

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-11-15

ПЕРВАЯ УСПЕШНАЯ В РФ ДВУСТОРОННЯЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ РЕБЕНКУ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

С.В. Готье^{1, 2}, С.В. Головинский¹, В.Н. Попцов¹, О.М. Цирульникова^{2, 1}, Н.Б. Нечаев¹,
Е.А. Спирина¹, С.А. Красовский³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Трансплантация легких у детей не является широко распространенным методом лечения, в мире ежегодно выполняется не более 100 подобных операций, что связано с очевидной сложностью в получении детских донорских органов. Одним из путей решения этой проблемы является использование редуцированных или анатомически разделенных донорских легких, полученных от взрослого донора. Подобная методика трансплантации легких детям не является стандартной, но ввиду дефицита органов находит свое применение в мировой практике. Мы приводим наше наблюдение первой в РФ успешной трансплантации легких ребенку от взрослого трупного донора.

Ключевые слова: трансплантация легких у детей, муковисцидоз, детское донорство.

FIRST PEDIATRIC BILATERAL LOBAR LUNG TRANSPLANTATION FOR CYSTIC FIBROSIS IN RUSSIAN FEDERATION

S.V. Gautier^{1, 2}, S.B. Golovinskiy¹, V.N. Poptsov¹, O.M. Tsiroulnikova^{2, 1}, N.B. Nechaev¹,
E.A. Spirina¹, S.A. Krasovskiy³

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of transplantology and artificial organs (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution «Research Institution of Pulmonology» Federal medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Lung transplantation is not a routine treatment option of the pediatric lung diseases. Nowadays, there are performed not more than 100 of these operations per year worldwide due to the obvious difficulty of obtaining the pediatric donor organs. One of the ways to solve this problem is using the adult donor lungs which have been previously reduced or anatomically partitioned. This is not a standard method of pediatric lung transplantation, but in case of the donor organs deficiency it takes its place in the world medical practice. In this case we report the first successful pediatric lung transplantation from adult donor in Russian Federation.

Key words: pediatric lung transplantation, cystic fibrosis, pediatric donors.

ВВЕДЕНИЕ

Первая в мире трансплантация легких ребенку (16 лет, диагноз «легочный фиброз») была выпол-

нена в Торонто в 1987 году и с тех пор стала методом выбора при лечении врожденных или приобретенных заболеваний легких в терминальной

Для корреспонденции: Нечаев Николай Борисович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел. (963) 976-16-17. E-mail: lungtranspl@gmail.com

For correspondence: Nechaev Nikolay Borisovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.

Тел. (963) 976-16-17. E-mail: lungtranspl@gmail.com

стадии у детей [1]. С 1990 года количество педиатрических трансплантаций увеличивалось, но начиная с 2000-х годов рост остановился, несмотря на динамику количества трансплантаций легких у взрослых. В настоящее время количество трансплантаций легких детям в мире не превышает показателя 100 операций в год, в то время как количество трансплантаций легких взрослым превышает 4000 операций в год [2]. Причин малой активности педиатрической трансплантации легких много, среди наиболее важные – небольшое количество центров, выполняющих данный вид операций [3], а также анатомические, физиологические, социальные и эпидемиологические факторы, которые следует учитывать при выполнении трансплантации легких детям [4].

Первая попытка трансплантации легких ребенку в Российской Федерации была сделана 03.11.1993 г. под руководством Ю.Н. Левашева и М.И. Перельмана. Была проведена родственная трансплантация доли легкого от матери ребенку с гистиоцитозом Х, но несмотря на попытку снижения возможных иммунологических реакций за счет генетически родственного органа, реципиент умер на 6-й неделе в результате острого отторжения трансплантата [5]. С тех пор трансплантации легких детям в Российской Федерации не проводились. Главной причиной, препятствующей развитию педиатрической трансплантации легких, является фактическое отсутствие детского органного донорства в Российской Федерации. Несмотря на то что критерии и алгоритм смерти головного мозга у детей были установлены приказом Министерства здравоохранения в 2016 году [6], сложность юридического оформления и этико-социальные проблемы привели к тому, что на сегодняшний день диагноз «смерть головного мозга» у детей не устанавливается.

Около 66% всех детских трансплантаций легких, по данным регистра международного общества трансплантации сердца и легких, выполняется по поводу муковисцидоза – врожденного генетического заболевания [2, 3]. В России на 2015 год насчитывалось 2916 больных муковисцидозом, из них детей 75,4%, средний возраст которых $12,1 \pm 9,5$ года. При этом в 2015 году умерло 39 пациентов с муковисцидозом, из них 79,4% от бронхолегочных осложнений, а 47% умерших пациентов были детского возраста [7]. Эти данные подтверждают актуальность развития детской трансплантации легких в каждой стране. Возможными путями решения данной проблемы могут быть использование родственных доноров и использование донорского органа от взрослого умершего донора после предварительной хирургической редукции размера трансплантата.

Для выполнения родственной трансплантации легких требуется выполнение лобэктомии у двух

доноров [8]. Использование только одной доли от одного донора не обеспечивает адекватного восстановления функции дыхания у реципиента [9], а использование целого легкого от одного живого донора невозможно, так как приведет к его инвалидизации. Нужно отдельно отметить, что риск осложнений для прижизненных доноров долей легкого остается высоким, ограничивая тем самым возможность родственного донорства при трансплантации легких [8, 10].

Основным препятствием для применения трупных органов от взрослых доноров с установленным диагнозом «смерть головного мозга» является слишком большой размер трансплантатов. Метод хирургической редукции размера донорских легких, например сплит-трансплантация (разделение одного легкого на две доли, имплантированные в позиции правого и левого легкого), анатомическая резекция (удаление верхних или нижних долей с использованием оставшихся долей в позициях собственных легких) или широкая резекция легких, решает проблему не только детской трансплантации, но и реципиентов небольшого роста [11–13]. Использование таких трансплантатов не влияет на отдаленный прогноз реципиентов [13].

В данной работе представлен первый успешный в Российской Федерации опыт трансплантации легких ребенку с муковисцидозом от взрослого донора, выполненный по технике анатомической резекции трансплантатов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Пациентка М., 13 лет, на момент поступления в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России рост составлял 141 см, вес – 37 кг. Диагноз «муковисцидоз» установлен в 1 год, отмечалось тяжелое течение заболевания с преобладанием патологии легких. С 6 лет хроническое инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa* и *B. ceratiae complex*. С 11 лет – прогрессирование заболевания, выраженная дыхательная недостаточность, непрерывно рецидивирующий характер инфекционного процесса в трахеобронхиальном дереве, в связи с чем инициирована терапия глюкокортикостероидами. В течение дальнейших 1,5 года находилась на постоянной антибактериальной терапии. С января 2016 года – постоянная кислородотерапия, тогда же развитие муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета, начата терапия инсулином. В июне 2016 года санитарным транспортом переведена в тяжелом состоянии из г. Санкт-Петербурга.*

При обследовании подтвержден терминальный характер поражения легких и дыхательной недостаточности: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 0,35 л (16% от должного), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – 0,31 л (16% от должного); в газовом анализе арте-

риальной крови, взятом при дыхании с дозацией O_2 3–4 л/мин: pO_2 – 62 мм рт. ст., pCO_2 – 59 мм рт. ст. Учитывая наличие гиперкапнии, была проведена попытка инициации неинвазивной вентиляции легких (аппарат Vivo 40, BreathMedical, США), но ввиду психологической непереносимости от процедуры было принято отказаться. При рентгенографии груди – ячеистая деформация легочного рисунка, диффузный пневмосклероз (рис. 1). При эхокардиографии выявлены признаки легочной артериальной гипертензии: систолическое давление в легочной артерии 50 мм рт. ст. При генотипическом исследовании В. серасiа complex выявлен геновар I – В. серасiа. Уровень С-реактивного белка колебался от 189,5 до 50 мг/л, проводилась постоянная внутривенная антибактериальная терапия, на фоне которой достичь длительной ремиссии не удалось, в связи с чем пациентка была поставлена в urgentный лист ожидания трансплантации легких.

Донором стал мужчина 51 года, рост 160 см, вес 58 кг. Продолжительность нахождения на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составила 32 часа. Отношение pO_2/FiO_2 390 мм рт. ст. При рентгенографии ОГК патологии легких выявлено не было. При фибробронхоскопии умеренный отек и гиперемия слизистой бронхов, умеренное количество гнойной мокроты. Эксплантация донорских легких проводилась по стандартной методике, для фармако-холодовой консервации использовался раствор Celsior® общим объемом 7 л (IGL, Франция). Перфузия проводилась антеро- и ретроградно.

Учитывая возраст реципиента, наличие вторичной легочной артериальной гипертензии, трансплантацию легких принято выполнять в условиях вспомогательного кровообращения – вено-артериальной системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО).

После выполнения хирургического доступа и оценки объема плевральных полостей у реципиента выполнили подготовку легочных трансплантатов. Учитывая, что вена средней доли справа впадала в нижнюю легочную вену, принято решение о выполнении верхних лобэктомий с двух сторон, которые были выполнены по стандартной методике (рис. 2). Из особенностей: вены верхних долей отсечены с участком венозной площадки донорского предсердия; сохранена максимальная длина легочных артерий за счет прецизионной обработки всех веток, идущих к верхним долям; верхнедолевые бронхи отсечены единым блоком с главными от устьев промежуточного справа и нижнедолевого слева.

При имплантации соответственно выполнены артериальные анастомозы легочных артерий, анастомозы венозных площадок в боковые стенки левого предсердия и бронхиальные анастомозы «конец в конец»: справа главный бронх реципиента с

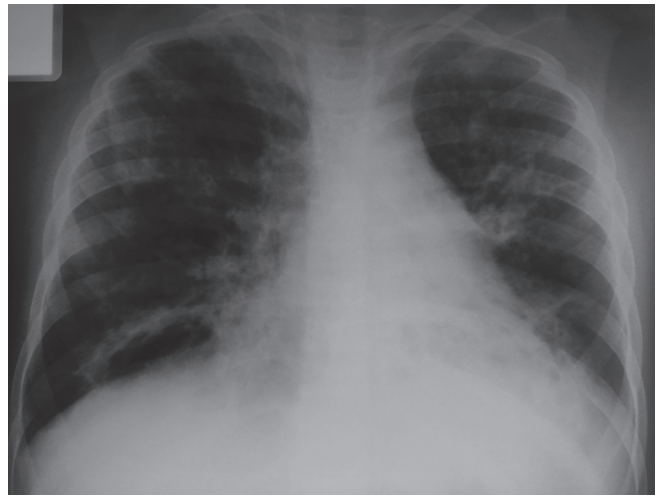


Рис. 1. Рентгенограмма груди до выполнения трансплантации легких

Fig. 1. X-ray of the chest before lung transplantation

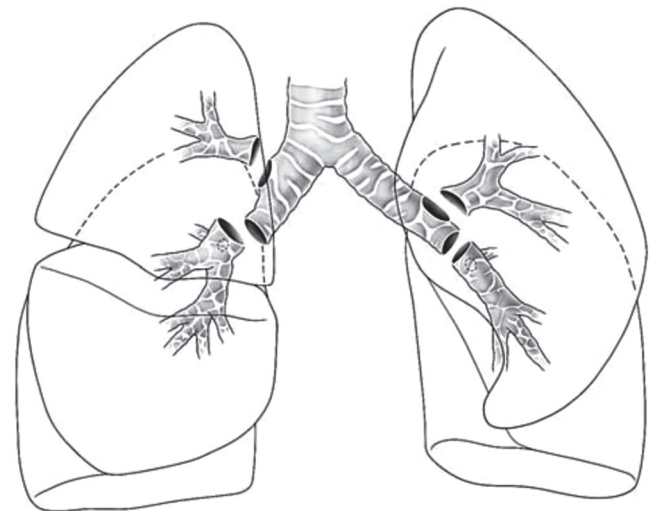


Рис. 2. Схема подготовки легочных трансплантатов перед имплантацией

Fig. 2. The scheme of preparation the lung allografts before implantation

промежуточным бронхом трансплантата, а слева главный бронх реципиента с нижнедолевым бронхом трансплантата.

На момент трансплантации легких пациентка находилась на 4-компонентной антибактериальной терапии, включающей в себя имипинем, ко-тримоксазол, цефтазидим внутривенно и колистиметат натрия ингаляционно. Интраоперационно продолжена та же антибактериальная терапия. После перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии к внутривенной терапии был добавлен линезолид, начата ингаляционная антибактериальная терапия амфотерицином В.

Экстубация трахеи и перевод на самостоятельное дыхание проведены через 22 часа после

операции. Удаление системы ВА-ЭКМО и плевральных дренажей – на 4-е сутки после операции. Продолжительность нахождения в ОРИТ составила 5 дней. Индукция иммуносупрессивной терапии включала в себя базиликсимаб 20 мг и метилпреднизолон 500 мг внутривенно на вводимом наркозе; дозировка метилпреднизолона была снижена до 0,2 мг/кг массы тела реципиента внутрь на 4-е сутки после операции. Ингибиторы кальциневрина (такролимус) назначены на 6-е сутки после операции. На 14-е сутки после операции назначен третий компонент, микофеноловая кислота.

С целью комплексной терапии хронической инфекции, обусловленной *V. serasia*, на 10-е сутки после операции была проведена попытка гипербарической оксигенации. Однако во время сеанса развилась острая вентиляционная дыхательная недостаточность с угнетением сознания до комы из-за тяжелой гиперкапнии (pCO_2 в артериальной крови 132 мм рт. ст.). Пациентка была переведена в ОРИТ, на фоне проведенного лечения, в том числе ИВЛ в течение суток, сознание восстановилось полностью без признаков неврологической недостаточности. Однако сохранялись признаки дыхательной недостаточности, по данным КТ груди выявлены диффузная инфильтрация легочной ткани по типу «матового стекла». Установлен клинический диагноз острого клеточного отторжения трансплантата, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 1,5 г с положительным клиническим и рентгенологическим эффектом.

Внутривенная антибактериальная терапия отменена на 28-й день после операции. Продолжена профилактическая антибактериальная пероральная терапия препаратами ко-тримоксазол и миноциклин, а также ингаляционная антибактериальная терапия тиамфениколом. Пациентка выписана на 34-е сутки после операции.

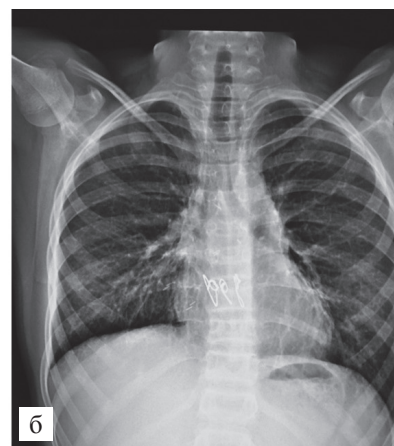


Рис. 4. Рентгенограмма груди после выполнения трансплантации легких (а – в операционной, б – через год)

Fig. 4. X-ray of the chest after lung transplantation (a – in operation room, b – 1 year after)

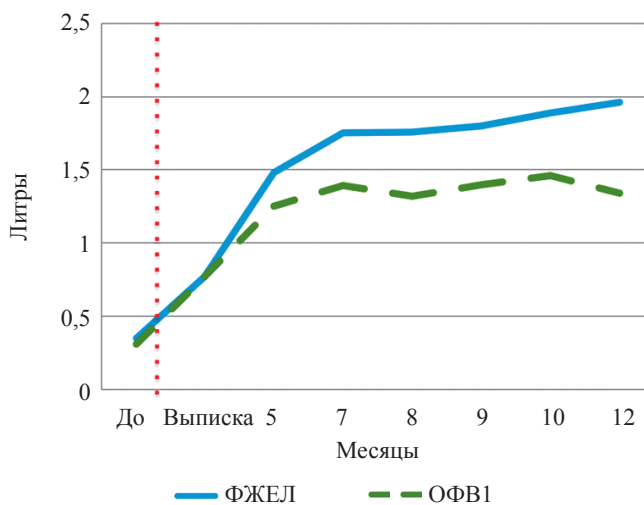


Рис. 3. Динамика параметров функции внешнего дыхания после трансплантации легких: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Fig. 3. Dynamics of the spirometry after lung transplantation: ФЖЕЛ – forced vital capacity; ОФВ1 – forced expiratory volume in 1 second

На момент выписки ФЖЕЛ составляла 0,77 л (34% от должного), ОФВ1 – 0,77 л (38% от должного). В газовом составе артериальной крови pO_2 – 79,1 мм рт. ст., pCO_2 – 28,6 мм рт. ст. Уровень С-реактивного белка в крови был 11 мг/л. За время динамического амбулаторного наблюдения в течение года рецидива инфекции *V. serasia complex*, а также осложнений от проводимой иммуносупрессивной терапии и признаков острого или хронического отторжения выявлено не было.

Показатели функции внешнего дыхания через 1 год после операции (рис. 3): ФЖЕЛ – 1,96 л (80,4%), ОФВ1 – 1,34 (64,4%). При рентгенографии груди – без патологии (рис. 4). Пациентка полностью физически реабилитирована, начала посещать школу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наш опыт показал возможность использования донорских легких от взрослых умерших пациентов, редуцированных с помощью анатомической резекции, для выполнения успешной детской трансплантации.

Послеоперационное ведение реципиентов легких детского возраста существенно не отличается от такового у взрослых реципиентов. Прогноз и выживаемость реципиентов-детей сопоставима с данными по трансплантации легких у взрослых пациентов и зависит от тех же факторов риска послеоперационного периода [14–16]. Данный метод редукции потенциально может позволить использовать одного взрослого донора для двух небольших взрослых или детей, что может существенно снизить смертность в листе ожидания трансплантации легких [13, 17].

Одним из недостатков данного метода является невозможность его использования у детей младшего возраста – менее 5–7 лет – из-за несопоставимости анатомических структур, в первую очередь, бронхов. Для таких детей единственной возможностью спасения является трупное детское донорство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование донорских легких от взрослых умерших пациентов позволяет в некоторой мере решить проблему педиатрической трансплантации у детей средней и старшей возрастной группы, а также потенциально снизить смертность реципиентов с маленьким ростом в листе ожидания трансплантации легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mendeloff EN. The history of pediatric heart and lung transplantation. *Pediatr transplant.* 2002; 6: 270–279.
2. Goldfarb SB, Levvey BJ, Cherikh WS, Chambers DC, Khush K, Kucheryavaya AY et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J. Heart Lung Transplant.* 2017 Oct; 36 (10): 1070–1079. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.017
3. Kirkby S, Hayes D Jr. Pediatric lung transplantation: indications and outcomes. *J. Thorac. Dis.* 2014 Aug; 6 (8): 1024–1031. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.27
4. Huddleston CB. Pediatric lung transplantation. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2011 Feb; 13 (1): 68–78. DOI: 10.1007/s11936-010-0105-6
5. Яблонский ПК. Трансплантация изолированного легкого: экспериментальное и клиническое исследование: дис ... докт. мед. наук. СПб., 1999: 365. *Yablonskiy PK. Transplantacija izolirovannogo legkogo: jeksperimental'noe i klinicheskoe issledovanie [Dissertation].* SPb., 1999: 365.
6. О порядке установления диагноза смерти мозга человека: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 25 декабря 2014 г. № 908н. Справочная правовая система «ГАРАНТ.РУ». Режим доступа URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70921232/> О порядке установления диагноза смерти мозга человека: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 25 декабря 2014 г. № 908н. Справочная правовая система «ГАРАНТ.РУ». Режим доступа URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70921232/>
7. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 г. / Под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, А.В. Черняка, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М, 2016: 72. *Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii.* 2015 g. / Pod red. E.I. Kondrat'evoj, S.A. Kravovskogo, A.Yu. Voronkovej, E.L. Amelinoj, A.V. Chernyaka, N.Yu. Kashirskoj. M.: Medpraktika-M, 2016: 72.
8. Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA, Woo MS, Bremner RM, Horn MV et al. A decade of living lobar lung transplantation: perioperative complications after 253 donor lobectomies. *Am. J. Transplant.* 2004 Aug; 4 (8): 1283–1288.
9. Date H, Shiraishi T, Sugimoto S, Shoji T, Chen F, Hiratsuka M et al. Outcome of living-donor lobar lung transplantation using a single donor. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012 Sep; 144 (3): 710–715. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.054
10. Camargo SM, Camargo J de J, Schio SM, Sánchez LB, Felicetti JC, Moreira J da S et al. Complications related to lobectomy in living lobar lung transplant donors. *J. Bras. Pneumol.* 2008 May; 34 (5): 256–263.
11. Cooper DKC, Miller LW, Patterson GA (eds). The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs. *Springer, Dordrecht.* 1999: 471–477.
12. Aigner C, Mazhar S, Jaksch P, Seebacher G, Taghavi S, Marta G et al. Lobar transplantation, split lung transplantation and peripheral segmental resection—reliable procedures for downsizing donor lungs. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004 Feb; 25 (2): 179–183.
13. Inci I, Schuurmans MM, Kestenholz P, Schneiter D, Hillinger S, Opitz I et al. Long-term outcomes of bilateral lobar lung transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013 Jun; 43 (6): 1220–1225. DOI: 10.1093/ejcts/ezs541
14. Hayes D Jr, McConnell PI, Galantowicz M, Whitson BA, Tobias JD, Black SM. Outcomes in pediatric lung transplant recipients receiving adult allografts. *Ann. Thorac. Surg.* 2015 Apr; 99 (4): 1184–1191. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.008
15. Huddleston CB, Bloch JB, Sweet SC, de la Morena M, Patterson GA, Mendeloff EN. Lung Transplantation in Children. *Ann. Surg.* 2002 Sep; 236 (3): 270–276.
16. Benden C. Pediatric lung transplantation. *J. Thorac. Dis.* 2017 Aug; 9 (8): 2675–2683. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.84.
17. Inci I, Benden C, Kestenholz P, Hillinger S, Schneiter D, Ganter M et al. Simultaneous Bilateral Lobar Lung Transplantation: One Donor Serves Two Recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 2013 Sep; 96 (3): e69–71. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.062

Статья поступила в редакцию 13.10.2017 г.
The article was submitted to the journal on 13.10.2017