

*На правах рукописи*

**ШИГАЕВ ЕГОР ФЕДОРОВИЧ**

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва – 2021**

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

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук,  
академик РАН, профессор

**Готье Сергей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

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

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

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

Защита диссертации состоится «22» декабря 2021 года в 14<sup>00</sup> 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](http://www.transpl.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года

**Ученый секретарь**

диссертационного совета ДСТИО 001.21  
кандидат ветеринарных наук

**Елена Алексеевна Волкова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время трансплантация легких является основным методом радикального лечения терминальной дыхательной недостаточности, как исхода легочных заболеваний, позволяющим увеличить выживаемость и качество жизни данной группы пациентов. Одним из важных факторов улучшения результатов трансплантации легких является своевременное реагирование на события посттрансплантационного периода в виде различных послеоперационных осложнений, как в ранние, так и в отдаленные сроки после операции [Weill D., 2015].

Трансплантация легких является весьма травматичной и продолжительной хирургической операцией, часто связанной с образованием обширных раневых поверхностей в плевральных полостях, что создает предпосылки к развитию осложнений как в процессе самой операции, так и в раннем послеоперационном периоде [Готье С.В., 2019].

При регулярном амбулаторном наблюдении реципиентов легочных трансплантатов крайне важно понимать все факторы, влияющие на функцию трансплантата и, как следствие, качество и продолжительность жизни. Наиболее важными из них являются: наличие постоянного контакта трансплантированного органа с внешней средой, высокие риски развития респираторных инфекций, осложнения раннего послеоперационного периода и осложнения, связанные с длительным приемом иммуносупрессивных препаратов [Jin Z., 2020].

При оценке отдаленных результатов необходимо учитывать и дооперационный анамнез пациентов: наличие хронического инфицирования полирезистентной флорой, явления хронической почечной или печеночной недостаточности, сахарного диабета и других клинически значимых состояний [Chambers D., 2018].

Разнообразие вариантов течения послеоперационного периода, связанное с исходным заболеванием, коморбидностью, возрастом больного и событиями раннего послеоперационного периода обуславливает необходимость систематизации подходов и формирование единого протокола наблюдения реципиентов донорских легких в отдаленном периоде.

Опыт трансплантации легких в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) насчитывает уже более 6 лет. За этот период произведено более 80 трансплантаций легких и сердечно-легочного комплекса. Оценка накопленного опыта может послужить основой для формирования нового алгоритма лечения реципиентов донорских легких на различных этапах посттрансплантационного периода, направленного на улучшение показателей выживаемости и качества жизни.

### Цель исследования

Оценка влияния различных событий послеоперационного периода на отдаленные результаты трансплантации легких.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности течения отдаленного послеоперационного периода у реципиентов легких;
2. Проанализировать факторы, влияющие на развитие осложнений в отдаленном посттрансплантационном периоде у реципиентов легких;
3. Изучить характер и частоту отдаленных посттрансплантационных осложнений в зависимости от этиологии первичного заболевания;
4. Усовершенствовать алгоритмы коррекции и профилактики осложнений, ассоциированных с длительным приемом иммуносупрессивной терапии, после трансплантации легких;
5. Сформировать протокол наблюдения реципиентов легких в послеоперационном периоде.

### **Научная новизна**

Впервые систематизирован опыт и результаты ведения отдаленного послеоперационного периода у реципиентов после трансплантации легких на территории Российской Федерации. Проведен анализ осложнений у реципиентов легких в отдаленном периоде, определены подходы к их коррекции и профилактике. Дана оценка влиянию дооперационных осложнений и осложнений раннего послеоперационного периода у реципиентов легких на выживаемость в отдаленном периоде. Определена причинно-следственная связь событий послеоперационного периода с отдаленными результатами трансплантации легких. На основании многофакторного анализа сформулирован прогностический алгоритм ведения пациентов после трансплантации легких.

### **Практическая значимость исследования**

Внедрение научной разработки в клиническую практику позволит:

1. Ограничить риск развития осложнений, у реципиентов донорских легких в отдаленные сроки после трансплантации легких.
2. Сформулировать подходы к профилактике и коррекции нежелательных явлений иммуносупрессивной терапии и адьювантной терапии.
3. Оптимизировать процесс амбулаторного наблюдения пациентов после трансплантации легких;
4. Увеличить продолжительность и качество жизни после трансплантации легких без нежелательных событий.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Все факторы, влияющие на результаты трансплантации легких можно разделить на три временных промежутка: связанные с дотрансплантационным анамнезом, факторы раннего и отдаленного послеоперационного периода.
2. Основное заболевание реципиента, по поводу которого выполнена трансплантация, и его осложнения оказывают существенное влияние на результаты трансплантации легких.
3. С целью снижения риска развития осложнений в отдаленном периоде необходимо использование стандартизированного протокола наблюдения реципиентов, который включает комплексное лабораторное, инструментальное и клиническое динамическое обследование на всем периоде наблюдения.
4. При выявлении клинически значимой почечной недостаточности в посттрансплантационном периоде необходимо проведение коррекции иммуносупрессивной терапии в сторону уменьшения ее нефротоксичности.

## **Методология и методы исследования**

Включение реципиентов в лист ожидания осуществлялось в соответствии с рекомендациями Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT – от англ. International Society for Heart and Lung Transplantation) и Российского трансплантологического общества. Клиническая характеристика реципиентов легких в посттрансплантационном периоде проводилась посредством лабораторных и инструментальных методов исследования, таких как общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, кислотно щелочные и газовые показатели венозной и артериальной крови, спирометрия, компьютерная томография, бронхоскопия, на основании критериев, изложенных в рекомендациях International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Также проводилась статистическая обработка полученных данных.

## **Степень достоверности и апробация**

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований (66 пациентов после трансплантации легких) с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, анализа, современных методов статистической обработки данных.

Апробация работы состоялась 01 октября 2021 года на объединённой конференции научных, клинических отделений и лаборатории федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и 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).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на X Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 5-7 октября 2020 г.), Юбилейном X международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 17-19 июля 2021г.), V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 27-29 сентября 2021 г.).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургического отделения №3 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебно-методическую работу на кафедре 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 дизайна исследования, сборе, обработке, анализе и интерпретации данных. Принимал участие в операциях по трансплантации легких. Осуществлял лечение и наблюдение реципиентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Самостоятельно выполнял сбор материалов, систематизацию, обработку, анализ и интерпретацию полученных материалов.

### **Работы, опубликованные по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 5 статей в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа выполнена на 127 страницах машинописного текста. Структура работы содержит введение, обзор литературных источников, описание материалов и методов исследования, результаты исследования в объеме двух глав, обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, включающий в себя 132 источника, из которых 8 российских и 124 зарубежных. Работа также содержит 22 таблицы и иллюстрирована 43 рисунками.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****Характеристика реципиентов легочных трансплантатов**

Диссертационное исследование носит ретроспективный характер и основывается на анализе отдаленных результатов трансплантации легких, выполненных в ФГБУ НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова в период с сентября 2014 года по июнь 2021 года.

Критерием для включения в исследование принят порог выживаемости после трансплантации не менее 3 месяцев. Данному критерию соответствовали 66 реципиентов донорских легких, 3 из которых перенесли трансплантацию легких в составе сердечно-легочного комплекса. Наименьший срок наблюдения составил 106 дней, наибольший 2488 дней (6 лет 10 месяцев).

Изученная группа реципиентов представлена преимущественно пациентами мужского пола  $n=39$  (59%), количество пациентов женского пола  $n=27$  (41%). Средний возраст пациентов составил  $33,4 \pm 13$  лет, из них 5 пациентов детского возраста: трое мальчиков 10, 13 и 17 лет, и 2 девочки 13 и 14 лет.

Всего в группе исследования трансплантация легких была выполнена по поводу 11 нозологий, из которых наибольшее количество выполнено по поводу муковисцидоза (41%), ХОБЛ (18%) и первичной легочной гипертензии (11%).

Средние показатели роста составили  $168,2 \pm 10,6$  см, веса  $52,3 \pm 11,4$  кг соответственно. На основании антропометрических данных на момент операции был рассчитан индекс массы тела реципиентов, который в исследуемой группе составил  $19,2 \pm 3,0$  кг/см<sup>2</sup>.

У всех реципиентов был рассчитан показатель общей емкости легких (ОЕЛ) – Total lung capacity (TLC) с целью подбора соответствующего донорского органа. В связи с выраженной дыхательной недостаточностью у ряда пациентов проведение оценки TLC по данным спирометрии не представлялось возможным, в связи с чем расчёты производились по стандартизированной формуле: для мужчин  $7,99 \cdot h - 7,08$ ; для женщин  $6,6 \cdot h - 5,79$ , где  $h$  – рост пациента (см) [Kilburn K. H., 1992].

Одним из основных показателей, изучаемых при оценке тяжести потенциальных реципиентов является фактор распределения легких (Lung allocation score - LAS). Данный показатель характеризует совокупную тяжесть состояния пациента и позволяет оценить императивность и приоритетность трансплантации легких для каждого конкретного случая исходя из анализа индивидуальных факторов, связанных с дотрансплантационным периодом (возраст, ИМТ, основное заболевание, тяжесть дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности) [Gries C. J., 2007]. В изученной популяции средний показатель LAS составил  $36,5 (\pm 7)$ .

В подавляющем большинстве наблюдений была выполнена двусторонняя последовательная трансплантация легких – 55 случаев (83%). При одной из двусторонних трансплантаций легких выполнена симультанная трансплантация печени и спленэктомия. Также было выполнено 6 односторонних трансплантаций (9%), из которых 4 левосторонние и 2 правосторонние. Выбор объема трансплантации был продиктован особенностями этиологии заболевания и течения основного заболевания, а также актуальным статусом пациента. Все реципиенты односторонней трансплантации были старшей возрастной группы (>50 лет), по данным лабораторных исследований отсутствовали признаки хронической инфекции, все реципиенты имели как минимум одно сопутствующее заболевание, связанное с другими органами или системами, что могло усугубить течение раннего послеоперационного периода (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.). В связи с развитием выраженной сердечно-легочной недостаточности по застойному типу, гемодинамически значимой дилатацией

правых отделов сердца, 3 реципиентам выполнена трансплантация комплекса сердце-легкие (4%). Одному ребенку в связи с несоответствием объема грудной клетки объему донорских легких выполнена билобарная трансплантация легких от взрослого посмертного донора.

Отбор реципиентов в лист ожидания осуществлялся по результатам комплексного всестороннего обследования, включавшего в себя оценку следующих показателей:

- Оценка функции внешнего дыхания и степени снижения толерантности к физической нагрузке.
- Наличие сопутствующих осложнений: сахарный диабет, печеночная, почечная, сердечно-сосудистая недостаточность и др.
- Наличие хронического или острого инфекционного процесса.
- Анамнез хирургических операций на грудной клетке.

### **Методы обследования реципиентов легких в послеоперационном периоде**

Обследование проводилось с учетом диагноза основного заболевания, согласно протоколам международных и национальных клинических рекомендаций по трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса [Weill D., 2015].

Все осложнения раннего послеоперационного периода разделены на следующие группы:

1. Осложнения, связанные с использованием ЭКМО (формирование артериовенозной фистулы, тромбоз сосудов нижних конечностей);
2. Осложнения, непосредственно связанные с проведением операции на органах грудной клетки (пневмо-, гидро- или гемоторакс, парез диафрагмы, развитие инфекционных осложнений со стороны послеоперационной раны).
3. Состояния, связанные с первичной дисфункцией трансплантированных легких (трахеостомия, пролонгированное ИВЛ, острое отторжение трансплантированных легких).
4. Осложнения со стороны других органов и систем.

В рамках комплексного наблюдения в отдаленном периоде оценивались следующие показатели:

1. Функция трансплантированных легких (для реципиентов сердечно-легочного трансплантата также проводилась оценка функции сердца);
2. Частота развития острого и хронического отторжения трансплантированных легких;
3. Частота неинфекционных осложнений и их влияние на качество жизни в отдаленном периоде после трансплантации;
4. Частота инфекционных осложнений и наличие хронической инфекции дыхательных путей.

В качестве базового инструментального метода исследования оценки функции легочного трансплантата использовалась спирометрия. Оценка функции дыхания производилась на аппарате MIR Spirolab III (Италия). Основными параметрами оценки функции трансплантата по спирометрии приняты следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), модифицированный индекс Тиффно (МИТ), пиковая скорость выдоха (ПСВ). В качестве эталонного показателя для дальнейшей оценки функции дыхания принималось среднее значение за три измерения с максимальными показателями в течение года. При снижении последующих показателей более чем на 10% состояние трактовалось как дисфункция легочного трансплантата.

Помимо оценки функции внешнего дыхания, производилось скрининговое обследование на предмет интерстициальной патологии легочной ткани. С данной целью не менее 1 раза в год проводилась компьютерная томография органов грудной клетки на аппарате Siemens Somatom Sensation (64-slice) (Siemens, Германия).

При подозрении на наличие бронхиальной патологии производилась диагностическая бронхоскопия, с использованием эндоскопической стойки Evis Exera II Olympus CV-180. В случае прогрессирования дыхательной недостаточности и исключения других потенциальных причин возникновения дисфункции трансплантированных легких выполнялась щипковая трансбронхиальная биопсия, а с 2020 трансбронхиальная криобиопсия с целью исключения отторжения трансплантата.

Всем пациентам проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия в состав которой входили глюкокортикостероиды (Метилпреднизолон), ингибиторы кальциневрина (Такролимус или Циклоспорин) и препараты микофеноловой кислоты (Микофенолата Мофетил (ММФ) или Микофеноловая кислота (МК)). В качестве индукционной иммуносупрессии использовался Метилпреднизолон в дозировке 5 мг/кг внутривенно на реперфузию каждого трансплантата или 10 мг/кг в случае трансплантации комплекса сердце-легкие и Базиликсимаб из расчёта 20 мг внутривенно в начале операции. На 4-е сутки проводилась повторная инфузия Базиликсимаба в той же дозировке. Дозировка инфузионного Метилпреднизолонa постепенно снижалась вплоть до 1 мг на 1 кг веса пациента, с последующим переводом на пероральный прием препарата в эквивалентной дозировке 1 мг на 10 кг. Решение о начале приема Такролимуса и препаратов Микофеноловой кислоты производилось после оценки событий раннего послеоперационного периода.

Подбор дозировки Такролимуса производился исходя их параметров целевой концентрации. Для первого года после трансплантации легких целевой уровень составлял 10-12 мг/мл. В более позднем периоде, в виду риска развития осложнений, связанных с приемом иммуносупрессивной терапии, допустимым считался уровень концентрации Такролимуса в 8-10 мг/мл. При трехкомпонентной терапии, в составе которой присутствовали Метилпреднизолон, Такролимус и Эверолимус титрование дозировки последних двух препаратов осуществлялось из расчета суммы сывороточных концентраций обоих препаратов в диапазоне 10-12 нг/мл.

Оценка концентрации Циклоспорина проводилась по стандартной методике с измерением концентрации перед приемом (C0) и через 2 часа после приема препарата (C2), а также площади под кривой «концентрация-время» (AUC – Area Under Curve).

Расчет скорости клубочковой фильтрации производился по стандартизированной формуле СКД-ЕРІ:  $СКФ(мл/мин/1,73м^2) = 141 * (Креатин_{min} или 1)^x * (Креатинин_{max} или 1)^y * 0,993^Z (*1,018(для женщин))$ , где  $x=0,7$  для женщин и  $0,9$  для мужчин,  $y=-0,329$  для женщин,  $-0,411$  для мужчин,  $Z$ - возраст пациента. (Osho A. A., 2015)

### Методы статистической обработки данных

Для обработки полученных данных использовали стандартные для медико-биологических исследований методы статистического анализа. Группировку данных и математические расчеты производились в компьютерной программе электронных таблиц Microsoft® Excel® 2013 (MicroSoft, США) для Windows. Для статистической оценки значимости различий сравниваемых групп и построения графиков использовалась программа статистики IBM SPSS Statistics, версия 28.0.0.0 (IBM, США). Статистически достоверными различиями считались при  $p < 0,05$ . Значимость корреляции оценивалась исходя из используемого метода анализа, так при расчете по методу Пирсона брались показатели  $t > 0,250$ . Непосредственный выбор методов оценки продиктован типом исходных данных. Основная часть показателей не удовлетворяет закону нормального распределения Гаусса, для оценки корреляции которых использовался метод V Крамера. Для определения корреляции количественных показателей использовался метод Пирсона для малых выборок. Оценка выживаемости и развития нежелательных явлений в отдаленном периоде проводилась с использованием процедуры Каплана-Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всю совокупность факторов риска развития осложнений посттрансплантационного периода можно разделить на соответствующие группы:

1) Факторы, ассоциированные с дотрансплантационным анамнезом: основное заболевание, приведшее к трансплантации легких, а также все сопутствующие состояния и заболевания, возникшие у реципиентов до трансплантации легких и способных повлиять на ранний и отдаленный послеоперационный период.

2) Факторы, ассоциированные с ранним послеоперационным периодом: осложнения и состояния, связанные непосредственно с ходом оперативного вмешательства, анестезиологическим пособием и реабилитационным периодом после трансплантации легких.

3) Факторы, ассоциированные с отдаленным посттрансплантационным периодом.

На основании этих данных проведен сравнительный анализ нозологических групп, с целью выявления наиболее значимых факторов, способных оказать негативное влияние на выживаемость после трансплантации легких.

С целью систематизации полученных клинических данных и оценки влияния диагност-специфических факторов произведено разделение изученных наблюдений на 4 группы по общепринятой методике, в соответствии с основной нозологической формой заболевания [Weill D., 2015]:

I группа: заболевания легких с наличием хронической инфекции: муковисцидоз (МВ), бронхоэктатическая болезнь (БЭБ).

II группа: заболевания, характеризующиеся обструктивным поражением и эмфизематозной трансформацией легочной ткани: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), первичная эмфизема легких (ПЭЛ), лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), недостаточность альфа-1-антитрипсина (НА1-АТ).

III группа: заболевания, характеризующиеся рестриктивным поражением легких: идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), экзогенный аллергический альвеолит (ЭЭА), гистиоцитоз клеток Лагренганса и гистиоцитоз X (ГКЛ/ГХ).

IV группа: заболевания, характеризующиеся патологией сосудистой системы легких - первичная легочная гипертензия (ПЛГ), идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ). Также в данную группу отнесены реципиенты комплекса сердце-легкие. Среди пациентов, перенесших трансплантацию сердечно-легочного комплекса у 2 основным заболеванием являлся синдром Эйзенменгера и у 1 пациента идиопатическая легочная гипертензия.

### Факторы, ассоциированные с дотрансплантационным анамнезом

В нашей серии наблюдений у реципиентов отсутствовала избыточная масса тела, однако у 14 (21%) пациентов отмечался низкий нутритивный статус с ИМТ ниже  $16 \text{ кг/м}^2$ .

С целью повышения и поддержания массы тела 14 пациентам в дотрансплантационном периоде выполнена пункционная гастростомия. На фоне питания в режиме гипералиментации у всех реципиентов с гастростомой отмечено повышение ИМТ  $>16 \text{ кг/м}^2$  к моменту трансплантации. Несмотря на дополнительное питание через гастростому, к моменту трансплантации у 7 пациентов ИМТ был ниже  $<16 \text{ кг/м}^2$ . У реципиентов с ИМТ  $<16$  чаще развивались осложнения, связанные с наличием ЭКМО в раннем послеоперационном периоде, чем у реципиентов с ИМТ  $>16$  ( $\phi_c = -0,324$ ,  $p = 0,05$ ).

Наибольшее количество «возрастных» реципиентов (старше 55 лет) отмечено во II и III сравнительной группах. Достоверно выявлено, что реципиенты легких, которым операция была выполнена до 55 лет, имеют лучшие показатели функции дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1) как в дотрансплантационном ( $t = 0,449$ ,  $p = 0,01$ ), так и на ранних сроках

после трансплантации ( $t=0,375$ ,  $p=0,01$ ) в сравнении с реципиентами старшей возрастной группы. При этом уже через год после трансплантации достоверной разницы в функции дыхания реципиентов разных возрастных групп не выявлено ( $p=0,188$ ).

Наибольший средний показатель LAS отмечен в 3 сравнительной группе, что в первую очередь связано с быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности и астенизацией реципиентов в данной группе. По результатам проведенного анализа достоверно выявлено, что более высокий показатель LAS является предиктором худших показателей ОФВ1 ( $t=-0,338$ ,  $p=0,05$ ) и ФЖЕЛ ( $t=0,397$ ,  $p=0,02$ ) в отдаленном периоде.

Среди всех реципиентов легких, наличие хронической бактериальной или грибковой инфекции дыхательных путей обнаружено только у пациентов из первой сравнительной группы (29 человек), из них у 18 выявлено 2 и более возбудителя инфекции. Наиболее частой хронической респираторной инфекцией являлись: *Ps. Aeruginosa* (50%), *V. seracis* (19%) и *Ach. Xylosoxidans* (11%).

У реципиентов с хронической инфекцией дыхательных путей в раннем послеоперационном периоде чаще развивалась почечная недостаточность (снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) ( $\phi_c=0,455$ ,  $p=0,02$ ). Установлено, что у реципиентов с хроническим высевом *V. seracis* достоверно чаще развивалась дыхательная недостаточность в отдаленном периоде ( $\phi_c=0,577$ ,  $p=0,05$ ). У реципиентов с хроническим инфицированием *Ps. aeruginosa* чаще развивались хирургические осложнения в раннем послеоперационном периоде ( $\phi_c=0,320$ ,  $p=0,03$ ).

### **Факторы, ассоциированные с ранним послеоперационным периодом**

У 37 (56%) пациентов, в связи с невозможностью проведения интраоперационно однологочной вентиляции или из-за тяжести застойной сердечной недостаточности, потребовалась постановка системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) по вено-артериальному типу. Основными нозологическими группами, нуждавшимися в протезировании дыхательной функции на период операции, являлись пациенты I (69%), IV (67%) и III (50%) сравнительных групп, тогда как пациенты II группы нуждались в поддержке системой ЭКМО только в 29% случаев [Попцов В. Н., 2019].

Из 37 пациентов, которым была выполнена постановка системы ЭКМО, у 17 (46%) пациентов развились осложнения в раннем послеоперационном периоде, среди которых: тромбоз общей бедренной артерии (12); тромбоз общей бедренной вены (3); формирование артерио-венозной фистулы в зоне стояния ЭКМО (2).

У 27 (41%) пациентов в периоперационном периоде развились хирургические осложнения. 8 пациентам выполнены повторные операции на грудной клетке, в том числе одному пациенту выполнена серия операций по поводу несостоятельности бронхиального анастомоза и эмпиемы плевры, окончившаяся трансплантатаэктомией.

У 23 (34,8%) пациентов в раннем послеоперационном периоде развились инфекционные осложнения. В общей сложности по поводу инфекционных осложнений выполнено 3 хирургических вмешательства. У 2 пациентов выполнена торакастомия с постановкой вакуумной терапевтической системы.

Установлена достоверная взаимосвязь между повторными хирургическими вмешательствами и наличием пневмонии ( $\phi_c=0,353$ ,  $p=0,004$ ) в раннем послеоперационном периоде.

## Отдаленный период после трансплантации легких

В представленной когорте пациентов, на конец июня 2021 года, у 11 пациентов сроки наблюдения превысили 5 лет, 23 и 22 пациента находились на промежутке в 3–5 лет и 1–3 года соответственно, и 10 пациентов еще не достигли годовичного срока наблюдения.

В рамках оценки отдаленных сроков после трансплантации легких были изучены такие показатели как:

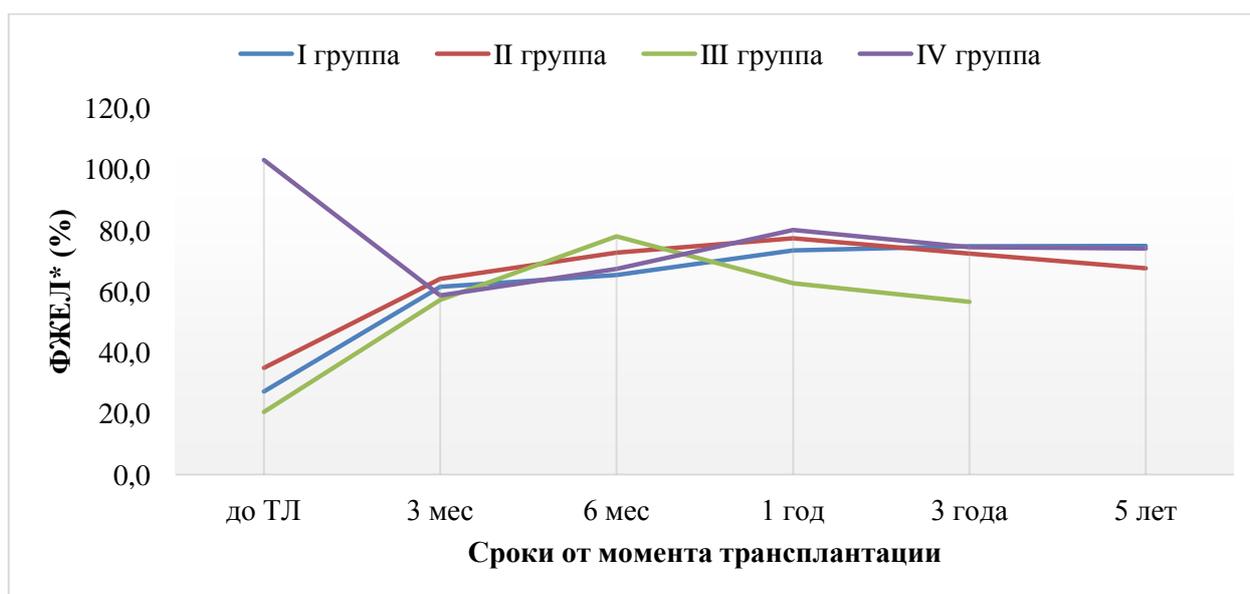
- Функция внешнего дыхания трансплантированных легких;
- Наличие острой или хронической дисфункции трансплантированных легких;
- Повторные операции на грудной клетке в отдаленном периоде;
- Бронхиальные и инфекционные осложнения в отдаленном периоде;
- Наличие патологических состояний и заболеваний, связанных с длительным приемом иммуносупрессивной терапии;
- Наличие злокачественных новообразований.

По результатам оценки функции внешнего дыхания в раннем и отдаленном послеоперационном периоде выявлены следующие аспекты посттрансплантационного периода.

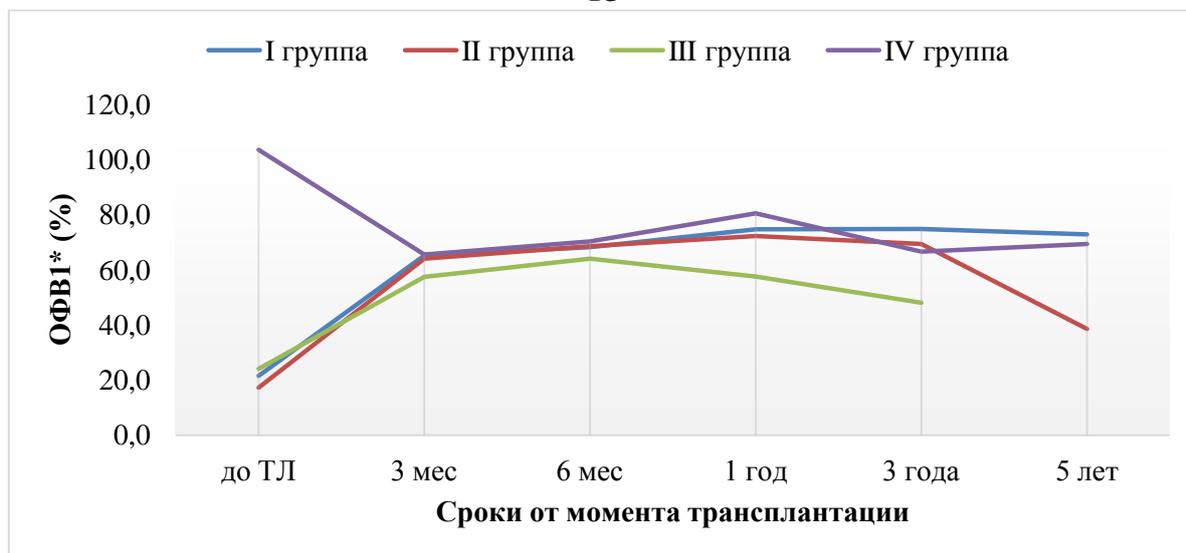
Выявлена достоверная зависимость динамики функции дыхания от нозологической группы через 3 года после трансплантации ( $\phi_c=0,567$ ,  $p=0,01$ ).

Реципиенты III сравнительной группы имели худшие показатели ЖЕЛ и ОФВ1 на всем протяжении отдаленного периода, начиная с первого года после трансплантации.

Наиболее стабильные показатели функции дыхания в отдаленном периоде наблюдались у реципиентов I и IV сравнительных групп, тогда как во II сравнительной группе выявлено большее количество пациентов с хронической дисфункцией трансплантированных легких и снижением ОФВ1 (Рисунок 1, 2).



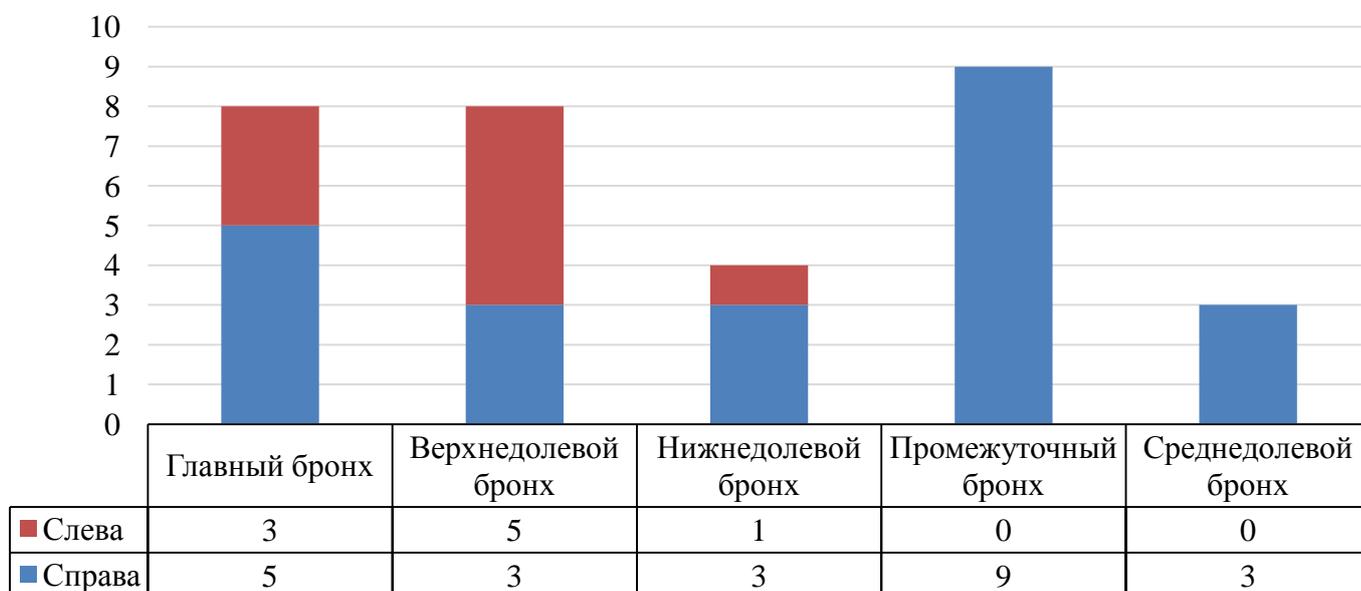
**Рисунок 1 - Динамика форсированной жизненной емкости легких в течение 5 лет после трансплантации в соответствии с нозологической группой**



**Рисунок 2 - Динамика объема форсированного выдоха в первую секунду в течение 5 лет после трансплантации в соответствии с нозологической группой**

У 11 (16%) пациентов при динамическом наблюдении выявлено снижение ОФВ1 >20% от максимальных послеоперационных показателей, что расценено как хроническая дисфункция трансплантата. Из 11 пациентов с хронической дисфункцией трансплантированных легких потребность в кислородотерапии развилась только у 5, из них 2 пациентам потребовалось проведение постоянной кислородотерапии. По результатам комплексного обследования пациентов и исключения других причин снижения функции дыхания 11 пациентам со снижением ОФВ1 >20%, установлен диагноз хронической дисфункции трансплантированных легких. Из 11 пациентов 4 пациента умерло в течение 1 года после постановки диагноза. Наблюдение еще 7 пациентов с медленно прогрессирующей дыхательной недостаточностью на фоне хронической дисфункции трансплантата продолжается по настоящее время.

За пятилетний период наблюдения у 20 (30%) реципиентов выявлены случаи развития бронхиальных осложнений, из них у 9 имело место комбинированное поражение (Рисунок 3).



**Рисунок 3 – Локализация Бронхиальных осложнений после трансплантации легких**

Наибольшее количество бронхиальных осложнений у реципиентов легких возникло в период с 6 месяцев до 2 лет. У 9 пациентов в связи с рецидивирующим бронхиальным стенозом выполнена постановка эндобронхиального стента, в 4 случаях потребовалось рестентирование.

Сравнительный анализ нозологических групп не выявил достоверного влияния на развитие бронхиальных осложнений ( $p=0,278$ ). Тем не менее, в процентном соотношении наибольшее количество бронхиальных осложнений отмечено в I и II сравнительной группах (Таблица 1).

**Таблица 1 - Бронхиальные осложнения в соответствии с нозологической группой**

Бронхиальные осложнения	Нозологическая группа			
	I	II	III	IV
Есть	10 (34%)	7 (41%)	2 (25%)	1 (8%)
Нет	19	10	6	11

В связи с пожизненным приемом иммуносупрессивной терапии у реципиентов солидных органов в отдаленном посттрансплантационном периоде формируется состояние стойкой медикаментозной иммуносупрессии, значимо влияющее на риск возникновения вирусных, грибковых и оппортунистических инфекций.

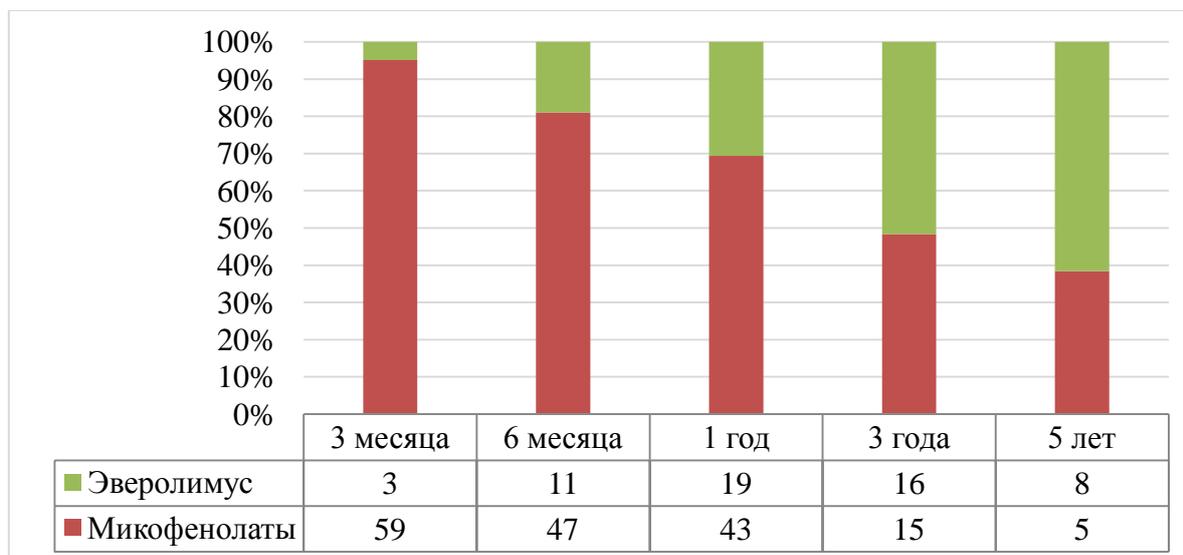
Установлено, что у 42 реципиентов за пятилетний период наблюдения имелись инфекционные осложнения, наиболее частым среди которых являлась пневмония. Наиболее частой формой являлась полисегментарная пневмония. При этом в правом трансплантате воспалительные изменения развивались чаще ( $n - 14$ ), чем в левом ( $n - 6$ ). У 15 пациентов отмечались явления хронического гнойного бронхита, по поводу чего все пациенты проходили курсы комплексной антибактериальной терапии, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, у двух пациентов установлено развитие бронхоэктазов в трансплантированных легких. У пациентов, имевших в послеоперационном периоде пневмонии достоверно чаще встречались бронхиальные осложнения ( $\phi_c=0,272$ ,  $p=0,03$ ). Пациенты, имевшие обострения хронического гнойного бронхита в послеоперационном периоде, также имели большие риски развития бронхиальных осложнений ( $\phi_c=0,294$ ,  $p=0,02$ ). Реципиенты с анамнезом хронической респираторной инфекции имели статистически большую частоту развития бронхиальных осложнений ( $p=0,01$ ).

У 24 реципиентов через 3 месяца после трансплантации имелась в разной степени почечная дисфункция ( $СКФ < 80$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). У 4 пациентов явления почечной недостаточности полностью регрессировали к 6 месяцам. В то же время у 17 пациентов выявлено прогрессирование почечной недостаточности на сроках 6 месяцев (5 пациентов) и 1 год (12 пациентов). В период наблюдения с 2 лет и далее, только у 6 пациентов диагностирована впервые выявленная почечная недостаточность.

В отдаленном периоде в связи с развитием почечной недостаточности или бронхиальных осложнений производилась коррекция иммуносупрессивной терапии в виде назначения Эверолимуса с последующим снижением дозировки Такролимуса до достижения целевой суммарной концентрации Такролимуса и Эверолимуса 10-12 нг/мл. С целью снижения риска гипериммуносупрессии препараты микофеноловой кислоты отменялись.

Кроме этого коррекция иммуносупрессивной терапии выполнялась и в случае диагностики рецидивирующих бронхиальных стенозов. В этом случае назначение Эверолимуса было продиктовано наличием у него антипролиферативных эффектов, что использовалось в комплексной терапии бронхиальных стенозов. При оценке показателей

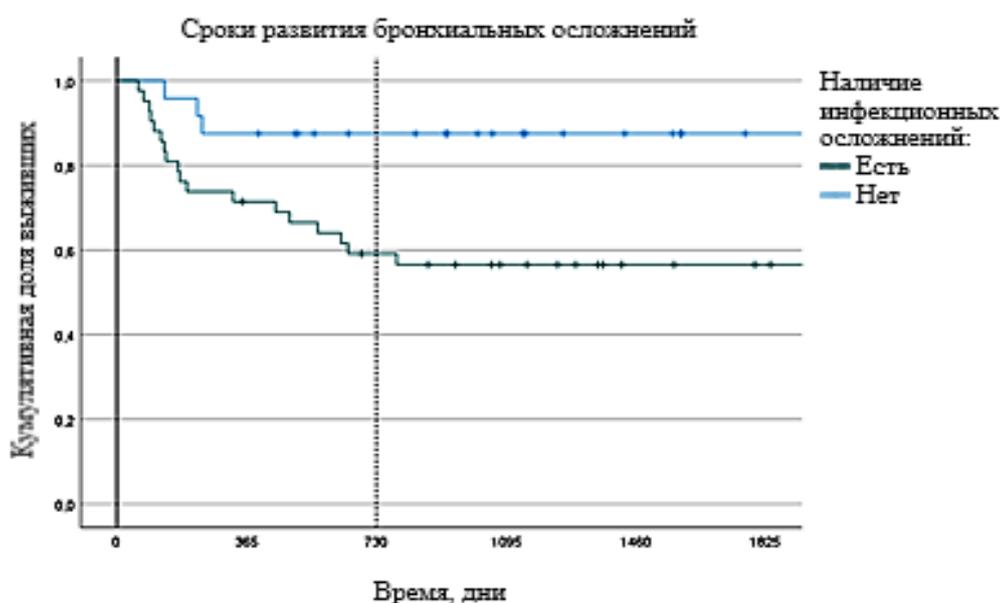
отдаленного периода установлено, что к моменту достижения трёхлетней выживаемости количество пациентов, принимающих Эверолимус и микофеноловую кислоту сравнялось. После 5 лет количество пациентов, принимающих Эверолимус в качестве третьего компонента иммуносупрессивной терапии превысило 60% (Рисунок 4).



**Рисунок 4 - Соотношение числа пациентов, принимающих препараты микофеноловой кислоты или Эверолимус в зависимости от сроков после трансплантации**

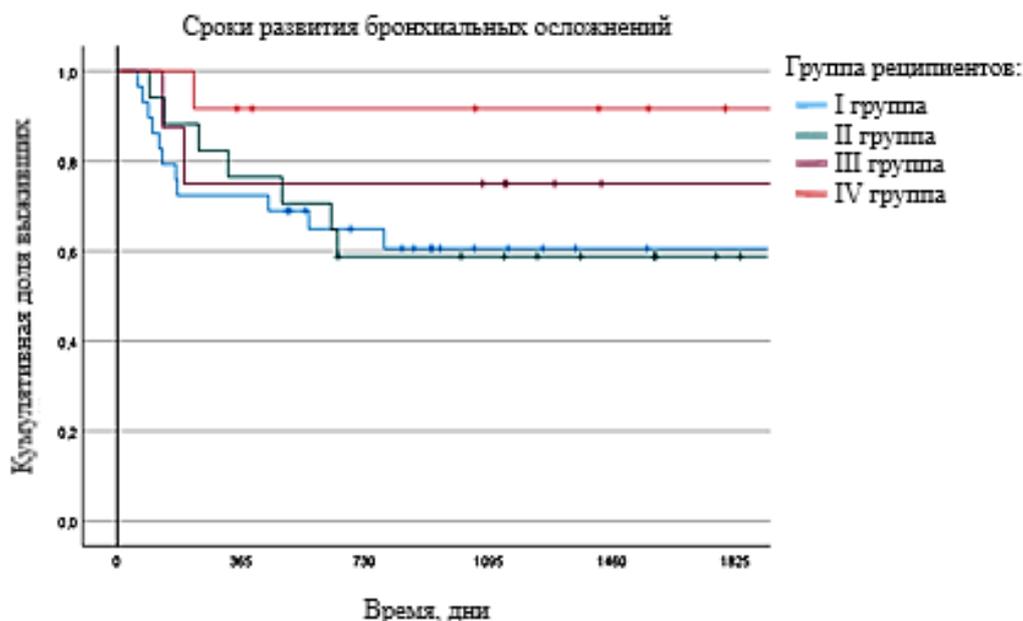
У 3 реципиентов в разные сроки после трансплантации выявлено развитие двусторонней ГКС-ассоциированной катаракты, при этом признаков наличия офтальмопатии до трансплантации у данных реципиентов не выявлено. Этим реципиентам в течении года после выявления катаракты выполнена факоэмульсификация катаракты, прошедшая с положительным эффектом, без осложнений.

По данным, представленным на рисунке 5, основная доля бронхиальных осложнений приходится на первые 2 года после трансплантации легких. При этом установлено, что пациенты, не имевшие в анамнезе инфекционных осложнений, имели бронхиальные осложнения только в течение первого года после трансплантации легких.



**Рисунок 5 - Развитие бронхиальных осложнений, в зависимости от событий инфекционного характера**

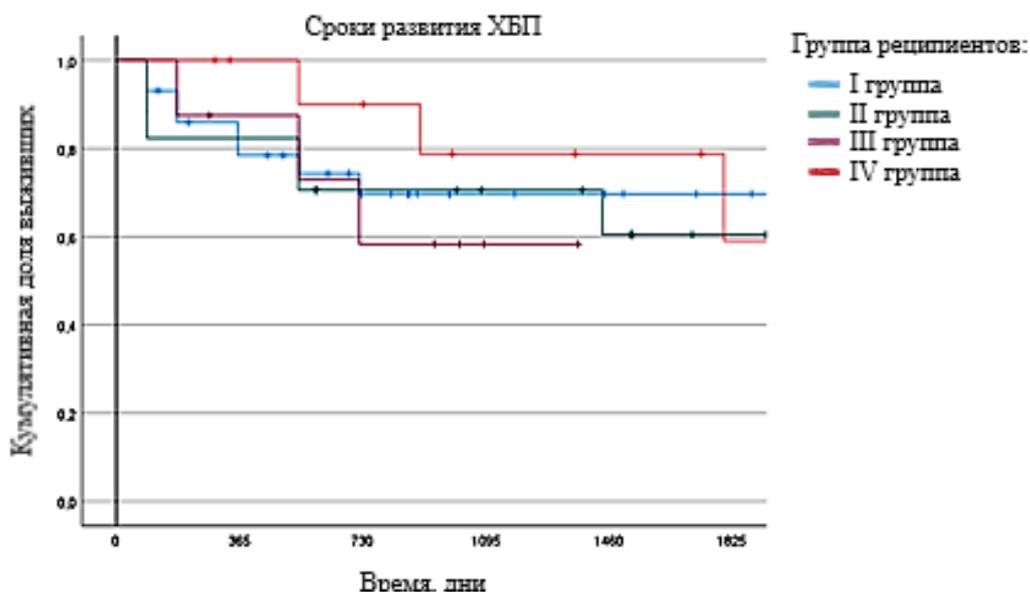
Исходя из данных анализа инфекционных осложнений установлено, что наибольшее количество осложнений данного типа приходилось на пациентов I сравнительной группы. Наименьшее количество бронхиальных осложнений отмечено в IV сравнительной группе, где частота инфекционных осложнений была минимальной (Рисунок 6).



**Рисунок 6 - Развитие бронхиальных осложнений в зависимости от нозологической группы исходного заболевания**

При оценке пятилетнего периода наблюдения реципиентов легких, установлено развитие хронической болезни почек у 40% пациентов. При этом наиболее часто ХБП манифестировала в течение первого года после трансплантации (15%).

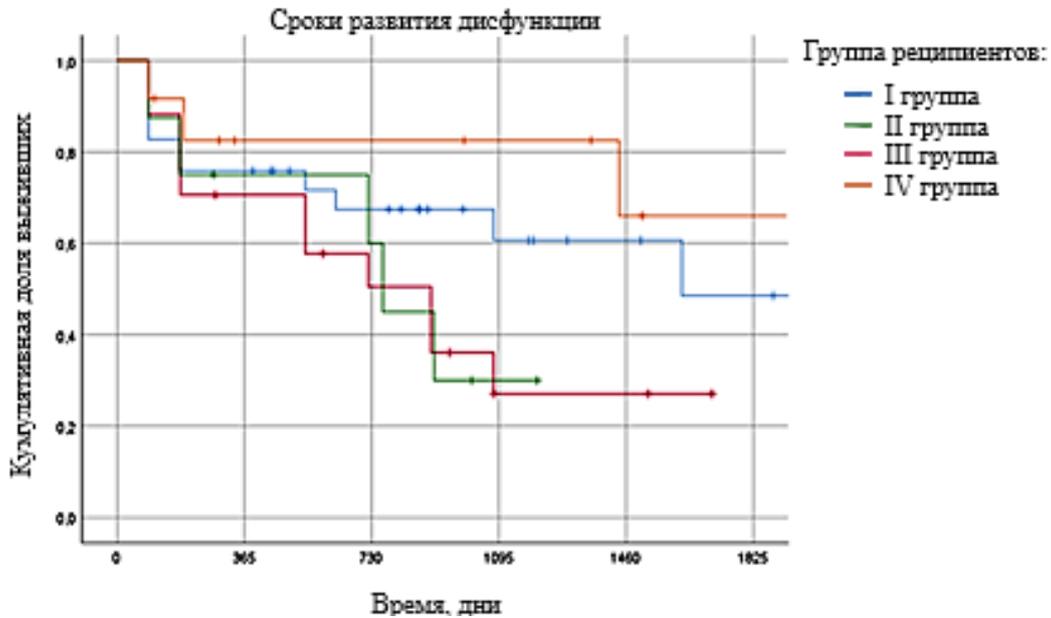
При анализе влияния принадлежности реципиента к нозологической группе на частоту развития почечной недостаточности установлено, что пациенты IV сравнительной группы были наименее подвержены данному осложнению, тогда как пациенты I, II и III групп имели сходную динамику по развитию данного осложнения в отдаленном периоде (Рисунок 7).



**Рисунок 7 - Сроки развития хронической болезни почек в зависимости от нозологической группы**

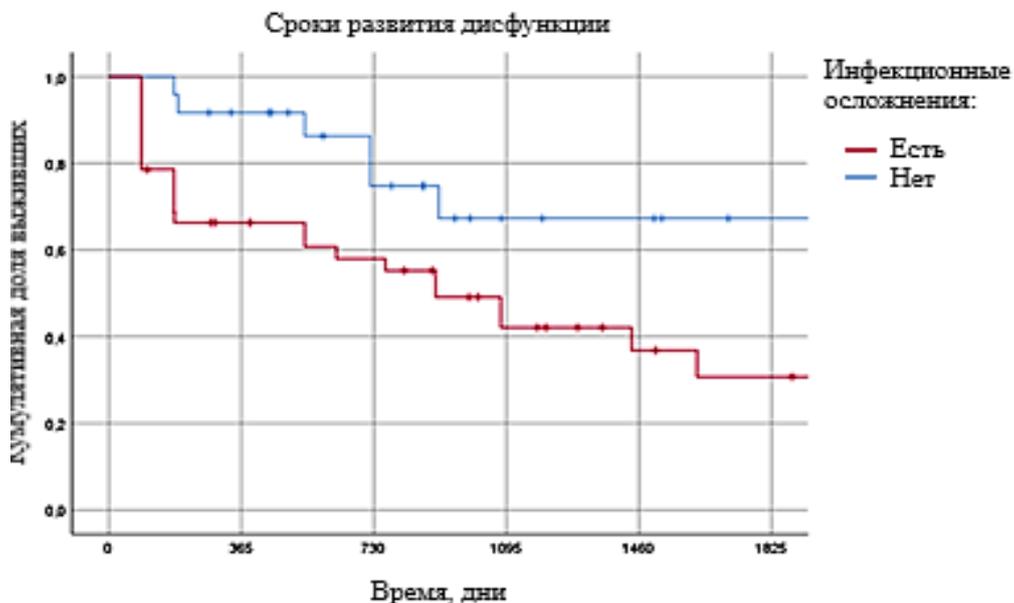
В изученной группе пациентов за период пятилетнего наблюдения развитие хронической дисфункции трансплантированных легких установлено у 31 (46,9%) реципиента, из них, у 11 (16,7%) установлен диагноз синдром облитерирующего бронхиолита. Наиболее часто дисфункция трансплантированных легких выявлялась в течение первого года после трансплантации (25%).

При оценке влияния основного диагноза на риски развития дисфункции трансплантата установлено, что пациенты II и III сравнительных групп имели большее количество дисфункций (Рисунок 8).



**Рисунок 8 - Сроки и частота развития дисфункции трансплантата в разных нозологических группах**

При оценке инфекционных осложнений установлено, что среди пациентов с инфекционным анамнезом отмечено большая частота дисфункций трансплантированных легких ( $p=0,02$ ). При этом только у 2 реципиентов, не имевших инфекционные осложнения, явления хронической дисфункции выявлены в течение первых трех лет после трансплантации (Рисунок 9).



**Рисунок 9 - Частота развития дисфункции трансплантированных легких у реципиентов с наличием и без анамнеза инфекционных осложнений**

Основываясь на полученных результатах, было установлено, что диагноз заболевания легких коррелирует с выживаемостью и рисками развития осложнений в отдаленном периоде после трансплантации легких.

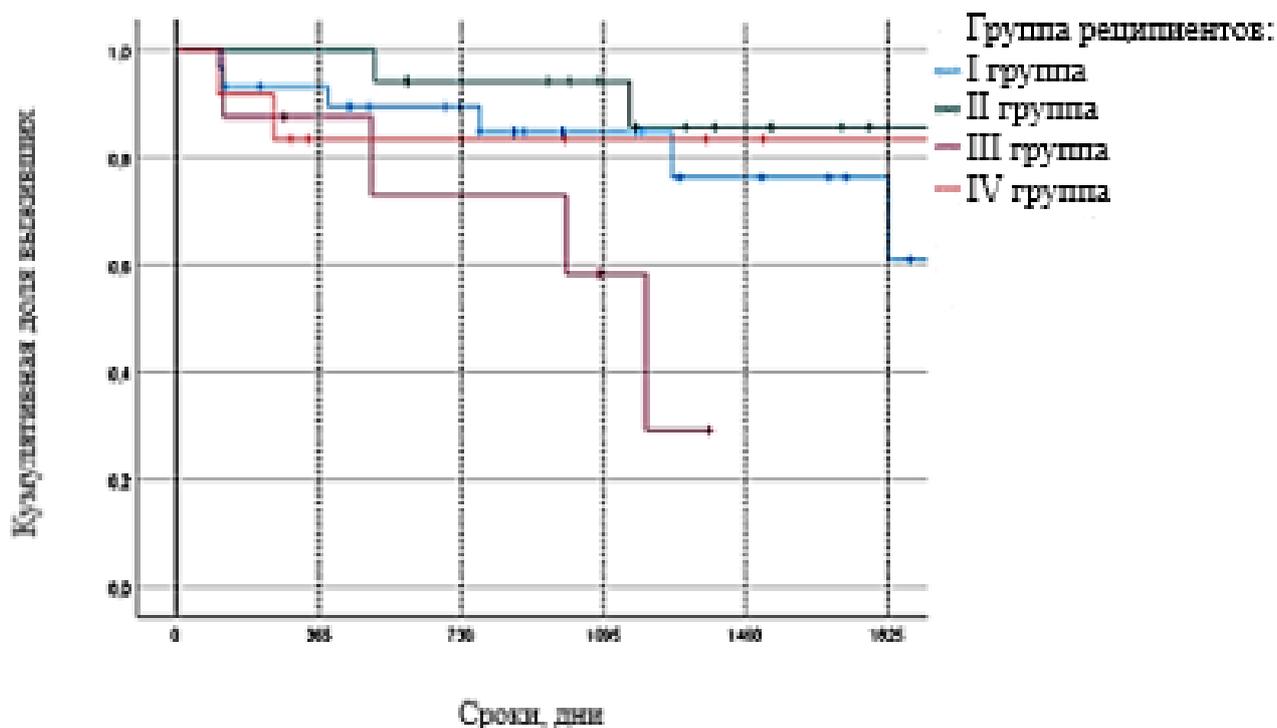
Так пациенты I и II сравнительных групп имели сравнительно большее количество инфекционных осложнений и, в последствии, бронхиальных осложнений, что значимо влияло на выживаемость в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Реципиенты III сравнительной группы имели дотрансплантационные факторы риска (возраст, высокий показатель LAS, низкий реабилитационный потенциал), что являлось самостоятельным фактором риска неблагоприятного течения посттрансплантационного периода, и, как следствие, низкой послеоперационной выживаемости в данной группе реципиентов.

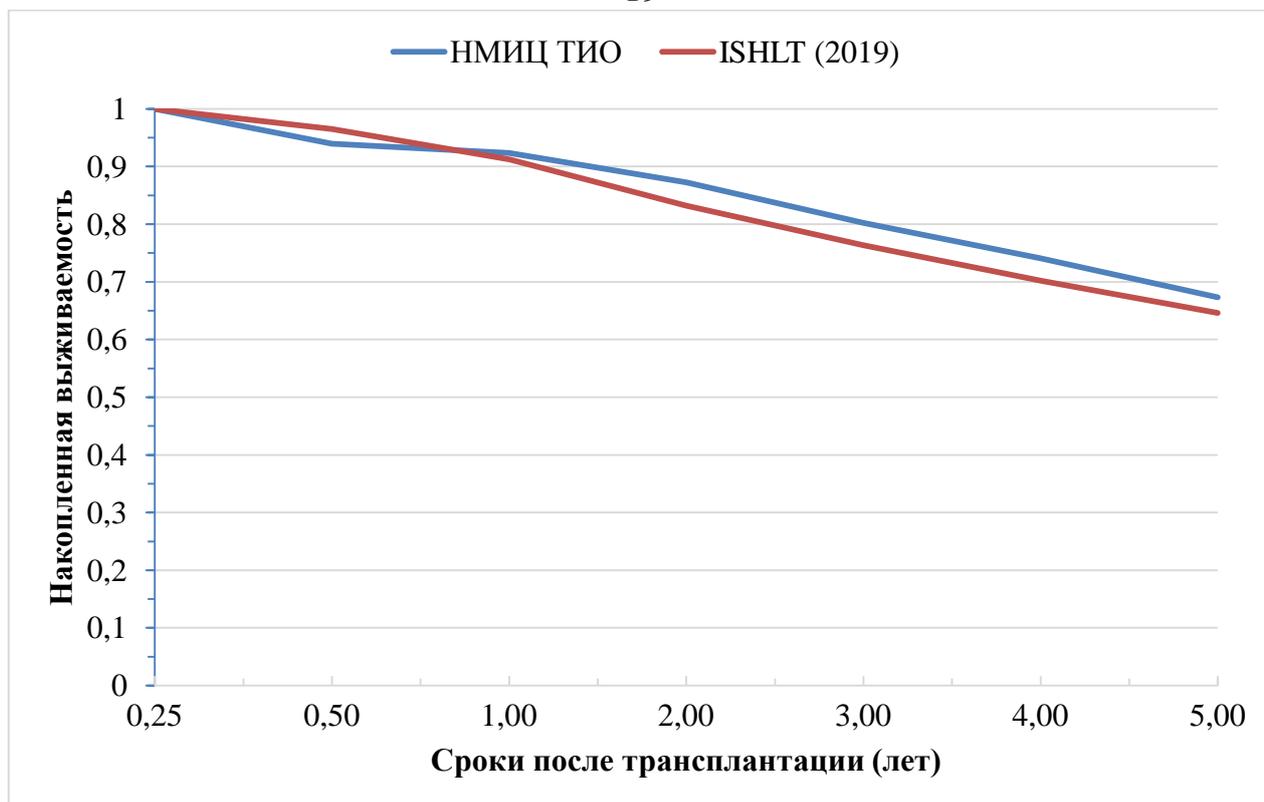
Реципиенты IV сравнительной группы имели меньшую частоту осложнений, связанных с дисфункцией трансплантированных легких и сопутствующих осложнений, что в целом благоприятно сказывалось на результатах отдаленного посттрансплантационного периода. Однако, наличие почечной недостаточности в дотрансплантационном периоде значимо увеличивало риск прогрессирования почечной недостаточности в отдаленном периоде для данной группы пациентов.

У всех групп пациентов отмечено достоверное влияния инфекционных осложнений на риски развития бронхиальных осложнений и дисфункцию трансплантата.

При оценке продолжительности жизни реципиентов легких, достигших границ трехмесячной выживаемости, установлено, что на сроках 1 год, 3 года и 5 лет общая выживаемость составила 92%, 83%, 74% соответственно. При анализе выживаемости по нозологическим группам установлено, что худшие показатели выживаемости достигнуты в III сравнительной группе, что делает эту группу наименее перспективной в качестве потенциальных реципиентов легких (Рисунок 10, 11).



**Рисунок 10 - Выживаемость реципиентов легких в соответствии с нозологической группой**



**Рисунок 11 - Сравнение выживаемости после 3х месяцев по данным реестра международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) за 2019 год и опыта ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России»**

При итоговой оценке общей выживаемости, и сравнении показателей с данными ISHLT получены сопоставимые результаты. В связи с этим можно сделать вывод, что протоколы ведения пациентов, используемые в клинической практике в ФГБУ НМИЦ ТИО эффективны, с учетом степени дотрансплантационной тяжести реципиентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными задачами данного исследования являлись изучение факторов риска развития нежелательных явлений в отдаленном послеоперационном периоде и вариантов их коррекции. Большое количество зарубежных публикаций по данной тематике говорит о том, что существуют различные методы ведения реципиентов легких, а большинство трансплантологических центров придерживается протоколов, основанных на собственном опыте и технических возможностях.

Сравнение с данными, представленными ISHLT, показало сопоставимые результаты, за исключением реципиентов с рестриктивными заболеваниями легких, отнесенных к III сравнительной группе. Данные показатели обусловлены тяжелым состоянием потенциальных реципиентов еще на дотрансплантационном периоде, и как следствие, низким реабилитационным потенциалом в посттрансплантационном периоде. Это соответствует данным исследований, приведенных другими трансплантологическими центрами [Weill D., 2015; Orens J. B., Merlo C. A., 2018; Dupont L., 2017].

Выживаемость реципиентов легких в исследованной группе на сроках 1 год, 3 года и 5 лет составила 92%, 83%, 74% соответственно, что сопоставимо с результатами, представленными ISHLT в 2019 году, где за период с июня 2010 года по июнь 2017 года выживаемость составила 84,8% для первого года, 70,3% для 3 лет и 58,6% для 5 лет. Исходя из представленных результатов можно сделать вывод, что используемые в настоящее время в НМИЦ ТИО им ак. В. И. Шумакова протоколы ведения реципиентов легких в послеоперационном периоде достаточно эффективны и сопоставимы с общемировыми результатами.

Частота бронхиальных осложнений, описанных в доступных мировых источниках крайне разнообразна, и составляет от 1,6% до 33% по разным источникам. Всего в нашей серии наблюдений, бронхиальные осложнения выявлены у 30% реципиентов, что сопоставимо с общемировыми данными [Frye L., Machuzak M., 2017].

Наиболее грозным осложнением при трансплантации легких считается развитие хронического отторжения трансплантата. Почти у 50% реципиентов развивается хроническая форма отторжения донорских легких в виде синдрома облитерирующего бронхиолита. Медиана выживаемости при этом составляет 3-5 лет [Parulekar A. D., 2019]. В нашем исследовании у 47% пациентов в течение пятилетнего периода развились различные формы дисфункции трансплантированных легких. Из них только у 17% причиной дисфункции стало хроническое отторжение трансплантированных легких, что статистически меньше чем в изученной мировой литературе. Основными событиями, с которыми было сопряжено развитие дисфункции трансплантата стали: инфекционные осложнения и факторы, связанные с нозологической формой основного заболевания (аутоиммунное поражение легких у некоторых пациентов III сравнительной группы).

Острая почечная недостаточность развивается у 33-69% реципиентов легких, из них от 17 до 37% нуждались в заместительной почечной терапии. Более того смертность среди реципиентов легких с острой почечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде составила 16-50% и напрямую зависела от степени почечной недостаточности [Puttarajappa S. M., 2019]. Анализируя данные нашего исследования, нужно отметить, что частота развития острой почечной недостаточности составила 40% случаев, что сопоставимо с приведенными мировыми данными.

Явления почечной недостаточности в первые 3 месяца после трансплантации (олигоурия, повышение уровня мочевины и креатинина), в первую очередь связаны с периоперационными особенностями и течением раннего послеоперационного периода. У большей части реципиентов в последующем отмечалась регрессия маркеров почечной недостаточности на фоне консервативной терапии. В тоже время, реципиенты легких, имевшие признаки ОПН в раннем послеоперационном периоде имели большие риски развития почечной недостаточности в отдаленном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми осложнениями у реципиентов донорских легких в отдаленном посттрансплантационном периоде являются: инфекционные осложнения (63,6%), развитие хронической почечной недостаточности (34,8%), бронхиальные осложнения (30%), хроническая форма отторжения трансплантированных легких (16%). Частота и сроки развития осложнений в отдаленном периоде индивидуальны для каждой конкретной нозологической группы.

2. Наиболее частыми факторами осложнений в отдаленном посттрансплантационном периоде являются: пожилой возраст ( $>55$  лет) ( $p=0,02$ ), низкий индекс массы тела ( $<16$ ) ( $p=0,02$ ), высокий уровень LAS ( $p=0,02$ ), наличие показаний к экстракорпоральной поддержке мембранным оксигенатором в периоперационном периоде ( $p=0,02$ ), первичная дисфункция трансплантата ( $p=0,02$ ); наличие хронической респираторной инфекции ( $p=0,02$ ).

3. Наиболее подверженными осложнениям в посттрансплантационном периоде являются реципиенты с инфекционными осложнениями. У реципиентов легких с наличием инфекционных осложнений чаще выявляются бронхиальные осложнения ( $p=0,01$ ) и хроническая дисфункция трансплантированных легких ( $p=0,02$ ). У реципиентов легких с наличием хронического инфекционного процесса, а как следствие с длительным анамнезом антибактериальной терапии чаще выявляется хроническая почечная недостаточность ( $p=0,02$ ).

4. Иммуносупрессивная терапия у реципиентов легких, в условиях риска развития основных осложнений в отдаленном посттрансплантационном периоде, предусматривает постепенное изменение протокола терапии в сторону использования ингибиторов m-Tor при снижении доз ингибиторов кальциневрина и отмены препаратов микофеноловой кислоты.

5. Принципом ведения реципиентов легких в отдаленном посттрансплантационном периоде является комплексное обследование и лечение пациентов, направленное на своевременное выявление и коррекцию осложнений, а также контроль и своевременная коррекция иммуносупрессивной и адьювантной терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения риска осложнений раннего послеоперационного периода, а как следствие и отдаленного периода, связанных с низким индексом массы тела ( $<16 \text{ кг/м}^2$ ), на дотрансплантационном этапе рекомендуется выполнение пункционной гастростомии и увеличения суточного калоража питания до достижения целевого уровня индекса массы тела (ИМТ более  $16 \text{ кг/м}^2$ ).

2. У пациентов с хроническим инфицированием дыхательных путей проводится эрадикационная противомикробная терапии до трансплантации и в послеоперационном периоде.

3. После окончания стационарного этапа лечения всем реципиентам рекомендуется ежемесячное амбулаторное наблюдение в течение полугода после трансплантации, далее каждые 3 месяца в течение первых двух лет. По достижении двухлетнего срока наблюдения, амбулаторный контроль ~~наблюдение~~ проводится каждые 6 месяцев.

4. При отсутствии снижения индекса массы тела  $<16 \text{ кг/м}^2$  в течение 6 месяцев после трансплантации, питание через гастростому отменяется. При дальнейшей стабилизации индекса массы тела гастростомическая трубка удаляется, пациент полностью переводится на обычный режим питания.

5. В случае возникновения дисфункции трансплантата или развития осложнений проводится внеплановое амбулаторное обследование, решение вопроса о необходимости госпитализации в плановом или срочном порядке.

6. Всем реципиентам с наличием хронической инфекции дыхательных путей проводится анализ мокроты на наличие патогенной флоры и чувствительность к антибактериальной терапии. Частота данного исследования зависит от клинической картины и частоты проявления инфекционных осложнений. Минимальная частота оценки микрофлоры дыхательных путей должна быть не реже 1 раза в год. При отсутствии достаточного количества мокроты проводится санационная бронхоскопия с взятием бронхиального смыва.

7. В качестве основополагающего метода исследования функции трансплантированных легких используется спирометрия. Оценка функции внешнего дыхания производится на сроках в 1, 3, 6 и 12 месяцев в течение первого года после трансплантации, далее спирометрия проводится каждые 6 месяцев. При снижении функции дыхания более чем на 10% от максимального показателя необходимо комплексное обследование (компьютерная томография, бронхоскопия) с целью верификации патологических состояний (бронхиальные осложнения, пневмония, отторжение и др.).

8. При снижении функции дыхания по данным спирометрии более чем на 20% или при наличии клинической картины дыхательной недостаточности (одышка, снижение  $\text{SpO}_2 >90\%$ ) и отсутствии других причин для дисфункции трансплантированных легких, пациенту показано проведение бронхобиопсии с целью исключения острого отторжения.

9. С целью выявления бронхиальных осложнений и исключения онкопатологии проводится компьютерная томография не реже 1 раза в год.

10. При выявлении бронхиальных осложнений необходима госпитализация пациента для проведения эндоскопического хирургического лечения с динамический контролем через 2 недели, 1-3-6 месяцев, после проведенного эндоскопического вмешательства.

11. При рецидивирующем течении бронхиального стеноза показано эндоскопическое стентирование участка на 3-6 месяцев. С целью контроля прогрессирования рубцового процесса по краевым участкам стента необходимо проведение контрольной компьютерной томографии или бронхоскопии через 3 и 6 месяцев после постановки стента.

12. При наличии признаков почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде пациентам проводится коррекция иммуносупрессивной терапии в сторону уменьшения дозировки ингибиторов кальциневрина. При отсутствии рисков инфекционных осложнений и консолидации послеоперационной раны пациентам назначается Эверолимуса с целевой концентрацией 6-8 нг/мл, препараты микофеноловой кислоты отменяются.

13. Эхокардиография проводится каждые 6 месяцев в течение 2 лет после трансплантации, далее 1 раз в год. При выявлении легочной гипертензии проводится диагностика патологии сердца и малого круга кровообращения. При отсутствии органического поражения, поддающегося хирургической коррекции пациенту назначается ЛАГ-специфическая терапия с последующим контролем давления в легочной артерии каждые 3 месяца.

14. Наличие осложнений, связанных с длительным приемом ингибиторов кальциневрина (почечная недостаточность, неврологические нарушения и др.), является показанием для снижения дозировки иммуносупрессивного препарата под строгим контролем функции трансплантата.

15. В рамках онкологического скрининга всем пациентам рекомендуется проходить скрининговое обследование у дерматолога и онколога не реже 1 раза в год. Показано проведение гастроскопии 1 раз в год и колоноскопии 1 раз в 2-3 года.

**СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Трансплантация легких при первичной легочной артериальной гипертензии: особенности периоперационного периода / В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, И.В. Пашков, А.В. Беликова, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, О.М. Цирульникова, 2, А.С. Епремян, Е.Ф. Шигаев, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 30-37.**
- 2. Экспрессия микроРНК у реципиентов легких: корреляции с клиническими и лабораторными данными / О. П. Шевченко, С. О. Шарапченко, О. М. Цирульникова, И. В. Пашков, О. Е. Гичкун, Д. А. Великий, Е. Ф. Шигаев, Д. О. Олешкевич, М. Т. Беков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 86-96.**
- 3. 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, М. Т. Беков, Р. А. Латыпов, Е. Ф. Шигаев, А. Г. Сухорукова, В. Н. Попцов, Е. А. Спирина, Е. В. Лебедев, Я. С. Якунин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 162-167.**
- 4. 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, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 183-191.**
- 5. MiR- 339 and galectin- 3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation / Olga Shevchenko, Olga Tsiarulnikova, Sofya Sharapchenko, Ivan Pashkov, Maksat Bekov, Egor Shigaev, Olga Gichkun, Dmitriy Velikiy, Sergey Gautier, //Transplant International. – 2021. – Т. 34. – №. 9. – С. 1733-1739.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ГКС – глюкокортикостероиды

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ОЕЛ – общая емкость легких

ОПН – острая почечная недостаточность

ОФВ1 – объем форсированного выдоха в первую секунду

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация (система бивентрикулярного обхода сердца, дополненная мембранной оксигенацией)

AUC – Area Under Curve – площадь под кривой

ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation – Международное общество трансплантации сердца и легких

LAS – (lung allocation score) – специализированная шкала балльной оценки тяжести реципиентов легких

TLC – (total lung capacity) – прогнозируемая общая емкость легких