

*На правах рукописи*

**ТАРАБРИН ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ:  
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

14.01.25 – пульмонология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

Москва – 2019

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научные консультанты:**

академик РАН, профессор,  
доктор медицинских наук

Хубутя Могели Шалвович

академик РАН, профессор,  
доктор медицинских наук

Чучалин Александр Григорьевич

**Официальные оппоненты:**

**Порханов Владимир Алексеевич** – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – краевая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края

**Шмелев Евгений Иванович** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

**Шаршаткин Алексей Вячеславович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением пересадки почки и гемодиализа ФГБУ Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий ФМБА России

**Ведущая организация:** ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Защита диссертации состоится «10» октября 2019 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 850.010.02 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» по адресу: 129090, город Москва, Большая Сухаревская площадь, дом №3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» и на сайте <https://sklif.mos.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь  
Диссертационного совета Д 850.010.02  
доктор медицинских наук, профессор

Гуляев Андрей Андреевич

## Общая характеристика работы

### Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, хронические заболевания легких входят в десятку ведущих причин смертности во всем мире [Mathers C.D. с соавт., 2006]. Большинство хронических заболеваний легких в терминальной стадии не имеют эффективных методов контроля, их лечение при развитии тяжелой дыхательной недостаточности и ограниченных возможностях лекарственной терапии является сложной задачей в современной медицине. Использование кислородотерапии, неинвазивной вентиляции легких позволяет отчасти протезировать сниженные функции легких, но не избавляет от заболевания и снижает качество жизни. Ряд нозологий с поражением легких и вовсе не имеют терапевтических и хирургических методов лечения и при прогрессировании могут оказаться практически инкурабельными. Замена легких на донорские является единственным радикальным методом лечения таких заболеваний [Вое J. с соавт., 2003].

Из-за дефицита донорских органов смертность в Листе ожидания трансплантации легких составляет 20-30% [Bennett D. с соавт., 2015; Borchi V. с соавт., 2018]. Несовершенные механизмы отбора пациентов на трансплантацию определяют высокую посттрансплантационную летальность, достигающую 20-30% [Yusen R.D. с соавт., 2016]. Уточнение показаний к трансплантации легких на основании статистических данных с выделением групп пациентов, имеющих более высокую вероятность дождаться и перенести операцию, является одним из приоритетных научных направлений в трансплантологии, который позволит снизить смертность как в Листе ожидания, так и после трансплантации.

В данной работе обобщен накопленный опыт по обследованию и ведению больных с хроническими заболеваниями легких в Листе ожидания для выявления групп риска неблагоприятного исхода как в период ожидания, так и после трансплантации. Оценка сделана на основании диагноза, показателей функции легких, сердечно-сосудистой системы, экстраторакальных органов и

других параметров. Проведена оценка роли экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода протезирования функции легких у пациентов высокого риска. По результатам исследования оптимизированы протоколы ведения реципиентов легких для рационального распределения донорских органов и повышения показателя выживаемости в Листе ожидания и после пересадки легких.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты трансплантации легких путем коррекции критериев включения в Лист ожидания, оптимизации протоколов операции и послеоперационного лечения.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить выживаемость пациентов, включенных в Лист ожидания трансплантации легких в зависимости от пола, возраста, группы крови, нозологии, антропометрических данных и показателей функции кардиореспираторной системы и экстраторакальных органов.
2. Обосновать необходимость выделения ургентного Листа ожидания трансплантации легких.
3. Усовершенствовать организацию донорского и реципиентного этапов трансплантации легких.
4. Определить влияние ранее выполненных операций на органах груди на осложнения и исход трансплантации легких.
5. Провести анализ выживаемости после трансплантации легких и факторов, влияющих на исход.
6. Провести анализ и выявить факторы риска интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при трансплантации легких.
7. Определить показания к применению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), выявить влияние на развитие осложнений.
8. Разработать принципы улучшения результата трансплантации легких.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование влияния различных реципиент-зависимых факторов на летальность в листе ожидания трансплантации легких и результаты операции. Статистически обосновано отсутствие необходимости приоритетного распределения донорских органов среди пациентов, которым не проводится искусственная вентиляция легких и экстракорпоральная мембранная оксигенация. Разработан алгоритм координации донорского и реципиентного этапов трансплантации легких. Показано влияние выявленного интраоперационно спаечного процесса в плевральной полости на осложнения и результат операции. Проведен анализ различных факторов в аспекте их влияния на развитие осложнений и посттрансплантационную летальность. Дана характеристика влияния осложнений на результат трансплантации легких. Выявлена группа пациентов с высокой степенью прогнозирования применения ЭКМО во время операции. Проведена оценка влияния экстракорпорального метода поддержания гемодинамики и оксигенации на развитие осложнений и результат трансплантации. Предложены принципы организации трансплантационной программы по пересадке легких, позволяющие повысить ее эффективность.

### **Научно-практическая значимость**

На основании принципов доказательности в медицине и собственного опыта сформулированы принципы оптимизации критериев включения пациентов в Лист ожидания, организации и техники выполнения операции, прогнозирования и профилактики развития осложнений и применения экстракорпоральной мембранной оксигенации, соблюдение которых позволит улучшить результаты трансплантации легких.

### **Методология и методы исследования**

Представлено нерандомизированное проспективное когортное исследование, основанное на изучении характеристик двух основных групп пациентов: включенных в Лист ожидания трансплантации легких (n=93) и

реципиентов после двусторонней трансплантации легких (n=49). При включении пациентов в исследование руководствовались Рекомендациями Международного общества трансплантации легких и сердца и Национальными клиническими рекомендациями «Трансплантация легких». Выборку пациентов осуществляли с 01.07.2010 по 30.06.2017 г.

В первой группе преобладали пациенты женского пола (57,0%), I(0) группы крови (37,6%). Средний возраст составил  $35,0 \pm 10,9$  (17-60) лет. Средний индекс массы тела был  $20,6 \pm 5,2$  (11,0-38,5), то есть значительную часть популяции наших пациентов составили больные с дефицитом массы тела. Среди заболеваний первое место по встречаемости в нашем Листе ожидания занимают пациенты с муковисцидозом (29,0%). Другие нозологии распределились следующим образом: ХОБЛ/эмфизема (в т.ч. вследствие  $\alpha 1$ -АН) – 12 (12,9%), идиопатический легочный фиброз – 7 (7,5%), легочный фиброз, другие формы – 19 (20,4%), идиопатическая легочная гипертензия – 4 (4,3%), саркоидоз – 1 (1,1%), бронхоэктатическая болезнь – 6 (6,5%), лимфангиолейомиоматоз – 7 (7,5%), гистиоцитоз Х – 2 (2,1%), синдром Эйзенменгера – 2 (2,1%), облитерирующий бронхолит – 1 (1,1%), хроническая дисфункция легочного трансплантата – 1 (1,1%), другие заболевания – 4 (4,3%).

Учитывая ограниченный материал для исследования, нозологические группы объединили по характеристике общности патогенеза и в соответствии с принципами системы UNOS (табл. 1).

Вторую группу составили реципиенты после трансплантации легких. Всего за период с мая 2011 по июль 2017 гг. выполнено 49 операций. Среди пациентов, которым выполнена трансплантация легких, незначительно преобладали женщины (51,0% против 49,0%). Средний возраст соответствовал аналогичному показателю для Листа ожидания. Распределение по нозологическим группам было неравномерным (табл. 1).

Таблица 1. Распределение нозологий по диагностическим группам

ГРУППА	НОЗОЛОГИИ	ЛИСТ ОЖИДАНИЯ - количество наблюдений, абс. (%)	РЕЦИПИЕНТЫ - количество наблюдений, абс. (%)
ГРУППА А Обструктивные заболевания	ХОБЛ/эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз (при среднем давлении в легочной артерии $\leq 30$ мм рт.ст.), лимфангиолейомиоматоз, $\alpha 1$ -антитрипсиновая недостаточность, облитерирующий бронхиолит	30 (32,3%)	18 (36,7%)
ГРУППА В Сосудистые заболевания	Синдром Эйзенменгера, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, вено-окклюзионная болезнь легких, легочная гипертензия, ассоциированная с синдромом CREST, стеноз легочной артерии, легочный капиллярный гемангиоматоз	7 (7,5%)	3 (6,1%)
ГРУППА С Муковисцидоз и синдром иммунодефицита	Муковисцидоз, иммунодефицитные синдромы (вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия)	28 (30,1%)	16 (32,7%)
ГРУППА D Рестриктивные заболевания	Идиопатический легочный фиброз, саркоидоз (при среднем давлении в легочной артерии $>30$ мм рт.ст.), синдром CREST: рестриктивная форма, интерстициальные пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром/пневмония, бронхоальвеолярная карцинома, амилоидоз, организирующаяся пневмония, заболевания соединительной ткани, дисфункция легочного трансплантата, мутация гена ABCA3-транспортера, идиопатическая интерстициальная пневмония в сочетании с одним или несколькими заболеваниями (острая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, респираторная бронхиолит-ассоциированная интерстициальная болезнь легких), легочная лимфангиоэктазия, вторичный легочный фиброз, мутация протеина С сурфактанта	28 (30,1%)	12 (24,5%)

Для решения задач по поиску зависимости исхода от различных характеристик пациентов как в Листе ожидания, так и после трансплантации, мы использовали следующие показатели:

1. общие: пол, возраст, группа крови, индекс массы тела, нозологическая группа, наличие исходного инфицирования нозокомиальной флорой;

2. кардиореспираторные: газовый состав артериальной крови ( $p_aO_2$ ,  $p_aCO_2$ ), функция внешнего дыхания (ОФВ1, ЖЕЛ, DLCO), систолическое давление в легочной артерии, результаты теста с шестиминутной ходьбой;

3. данные функции экстраторакальных органов: альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации (расчетный показатель по формуле СКД-EPI), уровень гемоглобина крови.

Кроме клинико-инструментальных показателей из медицинской документации использовали данные о сопутствующих заболеваниях и перенесенных операциях на органах груди.

В работе использованы следующие клинические, лабораторные и инструментальные показатели:

- при исследовании, связанном с оценкой Листа ожидания – полученные при первичном обследовании, ближайшем к включению в Лист ожидания;

- показатели, которые потенциально могут оказывать влияние на результат трансплантации, полученные из исследований, ближайших к дате трансплантации, большинство из которых проводились непосредственно перед пересадкой легких.

При оценке *осложнений операции и послеоперационного периода* подвергли анализу медицинскую документацию, из которой фиксировали данные о клинически значимых проблемах, то есть требующих дополнительного консервативного или хирургического лечения, потенциально ухудшающие исход трансплантации. Перечень осложнений и их частота представлены в табл. 2.

В работе мы не анализировали патологические процессы, не влияющие на исход или качество выполненной трансплантации. К таким состояниям относили первичную дисфункцию легочного трансплантата 0-1 степени, некроз слизистой бронха 1-2 степени и бронхиальный стеноз менее 50% просвета бронха, не требующий эндобронхиального лечения.

Кроме вышеописанных факторов, при оценке осложнений в анализ включили ряд интраоперационных и послеоперационных показателей: объем кровопотери, объем гемотрансфузии, факт использования ЭКМО, длительность консервации трансплантата, выполнение редукции объема трансплантата, некорректируемый декомпенсированный лактатацидоз ( $pH < 7,3$ ) более 2 часов, совместимость с донором по антигенам HLA-системы, длительность ИВЛ, применение индукционной иммуносупрессии антилимфоцитарными сыворотками и моноклональными антителами.

Таблица 2. Перечень осложнений и их частота

ОСЛОЖНЕНИЕ		ЧАСТОТА, абс. (%)
<b>Первичная дисфункция легочного трансплантата</b>		
	Степень 2	4 (8,2%)
	Степень 3	18 (36,7%)
<b>Ранняя острая почечная недостаточность</b>		
	Не требующая экстракорпоральной заместительной терапии	9 (18,4%)
	Требующая экстракорпоральной заместительной терапии	17 (34,7%)
<b>Острое отторжение</b>		4 (8,2%)
<b>Инфекционные осложнения</b>		
	Пневмония	23 (46,9%)
	Сепсис	9 (18,4%)
	Раневая инфекция	7 (14,3%)
<b>Бронхиальные осложнения</b>		
	Некроз III-IV степени/несостоятельность анастомоза	12 (24,5%)
	Анастомотический бронхиальный стеноз >50%	2 (4,1%)
	Неанастомотический бронхиальный стеноз >50%	2 (4,1%)
<b>Сосудистые осложнения</b>		
	Тромбоз/эмболия ветвей легочной артерии	2 (4,1%)
	Тромбоз легочной вены	1 (2,0%)
<b>ЭКМО-ассоциированные осложнения</b>		
	Ишемия нижней конечности	3 (6,1%)
	Коагулопатическое кровотечение	7 (14,3%)

Аналогичные параметры мы подвергли анализу при решении задачи по определению показаний к применению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) во время операции по трансплантации легких.

При анализе полученных данных использовали общенаучные методы обобщения, статистического анализа (с применением сертифицированных

программ статистической обработки), табличные и графические приемы представления данных.

### **Ограничения в исследовании**

В данной работе не учитывается фактор донора, за исключением показателя длительности консервации легочного трансплантата. Этой проблеме посвящены наши исследования, проведенные ранее [Головинский С.В., 2014] и продолжающиеся в настоящее время.

При анализе Листа ожидания в аспекте выделения характеристик приоритетной для трансплантации группы потенциальных реципиентов, не учитывались факторы искусственной вентиляции легких и применения ЭКМО в качестве «моста» к трансплантации. Роль этих факторов подробно освещена в главе диссертации, посвященной обзору литературы. В своем исследовании применение ЭКМО и ИВЛ на этапе ожидания донора мы рассматривали как относительное противопоказание, так как результаты трансплантации у этой группы пациентов считаем неудовлетворительным.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При многофакторном анализе объективных показателей обследования пациентов в Листе ожидания выявлено, что только наличие почечной дисфункции влияет на выживаемость. Этот же фактор ухудшает результат трансплантации, поэтому не может рассматриваться как показание к ургентной пересадке;

2. Ранее выполненные операции на органах груди у потенциальных реципиентов не влияют на результат трансплантации;

3. Координация донорского и реципиентного этапов трансплантации легких должна осуществляться по принципу снижения риска интубации для потенциального реципиента;

4. При многофакторном анализе результатов пересадки легких выявлены реципиент-зависимые факторы, ухудшающие прогноз: старшая

возрастная группа, сосудистое или рестриктивное заболевание легких, скомпрометированная функция почек;

5. У пациентов с легочной гипертензией при операции трансплантации легких оправдано превентивное применение ЭКМО;

6. Предложенный «старт-алгоритм» позволит улучшить результативность трансплантационной программы на начальном этапе ее существования.

### **Оценка достоверности результатов исследования**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами обработки информации статистического анализа.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации изложены в докладах и обсуждены на следующих конференциях: XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания и I съезд терапевтов Башкирии (Уфа, 2011), 19-ый Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" (Москва, 2012), Научно-практический симпозиум с международным участием «Современные аспекты кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2012), 14-я Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2012), XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2012), 4 научно-практическая конференция «Московская трансплантология» (Москва, 2012), Международный симпозиум «Современные аспекты кардиоторакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2013), 14-я (выездная) сессия МНОАР (Голицыно, 2013), V Беломорский симпозиум (Архангельск, 2013), III международный конгресс «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2013), IV международный конгресс по респираторной поддержке (Красноярск, 2013), 5-я

международная конференция «Проблема безопасности в анестезиологии» (Москва, 2013), XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Казань, 2013), IV международный конгресс «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2014), VI ежегодная Северо-Западная с международным участием научно-практическая конференции по муковисцидозу «Генетика, Диагностика, Осложнения, Реабилитация» (Санкт-Петербург, 2015), VI конгресс хирургов Казахстана (Алматы, 2015), XIII ежегодная научно-практическая конференция Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2015), V международный конгресс "Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии" (Санкт-Петербург, 2015), Заседание №296 Московского общества торакальных хирургов (Москва, 2015), XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2015), VI конгресс Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» (Москва, 2015), XXVI национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2016), XIV ежегодная научно-практическая конференция Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2016), VI международный конгресс «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2016), Ежегодный международный конгресс Европейского респираторного общества (ERS) (Лондон, 2016), Республиканская научно-практическая конференция, посвященная 25-летию независимости Республики Казахстан «Достижения и перспективы развития хирургической службы Республики Казахстан» (Алматы, 2016), Научно-Практическая конференция, посвященная открытию Центра торакальной хирургии в Тюменской области (Тюмень, 2016), 13-й Национальный конгресс "Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза" (Москва, 2017), II международный Минский медицинский форум (Минск, 2017), научно-практическая

конференция, посвященная 60-летию Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнёва (Москва, 2017), XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017), 2-й Международный медико-биологический конгресс критических состояний (Москва, 2017), VI European School of Thoracic Surgery (Краснодар, 2017), 8-я научно-практическая конференция с международным участием «Московская трансплантология» (Москва, 2018), XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2018), 4-й Съезд врачей неотложной медицины с международным участием «Роль больниц скорой помощи и научно-исследовательских институтов скорой медицинской помощи в снижении предотвратимой смертности среди населения» (Москва, 2018), XVII Ассамблея «Здоровье Москвы» (Москва, 2018), Ежегодная конференция Китайской интервенционной пульмонологии (Шанхай, 2018), VIII Российско-Европейский образовательный симпозиум по торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана «Торакальная Евразия: единство в многообразии» (Казань, 2019), Научно-практическая конференция «Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи» (Рязань, 2019).

Официальная апробация состоялась 12 июля 2018 г. на заседании проблемно-плановой комиссии №8 «Трансплантация клеток, тканей и органов» ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

По теме диссертации опубликовано 81 печатная работа, из них 22 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация содержит 291 страницу текста, 132 таблицы, 108 рисунков, 3 приложения. Список литературы содержит 385 источников, из которых 50 отечественных и 335 зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Многофакторный анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации легких

В исследовании приняли участие 93 пациента. Из них 53 (57%) женщин и 40 (43%) мужчин. Из 93 пациентов в анализируемой клинической группе 28 (30,1%) пациентов умерли в сроки от 6 до 1013 дней. В 49 (52,7%) случаях нами выполнена трансплантация легких. Оставшиеся 16 (17,2%) пациентов находятся в активном Листе ожидания. Общая выживаемость представлена на рисунке 1. Медиана выживаемости в Листе ожидания составила 742 дня, то есть примерно два года, что соответствует общим принципам к включению больных в Лист ожидания трансплантации легких согласно Рекомендациям Международного общества трансплантации легких и сердца. Почти половина летальных исходов (43%) происходит в течение года после включения в Лист ожидания.

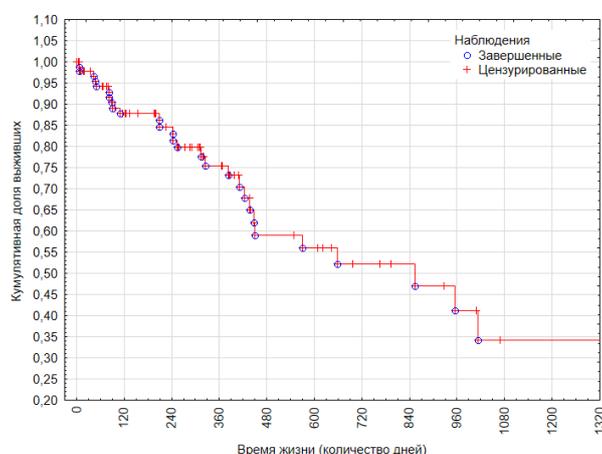


Рис. 1. Кумулятивная доля выживших в зависимости от времени, прошедшего с момента включения в Лист ожидания (в днях)

Отношение пациентов, которым выполнена трансплантация, к продолжающим ожидать и умершим представлено на рисунке 2. Как видно из графика, в срок 1 года ожидания только 35% пациентов имеют шанс дождаться трансплантации.

Продолжительность ожидания трансплантации легких (среди пациентов, которым выполнена операция,  $n=49$ ) в нашей серии наблюдений составляет  $324\pm 308$  (5-1710) дней.

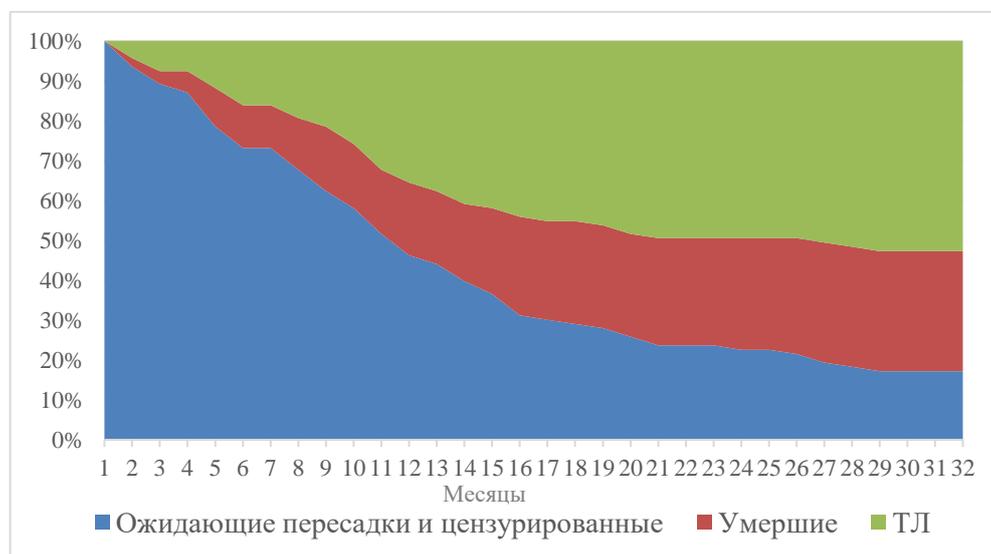


Рис. 2. Доля оставшихся в живых пациентов (из групп умерших, живых и перенесших ТЛ) в зависимости от месяца с момента внесения в ЛО

В этой связи посчитали необходимым провести анализ влияния различных факторов не только на общую выживаемость, но и на выживаемость в течение первого года после включения в Лист ожидания трансплантации легких.

Из 17 проанализированных параметров (см. раздел «Методология и методы исследования») только для одного – скорости клубочковой фильтрации, выявлено статистически значимое влияние ( $p=0,0327$ ) на выживаемость в течение года после включения в Лист ожидания (рисунок 3). Данный параметр требует более тщательной коррекции при подготовке пациентов к трансплантации. Необходимость выделения этого маркера для создания ургентного Листа ожидания следует установить по влиянию его на выживаемость после трансплантации легких, что будет проведено в ходе дальнейшего исследования (см. раздел «Оценка факторов, влияющих на исход при трансплантации легких»).

Интерес представляют результаты, полученные при дополнительном анализе путем построения дерева решений. Выделены наиболее значимые

факторы, сочетание которых влияет на летальный исход в течение первого года после включения в Лист ожидания. Такими факторами оказались сниженная скорость клубочковой фильтрации, возраст менее 51 года и индекс массы тела  $\leq 16$  кг/м<sup>2</sup> (выраженный дефицит массы тела) или  $>25$  кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела). При сочетании этих факторов риск летального исхода в течение года достигает 87,5%, что необходимо учитывать при подготовке пациентов к трансплантации.

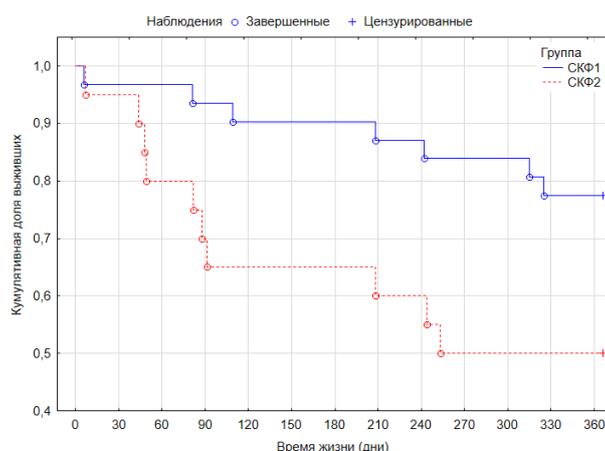


Рис. 3. Выживаемость в течение года в группах с различным показателем СКФ (группа СКФ1 – СКФ  $\geq 90$ ; группа СКФ2 – СКФ  $< 90$ )

Влияния других факторов на выживаемость в Листе ожидания трансплантации легких выявлено не было.

### **Организация и техника донорского и реципиентного этапов трансплантации легких**

В данной части исследования мы остановились на организационных аспектах и особенностях технического выполнения комплекса операций по легочной трансплантации в нашей программе.

По сути, пересадка легких является комбинацией трех оперативных вмешательств – донорское изъятие трансплантата (блока из двух легких), пневмонэктомия нативного легкого реципиента и имплантация легкого донора. Последние два вмешательства повторяются при билатеральной трансплантации.

Схематичное изображение этапов трансплантации представлено на рисунках 4 и 5.



Рис. 4. Донорский этап трансплантации легких



Рис. 5. Реципиентный этап трансплантации легких

Координацию донорского и реципиентных этапов осуществляли по принципу снижения риска интубации для реципиента. Начиная с момента подачи донора в операционную, согласовывание действий донорской и реципиентной бригад осуществляли по телефонной связи и через интернет-мессенджеры.

Ревизия донорских легких является частью этапа оценки их пригодности для трансплантации. При ревизии обращали внимание на наличие спаечного процесса и выпота в плевральных полостях, изменения структуры паренхимы легких.

Подачу реципиента в операционную осуществляли только после проведения этого этапа в случае положительного решения об изъятии

легочного трансплантата. При этом реципиенту проводили весь комплекс подготовки к операции, за исключением интубации трахеи.

По окончании перфузии легочного трансплантата проводили оценку качества отмывки сосудистого русла малого круга кровообращения. При отсутствии обширных зон аперфузии трансплантат признавался пригодным. Только при извлечении трансплантата из грудной клетки донора, погружении его в консервирующий раствор и транспортного пакетирования выполняли интубацию трахеи реципиента и начало ИВЛ. Реципиентный этап трансплантации легких начинали только после доставки донорского органа в наше учреждение.

Данная тактика (рис. 6) позволила избежать ненужной интубации трахеи, опасной для пациента с тяжелой дыхательной недостаточностью, в тех случаях, когда мы вынуждены были отказаться от донорского легкого интраоперационно. Мы располагаем пятью такими наблюдениями: в двух случаях причиной отказа от органа стала выраженная буллезная эмфизема легких, в одном случае – не выявленная при рентгенологическом исследовании пневмония, еще в одном наблюдении – неудовлетворительное качество перфузии трансплантата и в одном случае случайное повреждение пищевода с инфицированием трансплантата при его мобилизации.

Продолжали донорский этап трансплантации легких препарированием элементов корней трансплантата. С двух сторон максимально выделяли из клетчатки главный бронх до устья верхнедолевого и легочную артерию, вместе с клетчаткой иссекали лимфатические узлы и остатки перикарда. При выявленной недостаточности стенок сосудов донорский перикард использовали в качестве пластического материала для восстановления сосудистых магистралей.

Заканчивали этап препарирования разделением венозной площадки и пересечением главного бронха. В исходе получали два легочных трансплантата с выделенными элементами корней, подготовленных к наложению

анастомозов. Легкие погружали в холодный консервирующий раствор до этапа имплантации.

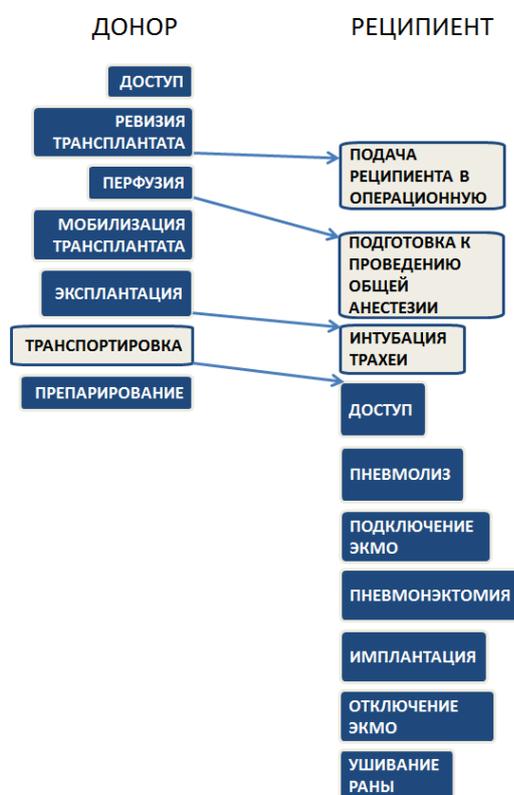


Рис. 6. Координация этапов трансплантации легких. Стрелками указаны моменты передачи информации между бригадами.

При выполнении *реципиентного этапа* трансплантации легких доступ осуществляли путем двусторонней торакотомии в 4 межреберье с поперечной стернотомией во всех наблюдениях. Для профилактики дислокации грудины во фронтальной плоскости после операции стернотомию производили фигурным способом – в форме буквы  $\Lambda$  (рис. 7).

После введения ранорасширителей и разведения ребер производили ревизию плевральных полостей. При наличии спаечного процесса выполняли пневмолиз как острым, так и тупым путем. При этом стремились к внутриплевральному пневмолизу, лишь при невозможности которого прибегали к внеплевральному выделению легких. Наличие массивного спаечного процесса отмечено нами в 29 (59,2%) случаях.



Рис. 7. Реципиентный этап трансплантации легких: поперечная стернотомия фигурным способом

В 19 (38,8%) наблюдениях спайки были связаны с ранее выполненными операциями, в 10 (20,4%) обусловлены перенесенным воспалительным процессом в плевре. У 4 ранее оперированных пациентов спаечного процесса в плевральных полостях не выявлено.

Нами проведено исследование влияния спаечного процесса на длительность консервации легочных трансплантатов, объем кровопотери, длительность ИВЛ в послеоперационном периоде, осложнения и исход трансплантации. Выявили, что массивный спаечный процесс в плевральных полостях и необходимость тотального пневмолиза статистически значимо повышает объем кровопотери ( $p=0,0181$ ), не влияя на объем гемотрансфузии ( $p=0,0591$ ). Статистически достоверной разницы не получено при изучении влияния на длительность консервации трансплантатов (первого легкого -  $p=0,3086$ , второго легкого –  $p=0,1759$ ), необходимость использования ЭКМО интраоперационно ( $p=0,4790$ ) и после операции ( $p=0,7711$ ), длительность ИВЛ ( $p=0,9231$ ), развитие осложнений и посттрансплантационную летальность ( $p=0,1824$ ).

Таким образом, наличие спаечного процесса в плевральных полостях и связанные с ним ранее перенесенные операции любого объема на органах груди не должны рассматриваться как противопоказание к трансплантации легких.

После мобилизации нативных легких выполняли препарирование элементов корней легких по общим принципам отдельной обработки легочных сосудов и главного бронха. После выделения легочной артерии проводили пробу с ее пережатием в течение не менее 7 минут, по истечении которых отмечали состояние гемодинамики и газообменной функции легких по показателям анестезиологического монитора и напряжению кислорода и углекислого газа в артериальной крови. При возникновении нестабильности гемодинамики или газообменной функции пробу прекращали и принимали решение о подключении системы экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Выбор стороны первой пневмонэктомии (при операциях без использования ЭКМО) осуществляли по принципу наименьшего показателя перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии легких, выполненной на этапе обследования при включении в Лист ожидания. При использовании ЭКМО на показатели перфузии не ориентировались, вначале выполняли правостороннюю пневмонэктомию.

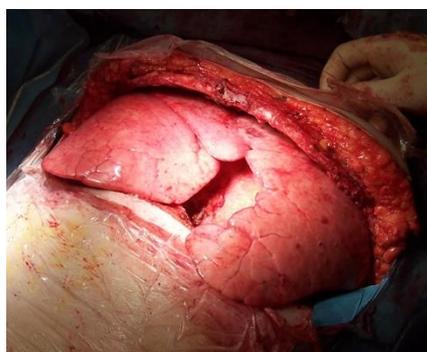
После подготовки донорского легкого и культей сосудов и бронха реципиента трансплантат переносили в свободную плевральную полость, где продолжали его локальное охлаждение аппликацией смоченных холодным раствором салфеток.

Бронхиальный анастомоз формировали непрерывно-узловым швом. Перед выполнением *венозного анастомоза* заканчивали подготовку участка левого предсердия – накладывали зажим Сатинского как можно медиальнее от устьев легочных вен. Иссекали дистальные части легочных вен, рассекали межвенозный мостик миокарда предсердия. Таким образом создавали единую площадку левого предсердия, с которым выполняли венозный анастомоз. Применяли методику сосудистого шва по Каррелю в модификации А.Н. Морозовой. Артериальный анастомоз выполняли по аналогичной методике. После формирования анастомозов осуществляли реперфузию сначала

ретроградно, затем антероградно с использованием мероприятий по профилактике воздушной эмболии. Производили контроль гемостаза, после чего начинали постепенную реэрацию медленным нагнетанием атмосферного воздуха в пересаженное легкое. При расправлении легкого отмечали адекватность реперфузии по равномерности розовой окраски легкого. При выявлении зон аперфузии (анемизированные участки), производили их легкий массаж для перераспределения крови в эти зоны.

Поскольку все операции по пересадке легких нами выполнялись в формате двусторонних трансплантаций, описанный этап операции с соблюдением аналогичных принципов повторяли при пересадке контрлатерального легкого. По окончании этого этапа принимали решение об отключении ЭКМО и ушивании операционной раны.

При выявленном несоответствии выполняли редукцию объема трансплантата путем краевых резекций (рис. 8).



А



Б

Рис. 8. Реципиентный этап трансплантации легких: А – несоответствие размеров трансплантата объему плевральной полости реципиента; Б – редукция объема трансплантата

Одним из наиболее тяжелых осложнений раннего послеоперационного периода является развитие первичной дисфункции трансплантата. Нами проанализированы особенности нашего протокола операции в аспекте возникновения первичной дисфункции трансплантата 2-3 степени.

Всего в послеоперационном периоде выявлено 22 случая первичной дисфункции трансплантата 2-3 степени, что составило 44,9% от всех трансплантаций. Среди интраоперационных факторов не выявили связи с развитием первичной дисфункции трансплантата у показателя длительности консервации первого легкого ( $p=0,1031$ ) и факта интраоперационного использования ЭКМО ( $p=0,6471$ ). Напротив, такие факторы, как длительность консервации второго трансплантата и объем гемотрансфузий, увеличивали риск тяжелой первичной дисфункции ( $p=0,0089$  и  $0,0061$ , соответственно)

Летальность у пациентов с первичной дисфункцией трансплантата 2-3 степени выше ( $p=0,0033$ ), что закономерно и соответствует тяжести острого повреждения легких вследствие ишемии и реперфузии.

Таким образом, предложенный протокол, основанный на четкой координации работы бригад, участвующих в трансплантации, в том числе с применением современных технологий – мобильной связи и интернет-мессенджеров, и последовательность донорского и реципиентного этапов позволяет избежать рисков, связанных с интубацией реципиента и начала операции при отказе от донорского органа на любом этапе трансплантационного процесса.

Технические особенности операции, приводящие к удлинению периода консервации легочных трансплантатов или к массивным гемотрансфузиям могут повышать риски развития тяжелой ПДТ, что в свою очередь лежит в основе повышения риска летального исхода.

Наличие массивного спаечного процесса не оказывает влияния на результаты трансплантации и не может быть противопоказанием к включению ранее оперированных на органах груди пациентов в лист ожидания трансплантации легких.

## Оценка факторов, влияющих на исход при трансплантации легких

Программа по трансплантации легких нами начата в 2010 году, первая операция выполнена в мае 2011 года. Всего за период с мая 2011 по июль 2017 гг. выполнено 49 операций по пересадке легких. Из 49 пациентов 18 (36,7%) пациентов умерли в сроки от 6 до 1013 дней. Общая выживаемость представлена на рисунке 9. В основном летальные исходы были в первые 2 месяца после трансплантации

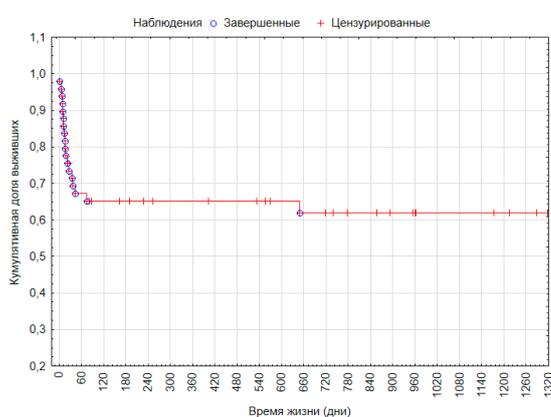


Рис. 9. Кумулятивная доля выживших в зависимости от времени, прошедшего после трансплантации легких

Для определения профиля пациента, имеющего высокий риск неблагоприятного исхода в течение первого года после трансплантации нами проведен анализ различных переменных. В результате оценки, основанной на статистической обработке материала, нами определен профиль пациента, имеющего высокий риск неблагоприятного исхода в течение первого года после трансплантации легких – старшая возрастная группа (средний возраст пациентов из группы с неблагоприятным исходом был  $42,0 \pm 14,0$  против  $32,2 \pm 6,3$  в группе выживших пациентов,  $p=0,0188$ ), рестриктивное заболевание ( $p=0,0039$ ) и сниженная скорость клубочковой фильтрации ( $p=0,0262$ ). Поскольку в нашем исследовании летальность была преимущественно в первый год после трансплантации, подробное исследование факторов общей летальности в целом повторило данные результаты.

Для определения влияния интраоперационных и послеоперационных факторов на выживаемость после трансплантации, подвергли анализу различные показатели (см. раздел «Методология и методы исследования»).

Анализ показал, что умершие пациенты отличались большей кровопотерей ( $p=0,0212$ ) и, соответственно, гемотрансфузией ( $p=0,0342$ ).

Статистически достоверные различия также получены для переменных «Некорректируемый декомпенсированный лактатацидоз после операции» ( $p=0,0142$ ), «Длительная ИВЛ (>3 суток)» ( $p<0,0001$ ) и «использование ЭКМО в послеоперационном периоде» ( $p=0,0005$ ).

Такие изолированные интраоперационные факторы, как необходимость применения ЭКМО во время операции, выполнение редукции трансплантата и наличие эпизода некорректируемого декомпенсированного лактатацидоза во время операции на исход трансплантации не влияют. Также на выживаемость не повлияло использование индукционной иммуносупрессии и степень совместимости по антигенам HLA-системы.

При проведении многофакторного анализа прогноза после трансплантации легких путем моделирования дерева решений показано, что наибольшую группу риска составляют пациенты, у которых была ЭКМО после операции и длительность ИВЛ превышала 3 суток, следовательно, эти факторы являются самыми важными для прогнозирования исхода. Риск смерти при сочетании этих факторов достигает 80%.

Таким образом, нами проведен многофакторный анализ выживаемости после трансплантации легких. Лучшие результаты трансплантации получены у пациентов моложе 45 лет при нозологических формах А (обструктивные заболевания) и С (гнойные заболевания) и с сохранной функцией почек.

Среди факторов, влияющих на исход трансплантации во время операции и раннем послеоперационном периоде, особое значение имеют использование ЭКМО и длительная искусственная вентиляция легких, а также объем кровопотери и, соответственно, гемотрансфузии.

Очевидно, что не сами факторы приводят к смерти пациентов, а их реализация происходит через развитие конкретных нозологических форм – осложнений, анализу которых посвящен следующий раздел нашего исследования.

### **Анализ интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при трансплантации легких**

В настоящей части нашего исследования нами проведен анализ ранних осложнений, выявленных у реципиентов в нашей серии наблюдений, а также оценка потенциальных факторов, способствующих их развитию.

Аналізу подверглись клинически значимые проблемы, потребовавшие дополнительного консервативного или хирургического лечения, ухудшающие результат трансплантации. Среди потенциальных факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода рассматривали показатели, связанные с исходным состоянием пациентов, влияние интраоперационных факторов и особенностей и осложнений послеоперационного периода.

#### ***1. Первичная дисфункция легочного трансплантата 2-3 степени***

В нашей серии исследования ПДТ 2-3 степени была выявлена в 22 (44,9%) наблюдений, летальность в этой группе составила 59,1% против 14,8% в группе пациентов с ПДТ 0-1 степени.

При анализе потенциальных, связанных с реципиентом причин развития ПДТ 2-3 степени, выявили следующие статистически значимые реципиент-зависимые факторы риска:

- рестриктивные заболевания (нозологическая группа D) ( $p=0,0021$ )
- большой объем кровопотери ( $p=0,0189$ ) и соответствующий ему объем гемотрансфузии ( $p=0,0061$ );
- более длительный период холодовой консервации второго трансплантата ( $p=0,0089$ ). При этом длительность консервации первого трансплантата на

развитие первичной дисфункции трансплантата влияния не оказывал ( $p=0,1031$ );

- некорректируемый длительный декомпенсированный лактатацидоз ( $pH < 7,3$ ) как во время ( $p=0,0194$ ), так и после операции ( $p=0,0477$ ).

Исходя из полученных данных, основы профилактики ПДТ лежат в плоскости недопущения факторов риска ее развития, таких как массивная гемотрансфузия, продолжительная консервация трансплантата, циркуляторная недостаточность во время и после операции, наличие рестриктивного заболевания у реципиента. Однако все эти факторы являются индуцированными нестандартной клинической ситуацией, а не создательно допущенными. Их минимизация возможна по мере накопления клинического опыта трансплантации легких. Поэтому оправдано с целью профилактики раннее начало лечебного протокола при наличии указанных факторов риска.

## ***2. Острое повреждение почек (острая почечная недостаточность)***

Признаки острого повреждения почек выявлены у 25 (51,0%) пациентов, 17 больным (68% от всех случаев ОПП) потребовалось проведение экстракорпоральных методов лечения. Летальность в группе с острым повреждением почек составила 68%. В группе пациентов, у которых ОПП не развивалось, летальных исходов не было.

При анализе различных факторов в разрезе их потенциального влияния на развитие острого повреждения почек в раннем посттрансплантационном периоде после пересадки легких выявлено, что пациенты, у которых в послеоперационном периоде развилась острая почечная недостаточность, были старше ( $38,9 \pm 12,4$  против  $31,4 \pm 6,8$  лет,  $p=0,0259$ ), характеризовались меньшим представительством пациентов с муковисцидозом ( $p=0,0008$ ) и, соответственно, меньшим процентом пациентов, исходно инфицированных нозокомиальной флорой ( $p=0,0072$ ). В этой группе был более низкий исходный уровень СКФ, то есть имеющаяся исходно хроническая болезнь почек послужила фоном для развития синдрома ОПП ( $p=0,0149$ ), что подтверждается

сравнением бинарных показателей – реципиенты с исходно компрометированной функцией почек (группа СКФ2) чаще встречались в исследуемой группе ( $p=0,0443$ ). Эти пациенты перенесли операцию с большей кровопотерей ( $p=0,0246$ ) и, соответственно, им требовался больший объем гемотрансфузии ( $p=0,0177$ ). Также у них чаще развивалась острая сердечно-сосудистая недостаточность во время операции (в нашем исследовании выраженная в виде собирательного показателя некорректируемого декомпенсированного лактатацидоза,  $p<0,0001$ ). В послеоперационном периоде среди пациентов статистически значимы были наблюдения с необходимостью проведения ЭКМО ( $p=0,0008$ ). ОПП сопровождало другие осложнения, такие как ПДТ 2-3 степени ( $p=0,0022$ ), острое отторжение ( $p=0,0497$ ), пневмония ( $p=0,0059$ ) и сепсис ( $p=0,0171$ ).

### ***3. Острое отторжение***

По литературным данным в течение первого года после пересадки легких острое отторжение переносят более трети пациентов, летальность достигает 4% в течение первых 30 дней после операции. В нашем исследовании острое отторжение выявлено лишь в 4 (8,2%) наблюдениях, летальные исходы у этих пациентов были в 3 наблюдениях, что составило 17,6% среди всех летальных исходов. Относительно небольшая частота острого отторжения наряду с высокой частотой инфекционных осложнений может говорить о несколько избыточном протоколе иммуносупрессии, который нами применяется после трансплантации.

Несмотря на небольшое количество наблюдений в выборке, мы все же провели сравнительное исследование двух групп: контрольная – пациенты, у которых не было признаков клеточного отторжения ни клинически, ни при гистологическом исследовании; исследуемая – клинически (при условии эффективности пульс-терапии стероидными препаратами) и/или гистологически выявленное отторжение. Парадоксально, но у всех 4 реципиентов была совместимость более чем по 2 антигенам HLA-системы с

донором. При этом отторжение при совместимости по 0-1 антигену не развивалась. Также у всех пациентов развивалась острая почечная недостаточность, что, однако, хронологически было скорее следствием осложненного послеоперационного периода, а не причиной. Вероятно, такие изменения связаны с малым числом наблюдений, вследствие чего выявленные различия вряд ли следует расценивать как точные.

#### ***4. Пневмония***

Среди пациентов, которым нами выполнена трансплантация легких, пневмония встречалась в 23 (46,9%) наблюдений, повышая риск летального исхода до 47,8% по сравнению с 23,1% у пациентов без пневмонии.

Полученные результаты сравнения групп реципиентов с пневмонией в послеоперационном периоде и без данного осложнения с высокой степенью достоверности указывают на развитие пневмонии у пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась искусственная вентиляция легких более 3 суток ( $p=0,0354$ ). Также пневмония чаще выявлялась при других осложнениях послеоперационного периода – при развитии острой почечной недостаточности ( $p=0,0059$ ) и сепсиса ( $p=0,0053$ ). Влияния других факторов на развитие пневмонии в послеоперационном периоде не выявлено.

#### ***5. Сепсис***

Из 49 наблюдений сепсис был выявлен в 9 (18,4%) случаях, летальность в этой группе составила 66,7%. Установлены наиболее вероятные факторы риска развития раннего острого сепсиса после трансплантации легких – длительная ИВЛ ( $p=0,0012$ ) и индукционная иммуносупрессия ( $p=0,0402$ ). Важную роль в развитии сепсиса играют другие осложнения – острая почечная недостаточность ( $p=0,0171$ ), пневмония ( $p=0,0053$ ), бронхиальные осложнения ( $p=0,0004$ ). Примечательно, что процент пациентов, исходно инфицированных нозокомиальной флорой (больные муковисцидозом) в группе с развившимся сепсисом меньше, чем в группе без сепсиса, что наряду с важностью показателя индукционной иммуносупрессии подчеркивает превалирующую роль

состояния иммунной системы над инфекционным агентом в развитии этого осложнения.

### **6. Раневая инфекция**

Оценке различных факторов, связанных с исходным состоянием пациента и периоперационными показателями посвящена настоящая часть нашего исследования (табл. 3).

Таблица 3. Раневая инфекция после трансплантации легких

№	Вид осложнения	Возбудитель осложнения	Исходное инфицирование дыхательных путей реципиента	Инфицирование дыхательных путей донора
1	Нагноение операционной раны, остеомиелит грудины и ребра	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
2	Нагноение операционной раны, стерномедиастинит	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Нет роста
3	Нагноение операционной раны	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus sp.</i>	Нет роста
4	Нагноение операционной раны	Нет роста	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Нет роста
5	Нагноение операционной раны	Нет роста	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
6	Нагноение операционной раны	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
7	Нагноение операционной раны	Нет роста	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Микроорганизмы из раневого отделяемого были выделены в 4 наблюдениях. Только в одном из наблюдений выделенный микроорганизм мог быть транслоцирован из донорского легкого, в остальных наблюдениях была выявлена инфекция *de novo*. При анализе других показателей статистически значимых причин для развития раневых инфекционных осложнений не выявлено. Группы с развитием раневой инфекции и без нее оказались полностью статистически сопоставимы.

### **7. Бронхиальные осложнения**

Мы проанализировали значимые бронхиальные осложнения, такие как некроз 3-4 степени, несостоятельность бронхиального анастомоза и бронхиальный стеноз более 50%, потребовавшие эндобронхиального или хирургического лечения.

Изолированные осложнения наблюдались в 11 наблюдениях, в остальных 12 случаях было сочетание 2 и более бронхиальных осложнений, выявленных одновременно или при динамическом эндоскопическом контроле (таблица 4).

Таблица 4. Характеристика бронхиальных осложнений при трансплантации легких

№	Осложнение	Количество наблюдений
1	Некроз/несостоятельность	1
2	Анастомозит	9
3	Стеноз	1
4	Некроз/несостоятельность+ анастомозит+ стеноз	2
5	Некроз/несостоятельность+ анастомозит	9
6	Анастомозит+стеноз	1
	ВСЕГО	23

При анализе данных статистически значимых отличиями оказались длительная ИВЛ в послеоперационном периоде ( $p=0,0354$ ) и использование ЭКМО в послеоперационном периоде ( $p=0,0332$ ). Также тяжелые бронхиальные осложнения чаще развивались у пациентов с острой почечной недостаточностью ( $p=0,0295$ ), пневмонией ( $p=0,0028$ ) и сепсисом ( $p=0,0004$ ), что подтверждает превалирующую роль инфекции и ишемии в развитии патологии бронхов.

### **8. Сосудистые осложнения**

В нашей серии наблюдений сосудистые осложнения были в 4 случаях – в 2 наблюдениях выявлена тромбоэмболия легочной артерии, связанная с местным тромбозом венозной канюли ЭКМО, в 1 наблюдении на фоне аспергиллеза развилась несостоятельность артериального анастомоза с фатальным кровотечением. В последующем при гистологическом исследовании аутопсийного материала обнаружен грибковый артериит. Еще в одном случае при КТ не было контрастирования верхней легочной вены справа, что расценено нами как ее тромбоз, что, однако, не имело клинического значения.

В связи с вышенаписанным и малым числом наблюдений статистическое исследование факторов риска развития сосудистых осложнений не проводилось.

### 9. Влияние осложнений на исход трансплантации легких

Очевидно, что осложнения не только затрудняют лечение пациентов после трансплантации легких, но и ухудшают прогноз, повышая летальность. В настоящем разделе проведен анализ летальности среди пациентов, перенесших различные осложнения. Из исследования исключены пациенты, длительность наблюдения за которыми была менее 1 года на момент написания данной работы (n=9).

Установлено, что статистически значимо влияют на исход трансплантации легких следующие осложнения – первичная дисфункция трансплантата 2-3 степени ( $p=0,0033$ ), синдром острого повреждения почек ( $p<0,0001$ ), острое отторжение ( $p=0,0201$ ) и сепсис ( $p=0,0401$ ).

При анализе путем построения Дерева решений, выявлено, что развитие в посттрансплантационном периоде такого осложнения, как острая почечная недостаточность повышает вероятность летального исхода до 50%, а наличие тяжелой первичной дисфункции трансплантата до 75%.

### 10. Заключение

Сводная таблица по выявленным факторам, влияющим на развитие осложнений, представлена ниже (таблица 5).

Таблица 5. Связь осложнений с факторами

Осложнение	Фактор риска
Первичная дисфункция легочного трансплантата 2-3 степени	Рестриктивные заболевания Массивная кровопотеря и гемотрансфузия Длительный период консервации трансплантата Длительный период (более 2 часов) декомпенсированного лактатацидоза как во время операции, так и после Отсутствие совместимости по антигенам HLA-системы с донором
Острое повреждение почек (острая почечная недостаточность)	Исходно скомпрометированная функция почек Массивная кровопотеря и гемотрансфузия Рестриктивные заболевания Длительный период (более 2 часов) декомпенсированного лактатацидоза во время операции ЭКМО в послеоперационном периоде ПДТ 2-3 степени в послеоперационном периоде Острое отторжение в послеоперационном периоде Пневмония в послеоперационном периоде Сепсис в послеоперационном периоде
Острое отторжение	Не выявлено
Пневмония	ИВЛ более 3 суток после операции Острая почечная недостаточность в послеоперационном периоде Сепсис в послеоперационном периоде

Таблица 5 (продолжение). Связь осложнений с факторами

Осложнение	Фактор риска
Сепсис	Сосудистые заболевания ИВЛ более 3 суток после операции Индукционная иммуносупрессия антиметаболитами и сыворотками и моноклональными антителами Острая почечная недостаточность в послеоперационном периоде Пневмония в послеоперационном периоде Тяжелые бронхиальные осложнения в послеоперационном периоде
Раневая инфекция	Не выявлено
Бронхиальные осложнения	ИВЛ более 3 суток после операции Использование ЭКМО в послеоперационном периоде Острая почечная недостаточность Пневмония в послеоперационном периоде Сепсис в послеоперационном периоде

Таким образом, при исследовании факторов – предикторов развития осложнений, установлены корреляционные связи, позволяющие прогнозировать развитие осложненного послеоперационного периода.

### **Протезирование газообменной функции на этапах трансплантации легких – показания и осложнения экстракорпоральной мембранной оксигенации**

Применение экстракорпоральных методов поддержания гемодинамики и оксигенации при трансплантации – вынужденная мера, повышающая профиль безопасности на этапах операции и послеоперационного периода. Актуальным является исследование факторов прогнозирования подключения ЭКМО для выделения группы пациентов, у которых использование экстракорпоральных методов поддержания гемодинамики и оксигенации должно использоваться по умолчанию.

#### ***1. Определение факторов прогнозирования интраоперационного применения ЭКМО***

В данной части нашего исследования нами изучены различные факторы для выявления наиболее значимых из них, по которым мы можем с высокой степенью вероятности прогнозировать применение ЭКМО во время операции, не допуская эпизодов газообменных и гемодинамических нарушений и не увеличивая продолжительность выполнения операции, и, следовательно, длительности ишемии трансплантата.

Анализ показал, что вероятность использования ЭКМО статистически значимо повышается у больных с систолическим давлением в легочной артерии более 30 мм рт. ст. ( $p=0,0010$ ). При этом вид дыхательной недостаточности (гипоксемическая, гиперкапническая), как и показатели функции внешнего дыхания и нозологическая группа не оказывают влияния на решение об использовании экстракорпоральных систем поддержания гемодинамики и оксигенации.

Таким образом, наличие легочной артериальной гипертензии должно определять использование ЭКМО по умолчанию, во всех остальных случаях по результатам пробы с пережатием легочной артерии, либо при возникновении экстренных показаний.

## ***2. ЭКМО как фактор риска возникновения осложнений и влияние на посттрансплантационную выживаемость***

ЭКМО не только повышает профиль безопасности хирургической операции при трансплантации легких, но и может быть непосредственной причиной осложнений как самостоятельно, так и в сочетании с другими факторами. Влиянию ЭКМО на возникновение осложнений и результат трансплантации посвящена данная часть исследования.

При использовании интраоперационного ЭКМО выявлена более высокая частота интраоперационного кровотечения ( $p=0,0124$ ) при отсутствии влияния на частоту других осложнений.

Анализ выживаемости при сравнении группы, у которой использовалась ЭКМО с группой без применения этого метода показал, что статистически значимых различий по выживаемости между группами не обнаружено ( $p=0,1273$ ).

Таким образом, ЭКМО – относительно безопасный метод протезирования кардиореспираторной функции при трансплантации легких и должно применяться по умолчанию у пациентов с легочной артериальной гипертензией

любого генеза, либо при возникновении гемодинамической неконтролируемой нестабильности или неадекватного газообмена во время операции.

### *3. Послеоперационное ЭКМО и ЭКМО-ассоциированные осложнения*

Центральное веноартериальное подключение (правое предсердие-восходящая аорта) ЭКМО применено нами в 6 случаях, периферическое веноартериальное подключение (бедренная вена-бедренная артерия) в 5, периферическое вено-венозное подключение (бедренная вена-яремная вена) в 1 наблюдении. Еще в 4 случаях проводилась смена вида подключения ЭКМО в течение послеоперационного периода. Продолжительность послеоперационной ЭКМО была в среднем  $8,8 \pm 7,0$  (1-25) дней.

Описательному анализу подвергли специфические ЭКМО-ассоциированные осложнения, с которыми мы встретились в нашей практике.

#### *Геморрагические ЭКМО-ассоциированные осложнения*

Мы столкнулись с 4 наблюдениями кровотечения из места сосудистого доступа: дислокация предсердной канюли во время операции, дислокация аортальной канюли при продленной центральной ЭКМО в послеоперационном периоде, кровотечение из бедренной артерии и бедренной вены. Каждое из осложнений по 1 наблюдению. В ситуации периферического кровотечения временный гемостаз осуществлялся прижатием. Во всех наблюдениях потребовалась экстренная операция по сосудистой или предсердной реконструкции в зоне стояния канюли.

Второй причиной развития кровотечений при применении ЭКМО является прямое коагулопатическое действие гепарина и его опосредованный эффект через развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Степень вклада каждой из обозначенных причин часто установить невозможно, поэтому терапия при жизнеугрожающем кровотечении проводилась как по пути переливания факторов свертывания и блокирования гепарина сульфатом протамина, так и трансфузией донорских тромбоцитов. В нашей серии наблюдений в 5 случаях кровотечение было внутриплевральным, в 1 случае

сочетаясь с легочным. Изолированное легочное кровотечение наблюдали в 2 случаях, у 1 пациента развился геморрагический инсульт.

#### *Ишемические ЭКМО-ассоциированные осложнения*

Причина локальной или общей ишемии при использовании ЭКМО связана как с адекватностью поддержания гемодинамики, так и с потенциальной тромбогенностью и эмбологенностью (тромбоэмболии, воздушные эмболии). С целью профилактики тромботических осложнений в течение всего периода применения экстракорпоральной системы проводится гепаринотерапия. Целевой уровень гипокоагуляции в нашем протоколе ведения таких пациентов поддерживался на уровне активированного времени свертывания 140-160 секунд.

Тем не менее, нам не удалось избежать ишемических осложнений у пациентов – в 1 случае развилась воздушная эмболия, приведшая к неврологическим расстройствам, в 3 случаях критическая ишемия нижней конечности со стороны установки периферической артериальной канюли, в 1 наблюдении неадекватность поддержания гемодинамики при исчерпанных возможностях лекарственной и инфузионной терапии привела к некрозу пищевода и желудка, закончившемуся трагично.

#### **4. Заключение**

ЭКМО при трансплантации легких позволяет снизить риски гипоксемии и гемодинамических нарушений при проведении наиболее сложных этапов операции и не приводит к ухудшению результата операции. При проведении многофакторного анализа выявлено, что единственным прогностическим фактором использования ЭКМО при операции является легочная гипертензия. Применение экстракорпоральной поддержки у данной категории пациентов целесообразно производить превентивно.

Методика ЭКМО может сопровождаться специфическими осложнениями, которые могут повлиять на исход. Поэтому ее применение должно быть строго обоснованным.

## Обсуждение полученных результатов. Принципы улучшения результатов трансплантации легких («старт-алгоритм»)

Наш опыт является первым серийным опытом по трансплантации легких в Российской Федерации, в котором, даже соблюдая все принципы существующих международных рекомендаций, мы получили некие результаты, обобщению которых посвящена данная работа. Рекомендации, изложенные в настоящей главе, это наш взгляд на организацию трансплантационной программы в учреждении на *начальном* этапе пути.

### 1. Рациональное формирование Листа ожидания

Основной пул пациентов должны составлять нозологические группы А (обструктивные заболевания) и С (муковисцидоз), имеющие более высокие шансы на выживание при трансплантации.

2. Нет необходимости выделения ургентного Листа ожидания. Мировой опыт показывает статистически значимое ухудшение прогноза при трансплантации легких больным, находящимся на искусственной вентиляции легких и/или ЭКМО. Единственным фактором, ухудшающим прогноз ожидания оказалась скомпрометированная функция почек (СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако этот же фактор ухудшает прогноз при трансплантации, поэтому не может быть показанием к внеочередной трансплантации.

3. Необходимо учитывать «малые признаки» дисфункции жизненно важных органов. При выполнении этой работы проведен анализ отклонений показателей объективного обследования, который показал влияние даже небольших признаков нарушения функций на результат трансплантации.

4. Решение о включении пациентов с редкими (например, орфанными) заболеваниями в лист ожидания может быть принято только при наличии в трансплантационной команде специалистов или коллективов, концентрирующих этот пул больных, занимающихся их лечением регулярно.

5. При отсутствии развитой социальной системы помощи пациентам с терминальными заболеваниями легких следует рассмотреть возможность

привлечения благотворительных организаций для экономической и патронажной поддержки.

6. При выполнении трансплантации координация донорской и реципиентной бригад должна осуществляться по принципу снижения риска интубации для реципиента

7. Наличие спаечного процесса в плевральной полости не приводит к ухудшению прогноза при трансплантации.

8. Необходимо четкое планирование операции и решение организационных моментов.

Любые особенности, возникшие во время или непосредственно перед операцией, приводящие к удлинению периода консервации легочных трансплантатов могут повышать риски развития тяжелой первичной дисфункции трансплантата, что приведет к ухудшению результатов.

9. Применение ЭКМО при операции по умолчанию у пациентов с легочной гипертензией.

10. Лечение осложнений «на опережение». Развитие осложнений после трансплантации способно ухудшить качество и результат трансплантации. У контингента больных с высоким риском развития осложнений оправдан частый лабораторно-инструментальный контроль и назначение лечебных алгоритмов по данному осложнению для выявления и лечения на ранней стадии, до развития клинически значимых проявлений.

Наше исследование является обобщением первого опыта в трансплантации легких в нашем учреждении и в Российской Федерации. Основная часть сформулированных выше положений является следствием многофакторного статистического анализа клинического материала, остальные опираются на мировой опыт и наши наблюдения, которые невозможно проанализировать статистическими методами. Настоящий материал позволит создать фундамент для развития этой трансплантационной программы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Медиана выживаемости в Листе ожидания трансплантации легких составляет 742 дня и статистически значимо не зависит от пола, возраста, группы крови, нозологии, антропометрических данных, показателей функции кардиореспираторной системы, наличия хронического гепатита С и компенсированных сопутствующих заболеваний
2. Показатель скорости клубочковой фильтрации почек статистически значимо влияет на выживаемость в Листе ожидания, но не может рассматриваться как показание для ургентной пересадке, поскольку ухудшает результат трансплантации, в связи с чем нет необходимости выделения ургентного листа ожидания трансплантации легких, а снижение функции почек следует рассматривать как противопоказание к операции
3. Координация донорского и реципиентного этапов трансплантации легких должна осуществляться по принципу снижения риска интубации для реципиента, то есть начало операции на реципиенте должно начинаться только после пакетирования донорского органа
4. Наличие спаечного процесса в плевральной полости приводит к большей кровопотере, но не ухудшает результат трансплантации
5. Факторами, ухудшающими прогноз выживаемости после трансплантации легких, являются возраст 45 и более лет, нозологическая группа В и D и исходное снижение скорости клубочковой фильтрации почек ниже 90 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>
6. Прогнозирование развития осложнений в посттрансплантационном периоде на основании выявленных факторов риска позволяет планировать лечебно-профилактическую тактику по принципу «на опережение»
7. Интраоперационное использование экстракорпоральной мембранной оксигенации позволяет повысить профиль безопасности выполнения трансплантации и не ведет к ухудшению результатов. Превентивное применение методики оправдано у пациентов с легочной гипертензией
8. Сформулированные принципы («старт-алгоритм»), основанные на статистическом материале и собственном опыте призваны улучшить качество трансплантаций в начале трансплантационной программы

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При формировании Листа ожидания трансплантации легких следует ограничивать пул пациентов с нозологических групп В и D, с компрометированной функцией почек и старшей возрастной группы как имеющих худший прогноз выживаемости после трансплантации легких
2. Выполненные ранее операции на органах груди у потенциальных кандидатов на пересадку легких не следует рассматривать как противопоказание к трансплантации
3. Предложенный алгоритм координации донорского и реципиентного этапов позволяет минимизировать риски напрасной интубации пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, поскольку искусственная вентиляция у данного контингента больных может привести к невозможности перевода на самостоятельное дыхание в последующем
4. Необходима тщательная оценка каждого пациента на предмет факторов риска развития осложнений после трансплантации для планирования лечебно-профилактического превентивного протокола после трансплантации
5. При наличии исходной легочной гипертензии следует прибегнуть к применению экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации
6. Следует учитывать принципы предложенного «старт-алгоритма» на начальном этапе трансплантационной программы для улучшения результатов лечения.

**Список основных научных работ по теме диссертации**

1. Первая трансплантация легких в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин, М.М. Абакумов, С.Н. Авдеев, В.Х. Тимербаев, И.В. Поплавский, М.А. Годков, М.Г. Минина, Е.А. Тарабрин, Н.А. Корчевская, С.В. Головинский, Н.Н. Левицкая, В.А. Гуляев, Н.Н. Мещерякова, М.В. Самсонова, В.Б. Полищук, Д.Ф. Ибрагимова, Д.Х. Цурова, И.Е. Селина, И.Е. Попова // Трансплантология.-2011.-№2-3.-С.5-9.
2. Успешная двусторонняя трансплантация легких у больной с лимфангиолойомиоматозом / А.Г. Чучалин, М.М. Абакумов, С.Н. Авдеев, В.Х. Тимербаев, И.В. Поплавский, М.А. Годков, М.Г. Минина, Е.А. Тарабрин, Н.А. Карчевская, С.В. Головинский, Н.Н. Левицкая, В.А. Гуляев, Н.Н. Мещерякова, М.В. Самсонова, В.Б. Полищук, Д.Ф. Ибрагимова, Д.Х. Цурова, И.Е. Селина, И.Е. Попова, М.Ш. Хубутя // Практическая пульмонология.-2012.-№ 2.-С.62-66.
3. Торакоскопическая эксплантация доли легкого / А.В. Николаев, С.С. Дыдыкин, М.Н. Талдыкин, Е.А. Тарабрин, Т.А. Богоявленская // Врач.-2008.-№2. –С. 42-43.
4. Эндоскопическая оценка состояния трахеобронхиального дерева на донорском этапе трансплантации легких / М.Ш. Хубутя, Т.П. Пинчук, С.В. Галайко, Н.Н. Левицкая, А.М. Гасанов, Е.А. Тарабрин, С.В. Головинский, И.Е. Селина // Эндоскопическая хирургия.-2012.-№ 5.-С.19-21.
5. Концентрация нитрита/нитрата (NOx), метгемоглобина, лактата в крови и их взаимосвязь у больных после трансплантации легких на фоне применения ингаляционного оксида азота / М.Ш. Хубутя, М.М. Абакумов, Е.В. Клычникова, Е.А. Тарабрин, Е.В. Тазина, М.А. Годков, А.А. Романов, О.А. Курилова, Э.И. Первакова, Д.Х. Цурова // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2013.- №3.- С.38-43.
6. Многофакторная оценка посмертного донора с позиции трансплантации легких / М.Ш. Хубутя, Е.А. Тарабрин, С.В. Головинский, М.М. Абакумов,

- В.Л. Виноградов, М.Г. Минина, Д.Х. Цурова, Н.Н. Левицкая, А.М. Гасанов, С.В. Галайко, М.В. Самсонова // Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2013.-№1.-С.12-20.
7. Раннее использование сурфактанта-БЛ при трансплантации лёгких / М.Ш. Хубутя, А.А. Романов, О.А. Курилова, В.Х. Тимербаев, Э.И. Первакова, И.В.Поплавский, Н.Н. Левицкая, А.М. Гасанов, С.В. Галайко, Д.Х. Цурова, С.В. Головинский, Е.А. Тарабрин // Общая реаниматология.-2013.-№2.-С.12-17.
8. Динамика концентрации нитрита/нитрата и метгемоглобина в крови больных после трансплантации легких на фоне применения ингаляционного оксида азота / М.Ш. Хубутя, Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина, Е.А. Тарабрин, Э.И. Первакова, А.А. Романов, О.А. Курилова, М.А. Годков // Трансплантология.-2014.-№4.-С.6-11.
9. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для обеспечения двусторонней трансплантации легких / О.А. Курилова, С.В. Журавель, А.А. Романова, П.Н. Маринин, Д.Х. Цурова, Т.Э. Каллагов, Е.А. Тарабрин, М.Ш. Хубутя // Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2014.-№2.-С.66-74.
10. Возможности и перспективы посмертного легочного донорства в городе Москве / М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин, С.В. Головинский, М.Г. Минина, В.Л. Виноградов, В.А. Гуляев, Е.А. Тарабрин, Д.Х. Цурова [Материалы VII Всерос. съезда трансплантологов, г. Москва, 28-30 мая 2014г. / под ред. С.В. Готье] // Вестник трансплантологии.-2014.-Прил.- С.27.
11. Доклад «Трансплантация лёгких: опыт НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»: протокол №296 заседания Моск. о-ва торакальных хирургов от 28 апреля 2015г. / М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, Е.А. Тарабрин, Т.Э. Каллагов, Н.А. Карчевская, Д.Ф. Ибрагимова, Э.И. Первакова, А.П. Николаев, Ш.Н. Даниелян, А.А. Саприн // Хирургия.

- Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2015.- №8.- Вып.2. Торакальная хирургия.- С.56-59.
- 12.Мониторинг потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови пациентов с трансплантированными легкими / Т.Г. Царькова, А.К. Евсеев, В.А. Колесников, Е.А. Тарабрин, Ю.А. Курилкин // Успехи в химии и химической технологии. -2015. -Т. 29,№3 (162). -С. 28-29.
- 13.Радионуклидный метод в оценке функции органов до и после трансплантации / М.Ш. Хубутя, Е.В. Мигунова, А.В. Пинчук, Е.А. Тарабрин, М.С. Новрузбеков, Н.А. Баркалая, Н.Е. Кудряшова // Трансплантология.- 2015.- №3.- С.29-36.
- 14.Саркома Капоши после трансплантации легких / А.Л. Черняев, И.А. Казанцева, С.Н. Авдеев, М.В. Самсонова, Е.А.Тарабрин, Н.А. Карчевская, М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин // Пульмонология.- 2015.- №4.- С.501-504.
- 15.Трансплантация трахеолёгочного комплекса в эксперименте / М.Ш. Хубутя, Е.А. Тарабрин, С.А. Головинский, Ю.А. Стан, Т.В. Гусева, С.С. Дыдыкин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2015.- №5.- С.54-56.
- 16.Noninvasive Diagnosis of Dysfunctions in Patients After Organ Transplantation by Monitoring the Redox Potential of Blood Serum / M.M. Goldin, M Sh. Khubutia, A.K.Evseev, Mark M. Goldin, A.V. Pinchuk, E.I. Pervakova, Y.A. Tarabrin, Peter J. Hall [М.М. Гольдин, М.Ш. Хубутя, А.К. Евсеев, Марк М. Гольдин, А.В. Пинчук, Э.И. Первакова, Е.И. Тарабрин, Peter J. Hall] // Transplantation. – 2015. – Vol. 99, N.6. – P. 1288-1292.
- 17.Диагностическая фибробронхоскопия у потенциальных доноров легких / М.Ш. Хубутя, А.М. Гасанов, Е.А. Тарабрин, Э.И. Первакова, Т.Э. Каллагов, Д.Ф. Ибрагимова // Трансплантология.- 2016.- №3.- С.41-45.
- 18.Острый осложненный калькулезный холецистит после двусторонней трансплантации легких / М.Ш. Хубутя, М.Л. Рогаль, Е.А. Тарабрин, А.Н. Смоляр, А.М. Кузьмин, С.Г. Гюласарян // Трансплантология.-2016.-№1.- С.25-28.

19. Саркома Капоши в трансплантированных лёгких / М.В. Самсонова, И.А. Казанцева, А.Л. Черняев, С.Н. Авдеев, Е.А. Тарабрин, Н.А. Карчевская, М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин // Архив патологии.- 2016.- №3.- С.38-43.
20. Алгоритм лечения первичной дисфункции легочного трансплантата и защита донорских легких: метод. рекомендации №39 / сост. М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин, Е.А. Тарабрин, Э.И. Первакова, А.М. Гасанов, Н.В. Боровкова, И.Е. Селина, Р.Ш. Муслимов, Т.Э. Каллагов, Н.А. Карчевская, В.Г. Дулуб. – М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2017. – 18с.
21. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких / А.В. Черняк, С.А. Красовский, Ж.К. Науменко, Н.А. Карчевская, Е.А. Тарабрин, Г.В. Неклюдова, Т.Э. Каллагов, М.С. Кеворкова, Т.Л. Пашкова, С.В. Головинский, Н.А. Гусева, М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 2017. -Т. 27., № 2.- С. 206-215.
22. Динамика показателей функции внешнего дыхания у взрослых больных муковисцидозом через 1 год после трансплантации легких / А.В. Черняк, С.А. Красовский, Е.А. Тарабрин, Ж.К. Науменко, Н.А. Карчевская, С.В. Головинский, Г.В. Неклюдова, Т.Э. Каллагов, Н.Б. Нечаев, Т.Л. Пашкова, Н.А. Гусева, М.С. Кеворкова, А.Г. Чучалин // Атмосфера. Практическая пульмонология 2017.- №3.- 46-54.
23. Динамика иммунологических показателей в ранние сроки после двусторонней трансплантации легких у пациентов с различной патологией легких / М.Ш. Хубутя, Е.А. Тарабрин, Э.И. Первакова, В.П. Никулина, М.А. Годков // Трансплантология. – 2018. - №4. – С.274-283.
24. Чрескожная эндоскопическая гастростомия в комплексной подготовке к трансплантации легких у пациентов с выраженным дефицитом массы тела / М.Ш. Хубутя, А.М. Гасанов, Е.А. Тарабрин, Т.Э. Каллагов, Э.И. Первакова, С.А. Красовский // Трансплантология.- 2019.- Т.11, №1.- С.55-59.

25. Пат. 2541827 Российская Федерация, МПК<sup>51</sup> А61В17/00 (2006.01). Способ трансплантации трахеально-легочного комплекса в эксперименте / С.С. Дыдыкин, Ю.А. Стан, С.В. Головинский, Е.А. Тарабрин, М.Ш. Хубутя; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ") (RU); Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России) (RU).-№ 2013149986/14; заявл. 11.11.2013; опубл. 20.02.2015.-Бюл.№5.-12 с.
26. Пат. 2570621 Российская Федерация, МПК<sup>51</sup> А61М16/01; А61В5/145; А61В5/0205(2006.01). Способ определения необходимости использования эстракорпоральных методов оксигенации при трансплантации легких / С.В. Головинский, Е.А. Тарабрин, С.В. Журавель, М.Ш. Хубутя, А.А. Романов, Д.Х. Цурова, Т.Э. Каллагов, О.А. Курилова, П.Н. Маринин (RU); заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU).-№ 2014131852/14; заявл.; 01.08.2014; опубл. 10.12.2015.-Бюл.№34.-12 с.

### Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛО – лист ожидания

ОПП – острое повреждение почек

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПДТ – первичная дисфункция трансплантата

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТЛ – трансплантация легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

$\alpha$ 1-АТН –  $\alpha$ 1-антитрипсиновая недостаточность

Синдром CREST – кальциноз (C), феномен Рейно (R), нарушения эзофагеальной моторики (E), склеродактилия (S) и телеангиоэктазия (T)

DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide)

HLA – лейкоцитарные антигены человека (human leukocyte antigens)

PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

UNOS – Единая сеть распределения органов (организация United Network for Organ Sharing, США)