

На правах рукописи

ОЛЕШКЕВИЧ ДЕНИС ОЛЕГОВИЧ

**МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ
ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКИХ
К ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ РЕЦИПИЕНТА**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

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 учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «15» декабря 2020 г. в 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д 1.

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

Автореферат разослан « ____ »

2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.055.01
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день трансплантация донорских легких является радикальным и эффективным способом лечения больных с тяжелой дыхательной недостаточностью на терминальных стадиях легочных заболеваний различной этиологии [Chambers D.C., 2019; Raemdonck V., 2015].

Однако, трансплантация легких сопряжена не только с всеобщей проблемой дефицита доноров [Loginov V.I., 2014], но и с низким процентом донорских органов, пригодных для трансплантации [Виноградов В.Л., 2013].

Донорские легкие – орган, имеющий непосредственный контакт с окружающей средой, чрезвычайно восприимчивый к воздействию внешних факторов и условиям кондиционирования, что проявляется снижением газообменной функции, развитием неспецифических изменений (нейрогенный отек), и, как следствие, отказом от изъятия донорского органа с целью трансплантации [Raemdonck V., 2015].

Совокупность обстоятельств приводит к уменьшению количества эффективных легких донора до 15-20%, в то время как трансплантаты почки и печени, не имеющие контакта с окружающей средой, в среднем используются в 69% и 90% соответственно [Luis H., 2010; Raghu G., 2018]. Малое количество эффективных доноров легких приводит к 20-40% летальности за 1-2 года пребывания в листе ожидания [Mattar A., 2019].

Одним из основных критериев подбора пары донора и реципиента является групповое и антропометрическое соответствие. В то же время, индивидуальные редкие варианты патологической анатомии грудной полости (смещение средостения, грыжи средостения, буллезно-кистозные трансформации и гипоплазии легких) затрудняют стандартные подходы к подбору оптимального донора и приводят к необходимости коррекции лёгочного трансплантата в зависимости от конкретных условий.

Помимо этого, существует проблема, связанная с несоответствием, в некоторых случаях, размеров легких донора и объема или конфигурации грудной клетки реципиента [Sommer W., 2019; Reed R., 2014].

Белково-энергетическая недостаточность на фоне синдрома мальабсорбции и персистирующего инфекционного процесса у пациентов с муковисцидозом приводит к отставанию в физическом развитии и низкому нутритивному статусу, что отражается в снижении реабилитационного потенциала, и является фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИМТ менее 17 кг/м². Та же проблема актуальна и для пациентов, перенесших в анамнезе хирургические операции на грудной клетке, деформирующие ее [Eberlein M., 2017], и для реципиентов детского возраста, страдающих врожденными заболеваниями, нуждающихся в трансплантации легких, рост которых не превышает 152-154 см [Aigner S., 2004; Miyoshi R., 2016].

Решение проблемы дефицита легких происходит за счет расширения критериев эффективности доноров легких [Kotecha S., 2017], активного использования донорских органов после остановки эффективного кровообращения, применения методов экстракорпорального кондиционирования, нормотермической перфузии легких [Ghimessy A., 2019], и проведения лобарной трансплантации от живого родственного донора [Date H., 2012]. Одним из самых

распространенных способов расширения критериев эффективности доноров является хирургическая адаптация легочных трансплантатов с целью преодоления антропометрического несоответствия донора и реципиента [Reed R., 2014].

Оценка эффективности и результатов хирургической коррекции легочных трансплантатов в рамках систематизации подходов к подбору пары донор-реципиент является необходимым условием дальнейшего развития трансплантации легких.

Степень разработанности темы исследования

В современных российских трансплантологических программах отсутствуют единые протоколы и методические рекомендации, регламентирующие использование «несоответственных» легочных трансплантатов и хирургические методы их адаптации для реципиента. Отсутствует информация, в полной мере отражающая возможности расширения критериев пригодности доноров за счет методов хирургической адаптации трансплантата к плевральной полости реципиента. В отечественной медицинской литературе отсутствуют полные данные, регламентирующие методику использования расширенных критериев донора за счет ликвидации дефектов паренхимы трансплантата, что определяет необходимость разработки и систематизации подходов к выбору хирургической тактики и коррекции алгоритмов сопоставления пары донор-реципиент.

Цель исследования

Разработка методик и систематизация подходов к хирургической адаптации донорских легких при несоответствии антропометрических параметров трансплантата и грудной клетки реципиента.

Задачи исследования

1. Изучить опыт выполненных трансплантаций легких с использованием редукции трансплантата в Научно-исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова и провести сравнительный анализ послеоперационных результатов у реципиентов с редукцией объема трансплантата и без таковой
2. Оценить влияние локальных дефектов трансплантата на развитие послеоперационных осложнений
3. Оценить примененные методы хирургической адаптации легочных трансплантатов в зависимости от соотношения антропометрических параметров донора и реципиента
4. Разработать единый алгоритм выполнения редукции объема трансплантата в зависимости от степени антропометрического несоответствия грудной клетки донора и реципиента

Научная новизна

Впервые систематизированы показания к редукции трансплантата легких с несоответствием размеров грудной клетки донора и реципиента.

Разработана новая методика определения степени антропометрического несоответствия и прогнозируемый объем редукции легочного трансплантата на этапе оценки потенциального донора.

Впервые продемонстрирована сохранность функции легких у реципиентов с различной степенью редукции трансплантата.

Оптимизирована техника редукции легких на различных этапах трансплантации.

Практическая значимость исследования

Внедрение научной разработки в клиническую практику позволит:

- сократить развитие осложнений, связанных с несоответствием размеров грудной клетки донора и реципиента легких;
- расширить пул реципиентов легких, считавшихся ранее неоперабельными из-за малых размеров грудной клетки;
- увеличить процент используемых доноров за счет расширения критериев пригодности к трансплантации, и, как следствие, увеличить количество трансплантаций легких в целом;
- сократить сроки пребывания реципиентов в листе ожидания до момента появления подходящего по антропометрии донора;
- создать платформу для развития и расширения возможностей детской трансплантации легких в России.

Методология и методы диссертационного исследования

В работу включены 68 клинических наблюдений реципиентов после трансплантации легких. Из них 34 пациентам выполнена редукция трансплантата легких, включая 4 пациентов детского возраста. В работе сравнены результаты течения послеоперационного периода у реципиентов после редукции легочных трансплантатов с аналогичными данными реципиентов без редукции трансплантатов. В работу также включены 129 посмертных доноров легких, часть из которых соответствует наблюдаемым реципиентам, и часть непригодных для трансплантации доноров, для изучения причин отказа. Антропометрическое соответствие донора и реципиента определялось по показателям роста, веса и общего прогнозируемого объема легких. При помощи стандартных статистических методов исследования изучены клинические данные доноров и реципиентов, целесообразность использования доноров с антропометрическим несоответствием и типы выполненных трансплантаций легких.

Основные положения, выносимые на защиту

- Выполнение редукции трансплантата легких не оказывает значимого влияния на частоту развития послеоперационных осложнений у реципиентов после трансплантации легких.
- Определение степени антропометрического несоответствия целесообразно проводить на этапе подбора пары донор-реципиент для последующего определения интраоперационной тактики.
- Донорские легкие, имеющие устранимые дефекты паренхимы (буллы, ателектазы и др.), могут быть использованы в качестве трансплантатов.
- Методы хирургической адаптации позволяют использовать легкие от взрослого посмертного донора в качестве трансплантата для реципиентов детского возраста и реципиентов с малым объемом грудной клетки.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечена достаточным объёмом клинических исследований (68 пациентов после трансплантации легких) с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, анализа, современных методов статистической обработки данных.

Апробация работы состоялась 09 июля 2020 года на объединённой конференции научных, клинических отделений и лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТИО им.ак. В.И.Шумакова) 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).

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка путей повышения эффективности трансплантации легких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей» (2018–2020 гг.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую работу хирургического отделения №3 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; а также в образовательную программу кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, сборе, обработке и анализе данных. Принимал участие в операциях по трансплантации легких, самостоятельно выполнял эксплантацию легких у посмертного донора и другие отдельные этапы трансплантации. Осуществлял лечение и наблюдение реципиентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена на 119 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 139 источников, из которых 31 российский и 108 зарубежных. Работа также содержит 18 таблиц и иллюстрирована 28 рисунками.

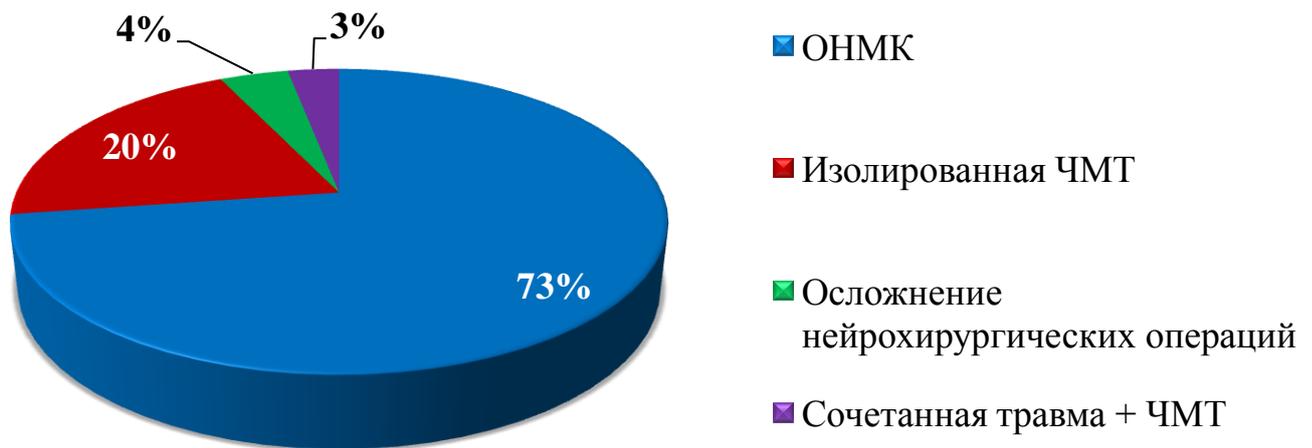
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика посмертных доноров легких

За период с сентября 2014 по декабрь 2019 гг количество эффективных доноров легких составило 68. Возраст посмертных доноров составил от 18 до 61 года, средний возраст $42 \pm 10,1$ лет. Распределение по полу составило 41 мужчина и 27 женщин.

Причинами смерти доноров послужили (Рисунок 1).



*ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ЧМТ – черепно-мозговая травма.

Рисунок 1 – Процентное соотношение причин смерти доноров легких

Основной причиной смерти головного мозга у доноров послужило развитие острого нарушения мозгового кровообращения, как по ишемическому, так и по геморрагическому типу.

Первичная оценка посмертных доноров легких

Первый этап – получение данных донора от регионального координационного центра органного донорства;

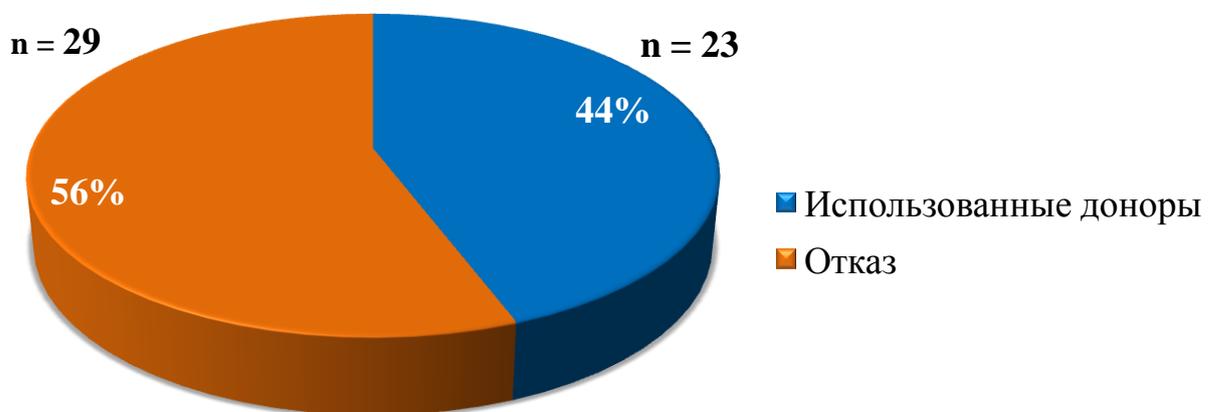
Второй этап – первичная оценка донора выездной бригадой специалистов трансплантационного центра. Состав бригады: врач-анестезиолог-реаниматолог, врач функциональной диагностики, врач-хирург;

Третий этап – оценка на предмет соответствия параметрам «оптимального донора». В противном случае, с целью увеличения количества пригодных трансплантатов, доноры, имеющие несоответствие оптимальным параметрам были оценены в качестве «доноров с расширенными критериями», количество которых, допускалось не более 3. В таблице 1 представлена частота встречаемости расширенных критериев доноров.

Таблица 1 – Частота распределения расширенных критериев доноров

Показатель	Количество
Незначительные диффузные или ограниченные локальные изменения по данным рентгенологических методов исследования органов грудной клетки	2
Продолжительность ИВЛ > 48 часов	3
Несоответствие с реципиентом минимум по одному из антропометрических показателей (рост, вес, TLC) более чем на 25-30%	8
Наличие травм или операций на грудной клетке и/или нарушения целостности легких (пневмоторакс)	2
Индекс оксигенации PaO ₂ /FiO ₂ > 250 мм рт. ст., но < 350 мм рт. ст.	3
Наличие анамнестических данных о заболевании сердца и легких, эпизоды остановки кровообращения или выявленные патологические изменения при проведении диагностических манипуляций в рамках мероприятий оценки	1
Незначительное количество гнойной мокроты при удовлетворительных показателях газообменной функции	1

Для подсчета актуальных статистических данных соотношения качественной характеристики доноров была использована отдельная группа доноров, прошедших этап первичной оценки за период с 2018 по 2019 год, численность которой составила 52 наблюдения. Из данной группы обследованных потенциальных доноров для дальнейшей трансплантации легких были использованы 23 донора (44%). 29 (56%) доноров были признаны непригодными для трансплантации (Рисунок 2).

**Рисунок 2 – Процент использования доноров за 2018-2019 год**

Среди эффективных доноров оптимальным критериям соответствовали 11 (48%); количество доноров с расширенными критериями составило 12 наблюдений (52%) (Рисунок 3).

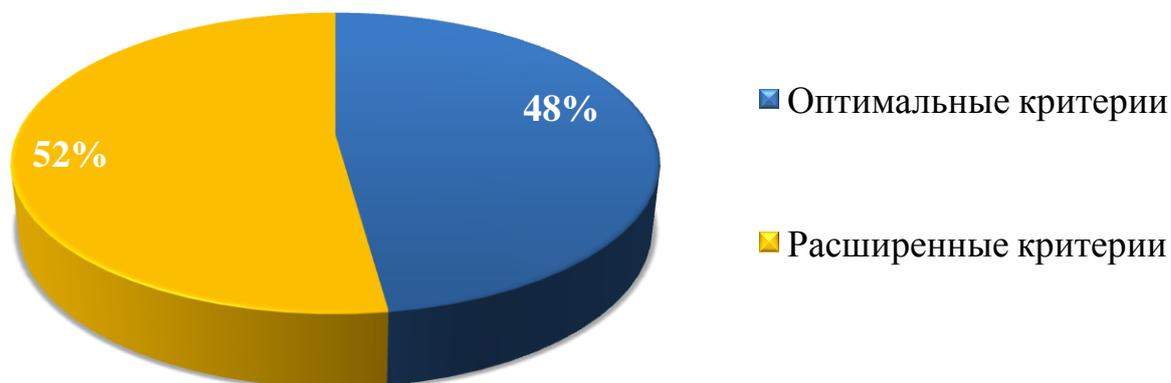


Рисунок 3 – Соотношение качественной характеристики доноров

Интраоперационно проводилась окончательная оценка пригодности трансплантата. В случае отсутствия каких-либо некорректируемых дефектов трансплантат считался пригодным.

Характеристика реципиентов легочных трансплантатов

В исследование включены 68 реципиентов, прооперированных в НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова за период с 2014 по 2019 гг.

Всем реципиентам были выполнены следующие виды трансплантаций: (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Количественное распределение видов трансплантаций легких

Все реципиенты, включенные в исследование, для сравнения показателей и определения статистических корреляций, были разделены на две группы:

- 1) *Исследуемая группа* – 34 наблюдения, которым были выполнены трансплантации легких с последующей редукцией объема (двусторонняя, односторонняя, билобарная). Гендерное распределение пациентов исследуемой группы: 14 пациентов мужского пола (41%), в возрасте от 10 до 57 лет (средний возраст $31,5 \pm 13,5$ лет) и 20 пациенток женского пола (59%), в возрасте от 9 до 59 лет (средний возраст $32,2 \pm 14$ лет). Из них 5 реципиентов детского возраста (3 – женского пола, 2 – мужского пола), средний возраст $9,6 \pm 4,9$ лет. (Рисунок 11)
- 2) *Контрольная группа* – 34 реципиента, которым была выполнена двусторонняя или односторонняя трансплантации легких без проведения редукции объема трансплантата. Гендерное распределение пациентов: 27 пациентов мужского пола (79%), в возрасте от 17 до 74 лет (средний возраст $37,2 \pm 15,3$ лет) и 7 пациенток женского пола (21%), в возрасте от 14 до 54 лет (средний возраст $37 \pm 15,1$ лет). Из них 3 реципиента детского возраста (2 – женского пола, 1 – мужского пола), средний возраст $15,7 \pm 1,5$ лет.

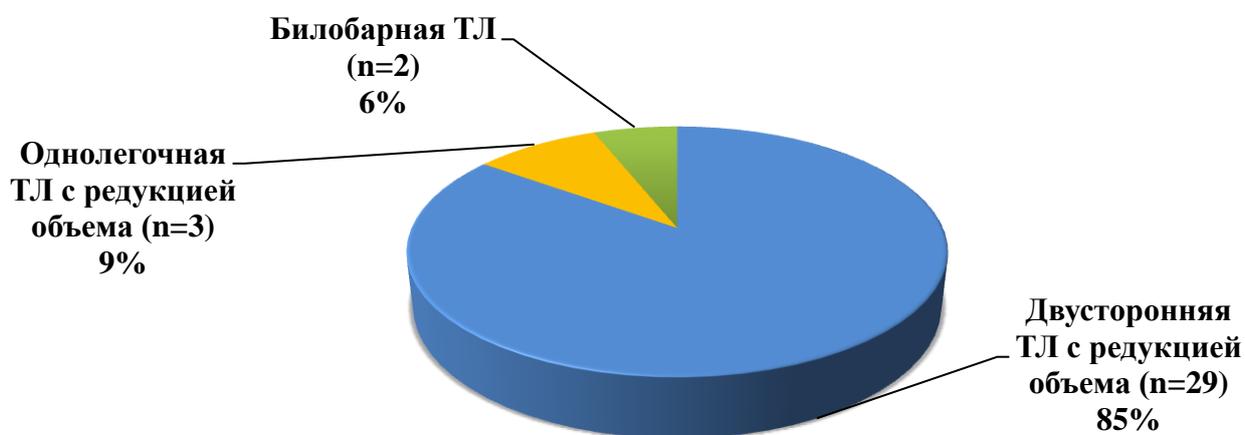
Количественное распределение нозологий реципиентов обеих групп представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение нозологических форм реципиентов легких

Диагноз	Количество наблюдений реципиентов без редукции (n = 34)	Количество наблюдений реципиентов с редукцией (n = 34)
Муковисцидоз	10	13
Легочный фиброз в исходе интерстициальных заболеваний	1	5
Идиопатический легочный фиброз	2	3
ХОБЛ	11	3
Лимфангиолойомиоматоз	1	3
Легочная гипертензия	5	5
Эмфизема лёгких в исходе альфа-1-АТ недостаточности	2	0
Бронхоэктатическая болезнь	1	1
Первичная эмфизема лёгких	1	0
Аномалия развития (гипоплазия) легких	0	1
Всего	34	34

*ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; альфа-1-АТ – недостаточность альфа-1-антитрипсина

В группе реципиентов с редукцией объема (n=34) были выполнены следующие виды трансплантаций (Рисунок 5).



*ТЛ – трансплантация легких

Рисунок 5 – Соотношение видов трансплантаций легких с редукцией объема

Низкий процент выполнения лобарных трансплантаций легких свидетельствует о необходимости развития данного направления в области детской трансплантации легких.

Техника и методы хирургической адаптации легочного трансплантата

Положение пациента – на спине с отведенными на 90° верхними конечностями, размещенными на подставках.

Хирургический доступ – двусторонняя передне-боковая торакотомия с поперечной стернотомией – ракушкообразный разрез (типа «clamshell») на уровне 4 межреберья. При однолегочной трансплантации пациент позиционируется на противоположном боку, с отведенной вверх рукой, размещенной на подставке.

Формирование бронхиального анастомоза выполнялось по телескопическому типу, бронх меньшего диаметра погружался в бронх большего диаметра. Обязательным этапом являлась проверка герметичности анастомоза под уровнем жидкости.

В случае несоответствия диаметров сосудов на участке формирования анастомоза (чаще артериального) выполнялось предварительное отсечение сосуда меньшего диаметра с формированием косой плоскости анастомозирования (рисунок 6) и последующее наложение сосудистого анастомоза конец в конец.

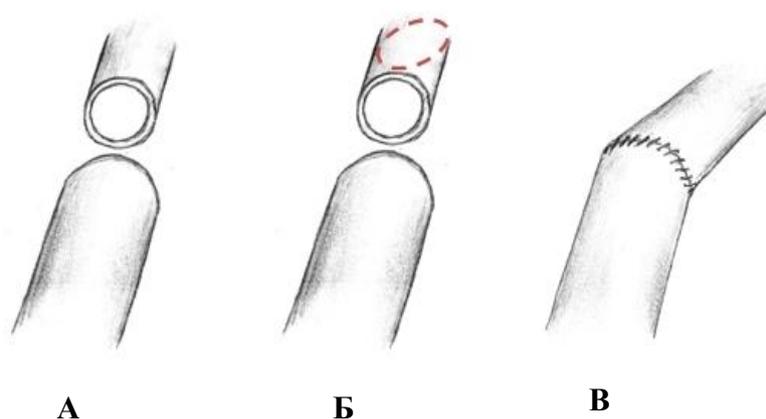


Рисунок 6 – Анастомозирование сосудов разного диаметра: А – два сосуда разного диаметра; Б – отсечение конца меньшего сосуда с формированием косой плоскости анастомоза; В – наложение сосудистого анастомоза

Соотношение антропометрических показателей донора и реципиента

Для определения антропометрического соответствия были использованы показатели роста, веса и прогнозируемой емкости легких донора и реципиента (TLC).

Другие параметры соответствия (диаметр бронхов и сосудов) были оценены интраоперационно, при обработке элементов корней легких донора на препаровочном столе и визуализации культей сосудов и бронхов реципиента после выполнения пульмонэктомии.

Редукция трансплантата легких

При выполнении двусторонней и односторонней трансплантации легких с последующей редукцией объема, оценка степени несоответствия размера трансплантата и объема плевральной полости реципиента проводилась после имплантации обоих трансплантатов.

При необходимости выполнялась редукция участков паренхимы легких при помощи хирургических сшивающе-режущих аппаратов.

Исключения составляли только трансплантаты, требующие выполнения редукции с целью удаления локальных дефектов паренхимы. В таких случаях редукция трансплантатов осуществлялась на этапе обработки на препаровочном столе.

При выполнении двусторонней лобарной трансплантации легких разделение легочного трансплантата выполнялась на препаровочном столе.

После соответствующей подготовки трансплантат помещается в ортотопическую позицию, в плевральную полость, и в стандартной последовательности выполнялось наложение бронхиального, венозного и артериального анастомозов. Данных операций в НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова выполнено 2.

Методы статистической обработки данных

Систематизация, сортировка и подсчет данных выполнялась в компьютерной программе электронных таблиц Microsoft Excel 2010 г.

Для оценки статистической значимости критериев и параметров исследуемых групп, а также построения графического отображения полученных данных использовалась компьютерная программа биомедицинской статистики Statistica 12 (StatSoft Inc. 2014).

Для статистической обработки исследуемых данных использовались стандартные методы медико-биологических исследований. Проверка нормальности распределения определялась критерием Шапиро-Уилка. Данные представлены для непараметрических переменных как медиана и интерквартильный размах. Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна-Уитни. Для изучения связи качественных и количественных порядковых признаков определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т.е. статистически достоверными показатели считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ течения послеоперационного периода у реципиентов легких после выполнения редукции объема трансплантата выполнен с целью определения безопасности применения данного метода хирургической адаптации и целесообразности его применения в клинической практике.

Сравнение клинических показателей реципиентов с редукцией трансплантата и без таковой в послеоперационном периоде

Показатель выживаемости в первые 3 месяца после трансплантации легких в группе с редукцией объема трансплантатов составил 74%, против 94% в группе без редукции ($p = 0,6$); в первый год после трансплантации легких в группе с редукцией составил 65%, против 82% в группе без редукции ($p = 0,8$).

Частота осложнений раннего и позднего послеоперационного периода в обеих группах реципиентов оценена с целью определения влияния редукции трансплантата на течение послеоперационного периода. Осложнения раннего послеоперационного периода, у реципиентов без редукции трансплантата, развились в 58%. В позднем послеоперационном периоде – в 28% случаев (Таблица 3-4).

Таблица 3 – Сравнение количества осложнений раннего послеоперационного периода у реципиентов с редукцией и без таковой

	Осложнение	Количество наблюдений группы без редукции	Количество наблюдений группы с редукцией	Достоверность
1.	Респираторные инфекционные осложнения	6 (30%)	2 (8,3%)	$p = 0,40$
2.	Раневые осложнения	6 (30%)	4 (16,7%)	$p = 0,97$
3.	Острое отторжение трансплантата легких	1 (5%)	4 (16,7%)	$p = 0,53$
4.	Кровотечение в плевральную полость	6 (30%)	9 (37,5%)	$p = 0,68$
5.	Легочное кровотечение	1 (5%)	3 (12,5%)	$p = 0,68$
6.	Несостоятельность бронхиальных анастомозов	1 (5%)	2 (8,3%)	$p = 0,83$
7.	Сердечно-сосудистые нарушения	6 (30%)	5 (20,8%)	$p = 0,83$
8.	Острая почечная недостаточность	8 (40%)	11 (45,8%)	$p = 0,40$
9.	Парез диафрагмы	3 (15%)	2 (8,3%)	$p = 0,82$
10.	Нейротоксические побочные эффекты такролимуса	1 (5%)	1 (4,2%)	$p = 0,83$

Таблица 4 – Сравнение количества осложнений позднего послеоперационного периода у реципиентов с редукцией и без таковой

	Осложнение	Количество наблюдений группы без редукции	Количество наблюдений группы с редукцией	Достоверность
1.	Инфекционные осложнения	4 (44%)	4 (40%)	$p = 0,13$
2.	Острое отторжение трансплантата легких	2 (22%)	2 (20%)	$p = 0,17$
3.	Почечная недостаточность	4 (44%)	0	$p = 0,29$
4.	Отдаленные бронхиальные осложнения	1 (11%)	5 (50%)	$p = 0,56$

На основании проведенного исследования, при сравнении доли всех видов осложнений в обеих группах, не получено статистически значимой зависимости частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений у реципиентов после выполнения редукций трансплантата легких ($p = 0,43$).

Оценка влияния редукции трансплантата, как предполагаемого фактора риска осложненного течения послеоперационного периода представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Влияние редукции трансплантата на течение послеоперационного периода

	Параметр	Достоверность
1.	Продолжительность пребывания в отделении реанимации	$p = 0,83$
2.	Продолжительность пребывания в стационаре	$p = 0,21$
3.	Продолжительность операции	$p = 0,1$
4.	Продолжительность использования ЭКМО	$p = 0,81$
5.	Длительность искусственной вентиляции легких	$p = 0,67$
6.	Частота возникновения отторжения трансплантата легких	$p = 0,17$
7.	Частота развития гидроторакса	$p = 0,56$
8.	Частота развития пневмоторакса	$p = 1,0$
9.	Летальность в раннем послеоперационном периоде	$p = 0,61$
10.	Летальность в позднем послеоперационном периоде	$p = 0,42$

Полученные данные анализа течения послеоперационного периода у реципиентов с редукцией трансплантата и их сравнительной характеристики с реципиентами без редукции, демонстрируют возможность эффективного применения данной методики при трансплантации легких.

Влияние локальных дефектов трансплантата на развитие послеоперационных осложнений

Фактором для развития осложнений в раннем послеоперационном периоде в ряде случаев явились локальные дефекты паренхимы. При обнаружении дефектов и возможности их устранения, в зависимости от вида и локализации выполнялись следующие приемы:

Рекрутирование зон ателектазов при помощи вентиляции легких с использованием высокого давления (PS до 30 см.вод.ст.) в организме донора;

Дополнительная перфузия консервирующим раствором для устранения очагов недостаточной отмывки трансплантата легких;

Ушивание или резекция дефектов легочной ткани, пластика булл на препаровочном столике, после изъятия трансплантата;

Результаты хирургической адаптации трансплантата легких

Важной задачей для хирургической адаптации трансплантата явилось сопоставление диаметров донорского и нативного бронха. Во всех наблюдениях (n=68) применен телескопический тип бронхиального анастомоза. При выполнении билобарных трансплантаций детям (n=2), были использованы легкие от взрослого посмертного донора. Из них в 1 наблюдении, в качестве трансплантатов, использовались нижние доли легких. В 1 наблюдении анастомоз был сформирован на уровне главных бронхов реципиента с промежуточным (справа) и нижнедолевым (слева) бронхами донора.

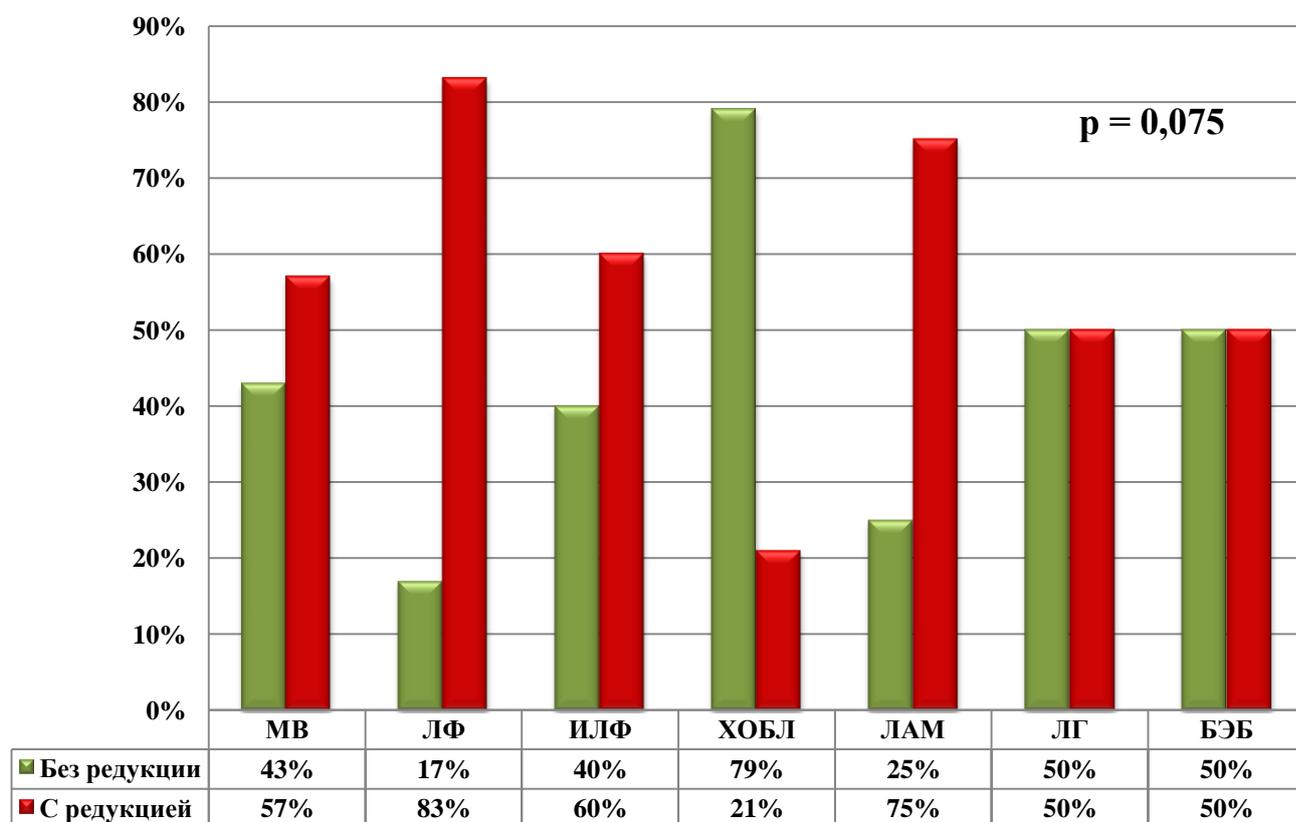
Для определения факторов, определяющих частоту выполнения редукции трансплантата проведена оценка корреляции базовых показателей пациентов: (Таблица 6).

Таблица 6 – Оценка влияния показателей донора и реципиента на частоту выполнения редукции

	Показатель	Достоверность
1.	Пол реципиента	p = 0,0035
2.	Нозологическая форма реципиента	p = 0,075
3.	Отношение веса донора и реципиента	p = 0,560154
4.	Отношение роста донора и реципиента	p = 0,000015
5.	Отношение TLC донора к реципиенту	p = 0,0019

Редукция трансплантата легких пациентам женского пола, согласно тесту Фишера, выполнялась на 20% чаще, чем реципиентам мужского пола, p = 0,0013.

Частота встречаемости нозологических форм у реципиентов с редукцией трансплантата легких и без таковой не была сопоставима, $p = 0,075$ (Рисунок 7).



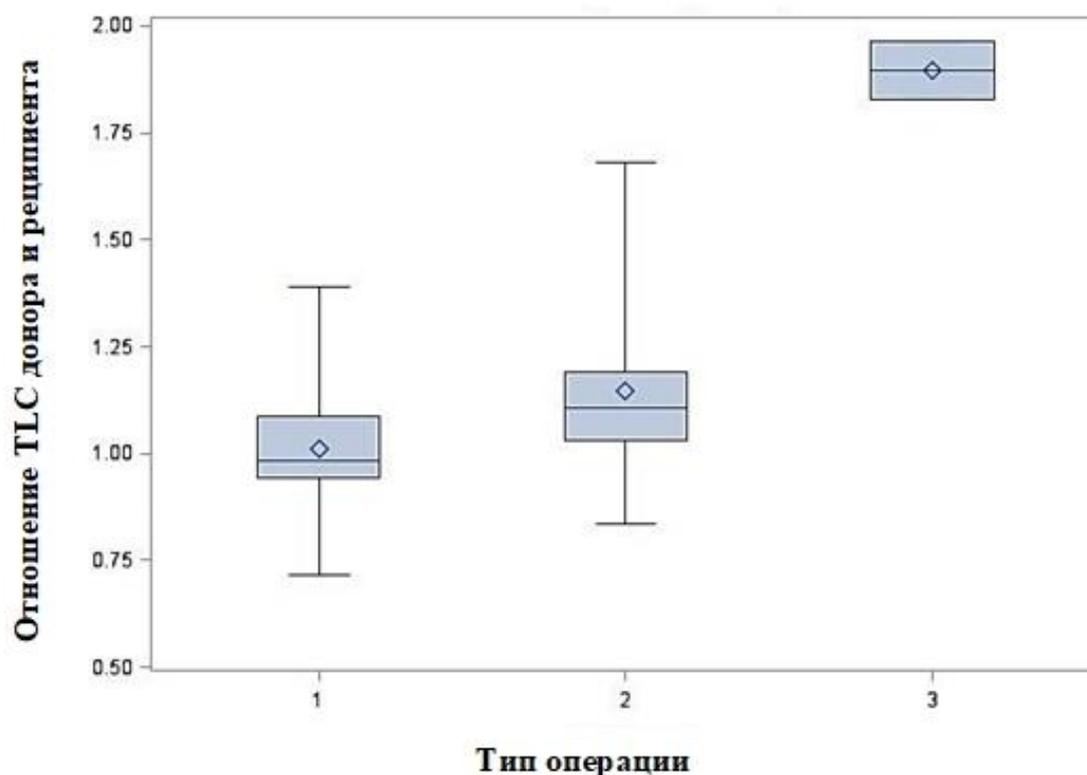
*БЭБ – бронхоэктатическая болезнь; ЛАМ – лимфангиолойоматоз; ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз; ЛФ – лёгочный фиброз в исходе интерстициальных заболеваний; ЛГ – лёгочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; МВ – муковисцидоз.

Рисунок 7 – Частота встречаемости нозологических форм у реципиентов с редукцией объема легких и без таковой

Расчет общей емкости легких (TLC) включает в себя рост и гендерную принадлежность, благодаря чему данный показатель использован в качестве определяющего, для прогнозирования антропометрического несоответствия.

При помощи теста Краскела-Уоллиса, проведен анализ зависимости типа операции, классифицированного по объему редукции трансплантата, от отношения TLC донора и реципиента.

На рисунке 8 рассмотрены 3 типа операций в соответствии с показателями отношения TLC донора и реципиента.



**1 тип – трансплантация легких без выполнения редукции объема трансплантата.*

2 тип – трансплантация легких с атипичной редукцией объема трансплантата.

3 тип – лобарная/билобарная трансплантация легких.

Рисунок 8 – Определение зависимости типа операции от отношения TLC донора и реципиента (Тест Краскела-Уоллиса)

Полученные данные (таблица 7) обуславливают необходимость разработки классификации антропометрического несоответствия донора и реципиента, для чего был использован метод кластерного анализа отношения TLC донора и реципиента, в зависимости от типа операции (рисунок 9).

Таблица 7 – Результаты расчета пороговых значений отношения TLC донора и реципиента в соответствии с типом операции

Тип операции	Пороговое значение	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Медиана	Мин.отн ошение	Макс.от ношение
1 тип	1,01	0,96	1,06	0,98	0,71	1,39
2 тип	1,15	1,08	1,22	1,11	0,83	1,68
3 тип	1,90	1,04	2,75	1,90	1,83	1,96

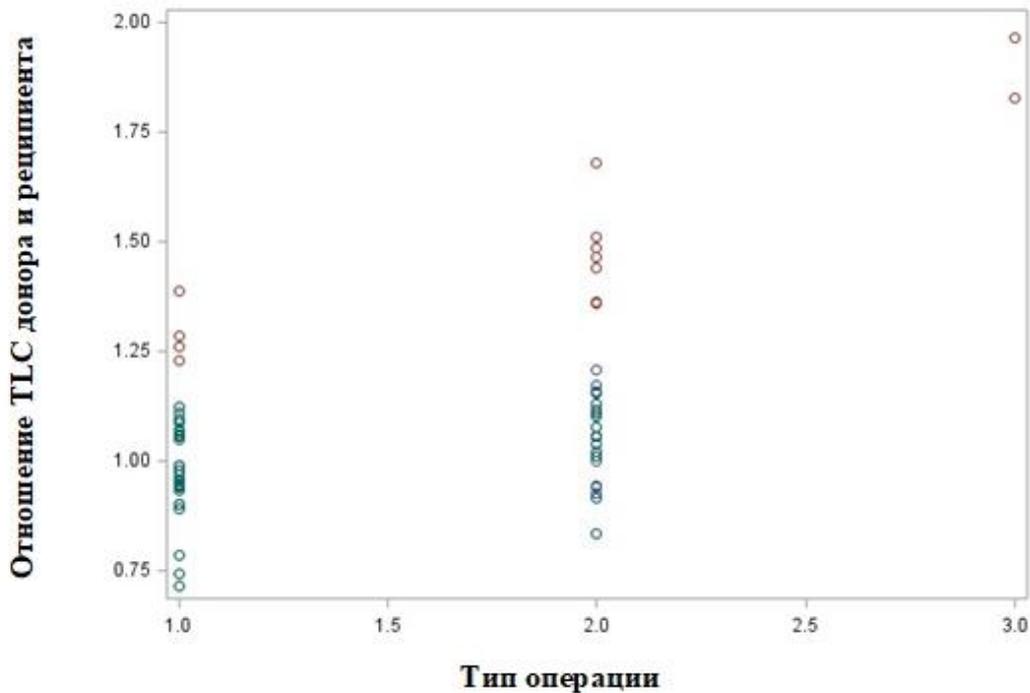


Рисунок 9 – Кластерный анализ отношения TLC донора и реципиента в зависимости от типа операции

Кластерный анализ позволил выявить 3 диапазона значений отношения TLC донора и реципиента, соответствующие типам операций, таблица 8.

Таблица 8 – Показатели отношения TLC донора и реципиента в соответствии с типом операции

Тип операции	Отношение TLC донора и реципиента
1 тип	< 1,25
2 тип	1,25 – 1,75
3 тип	> 1,75

На основании анализа результатов выполненных редукций трансплантата легких, предложена система прогнозирования степени антропометрического несоответствия донора и реципиента для определения хирургической тактики, таблица 9.

Таблица 9 – Предложенная классификация прогнозируемого антропометрического несоответствия донора и реципиента

Отношение TLC донора и реципиента	Степень прогнозируемого несоответствия (СПН)
< 1,25	0 степень
1,25 – 1,75	1 степень
> 1,75	2 степень

При 0-1 степени прогнозируемого несоответствия (СПН 0-1) последовательность этапов трансплантации легких предполагает имплантацию с последующей интраоперационной оценкой объемного соответствия и выполнением редукции трансплантата, при необходимости.

При 2 степени прогнозируемого несоответствия (СПН 2), последовательность этапов трансплантации легких предполагает оценку объема плевральной полости, с последующим принятием решения о виде трансплантации (двулегочная/однолегочная с последующей редукцией объема или лобарная/билобарная) и подготовкой трансплантата (редукция объема, сосудистая реконструкция и др.) на препаровочном столе, перед имплантацией.

Протокол интраоперационного определения объемного соответствия трансплантата легких и плевральной полости реципиента

1. *Мануальная оценка* – определяется равномерность прилегания поверхности трансплантата к стенкам плевральной полости, соответствие верхней и нижней доли трансплантата куполу плевральной полости и реберно-диафрагмальным синусам.
2. *Визуальная оценка* – производится пробное сведение краев торакотомной раны и грудины, визуально определяется наличие грыжевых выпячиваний паренхимы легких между краями торакотомной раны, участков ателектазирования и/или гиповентиляции, невозможности сведения краев раны.
3. *Инструментальная оценка* – в течение 3-5 минут, при сведенных краях торакотомной раны и грудины, оцениваются нарушения основных вентиляционных и гемодинамических показателей:
 - снижение сатурации крови – $SpO_2 < 90\%$ при $FiO_2 50\%$;
 - значимое снижение объемных показателей вентиляции – $V_t < 5$ мл/кг веса реципиента;
 - гемодинамически значимое снижение артериального давления в течение периода инструментальной оценки;
 - гемодинамически значимое изменение и/или нарушение ритма сердца, возникшее на этапе инструментальной оценки;
4. Появление или нарушение хотя бы одного из перечисленных признаков является показанием к редукции объема трансплантата.
5. После выполнения редукции трансплантата производится повторная поэтапная оценка антропометрического соответствия.

Протокол хирургической тактики для доноров с антропометрическим несоответствием и/или локальным дефектом трансплантата

Опыт выполненных операций, с применением методов хирургической адаптации трансплантата легких, подробный многофакторный анализ результатов наблюдений, является основанием для составления алгоритма хирургической тактики при адаптации трансплантата к плевральной полости реципиента (Рисунок 10).



*СПН – степень прогнозируемого несоответствия.

Рисунок 10 – Алгоритм хирургической тактики при адаптации трансплантата легких к плевральной полости реципиента

Алгоритм подразумевает возможность выполнения редукции трансплантата с целью объемной коррекции, устранения дефектов трансплантата, а также сопоставления диаметров бронхов и сосудов корня легкого для последующего формирования анастомозов.

ВЫВОДЫ

1. Из 68 наблюдений, включенных в исследование, редукция трансплантата была выполнена в 50% случаев, из которых 85% - двусторонняя последовательная трансплантация легких, 9% - односторонняя трансплантация и 3% - лобарная трансплантация легких. Редукция трансплантата не оказывает влияния на частоту развития послеоперационных осложнений у реципиентов легких, позволяет увеличить количество используемых трансплантатов и может быть эффективно использована в клинической практике.

2. Локальные дефекты (буллы, ателектазы и др.) трансплантата легких сопряжены с высоким риском развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Дефекты должны быть превентивно устранены на этапе эксплантации донорских легких или обработки трансплантата на препаровочном столе.

3. Хирургическая адаптация трансплантата легких к грудной клетке реципиента включает в себя: редукцию паренхимы легких сшивающе-режущим аппаратом; сопоставление диаметров нативного и донорского бронхов за счет формирования анастомоза по телескопическому типу. При значительной разнице диаметров используются бронхи меньшего порядка. Сопоставление диаметра сосудов осуществляется при помощи пластики сосудистой стенки или с использованием интерпозиции лоскута перикарда.

4. Разработан единый алгоритм, регламентирующий прогнозирование антропометрического несоответствия донора и реципиента, с последующим определением тактики хирургической адаптации трансплантата легких к грудной клетке реципиента. При антропометрическом несоответствии 1 степени выполнение редукции трансплантата выполняется после имплантации донорских легких; при антропометрическом несоответствии 2 степени редукция объема выполняется на этапе подготовки на препаровочном столе, перед имплантацией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Антропометрию донора и реципиента целесообразно проводить используя показатели веса, роста и прогнозируемой общей емкости легких (TLC).

2. Определение степени антропометрического несоответствия и необходимости редукации объема трансплантата проводится на основании разницы TLC донора и реципиента.

3. Окончательное сопоставление трансплантата легких и грудной клетки реципиента необходимо определять согласно протоколу интраоперационной оценки объемного соответствия.

4. Хирургическую адаптацию трансплантата к грудной клетке реципиента, включающую: разделение двулегочного трансплантата на однолегочные или лобарные трансплантаты; редукации в объеме лобэктомии; сосудистую реконструкцию, целесообразно проводить на этапе обработки трансплантата на препаровочном столе.

5. Хирургическую адаптацию трансплантата к грудной клетке реципиента в объеме атипичной сегментарной резекции паренхимы легких целесообразно проводить после этапа имплантации, на основании данных интраоперационной оценки объемного соответствия.

6. Наличие локальных дефектов легочного трансплантата является прямым показанием для их устранения, вне зависимости от состояния дефекта на этапе трансплантации.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. С.В. Готье, В.Н. Попцов, О.М. Цирульникова, С.А. Красовский, Е.А. Спирина, С.В. Головинский, Н.Б. Нечаев, Д.О. Олешкевич / Трансплантация легких ребенку от взрослого посмертного донора // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2017 – Т.19 – № S. – С. 83.
2. С.В. Головинский, Н.Б. Нечаев, М.А. Русаков, А.С. Иноземцев, Д.О. Олешкевич, В.Н. Попцов / Лечение бронхиальных стенозов после двусторонней трансплантации легких // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2017 – Т.19 – №S. – С.84.
3. **В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, И.В. Пашков, А.В. Беликова, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, О.М. Цирульникова, А.С. Епремян, Е.Ф. Шигаев, С.В. Готье / Трансплантация легких при первичной легочной гипертензии: особенности периоперационного периода // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2018 – Т. 20 – № 4. – С.30–37.**
4. **И.В. Пашков, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич, С.В. Готье / Осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации легких // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2019 – Т.21– № 2 – С.125–137.**
5. С.В. Готье, О.М. Цирульникова, И.В. Пашков, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, А.Г. Сухорукова, М.Т. Беков, Е.Ф. Шигаев / Обобщение опыта трансплантации легких ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2019 – Т.21 – № S. – С.60.
6. **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 / Экспрессия микро-РНК у реципиентов легких: корреляции с клиническими и лабораторными данными // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2020 – Т.22 – №2. – С.86-96.**
7. Трансплантация легких при муковисцидозе: первые результаты / С.В. Готье, И.В. Пашков, О.М. Цирульникова, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, Е.Ф. Шигаев, А.Г. Сухорукова, М.Т. Беков, С.А. Красовский // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № S. – С. 50-51.
8. Интервенционная бронхоскопия в лечении бронхиальных стенозов у реципиентов донорских легких / М.Т. Беков, И.В. Пашков, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, Е.Ф. Шигаев, А.Г. Сухорукова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № S. – С. 52.

9. Коррекция синдрома исчезающего промежуточного бронха после трансплантации легких у пациента с муковисцидозом и хроническим инфицированием В. Serasia complex / И.В. Пашков, М.Т. Беков, О.М. Цирульникова, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов., Е.Ф. Шигаев, Сухорукова А.Г. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 53-54.
10. Связь экспрессии микроРНК с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью и реципиентов легких / О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, Цирульникова О.М.1, 2, И.В. Пашков, М.Т. Беков, Д.О. Олешкевич, О.Е. Гичкун, Д.А. Великий // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 55-56.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЭБ – бронхоэктатическая болезнь

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз

ИМТ – индекс массы тела

ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз

ЛГ –лёгочная гипертензия

ЛФ – лёгочный фиброз в исходе интерстициальных заболеваний

МВ – муковисцидоз

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СПН – степень прогнозируемого несоответствия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЦВД – центральное венозное давление

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

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

Эхо-КГ - эхокардиография

Рpeak – пиковое давление в дыхательных путях

SpO₂ – сатурация крови

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

V_t – дыхательный объем