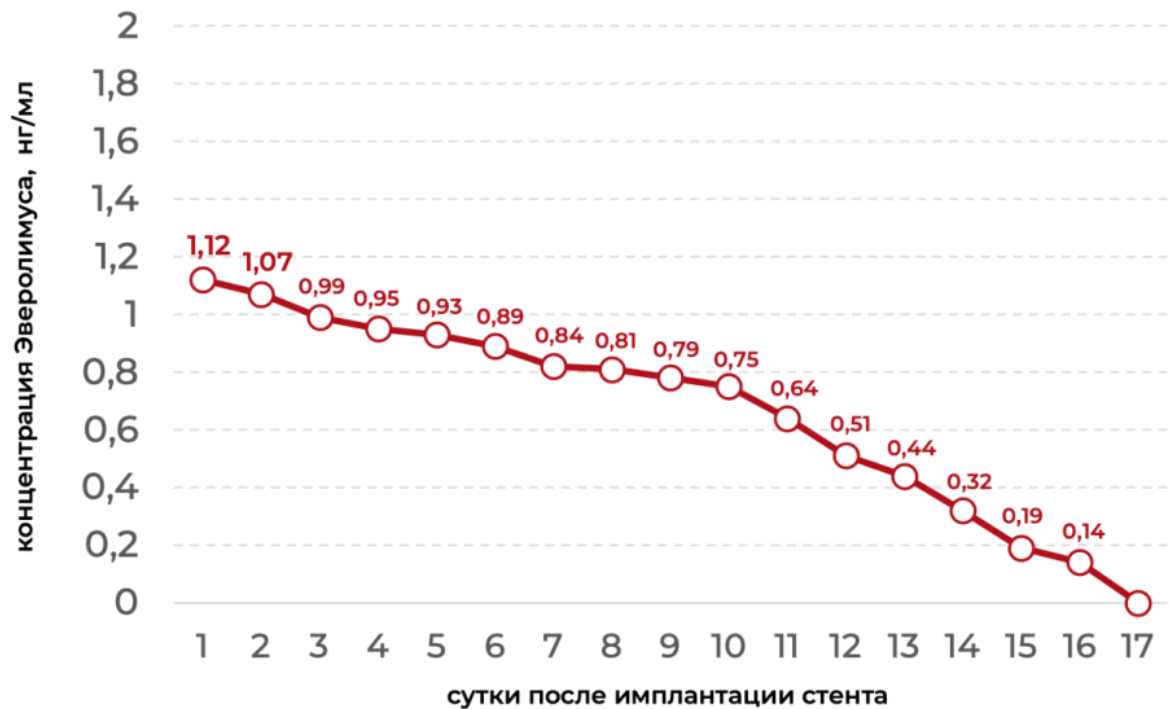


Рисунок 14 – Концентрация эверолимуса в венозной крови

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

Таким образом, применение персонифицированных 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.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическая коррекция является безопасным способом лечения бронхиальных стенозов у реципиентов лёгких. Комбинированная методика, включающая баллонную дилатацию, рассечение рубцовой ткани с помощью аргонплазменной 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 персонализированные 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 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, Д. О. Олешкевич, Е. Ф. Шигаев, Е. В. Лебедев, К. С. Смирнов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 183-191.**
2. **Использование криотехнологий в трансплантации лёгких и сердечно-лёгочного комплекса / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Н. П. Можейко, Р. А. Латыпов, Д. О. Олешкевич, К. С. Смирнов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 31-37.**
3. **Применение тулиевого лазера в интервенционной бронхоскопии у реципиентов легких / М. Т. Беков, И. В. Пашков, Р. А. Латыпов, Д. О. Олешкевич, К. С. Смирнов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 4. – С. 41-45.**
4. **Комбинированная хирургическая коррекция синдрома исчезающего промежуточного бронха после трансплантации легких/ И. В. Пашков, О. М. Цирульников, М. Т. Беков, Д. О. Олешкевич, Р. А. Латыпов, В. Б. Яковлева, К. С. Смирнов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25 – № 5. – С. 54.**
5. **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.**
6. **Микрорнк-339 как маркер ремоделирования трансплантата/ Д. А. Великий, С. О. Шарапченко, О. Е. Гичкун, Н. П. Можейко, А. О. Шевченко, Н. Н. Колоскова, И. В. Пашков, К. С. Смирнов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26 – № 5. – С. 44-45.**
7. **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.**
8. **Применение нормотермической ex vivo перфузии донорских легких для реабилитации трансплантата при критических сроках ишемии/ И. В. Пашков, А. З.о Гулуев, А. С. Тимановский, К. С. Смирнов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27 – № 5. – С. 61-62.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК	аргоноплазменная коагуляция
БО	бронхиальные осложнения
БС	бронхиальные стенозы
БП	баллонная бронхопластика
ЛВДБ	левый верхнедолевой бронх
ЛГБ	левый главный бронх
ЛНДБ	левый нижнедолевой бронх
ПВДБ	правый верхнедолевой бронх
ПГБ	правый главный бронх
ПМБ	промежуточный бронх
ПНДБ	правый нижнедолевой бронх
СДБ	среднедолевой бронх
ТЛ	трансплантация лёгких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
3D – печать	three dimensional printing, трёхмерная печать
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
М	средняя арифметическая величина
Me	медиана
Q1 – Q3	нижний и верхний квартили
SD	стандартное отклонение