

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-125-137

## ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

*И.В. Пашков, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич, С.В. Готье*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Трансплантация легких является последним возможным вариантом терапии терминальных стадий заболеваний легких в случае неэффективности консервативной терапии. Согласно регистру Международного общества трансплантации сердца и легких, в мире выполнено более 60 000 трансплантаций легких. Тяжесть послеоперационного периода обусловлена высокой частотой послеоперационных осложнений. Осложнения послеоперационного периода могут быть разделены на несколько групп: хирургические осложнения, первичная дисфункция трансплантата и острое отторжение, сердечно-сосудистые, абдоминальные и почечные осложнения. Цель данного обзора литературы – анализ основных осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких в мировой практике.

*Ключевые слова:* трансплантация легких, посттрансплантационные осложнения.

## EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER LUNG TRANSPLANTATION

*I.V. Pashkov, V.N. Poptsov, D.O. Oleshkevich, S.V. Gautier*

V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Lung transplantation is the final treatment option for end-stage lung disease when all possible conservative treatment is exhausted. According to the International Society for Heart and Lung transplantation Registry, more than 60000 lung transplantations have been performed worldwide. The early post-transplant period following lung transplantation remains critical because of numerous complications. These complications can be divided into several groups. These are surgical complications, primary graft dysfunction and acute rejection, infection, cardiovascular, abdominal and renal disorder. This complications may result in significant morbidity, mortality and limit short and long-term survival. The aim of this review is to describe the main postoperative complications in first month after lung transplantation in the world practice.

*Key words:* lung transplantation, post transplant complications.

### ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация легких является общепринятым хирургическим методом лечения заболеваний легких в терминальных стадиях дыхательной недостаточности. По состоянию на 2016 год, согласно регистру Международного общества трансплантации сердца и легких, в мире выполнено порядка 60 000 трансплантаций легких [1]. Большая часть, около 39 000, выполнены в Америке, где ежегодно проводится порядка 2500 трансплантаций легких [2].

### ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Первые исторические упоминания о трансплантации легких в эксперименте относятся к началу XX века [3]. В 40-х гг. XX века В.П. Демихов теоретически обосновал и в серии экспериментов воплотил и наглядно продемонстрировал возможность ортотопической трансплантации изолированного легкого теплокровным животным [4].

Первая однологочная трансплантация в клинике выполнена 11 июня 1963 г. J.D. Hardy, пациент скон-

**Для корреспонденции:** Пашков Иван Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (495) 190-35-62. E-mail: [dr.pashkov.ivan@gmail.com](mailto:dr.pashkov.ivan@gmail.com)

**For correspondence:** Pashkov Ivan Vladimirovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Tel. (495) 190-35-62. E-mail: [dr.pashkov.ivan@gmail.com](mailto:dr.pashkov.ivan@gmail.com)

чался на 18-е сутки от инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности [5].

Период с 1963-го по 1978 г. характеризуется единичными сообщениями о выполненных трансплантациях легких. Из 38 случаев лишь 9 реципиентов прожили более 2 недель [6, 7].

В 1975 г. Б.В. Петровский, М.И. Перельман, Ю.Я. Рабинович систематизировали мировой опыт более 1600 аутотрансплантаций легкого, выполненных в эксперименте, и актуальный на тот момент опыт трансплантации легких в клинике, детально описали технику и методику трансплантации легких в эксперименте, тем самым создав фундамент для ее дальнейшего развития в нашей стране [8].

В 1978 г. J.M. Nelems и J.D. Cooper выполнили первую трансплантацию легкого в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Реципиент скончался на 18-е сутки. На аутопсии выявлен циркулярный некроз бронха трансплантата [9]. В 1981 г. В. Reits выполнил серию трансплантаций сердечно-легочного комплекса (СЛК) с длительными сроками наблюдения [10]. В том же году организовано Международное общество трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT). В 1983 г. коллектив, возглавляемый J.D. Cooper, сформулировал показания, разработал технику и эффективно внедрил в практику технику однологичной трансплантации [6]. 26 ноября 1986 г. S.M. Yasoub выполнил первую двустороннюю трансплантацию en-block [7]. Описанная техника сопровождалась значительным количеством осложнений, связанных с несостоятельностью трахеального анастомоза.

С 1989 г. в практику внедряется дистанционное изъятие легких [11]. Благодаря нововведению значительно возросло количество трансплантаций: с 89 в 1989 г. до 1400 в 1995 г. [12].

К 1990 г. относятся первые публикации J.D. Cooper, M.K. Pasque, A. Bisson, P. Bonette о двусторонней последовательной трансплантации легких так называемым clamshell-доступом, то есть единым дву-межреберным разрезом с пересечением грудины по IV межреберью [13].

В 1991 г. сформулирована и позднее воплощена на практике концепция использования легочных трансплантатов от доноров после остановки эффективного кровообращения. В 2001 г. впервые описан случай успешной однологичной трансплантации от донора, перенесшего остановку кровообращения, с использованием экстракорпоральной (*ex vivo*) перфузии трансплантата, что позволило значительно расширить пул эффективных доноров за счет считавшихся ранее субоптимальными [14].

В 2005 г. Международным обществом трансплантации сердца и легких введена в практику балльная шкала приоритетности распределения донорских

легких – lung allocation score (LAS), определяющая приоритетность трансплантации среди реципиентов. Позднее аналогичная схема внедрена в практику в странах Европы [15]. Введение LAS наряду с либерализацией критериев отбора доноров и реципиентов, широкое использование *ex vivo* перфузии привело к росту количества трансплантаций в мире и развитию программы трансплантации легких в странах Южной Америки, Восточной и Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока [16]. Важной предпосылкой к формированию техники трансплантации легких в нашей стране является создание в 70-х гг. экспериментальной лаборатории по изучению методов противоишемической защиты легких, созданной в Санкт-Петербурге на базе Всесоюзного НИИ пульмонологии. С.А. Симбирцевым в 1983 г. впервые предложены перфузионные методы консервации донорских легких. На той же базе в 1989 г. было создано первое в СССР отделение трансплантации легких, где в 1991 г. впервые выполнена трансплантация изолированного легкого [17].

Первая в России успешная двусторонняя трансплантация легких выполнена в Санкт-Петербурге 01.08.2006 г. [18]. Программы трансплантации легких начаты и в других крупных медицинских центрах. 25.05.2011 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выполнена двусторонняя последовательная трансплантация легких [19]. В 2011 г. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнена первая трансплантация сердечно-легочного комплекса, а с сентября 2014 г. начата программа трансплантации легких [20].

## ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Вне зависимости от нозологической формы поражения выделяются следующие общие показания к трансплантации легких:

- выраженное нарушение функции дыхания, снижающее качество жизни больного, на фоне отсутствия эффекта от максимально возможной консервативной терапии;
- высокий (более 50%) риск смерти пациента от заболевания легких в течение ближайших 2 лет, если трансплантация не будет выполнена.

Важные условия принятия решения о целесообразности трансплантации легких:

- высокая (более 80%) вероятность выживания пациента в течение как минимум 90 дней после трансплантации легких;
- высокая (более 80%) вероятность выживания пациента в течение 5 лет после трансплантации при условии адекватной функции легочного трансплантата (то есть минимальный риск смерти от сопутствующих заболеваний или состояний) [21].

Основными показаниями к трансплантации легких на основании регистра Международного общества трансплантации сердца и легких в период с 1995-го по 2017 г. являются: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 30,6%; идиопатическая интерстициальная пневмония – 25,7%; муковисцидоз – 15,4%; идиопатический легочный фиброз – 5,6%; недостаточность альфа-1-антитрипсина – 4,9%; утрата функции легочного трансплантата – 4,0% и др. [1].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Медиана выживаемости реципиентов легких составляет 5,7 года; у реципиентов, перенесших двустороннюю трансплантацию, – 7,1 года против 4,5 при односторонней.

Реципиенты, прожившие год после ретрансплантации, имеют среднюю продолжительность жизни шесть лет. На показатели выживаемости влияют показания к трансплантации. Медиана выживаемости для пациентов, оперированных по поводу муковисцидоза, составляет 11,1 года; идиопатической легочной гипертензии – 10,0; саркоидоза – 9,1; недостаточности альфа-1-антитрипсина – 8,7; хронической обструктивной болезни легких – 7,0; идиопатического легочного фиброза – 6,9 года. Цифры актуальны для реципиентов, проживших год после трансплантации. Самыми частыми причинами смертности в течение 30 дней после операции являются первичная дисфункция легочного трансплантата (ПДЛТ) и инфекционные осложнения, за исключением ЦМВ [22, 23].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДОНОРОМ

Существующие критерии «идеального» донора легких сформулированы с целью минимизации рисков осложнений в посттрансплантационном периоде и включают: возраст от 20 до 45 лет; индекс оксигенации более 350; отсутствие в анамнезе табакокурения; отсутствие патологических изменений по результатам рентгенографии органов грудной клетки и бронхоскопии; отсутствие клинически значимых инфекционных заболеваний и высоковирулентной флоры при микробиологическом исследовании БАЛ; длительность ишемии менее 4 часов.

Matthew J. Mulligan на основании анализа 10 995 случаев трансплантации легких базы данных Объединенной сети по обмену органами (United Network for Organ Sharing – UNOS) предложил расширить критерии до разумного уровня: возраст менее 55 лет; отсутствие изменений на обзорной

рентгенограмме грудной клетки; история курения 20 пачка/лет или менее; артериальное напряжение кислорода 300 мм рт. ст. или более при фракции кислорода 100% с ПДКВ 5 см водного столба; отсутствие значительной травмы грудной клетки и операций на органах грудной клетки в анамнезе; отсутствие признаков аспирации и гнойных выделений при бронхоскопии; отсутствие вирулентной микрофлоры при микробиологическом исследовании БАЛ при длительной интубации. Однако существующий дефицит донорских органов заставляет пересматривать критерии оптимальности доноров. Ряд авторов убедительно свидетельствуют о возможности расширения критериев потенциальных доноров [24].

Факторы риска, обусловленные донором, условно можно разделить на исходные факторы риска (индивидуальные характеристики) и приобретенные факторы риска.

## Исходные факторы риска

Установлены факторы риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ассоциированные с характеристиками и параметрами донора:

- женский пол;
- этническое отличие (негроидная раса);
- возраст донора менее 21 и более 45 лет;
- вес тела, отличный от нормального по индексу массы тела (ИМТ);
- резистентная легочная гипертензия;
- закрытая черепно-мозговая травма.

История табакокурения донора более 20 пачка/лет как фактор риска первичной дисфункции легочного трансплантата (ПДЛТ) обсуждается и, по мнению некоторых авторов, повышает риск развития ПДЛТ с 14 до 21% [25]. Shegimura et al. при исследовании 532 доноров, 293 (55%) из которых имели историю табакокурения, установили, что при трансплантации от донора с историей табакокурения более 20 пачка/лет выше частота развития ПДЛТ 3-й степени и ранняя послеоперационная летальность [26]. Однако Schiavon et al. при изучении группы из 225 реципиентов, 68 из которых получили легкие от курящего донора, четкой закономерности в развитии ПДЛТ и осложнений раннего послеоперационного периода достоверно выявить не удалось [27]. Hayes et al. на основании ретроспективного исследования 23 905 реципиентов базы данных UNOS установили отсутствие негативного влияния возраста доноров более 60 лет на выживаемость у пожилых реципиентов [28]. Shegimura et al. при анализе 593 трансплантаций легких, 87 из которых выполнены от донора старше 55 лет, получили отсутствие достоверного различия частоты развития ранних послеоперационных осложнений в обеих группах [29].

## Приобретенные факторы риска

Приобретенными факторами риска считаются:

- продленная искусственная вентиляция легких;
- аспирация;
- черепно-мозговая травма;
- эпизоды нестабильной гемодинамики после смерти мозга;
- бронхоспазм;
- пневмония;
- множественные трансфузии.

Borders et al. на основании анализа 16 255 доноров базы данных UNOS (8835 из которых потребовали трансфузии минимум 1 дозы эритроцитарной массы, а 1016 – более 10 доз эритроцитарной массы) установили зависимость высокого уровня смертности в раннем послеоперационном периоде от факта массивной гемотрансфузии (>10 доз) у донора, что, по мнению авторов, является следствием развития у донора повреждения легких, ассоциированного с гемотрансфузией, с исходом в ПДЛТ у реципиента, однако четкий механизм не установлен [30].

Установлена зависимость развития ПДЛТ от смерти мозга донора в результате травматического повреждения, приводящего в 13–25% случаев к развитию нейрогенного отека легких (механизм до конца не ясен) [31]. Однако Pilarczyk et al. настаивают на отсутствии влияния травматического повреждения головного мозга донора на исход трансплантации [32].

Установлено 4–8-кратное увеличение риска развития ПДЛТ при трансплантации от донора с достоверно известным злоупотреблением алкоголем [33].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЦИПИЕНТОМ

Показания и противопоказания к трансплантации легких сформулированы и опубликованы Международным обществом трансплантации сердца и легких в 1998 и 2006 гг., дополнены в 2014 г. Противопоказания, отмеченные как «относительные», индивидуально рассматриваются трансплантационным центром в зависимости от собственного опыта и допустимо трактуются как факторы риска трансплантации легких [34].

Возраст реципиента более 65 лет – фактор риска ранних послеоперационных осложнений в связи с низкими функциональными резервами и наличием коморбидных состояний. Однако тщательный отбор реципиентов позволяет добиться показателей 30-дневной послеоперационной выживаемости, аналогичных таковым у реципиентов моложе 65 лет [35]. Таким образом, вопрос критериев отбора реципи-

ентов легких старшей возрастной группы остается предметом дальнейших исследований.

Установлена взаимосвязь риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде и ранней 30-дневной послеоперационной смертности с женским полом реципиента, избыточной массой тела (ИМТ 27–30) [25]. Абсолютный риск развития ПДЛТ при избыточной массе тела (ИМТ 25–30) составляет 6%, а при ожирении (ИМТ > 30) абсолютный риск развития ПДЛТ составляет 11% [36]. Clausen et al. в ретроспективном исследовании 512 реципиентов, страдавших избыточной массой тела и ожирением, установили положительное влияние снижения веса до трансплантации на краткосрочные и долгосрочные клинические результаты. Выживание улучшилось пропорционально проценту потерянного веса. Механизмы, с помощью которых снижение избыточной массы тела улучшает клинические результаты, требуют дальнейшего изучения [37].

Предшествующие трансплантации хирургические вмешательства на органах грудной клетки приводят к техническим сложностям при эксплантации нативных легких, к увеличению продолжительности оперативного вмешательства, применению искусственного кровообращения, ЭКМО, увеличению длительности ишемии трансплантата, объема кровопотери и гемотрансфузии [38]. Shegimura et al. при оценке результатов 554 трансплантаций легких, из которых 238 реципиентов имели в анамнезе хирургические вмешательства на органах грудной клетки, установили значительно большую частоту развития ранних послеоперационных осложнений в группе оперированных реципиентов, особенно в подгруппе перенесших плевротомию до трансплантации [39].

Напротив, Omara et al. при исследовании 453 трансплантаций легких, из которых 206 реципиентов (45%) имели в анамнезе предшествующие кардиоторакальные вмешательства, установили отсутствие значимых различий в частоте возникновения осложнений в раннем послеоперационном периоде и отсутствие различий в 30-дневной послеоперационной летальности [40]. Inci et al. на основании опыта 52 трансплантаций легких после ранее перенесенных хирургических редукций объема при конечной стадии эмфиземы установили отсутствие негативного влияния редукции на краткосрочные и отдаленные результаты [41].

При генетическом исследовании установлена большая частота развития ПДЛТ 3-й степени у реципиентов с укороченными теломерами в сравнении с нормальными (28% против 7%). Укорочение теломер может быть обусловлено мутациями в разных генах (TERT, TERC, PARN, RTEL1, NAF1) и с высокой частотой сочетаться с нарушением гемопоэза, инфекционными осложнениями, почечной дисфункцией [42]. Генетические исследования семейных

форм идиопатического легочного фиброза выявили в 15–20% гетерозиготные мутации в генах TERT (обратная транскриптаза теломеразы) и TR (компонент РНК теломеразы), влияющие на нормальное функционирование теломераз и клинически проявляющиеся в изменениях кожных и слизистых покровов (нарушение кожной пигментации, дистрофия ногтевых пластин, лейкоплакия), развитии цирроза печени, нарушении эритропоэза и развитии миелодиспластического синдрома, особенно в условиях иммуносупрессии [43].

Diamond J.M. et al. оценили вероятность развития ПДЛТ в зависимости от показаний к трансплантации легких: ХОБЛ – 11,8%, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность – 9%, муковисцидоз – 10–33%, идиопатический легочный фиброз – 18%, саркоидоз – 50%, первичная легочная гипертензия – 30,3%, вторичная легочная гипертензия 29,3% [44].

У основных нозологий/показаний к трансплантации легких отмечены специфические факторы риска осложнений раннего послеоперационного периода: полирезистентная флора дыхательных путей, диспептические расстройства, сахарный диабет у пациентов с муковисцидозом; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с высоким риском аспирации у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, ХОБЛ и системной склеродермией; правожелудочковая сердечная недостаточность у пациентов с легочной артериальной гипертензией и т. д. [45].

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫМИ СОБЫТИЯМИ**

Рядом авторов обозначена зависимость частоты развития ранней смертности от объема перенесенной операции. Однако статистически значимой разницы в частоте развития ПДЛТ после одно- и двулегочной трансплантации не установлено [25].

Реципиенты, перенесшие трансфузию значительных объемов эритроцитарной массы, имеют высокие риски развития ПДЛТ 3-й ст. Установлено 2-кратное повышение риска развития ПДЛТ при трансфузии более 1 литра эритроцитарной массы [25, 46]. Использование ЭКМО в периоперационном периоде ассоциировано с развитием геморрагических, сосудистых и септических осложнений, а также явлений почечной недостаточности, требующих заместительной почечной терапии [47].

Противоречиво мнение о роли искусственного кровообращения в развитии первичной дисфункции легочного трансплантата. В группе реципиентов после однолегочной трансплантации от 1 донора частота развития ПДЛТ была выше у реципиентов, потребовавших ИК. Также в группе пациентов, по-

требовавших ИК, уровень легочной гипертензии был выше. ИК ассоциировано с длительной ИВЛ, выраженными инфильтративными изменениями при рентгенографии.

Увеличение интраоперационного общего объема инфузии повышает риск развития ПДЛТ 3-й ст. Каждый «дополнительный» литр инфузии увеличивает вероятность развития ПДЛТ 3-й ст. на 22% [46].

## **ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА**

В послеоперационном периоде около 75% реципиентов сталкиваются как минимум с одним осложнением [48]. Наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода являются первичная дисфункция трансплантата и инфекционные осложнения, обуславливающие соответственно 24,3 и 19,3% смертность [1].

### **Хирургические осложнения**

#### *Осложнения со стороны воздухоносных путей*

Частота осложнений со стороны бронхиальных анастомозов, требующих хирургического вмешательства, по данным последних публикаций, составляет около 5–18% со смертностью 2–4% [49, 50]. Основные причины – ишемические нарушения, вызванные пересечением бронхиальных артерий, персистирующая инфекция, эпизоды острого отторжения. Наиболее часто данные осложнения развиваются у реципиентов, контаминированных высоковирулентной флорой. К дополнительным факторам риска относится качество консервации трансплантата, сроки ишемии, эпизоды гемодинамической нестабильности в периоперационном периоде у донора, тяжелый реперфузионный отек, длительность ИВЛ более 7 дней, ранние эпизоды отторжения [51]. Наиболее частым осложнением со стороны дыхательных путей в раннем послеоперационном периоде являются несостоятельность бронхиального анастомоза (полная или частичная с формированием бронхиального свища).

Несостоятельность бронхиального анастомоза в результате ишемии вследствие перевязки бронхиальных артерий возникает в сроки 2–4 недели после трансплантации [52]. Диагностика начальных проявлений и дальнейшая тактика лечения определяются локальными протоколами [53].

Тактика при несостоятельности бронхиального анастомоза зависит от протяженности дефекта. При протяженности дефекта менее 25% окружности анастомоза в отсутствие клинических проявлений придерживаются выжидательной тактики. При протяженности более 25% или при появлении симптоматики предпринимаются интервенционные бронхоскопические вмешательства (имплантация саморасправляющегося покрытого металлического

стента) или выполняется реторакотомия [54]. Частичная несостоятельность бронхиального анастомоза может приводить к формированию бронхо-плевральных, бронхо-сосудистых и бронхо-кардиальных свищей с развитием внезапного массивного кровохаркания, воздушной эмболии и др. [55].

#### Сосудистые осложнения

Частота сосудистых осложнений составляет в среднем 1–3%.

Несостоятельность сосудистых анастомозов чаще выявляется и корректируется интраоперационно. В послеоперационном периоде она диагностируется клинически и по данным УЗИ [56]. Стенозы в области сосудистых анастомозов возникают примерно в 5% случаев и в подавляющем большинстве случаев являются результатом дефектов техники сосудистого шва [57].

Тромбоз легочных вен – раннее осложнение, возникающее преимущественно в течение нескольких часов после операции (до 48 часов), характеризуется нарастающей гипоксией, отеком трансплантата. Наибольшая выраженность изменений отмечается в нижних долях. Клиническая картина во многом схожа с ПДЛТ [58].

Тромбоз легочной артерии возникает в результате несовпадения калибра сосудов донора и реципиента, встречается реже и характеризуется персистирующей гипоксией и легочной гипертензией. Может выражаться в гипоперфузии контралатерального легкого при однолегочной трансплантации [59].

Сосудистые осложнения, требующие повторных хирургических вмешательств или ретрансплантации, сопровождаются высоким уровнем смертности [60].

#### Плевральные осложнения

Гемоторакс – наиболее частое хирургическое осложнение после трансплантации легких, встречается в 9–18% случаев. Чаще всего оно развивается в результате диапедезного или капиллярного кровотечения в результате плевролиза, на фоне высоких доз антикоагулянтов, ассоциированных с процедурой бивентрикулярного обхода сердца, дополненного экстракорпоральной мембранной оксигенацией [61].

Неэффективный аэростаз диагностируется в раннем послеоперационном периоде и возникает в результате как бронхиальной несостоятельности, так и дефектов паренхимы трансплантата. Резистентный пневмоторакс на фоне неэффективного аэростаза является показанием к хирургическому лечению и связан с высокой послеоперационной летальностью [62].

Хилоторакс возникает в результате повреждения внутригрудного протока, особенно ниже уровня карины. Наиболее часто встречается у пациентов,

перенесших трансплантацию легких по поводу лимфангиомиоматоза. При проведении консервативной терапии показана соответствующая диета (сухоядение), адекватное дренирование плевральных полостей. Уменьшение объемов хилезного плеврального экссудата может быть достигнуто назначением mTOR-ингибиторов (например, сиролимуса) [63]. Хилоторакс, резистентный к консервативной терапии, является показанием к повторной операции.

#### Осложнения, ассоциированные с ятрогенным повреждением периферических нервов

Интраоперационное использование ледяной крошки на этапе реплантации легких может вызывать транзиторное или перманентное повреждение периферических нервов. При выполнении трансплантации легких могут быть повреждены вагус, диафрагмальный и возвратный нервы. Повреждение диафрагмального нерва приводит к параличу диафрагмы с соответствующей стороны, возникает с частотой 3–30% и сопровождается нарушением механизма дыхания и кашля. Повреждение возвратного нерва чаще всего происходит слева, вызывает паралич голосовых связок с развитием одышки и высоким риском аспирации. Тем не менее данное состояние может самостоятельно компенсироваться в течение нескольких недель. Повреждение вагуса приводит к нарушению моторики ЖКТ [64].

#### Осложнения, ассоциированные с несоответствием размеров трансплантата и плевральной полости реципиента

Характер влияния данного несоответствия на вероятность развития осложнений, в частности ПДЛТ, зависит от основного заболевания и того, как оно изменяет объем плевральных полостей и механику дыхания [65].

Использование трансплантата большего размера ассоциируется с его компрессией, развитием ателектазов и участков гиповентиляции. Использование трансплантата меньшего размера ассоциировано с высоким риском развития геморрагических осложнений и большей частотой и объемом гемотрансфузий, высоким риском развития ПДЛТ и ранней дисфункции легочного трансплантата в результате гиперинфляции трансплантата меньшего размера при проведении ИВЛ на основании антропометрических параметров реципиента [66]. Однако существуют противоречивые мнения о влиянии антропометрического несоответствия на выживаемость или раннюю функцию трансплантата [67].

Для коррекции крупных размеров трансплантата выполняются лобэктомии, атипичные резекции [68], в некоторых случаях применяется техника отсроченного закрытия торакотомной раны [69].

### Осложнения со стороны нативного легкого при однолегочной трансплантации

Пациенты, перенесшие однолегочную трансплантацию по поводу эмфиземы, подвергаются высокому риску сдавления трансплантата и дислокации средостения в результате гиперинфляции нативного легкого. В этом случае показана редукция объема нативного легкого вплоть до лобэктомии [70]. У реципиентов, перенесших однолегочную трансплантацию по поводу идиопатического легочного фиброза, возможно развитие тотального ателектаза нативного легкого с развитием постоянного резистентного кашля, требующего в некоторых случаях выполнения пульмонэктомии [71].

### Иммунологически-опосредованные осложнения

#### Первичная дисфункция легочного трансплантата

Первичная дисфункция легочного трансплантата (ПДЛТ) – это форма острого повреждения легочного трансплантата, возникающая в сроки до 72 часов после реперфузии. Она характеризуется гипоксемией, диффузным интерстициальным и альвеолярным отеком трансплантата. Диагноз ПДЛТ ставится при исключении сверхострого отторжения, тромбоза легочных вен, кардиогенного отека легких, пневмонии и др. острых состояний. ПДЛТ, по разным источникам, развивается в 7–30% случаев, частота развития ПДЛТ 3-й ст. составляет около 30% [75] и является причиной 50% смертности в течение 30 дней после операции [72], а также является важным этиологическим фактором в развитии облитерирующего бронхолита [73].

Показана разница в продолжительности жизни среди реципиентов, перенесших атаку ПДЛТ 3-й ст., в сравнении с реципиентами, перенесшими ПДЛТ 1–2-й ст. Средняя продолжительность жизни реципиентов, перенесших ПДЛТ 3-й ст., – 4,6 года; 2-й ст. – 6,6 года; 1-й ст. – 7,5 года [74]. Установлена связь между ПДЛТ и уменьшением продолжительности жизни реципиентов: 1-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 72,8%, 43,9% и 18,7% соответственно в группе с ПДЛТ по сравнению с 87,1%, 59,8% и 35,7% в группе без ПДЛТ [75]. Также было показано, что ПДЛТ оказывает существенное влияние на функциональное состояние реципиента, что в конечном итоге влияет на качество жизни. Реципиенты, перенесшие ПДЛТ 3-й ст., через год после трансплантации имели гораздо более короткую 6-минутную дистанцию ходьбы, чем те, у кого ПДЛТ не было [76].

Основанием для определения степени ПДЛТ является индекс оксигенации, который определяется как отношение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси ИВЛ ( $FiO_2$ ).

### Реакция отторжения

Сверхострое отторжение развивается в течение нескольких минут или часов после реперфузии аллотрансплантата, обусловлено наличием предсуществующих донор-специфических антител (HLA, АВ0) [77].

Острое отторжение – гетерогенный процесс, включающий элементы клеточного и гуморального иммунитета.

Острое антителоопосредованное отторжение является следствием наличия донорспецифических антител в низком титре до трансплантации или донорспецифических антител, образовавшихся после трансплантации; развивается в течение нескольких недель или месяцев после трансплантации [78].

Острое клеточное отторжение обусловлено клеточным иммунитетом, возникает в сроки от 1 недели до года, описывается примерно у 30% реципиентов. При отсутствии своевременной диагностики и/или при неадекватной терапии переходит в хроническую дисфункцию трансплантата [66]. Клеточно-опосредованный иммунный ответ возникает преимущественно на 2-й неделе после операции. Повторяющиеся эпизоды острого клеточно-опосредованного отторжения в последующем приводят к развитию хронического отторжения по типу облитерирующего бронхолита имеющего неспецифические рентгенологические проявления [64].

### Инфекционные осложнения

Бактериальная инфекция – наиболее частое осложнение при трансплантации легких и составляет 35–66% инфекционных осложнений. От 50 до 85% реципиентов перенесли минимум 1 эпизод бактериальной инфекции, большинство из которых возникает в течение 2 недель после операции, с преимущественной локализацией (в 80% случаев) в легких, плевральной полости или средостении. Наиболее частыми формами бактериальных инфекционных осложнений является пневмония – ассоциирована преимущественно с внутрибольничной инфекцией [79].

Инфекционные агенты, наиболее часто вызывающие осложнения в послеоперационном периоде, относятся к грамотрицательной флоре, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*. Среди грамположительных наиболее часто встречаются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. Инфекционные осложнения повышают риски ранней послеоперационной летальности и риски развития бронхообструктивного синдрома [80].

Предрасполагающие факторы: аспирация, развитие ателектазов, утрата эффективного мукоцилиарного клиренса в результате денервации легкого,

нарушение фагоцитоза, контакт трансплантата с окружающей средой, отсутствие кашлевого рефлекса, пересечение лимфатических путей [64]. В 23% случаев инфекционные осложнения обусловлены предшествующей микрофлорой [81], что, по мнению ряда авторов, не отражается на результатах и выживаемости после трансплантации [82].

Установлены предикторные факторы высокого риска развития бактериальной инфекции: низкие концентрации аденозинтрифосфата и гипогаммаглобулинемия ассоциированы с большей частотой инфекционных осложнений и низкой выживаемостью [83].

Бактериемия возникает примерно в 9,4% случаев. Уровень 28-дневной смертности, ассоциированный с бактериемией, составляет около 25% [84].

Инвазивная грибковая инфекция оказывает большое влияние на послеоперационную летальность. В 73% случаев грибковая флора представлена родом *Aspergillus*, который проявляет себя в 4 формах:

- а) отсутствие клинических проявлений;
- б) псевдомембранозный или некротический А-ассоциированный трахеобронхит (характерен для пациентов после ТЛ);
- в) инвазивный легочный аспергиллез;
- г) диссеминированный инвазивный аспергиллез [85].

### Сердечно-сосудистые осложнения

Наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями раннего послеоперационного периода являются артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма [86]. Нарушения сердечного ритма – частое явление в послеоперационном периоде [87]. Мерцательная аритмия (МА) – общее осложнение торакальных некардиальных операций с частотой развития, по данным разных источников, 17–45% – ассоциирована с высокой послеоперационной летальностью, длительностью пребывания в стационаре [64]. Факторы риска: пожилой возраст реципиента, ИЛФ, двусторонняя трансплантация легких, медиастинит, несостоятельность бронхиального анастомоза. Возраст и использование ИК являются основными предикторами развития МА в раннем послеоперационном периоде [88].

### Абдоминальные и гастроинтестинальные осложнения

Частота ранних гастроинтестинальных осложнений, по данным литературы, составляет 7–48,6%. К наиболее частым относятся парез кишечника, гастростаз, острый холецистит, перфорация кишки [89]. Частота экстренных оперативных вмешательств на органах брюшной полости после трансплантации легких в некоторых сообщениях превышает 8–10%.

Парез кишечника после ТЛ развивается в 30–50% случаев. Он возникает вследствие продолжительности операции, продленной эпидуральной анестезии, водно-электролитных нарушений, повреждения блуждающего нерва, назначения иммуносупрессивных препаратов. Парез обычно регрессирует в течение нескольких дней. У пожилых пациентов, оперированных по поводу ХОБЛ, развитие гастропареза обусловлено ишемией на фоне сосудистой недостаточности, что также может вызывать клиническую картину терминального илеита, требующую дифференциальной диагностики с реактивацией CMV-инфекции и симптомами кишечной непроходимости у больных муковисцидозом [90].

Гастроэзофагеальный рефлюкс в посттрансплантационном периоде может приводить к аспирации желудочного содержимого и повреждению трансплантата [64]. Grass et al. в когорте из 227 пациентов наблюдали гастроинтестинальные осложнения в 40,5% случаев. Гастроэзофагеальный рефлюкс наблюдался среди гастроинтестинальных осложнений в 22,9% случаев. Воспалительные и инфекционные заболевания толстой кишки возникали в 20,5%, гастропарез – в 10,7% [89]. Costa et al., анализируя группу из 274 пациентов, приводят данные о 33 случаях (12%) ранних (до 30 дней) абдоминальных осложнений с 67% смертностью. В 15 наблюдениях потребовалось оперативное пособие, сопровождавшееся 80% летальностью. В группе из 18 больных, получавших консервативное лечение, смертность составила 55% [91].

Частота развития и характер ранних абдоминальных хирургических осложнений зависят от основного заболевания. Основное показание к хирургическому лечению в посттрансплантационном периоде – это синдром Огелви (острая псевдообструкция **толстой кишки**, причиной которой являются расстройства симпатической иннервации). Более 20% оперированных по поводу недостаточности альфа-1-антитрипсина потребовали проведения оперативного вмешательства на органах брюшной полости в послеоперационном периоде в сроки в среднем до 8 дней после трансплантации легких [92].

Единичные наблюдения описывают редкие гастроинтестинальные осложнения. Kawawake et al. описали несколько наблюдений синдрома верхней брыжеечной артерии в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких, возникающего в результате значительной потери веса до и после операции [93].

### Почечные осложнения

По данным Wehbe и Jacques, около 65% реципиентов сталкиваются с нарушением почечной функции в



течение 1 недели после трансплантации легких [94]. Факторы риска развития почечной недостаточности включают: неблагоприятный преморбидный фон, периоперационный острый тубулярный некроз, эмболию, пролонгированную ИВЛ, сахарный диабет, артериальную гипертензию, нефротоксические препараты (ингибиторы кальциневрина, рентген-контрастные препараты). Перечисленное значительно повышает раннюю послеоперационную летальность и увеличивает сроки пребывания реципиента в стационаре, а также обуславливает потребность в проведении заместительной почечной терапии в 6–8% случаев [95].

Balsi в 30 наблюдениях описывает 16 случаев (53,4%) острой почечной недостаточности, потребовавшей длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, продлившего сроки стационарного лечения [96].

### Прочие осложнения

Эндокринологические осложнения, а именно нарушение толерантности к глюкозе, вплоть до развития сахарного диабета, возникают на фоне назначения высоких доз глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина [97].

Matten et al. и другие авторы описывают высокую частоту (до 92%) развития таких неврологических осложнений, как тремор, головные боли, приступы амнезии, делирий, временная потеря зрения, энцефалопатия вплоть до развития комы, ОНМК, периферическая нейропатия [98].

Рецидив основного заболевания в ранние сроки после ТЛ наиболее характерен для саркоидоза и возникает в сроки от 2 недель до 2 лет после операции [99].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота и большой спектр возможных осложнений раннего послеоперационного периода после трансплантации легких затрагивают все системы организма и имеют специфику в зависимости от исходного заболевания, его осложнений, коморбидных состояний, технических аспектов трансплантации и непосредственно связаны с протоколами медицинской иммуносупрессии. Описанные осложнения оказывают значительное влияние на послеоперационную летальность, общую выживаемость и качество жизни реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации, что диктует необходимость строгого учета возможных рисков при формулировании показаний к трансплантации легких.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (10): 1170–1184. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
2. Unos.org [internet]. United Network for Organ Sharing, a non-profit organization. 501(c)(3) [updated 2019; cited 2019 Apr 15]. Available from <https://unos.org/>.
3. Carrel A. The surgery of blood vessels, etc. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1907; 18: 18–28.
4. Демухов ВП. Пересадка жизненно-важных органов в эксперименте. Медгиз, 1960. Demihov VP. Peresadka zhiznennno-vazhnyh organov v eksperimente. Medgiz, 1960.
5. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case. *JAMA*. 1963; 186 (12): 1065–1074. doi:10.1001/jama.1963.63710120001010.
6. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafyllou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation*. 1995; 15; 92 (8): 2252–2258.
7. Yacoub M, Khaghani A, Theodoropoulos S, Tadjkari-mi S, Banner N. Single-lung transplantation for obstructive airway disease. *Transplant Proc*. 1991; 23 (1 Pt 2): 1213–1214.
8. Петровский БВ, Перельман МИ, Рабинович ЮЯ. Ауто трансплантация легкого в эксперименте. М.: Наука, 1975. Petrovskij BV, Perel'man MI, Rabino-vich YuYa. Autotransplantaciya lyogkogo v eksperi-mente. M.: Nauka, 1975.
9. Nelems JM, Rebeck AS, Cooper JD, Goldberg M, Hal-loran PF, Vellend H. Human lung transplantation. *Chest*. 1980; 78 (4): 569–573.
10. Baumgartner WA, Reitz BA, Kasper E, Theodore J. Heart and lung transplantation. 2nd ed. Philadelphia, 2002: 3–14.
11. Yacoub MH, Khaghani A, Banner N, Tajkarimi S, Fitzgerald M. Distant organ procurement for heart and lung transplantation. *Transplant Proc*. 1989; 21 (1 Pt 3): 2548–2550.
12. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32 (10): 965–978. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.007.
13. Bisson A, Bonette P. A new technique for double lung transplantation. «Bilateral single lung» transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103: 40–46.

14. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algots-son L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001; 357 (9259): 825–829.
15. Pretagostini R, Peritore D, Rizzato L, Stabile D, D'Alessandro F, Michelangeli G et al. Urgent lung transplantation national program: the Italian experience. *Transplant Proc*. 2013; 45 (7): 2607–2609. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.008.
16. Girgis RE, Khaghani A. A global perspective of lung transplantation: Part 1 – Recipient selection and choice of procedure. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016; 31; 2016 (1): e201605. doi: 10.21542/gcsp.2016.5. Review.
17. Симбирцев СА, Беляков НА, Ливчак МЯ. Изолированное легкое. Л.: Медицина, 1983: 224. Simbircev SA, Belyakov NA, Livchak MYa. Izolirovannoe legkoe. L.: Medicina, 1983: 224.
18. Яблонский ПК, Чучалин АГ, Массард Ж, Бояркин АА, Авдеев СН, Пищик ВГ и др. Первая в России успешная двусторонняя трансплантация легких. *Вестник хирургии*. 2007; 166; 1: 88–95. Yablonsky PK, Chuchalin AG, Massard Zh, Boyarkina AA, Avdeev SN, Pishchik VG. The first successful bilateral lung transplantation in Russia. *Vestnik Khirurgii*. 2007; 166 (1): 88–95. Russian.
19. Хубутия МШ, Чучалин АГ, Абакумов ММ, Авдеев СН, Тимербаев ВХ, Поплавский ИВ и др. Первая трансплантация легких в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Трансплантология*. 2011; (2–3): 5–9. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-5-9>. Khubutia MS, Chuchalin AG, Abakumov MM, Avdeev SN, Timerbaev VK, Poplavsky IV et al. The first lung transplantation at the Research Institute for Emergency named after N.V. Sklifosovsky. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011; (2–3): 5–9.
20. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 448. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom VI. 2014. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2015: 448.
21. Transpl.ru [internet] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [updated 2018; cited 2019 Apr 15]. Available from; [http://transpl.ru/\\_Transpl.ru](http://transpl.ru/_Transpl.ru) [internet] V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. [updated 2018; cited 2019 Apr 15]. Available from; <http://transpl.ru/>
22. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report–2015 focus Theme: retransplantation. *J Heart Lung Transpl*. 2015; 10: 1264–1277.
23. Goldfarb SB, Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Levvey BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Lung and Heart–Lung Transplantation Report 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transpl*. 2015 Oct; 34 (10): 1255–1263. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.005.
24. Mulligan MJ, Sanchez PG, Evans CF, Wang Y, Kon ZN, Rajagopal K et al. The use of extended criteria donors decreases one-year survival in high-risk lung recipients: A review of the United Network of Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 152 (3): 891–898. e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.03.096.
25. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang SJ. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 21; 9 (3): e92773. doi: 10.1371/journal.pone.0092773.
26. Shigemura N, Toyoda Y, Bhama JK, Gries CJ, Crespo M, Johnson B et al. Donor smoking history and age in lung transplantation: a revisit. *Transplantation*. 2013; 15; 95 (3): 513–518. doi: 10.1097/TP.0b013e3182751f1f.
27. Schiavon M, Marulli G, Loy M, Funardi F, Di Grigorio, Loret A et al. Smoking Donors in Lung Transplantation: Clinical and Pathological Study of Their Impact at Short- and Long-Term Outcomes. *JHLT*. 2017; 36 (4): S31.
28. Hayes DJr, Black SM, Tobias JD, Higgins RS, Whitson BA. Influence of donor and recipient age in lung transplantation. *J Heart Lung Transpl*. 2015; 34 (1): 43–49. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.017.
29. Shigemura N, Horai T, Bhama JK, D'Cunha J, Zaldonis D, Toyoda Y et al. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes. *Transplantation*. 2014; 27; 98 (8): 903–908. doi: 10.1097/TP.0000000000000134.
30. Borders CF, Suzuki Y, Lasky J, Schaufler C, Mallem D, Lee J et al. Massive donor transfusion potentially increases recipient mortality after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (5): 1197–1203. e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.006.
31. Weber DJ, Allette YM, Wilkes DS, White FA. The HMGB1-RAGE Inflammatory Pathway: Implications for Brain Injury-Induced Pulmonary Dysfunction. *Antioxid Redox Signal*. 2015; 10; 23 (17): 1316–1328. doi: 10.1089/ars.2015.6299.
32. Pilarczyk K, Heckmann J, Carstens H et al. Does Traumatic Donor Cause of Death Influence Outcome after Lung Transplantation? A Single-Centre Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65 (5): 395–402. doi: 10.1055/s-0035-1564447.
33. Pelaez A, Mitchell PO, Shah NS, Force SD, Elon L et al. The role of donor chronic alcohol abuse in the development of primary graft dysfunction in lung transplant recipients. *Am J Med Sci*. 2015; 349 (2): 117–123. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000361.
34. Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *JSHLT*. 2015; 34 (1): 1–15.
35. Courtwright A, Cantu E. Lung transplantation in elderly patients. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (9): 3346–3351. doi: 10.21037/jtd.2017.08.31.

36. Shaver CM, Ware LB. Primary graft dysfunction: pathophysiology to guide new preventive therapies. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11 (2): 119–128. doi: 10.1080/17476348.2017.1280398.
37. Clausen ES, Frankel C, Palmer SM, Snyder LD, Smith PJ. Pre-transplant weight loss and clinical outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (12): 1443–1447. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.015.
38. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (7): 4574–4587.
39. Shigemura N, Bhama J, Gries CJ, Kawamura T, Crespo M, Johnson B et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *Am J Transplant*. 2012; 12 (5): 1249–1255. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03946.x.
40. Omara M, Okamoto T, Arafat A, Thuita L, Blackstone EH, McCurry KR. Lung transplantation in patients who have undergone prior cardiothoracic procedures. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (12): 1462–1470. doi: 10.1016/j.healun.2016.05.030.
41. Inci I, Iskender I, Ehram J, Caviezel C, Hillinger S, Opitz I et al. Previous lung volume reduction surgery does not negatively affect survival after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 1; 53 (3): 596–602. doi: 10.1093/ejcts/ezx318.
42. Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (8): 845–853. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.005.
43. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, Le Pavec J, Mal H, Bergot E et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34 (4): 538–546. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.010.
44. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL et al. Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187 (5): 527–534. doi: 10.1164/rccm.201210-1865OC.
45. Vigneswaran WT, Garrity ER, Odell JA. Lung Transplantation: Principles and Practice. Boca Raton, FL, CRC Press, 443, 2015.
46. Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, Yang D, Sessler DI, Budev MM et al. Increased Intraoperative Fluid Administration Is Associated with Severe Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Anesth Analg*. 2016; 122 (4): 1081–1088. doi: 10.1213/ANE.0000000000001163.
47. Ius F, Tudorache I, Warnecke G. Extracorporeal support, during and after lung transplantation: the history of an idea. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (8): 5131–5148. doi: 10.21037/jtd.2018.07.43. Review.
48. Osho AA, Castleberry AW, Yerokun BA, Mulvihill MS, Rucker J, Snyder LD et al. Clinical predictors and outcome implications of early readmission in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (5): 546–553. doi: 10.1016/j.healun.2016.11.001.
49. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 79–93.
50. Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, Channick CL, Santacruz JF, Mehta AC et al. The Diagnosis and Management of Airway Complications Following Lung Transplantation. *Chest*. 2017; 152 (3): 627–638. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.021.
51. Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM 3rd. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63 (6): 1576–1583.
52. Sugimoto S, Yamane M, Otani S, Kurosaki T, Okahara S, Hikasa Y et al. Airway complications have a greater impact on the outcomes of living-donor lobar lung transplantation recipients than cadaveric lung transplantation recipients. *Surg Today*. 2018; 48 (9): 848–855. doi: 10.1007/s00595-018-1663-6.
53. Dutau H, Vandemoortele T, Laroumagne S, Gomez C, Boussaud V, Cavailles A et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45 (2): e33–8. doi: 10.1093/ejcts/ezt499.
54. Chhajed PN, Tamm M. Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (9): 1447–1448.
55. Samano MN, Minamoto H, Junqueira JJ, Yamaçake KG, Gomes HA, Mariani AW et al. Bronchial complications following lung transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41 (3): 921–926. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.01.047.
56. Saranteas T, Santaitidis E, Valtzoglou V, Kostopanagiotou G. Emergency lung ultrasound examination for the diagnosis of massive-clotted haemothorax in two cardiac surgery patients. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40: 564–565.
57. Siddique A, Bose AK, Özalp F, Butt TA, Muse H, Morley KE et al. Vascular anastomotic complications in lung transplantation: a single institution's experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17 (4): 625–631. doi: 10.1093/icvts/ivt266.
58. Batra K, Chamarthy MR, Reddick M, Roda MS, Wait M, Kalva SP. Diagnosis and interventions of vascular complications in lung transplant. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018; 8 (3): 378–386.
59. Habre C, Soccac PM, Triponez F, Aubert JD, Krueger T, Martin SP et al. Radiological findings of complications after lung transplantation. *Insights Imaging*. 9 (5): 709–719. doi: 10.1007/s13244-018-0647-9.
60. de la Torre M, Fernández R, Fieira E, González D, Delgado M, Méndez L et al. Postoperative surgical complications after lung transplantation. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015; 21 (1): 36–40. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.09.007.
61. Cerón Navarro J, de Aguiar Quevedo K, Mancheño Franch N, Peñalver Cuesta JC, Vera Sempere FJ, Padilla Alarcón J. Complications after lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin*

- (Barc). 2013; 4; 140 (9): 385–389. doi: 10.1016/j.medcli.2012.07.028.
62. Backhus LM, Sievers EM, Schenkel FA, Barr ML, Cohen RG, Smith MA et al. Pleural space problems after living lobar transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (12): 2086–2090.
63. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med*. 2011; 154 (12): 797–805, doi: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00007.
64. Potestio C, Jordan D, Kachulis B. Acute postoperative management after lung transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017; 31 (2): 273–284. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.004.
65. Eberlein M, Reed RM, Bolukbas S, Diamond JM, Wille KM, Orens JB et al. Lung Transplant Outcomes Group. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34 (2): 233–240. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.030.
66. Habre C, Soccal PM, Triponez F, Aubert JD, Krueger T, Martin SP et al. Radiological findings of complications after lung transplantation. *Insights Imaging*. 2018; 9 (5): 709–719. doi: 10.1007/s13244-018-0647-9.
67. Mason DP, Batizy LH, Wu J, Nowicki ER, Murthy SC, McNeill AM et al. Matching donor to recipient in lung transplantation: How much does size matter? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137 (5): 1234–1240. e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.10.024.
68. Slama A, Ghanim B, Klikovits T, Scheed A, Hoda MA, Hoetzenecker K et al. Lobar lung transplantation – is it comparable with standard lung transplantation? *Transpl Int*. 2014; 27 (9): 909–916. doi: 10.1111/tri.12348.
69. Shigemura N, Orhan Y, Bhama JK, D’Cunha J, Zaldonis D, Pilewski JM et al. Delayed chest closure after lung transplantation: techniques, outcomes, and strategies. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (7): 741–748. doi: 10.1016/j.healun.2014.03.003.
70. Krishnam MS, Suh RD, Tomasian A, Goldin JG, Lai C, Brown K et al. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum. *Radiographics*. 2007; 27 (4): 957–974.
71. Elicker BM, Golden JA, Ordovas KG, Leard L, Golden TR, Hays SR. Progression of native lung fibrosis in lung transplant recipients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010; 104 (3): 426–433. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.019.
72. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL et al. Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 1; 187 (5): 527–534. doi: 10.1164/rccm.201210-1865OC.
73. Daud SA, Yusen RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 1; 175 (5): 507–513.
74. Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131 (1): 73–80.
75. Kreisel D, Krupnick AS, Puri V, Guthrie TJ, Trulock EP, Meyers BF et al. Short- and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141 (1): 215–222. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.09.009.
76. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (4): 371–378.
77. Masson E, Stern M, Chabod J, Thévenin C, Gonin F, Rebibou JM et al. Hyperacute rejection after lung transplantation caused by undetected low-titer anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (6): 642–645.
78. Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36 (7): 987–992. doi: 10.1097/PAS.0b013e31825197ae.
79. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM. Lung transplant infection. *Respirology*. 2013; 18 (1): 22–38. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02196.x. Review.
80. Wojarski J, Ochman M, Medrala W, Kulaczowska Z, Karolak W, Maruszewski M et al. Bacterial Infections During Hospital Stay and Their Impact on Mortality After Lung Transplantation: A Single-Center Study. *Transplant Proc*. 2018; 50 (7): 2064–2069. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.080.
81. Shields RK, Clancy CJ, Mincez LR, Shigemura N, Kwak EJ, Silveira FP et al. Epidemiology and outcomes of deep surgical site infections following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 (8): 2137–2145. doi: 10.1111/ajt.12292.
82. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect*. 2004; 56 (4): 277–282.
83. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant*. 2013; 13 (10): 2601–2610. doi: 10.1111/ajt.12401.
84. Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR, Lombard GA, LaPlace SG, Dhillon GS et al. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (5): 528–535. doi: 10.1016/j.healun.2007.12.013.
85. Chong PP, Kennedy CC, Hathcock MA, Kremers WK, Razonable RR. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients on long-term azole antifungal prophylaxis. *Clin Transplant*. 2015; 29 (4): 311–318. doi: 10.1111/ctr.12516.
86. Barbari A. Posttransplant hypertension: multipathogenic disease process. *Exp Clin Transplant*. 2013; 11 (2): 99–108. doi: 10.6002/ect.2012.0311.
87. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Seethamraju H, Scheinin S, Loebe M et al. Atrial arrhythmias after

- lung transplant: underlying mechanisms, risk factors, and prognosis. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (7): 734–740. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.032.
88. Raghavan D, Gao A, Ahn C, Torres F, Mohanka M, Bollineni S et al. Contemporary analysis of incidence of post-operative atrial fibrillation, its predictors, and association with clinical outcomes in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Apr; 34 (4): 563–570. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.032.
  89. Grass F, Schäfer M, Cristaudi A, Berutto C, Aubert JD, Gonzalez M et al. Incidence and Risk Factors of Abdominal Complications After Lung Transplantation. *World J Surg*. 2015 Sep; 39 (9): 2274–2281. doi: 10.1007/s00268-015-3098-1.
  90. Madurka I, Elek J, Schönauer N, Bartók T, Kormosóitóth K, Radeczky P et al. Early Postoperative Problems After Lung Transplantation: First-Year Experiences in Light of the Newly Established National Hungarian Lung Transplantation Program. *Transplant Proc*. 2017; 49 (7): 1538–1543. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.06.018.
  91. Costa HF, Malvezzi Messias P, dos Reis FP, Gomes-Junior O, Fernandes LM, Abdalla LG et al. Abdominal Complications After Lung Transplantation in a Brazilian Single Center. *Transplant Proc*. 2017; 49 (4): 878–881. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.03.002.
  92. Bredahl P, Zemtsovski M, Perch M, Pedersen DL, Rasmussen A, Steinbrüchel D et al. Early laparotomy after lung transplantation: increased incidence for patients with  $\alpha$ 1-anti-trypsin deficiency. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (7): 727–733. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.025.
  93. Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Aoyama A, Zhang J, Date H. Superior mesenteric artery syndrome after lung transplantation: a rare early gastrointestinal complication of lung transplantation. *Surg Today*. 2017; 47 (11): 1415–1418. doi: 10.1007/s00595-017-1513-y.
  94. Wehbe E, Duncan AE, Dar G, Budev M, Stephany B. Recovery from AKI and short- and long-term outcomes after lung transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8 (1): 19–25. doi: 10.2215/CJN.04800512.
  95. Robinson PD, Shroff RC, Spencer H. Renal complications following lung and heart-lung transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28 (3): 375–386. doi: 10.1007/s00467-012-2200-2.
  96. Balci MK, Vayvada M, Salturk C, Kutlu CA, Ari E. Incidence of Early Acute Kidney Injury in Lung Transplant Patients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2017; 49 (3): 593–598. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.031.
  97. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33 (5): 844–848. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.050.
  98. Shigemura N, Sclabassi RJ, Bhamra JK, Gries CJ, Crespo MM, Johnson B et al. Early major neurologic complications after lung transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2013; 27; 95 (6): 866–871. doi: 10.1097/TP.0b013e318280b359.
  99. Collins J, Hartman MJ, Warner TF, Müller NL, Kazerooni EA, McAdams HP et al. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology*. 2001; 219 (2): 503–509.

Статья поступила в редакцию 17.04.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 17.04.2019