

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-140-149

БРОНХИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

И.В. Пашков¹, М.Т. Беков¹, С.В. Готье^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Бронхиальные осложнения являются одной из основных причин тяжелого течения послеоперационного периода и неблагоприятных исходов у реципиентов донорских легких. Несмотря на относительно низкую частоту тяжелых форм бронхиальных осложнений, последние определяют высокую летальность, в то время как легкие формы бронхиальных осложнений без необходимого лечения значительно ухудшают функцию трансплантата и качество жизни реципиента, прогрессируя, приводят к жизнеугрожающим состояниям. Несмотря на обилие научных публикаций, существует потребность в систематизации подходов к диагностике и лечению бронхиальных осложнений на разных сроках после трансплантации, оценке роли обзорной бронхоскопии и методов интервенционной бронхологии в профилактике, диагностике и лечении бронхиальных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация легких, бронхиальные артерии, несостоятельность анастомоза, бронхиальные стенозы, бронхомалия, бронхиальное стентирование, интервенционная бронхология.

BRONCHIAL COMPLICATIONS AFTER LUNG TRANSPLANTATION

I.V. Pashkov¹, M.T. Bekov¹, S.V. Gautier^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Bronchial complications are among the main causes of impairing postoperative period and transplant failure. Severe bronchial complications are very rare but have a high mortality rate. Light forms decrease transplant function and while progressing can lead to life-threatening conditions without required treatment. Nowadays there is a huge necessity in classification of diagnostic and bronchial complications treatment on different terms after lung transplantation. Methods of observation bronchoscopy and interventional bronchology are allowing us to realize prevention, diagnostic and treatment bronchial complications.

Key words: lung transplantation, bronchial arteries, anastomotic dehiscence, bronchial stenosis, bronchomalacia, bronchial stenting, interventional bronchology.

История развития и эволюция подходов к терапии бронхиальных осложнений у реципиентов донорских легких носит драматический характер. Первая трансплантация легких предпринята J.D. Hardy et al. в 1963 году пациенту 58 лет по поводу центрального рака левого легкого. Состояние больного осложнилось обструктивной пневмонией, вызванной опухолью левой окклюзией левого главного бронха, эмфиземой

легких и хроническим гломерулонефритом. Учитывая явления дыхательной недостаточности на фоне выраженных эмфизематозных изменений, единственным возможным методом лечения была признана попытка трансплантации левого легкого.

11 июня 1963 года выполнена одноплеговая трансплантация от донора после биологической смерти. Протокол иммуносупрессии включал: азотиоприн,

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

Corresponding author: Ivan Pashkov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (495) 190-35-62. E-mail: dr.pashkov.ivan@gmail.com

преднизон, облучение средостения. Течение послеоперационного периода осложнилось несостоятельностью бронхиального анастомоза, потребовавшей продолжительной активной аспирации из левой плевральной полости. Пациент скончался на 18-е сутки после трансплантации от инфекционных осложнений и почечной недостаточности. На аутопсии в левой плевральной полости выявлена ограниченная эмпиема и несостоятельность бронхиального анастомоза в области мембранозной стенки протяженностью до 5 миллиметров [1].

В 1971 г. С. Bernard et al. провели третью в истории трансплантацию сердечно-легочного комплекса. Пациент скончался на 23-и сутки от сепсиса, на фоне эмпиемы плевры, развившейся в результате несостоятельности трахеального анастомоза [2].

В 1978 г. J.D. Cooper et al. выполнили первую трансплантацию правого легкого в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации. Пациент скончался на 18-й день. На аутопсии выявлен циркулярный некроз бронха трансплантата протяженностью до 2 см [3].

Период с 1963-го по 1978 г. характеризуется единичными сообщениями о проведенных трансплантациях. Из 38 наблюдений только 9 пациентов прожили более 2 недель после операции, и лишь один пациент был выписан из клиники. В подавляющем большинстве случаев причиной неблагоприятных исходов стала несостоятельность бронхиального или трахеального анастомоза [4].

В ходе научно-исследовательских и экспериментальных работ был установлен негативный эффект азатиоприна и высоких дозировок глюкокортикоидов на процессы репарации в области бронхиального анастомоза [5]. Внедрение в клиническую практику Циклоспорина А (Sandoz Pharmaceutical Company) значительно улучшило непосредственные результаты ТЛ, в том числе и за счет сокращения частоты несостоятельств бронхиальных анастомозов [6]. Также в качестве возможного решения проблемы была предложена оментопексия бронхиального анастомоза и использование другого пластического материала (межреберные мышцы, перикард) для его укрытия и усиления неоангиогенеза [7]. Реваскуляризация бронхиальных артерий легочного трансплантата позволила значительно сократить частоту ранних бронхиальных осложнений, однако на сегодняшний день этот метод не получил широкого распространения в силу своей технической сложности [8].

Установлена более низкая частота бронхиальных осложнений при трансплантации сердечно-легочного комплекса при сравнении с изолированной трансплантацией легкого, что объясняется не только сохранением кровоснабжения по бронхиальным артериям, но и сокращением времени ишемии легких в составе

сердечно-легочного трансплантата. На основании этих закономерностей в качестве решения проблемы несостоятельности бронхиальных анастомозов рассматривался принцип «домино», заключающийся в трансплантации сердечно-легочного комплекса пациенту, нуждавшемуся в изолированной ТЛ, в то время как сердце первого реципиента, при условиях его сохранности, трансплантировалось пациенту № 2 [9, 10].

Двусторонняя трансплантация легких en-block с формированием трахеального анастомоза сопровождалась неприемлемо высокой частотой несостоятельств, что послужило причиной повсеместного отказа от этого метода [11].

Совершенствование хирургической техники, консервации донорских органов, подходов к медикаментозной иммуносупрессии значительно улучшили как непосредственные, так и отдаленные результаты трансплантации легких, что позволило сократить частоту бронхиальных осложнений с 60–80% в первый год после операции до 2–18%, минимизировав летальность до 2–4% [12–14]. Тем не менее бронхиальные осложнения у реципиентов донорских органов остаются одной из основных причин развития неблагоприятных исходов в разные сроки после трансплантации легких.

ЭТИОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Известно, что кровоснабжение бронхиального дерева осуществляется бронхиальными артериями, берущими начало от аорты или межреберных артерий, и в меньшей степени за счет коллатерального кровоснабжения на уровне подслизистого слоя из русла легочной артерии. Одной из основных причин развития бронхиальных осложнений (БО) как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после трансплантации является пересечение бронхиальных артерий в ходе изъятия трансплантата. Современная общепринятая хирургическая техника не подразумевает их рутинной реконструкции, в результате чего кровоснабжение тканей дыхательных путей продолжает осуществляться только венозной кровью из русла легочной артерии через коллатерали подслизистого слоя, что приводит к развитию ишемии и дистрофических процессов, как в области анастомоза, так и на протяжении бронхиального дерева. Реваскуляризация бронхиальных артерий легочного трансплантата может рассматриваться в качестве метода профилактики БО в раннем послеоперационном периоде [15], однако роль этой техники в профилактике поздних БО достоверно не подтверждена [16].

Было установлено, что максимальное укорочение культы главного бронха трансплантата до 1–2 хрящевых полуколец от шпоры верхнедолевого бронха со-

крашает частоту развития несостоятельности бронхиального анастомоза с 11,1 до 2,6%. Кроме того, доказана важность деликатной диссекции области корня трансплантата и минимальной скелетизации культи бронха с целью сохранения лимфоидной, перикардиальной ткани и клетчатки, используемой в качестве пластического материала для укрытия линии швов, сохранения микроциркуляции, и коллатерального кровоснабжения тканей в области бронхиального анастомоза [17].

Реабилитация эффективного коллатерального кровоснабжения бронхиального дерева трансплантата происходит в сроки до 2–4 недель [8]. Установлен ряд факторов, влияющих на эти процессы, следовательно, способных усугублять явления ишемии и риски развития бронхиальных осложнений. Указанные факторы включают в себя:

- технику консервации донорских легких;
- ишемически-реперфузионное повреждение легочного трансплантата;
- первичную дисфункцию легочного трансплантата;
- отторжение;
- инфекционно-воспалительные изменения;
- длительную ИВЛ с высокими значениями ПДКВ.

Доказано, что использование для консервации донорских легких растворов декстранов с низкой концентрацией калия (из расчета 60 мл/кг) с добавлением в перфузат простогландина E при проведении ante- и ретроградной перфузии не только позволяют добиться продления сроков безопасного хранения (консервации) донорского органа до 12–14 часов, а по данным отдельных публикаций и в эксперименте до 22–25 часов, но и снизить частоту развития БО [18].

С другой стороны, высказываются противоречивые мнения об отсутствии достоверных различий в частоте БО в зависимости от продолжительности ишемии легочного трансплантата [19], как и о большей вероятности развития БО со стороны трансплантата, имплантированного во вторую очередь при двулегочной трансплантации [20].

Ишемические нарушения и воспалительные изменения, эпизоды острого отторжения приводят к отеку слизистой и подслизистого слоя дыхательных путей, что влечет за собой рост сосудистого сопротивления на микроциркуляторном уровне. Ишемические нарушения могут усиливаться вследствие редукции легочного кровотока на фоне гипотензии, снижения сердечного выброса, применения вазопрессоров [21].

Первичная дисфункция легочного трансплантата, проявляющаяся в виде интерстициального отека, повреждения альвеолярно-капиллярного барьера, шунтирования и редукции легочного кровотока, усугубляет явления ишемии бронхиальных тканей. Первичная дисфункция обуславливает потребность

в продленной искусственной вентиляции легких, зачастую в жестких режимах (высокие значения ПДКВ), что создает дополнительные риски развития БО [22].

Эпизоды острого отторжения приводят к повреждению альвеолярного эпителия, сосудистого эндотелия, что в последующем повышает риски развития бронхиальных стенозов в течение первого года после трансплантации [23].

На заре развития трансплантации легких мнение о негативном влиянии высоких доз кортикостероидов на процессы репарации в области бронхиального анастомоза было общепринятым, а применение кортикостероидов до трансплантации рассматривалось в качестве противопоказаний к операции [24]. На сегодняшний день мнение большинства авторов представлено диаметрально противоположными взглядами, отмечающими положительные эффекты в виде уменьшения частоты и интенсивности формирования эндобронхиальной грануляционной ткани и снижения риска развития отторжения [12, 25].

Эффекты ингибиторов пролиферативного сигнала (Эверолимус), проявляющиеся в отношении эндотелиальных, гладкомышечных клеток, фибробластов, доказанно снижают частоту и скорость прогрессирования хронического отторжения в форме синдрома облитерирующего бронхиолита. Эти же эффекты лежат в основе принципов комбинированного лечения бронхиальных стенозов сочетанием методов эндоскопической бронхопластики и назначением Эверолимуса на длительный срок. С другой стороны, антипролиферативные эффекты могут привести к катастрофическим последствиям в виде развития несостоятельности бронхиального анастомоза в ранние сроки после трансплантации. Это обстоятельство делает возможным назначение четырехкомпонентной схемы иммуносупрессии в сроки не ранее чем через 3 месяца после трансплантации [26].

Наряду с ишемией большую роль в развитии бронхиальных осложнений играет инфицирование дыхательных путей. Некротические изменения слизистой бронхиального дерева как в области анастомоза, так и на протяжении, медикаментозная иммуносупрессия, непосредственный контакт трансплантированного органа с окружающей средой, отсутствие эффективного мукоцилиарного клиренса, ослабление кашлевого рефлекса в совокупности создают благоприятные условия для персистенции инфекции в дыхательных путях. Особое значение в этом контексте приобретает грибковая инфекция, развивающаяся с частотой 15–35%, представленная в 80% случаев грибами рода *Aspergillus* и *Candida* [27]. Наиболее агрессивный вид грибковой инфекции – грибы рода *Aspergillus*, проявляет себя в форме псевдомембранозного или некротического *Aspergillus*-

ассоциированного трахеобронхита, инвазивного легочного аспергиллеза. Летальность при развитии генерализованной грибковой инфекции, особенно в случае инвазивных форм, достигает 100% [28].

В отдельных исследованиях доказано, что хроническое инфицирование высоковирулентной полирезистентно грамотрицательной микрофлорой (*P. aeruginosa*, *B. cepacia*) увеличивает частоту развития бронхиальных осложнений на 29% [29].

Медикаментозная иммуносупрессия является фактором риска развития оппортунистической инфекции (*P. carinii*, *Aspergillosis*, CMV). Вероятность развития пневмоцистной пневмонии у пациентов, не получающих соответствующей противомикробной терапии, составляет более 80% [30]. Разрушительные последствия инфицирования и развития оппортунистических инфекций учитываются в стандартной схеме антимикробной профилактики у реципиентов легких.

Установлено, что продолжительная ИВЛ (50–70 часов и более), высокие значения положительного давления конца выдоха приводят к повреждению бронхиальной слизистой и бронхиальной стенки в области анастомоза, а также ассоциированы с высокими рисками инфекционных осложнений [17, 29].

Утверждается, что выполнение «телескопического» бронхиального анастомоза в 48% случаев осложняется развитием бронхиальных стенозов, в сравнении с которыми анастомоз «конец в конец» показывает меньшую частоту подобных осложнений и является более предпочтительным [16].

Не менее важна техника хирургического шва. Общепринятой является техника комбинированного бронхиального анастомоза с формированием непрерывного обвивного шва мембранозной части бронха и одиночного узлового шва хрящевой части бронха. Отдельными авторами для эффективного сопоставления хрящевых полуколец рекомендуется выполнение 8-образных швов, что позволяет минимизировать число возможных осложнений со стороны бронхиального анастомоза с 18,1 до 2,3% [13].

Несмотря на продолжительность дискуссий о преимуществах той или иной хирургической техники и варианта бронхиального анастомоза, единое мнение до сих пор не достигнуто и выбор определяется непосредственными условиями операции, собственным опытом и предпочтениями хирурга. В отдельных случаях выполнение бронхиального телескопического анастомоза является необходимой мерой для компенсации разницы в диаметре бронха донора и реципиента.

КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Несостоятельность бронхиального анастомоза

Ишемические нарушения в бронхиальных тканях трансплантата приводят к десквамации бронхиального эпителия и развитию анастомозита разной степени выраженности. Наиболее тяжелая форма, некротический анастомозит – состояние, потенциально угрожающее развитием несостоятельности бронхиального анастомоза.

Несостоятельность бронхиального анастомоза (НБА) – нарушение целостности, герметичности шва бронхиального анастомоза в результате некротических изменений, распространяющихся на всю толщину стенки культи бронха трансплантата, приводящее как к образованию ограниченных по протяженности дефектов, так и к полному разобщению анастомоза. Развивается с частотой от 1 до 10%, в сроки от 1 до 4 недель после трансплантации и сопровождается высоким уровнем летальности [12]. Клиническая картина различается в зависимости от степени и протяженности несостоятельности.

В отдельных случаях несостоятельность ведет себя латентно, без ярких клинических проявлений и диагностируется в ходе рутинной бронхоскопии. КТ органов грудной клетки является высокочувствительным методом диагностики НБА, позволяющим как непосредственно визуализировать дефект бронхиальной стенки, так и выявить его по косвенным признакам в виде ограниченного перибронхиального скопления воздуха.

Развитие некротического анастомозита не является абсолютным предиктором развития НБА, однако делает обязательным проведение регулярных обзорных и санационных бронхоскопий для мониторинга изменений.

Сам по себе факт выявления несостоятельности бронхиального анастомоза не является показанием к экстренному оперативному вмешательству. Тактика определяется протяженностью дефекта, клинической картиной и эффективностью консервативной терапии. При дефекте менее 25% окружности анастомоза в отсутствие клинических проявлений придерживаются выжидательной тактики; при дефекте размером больше 25% окружности или при наличии симптоматики предпринимаются интервенционные бронхоскопические или хирургические реконструктивные вмешательства [31].

В случае развития ограниченной по протяженности несостоятельности рекомендуется имплантация самораскрывающегося металлического стента. Выбор варианта стента является предметом дискуссии, однако большинство авторов склоняются к целесооб-

разности имплантации не препятствующих процессу неопителлизации непокрытых нитиноловых стентов на срок 6–8 недель [12, 32]. Покрытые стенты препятствуют эффективному мукоцилиарному клиренсу слизистой дыхательных путей, создавая благоприятные условия для инфекционной колонизации области анастомоза [33, 34]. Ограничение сроков имплантации обусловлено риском прорастания непокрытого стента грануляционной тканью вплоть до его полной окклюзии, что значительно осложняет последующее его удаление, потенциально угрожая образованием вторичного дефекта еще большего размера, чем исходный [32, 33].

В литературе опубликованы отдельные наблюдения эффективной терапии несостоятельности бронхиального анастомоза малой протяженности путем инстилляций на область дефекта хирургического клея на основе фибрина или цианоакрилата [35, 36]. В случае неэффективности консервативных и малоинвазивных способов лечения предпринимаются попытки ушивания дефекта с дополнительным укрытием линии шва собственными тканями реципиента с сохраненным кровообращением (межреберные мышцы, перикард, прядь большого сальника на питающей ножке), выполняются реконструктивные бронхопластические операции. При невозможности реконструкции или в случае развития повторной несостоятельности, если позволяет статус пациента, выполняется трансплантатэктомия.

Бронхиальные свищи

Бронхиальные свищи – патологическое сообщение просвета бронха с анатомически близкими структурами или полостями, в зависимости от которых подразделяются на бронхоплевральные, бронхомедиастинальные и бронховаскулярные.

Бронхоплевральные свищи развиваются в раннем послеоперационном периоде и типично ассоциированы с 12% случаев несостоятельности бронхиальных анастомозов [36]. Для клинической картины характерно развитие пневмоторакса, длительно персистирующего, несмотря на постоянную активную аспирацию из плевральной полости, подкожной эмфиземы. Наличие непосредственного сообщения плевральной полости с просветом бронха приводит к развитию эмпиемы плевры, с исходом в сепсис. Диагностическая и терапевтическая тактика идентична соответствующим подходам в случае несостоятельности бронхиального анастомоза, что равнозначно и для бронхомедиастинальных свищей [36, 37].

Бронховаскулярный свищ – редкое осложнение, описанное в единичных наблюдениях [38]. В первую очередь ассоциирован с несостоятельностью БА на фоне персистирующей бронхиальной, чаще

всего грибковой инфекции (*Aspergillus*, *Candida*). В опубликованных наблюдениях в развитие бронховаскулярных свищей вовлекались: аорта, легочные артерии, непарная вена, левое предсердие. Формирование бронховаскулярного свища приводит к развитию аррозивного, зачастую фатального легочного кровотечения. Описаны наблюдения развития воздушной эмболии [39]. Единичные публикации демонстрируют случаи спасения пациента при выполнении трансплантатэктомии или резекции легочного трансплантата различного объема [40].

Несостоятельность бронхиального анастомоза и бронхиальные свищи по срокам возникновения относятся к ранним бронхиальным осложнениям, развивающимся в сроки до 3 месяцев после трансплантации легких. Для сроков более трех месяцев характерны бронхиальные осложнения:

- бронхиальные стенозы;
- эндобронхиальные гипергрануляции;
- бронхомаляция.

Бронхиальные стенозы

Бронхиальные стенозы (БС) – фиксированное, независимое от акта дыхания, стойкое сужение диаметра просвета бронхов, развивающееся преимущественно в результате рубцовых изменений с частотой 1,6–32%. БС могут развиваться в любые отдаленные сроки после ТЛ, однако наиболее часто в течение первых 2–9 месяцев после трансплантации. В зависимости от локализации относительно бронхиального анастомоза классифицируются на центральные и периферические стенозы. Центральные локализируются непосредственно в области анастомоза или вблизи него, но не дальше 2 см. По разным оценкам, наблюдаются в 12–40%. Дистальные бронхиальные стенозы локализируются более чем в 2 см от бронхиального анастомоза и регистрируются у 2,5–3% реципиентов [41]. Наиболее тяжелой формой периферического бронхиального стеноза является синдром исчезающего промежуточного бронха, развивающийся с частотой около 2%. Установлено, что медиана выживаемости реципиентов донорских легких после установления диагноза синдрома исчезающего промежуточного бронха составляет около 25 месяцев [42].

Клиническая картина характеризуется одышкой, кашлем, наличием хрипов, в крайней форме развитием обструктивной пневмонии. Оценка ФВД демонстрирует обструктивные паттерны дыхания. В зависимости от степени стеноза состояние может протекать бессимптомно. В отдельных случаях до 50% обструкции просвета бронха могут быть случайной находкой при диагностической бронхоско-

пии. Диагноз ставится на основании характерной эндоскопической и КТ-картины.

Лечебная тактика носит последовательный характер. Терапия первой линии включает методы интервенционной бронхологии по возрастанию степени инвазивности: баллонная дилатация, электро- и аргоно-плазменная коагуляция, криотерапия, имплантация бронхиальных стентов. Представленные методы используются как самостоятельно, так и в комбинации.

Баллонная дилатация (баллонная бронхопластика) особенно предпочтительна в случае развития обструктивной пневмонии в результате формирования рубцового стеноза. В 26% случаев благодаря баллонной бронхопластике удается достичь устойчивого результата без необходимости имплантации стента в последующем. В остальных случаях рекомендуется провести не менее 2 попыток бужирования бронхиального стеноза до принятия решения об имплантации бронхиального стента [37].

В случае развития рестеноза после повторных попыток баллонной бронхопластики показана имплантация бронхиального стента [43].

Выбор вида стента остается предметом дискуссии и конкретной клинической ситуации. Основное преимущество силиконовых стентов (СС) (типа Дюмона) заключается в легком удалении даже после продолжительных сроков имплантации. Недостаток – в необходимости проведения ригидной бронхоскопии для его установки.

Металлический стент, несмотря на удобство имплантации, в частности возможность имплантации через рабочий канал видеобронхоскопа, имеет ограниченные показания к применению в связи с риском прорастания грануляционной тканью, что ограничивает сроки безопасного использования до 3–4 недель, приводя в противном случае к механическим повреждениям при попытках его удаления.

Комбинированные (гибридные) стенты, производимые из нитинола (сплав титана и никеля) и покрытые полимерной оболочкой, обладая всеми преимуществами металлических (удобство имплантации) и силиконовых стентов (простота и атравматичность удаления), на сегодняшний день являются вариантом выбора. Перспективным направлением в терапии бронхиальных стенозов является использование биодеградируемых стентов и стентов с лекарственными покрытиями [44]. Несмотря на длительное существование бронхиального стентирования как терапевтической опции при трансплантации легких, на сегодняшний день преимущество тех или иных стентов в рамках рассмотренных задач в рандомизированных исследованиях не установлено.

Неправильный подбор стента, продолжительные сроки имплантации в 50% случаев сопровождаются

развитием осложнений. Наиболее часто происходит миграция стента, пристеночное и пограничное разрастание грануляций ткани, а в случае с непокрытыми стентами и их прорастание вплоть до полной окклюзии, обтурация просвета густым бронхиальным отделяемым [45].

Рекомендованная продолжительность имплантации силиконового или комбинированного стента в среднем составляет 6–8 месяцев, по истечении которых возможно полное разрешение рубцового стеноза в результате ремоделирования бронха. Отдельные наблюдения демонстрируют сроки безопасной имплантации бронхиальных стентов до 7 лет [46]. Установлено, что медиана выживаемости пациентов после стентирования бронхов составляет 82 месяца против 22 у пациентов после изолированной баллонной бронхопластики [47].

Эндобронхиальные гипергрануляции

Развитие эндобронхиальных гипергрануляций (ЭГ) угрожает нарушением вентиляции легких в связи с риском обструкции дыхательных путей. Гиперпластические грануляционные разрастания типично образуются в области бронхиального анастомоза в сроки до 3–4 месяцев после трансплантации легких, что, по разным оценкам, в 7–24% случаев приводит к развитию клинически значимой обструкции. Рост грануляционной ткани также может провоцироваться травматизацией слизистой дыхательных путей в ходе эндоскопических манипуляций, лазерной коагуляции электрохирургических манипуляций, постановки бронхиальных стентов. Инфицирование грибковой флорой в области бронхиального анастомоза – признанный фактор риска избыточного развития грануляционной ткани [21, 48].

Подходы к терапии эндобронхиальных гипергрануляций носят противоречивый характер. Решающим фактором при выборе тактики является степень обструкции. Выжидательная тактика рекомендуется при выявлении участков грануляций, перекрывающих до 25% просвета бронха и при отсутствии клинической картины. Закономерно возникает вопрос о целесообразности ожидания, т. к. отсутствие лечения неизбежно приведет к продолженному росту грануляционной ткани. В случае обструкции просвета бронха более чем на 25% или при наличии продуктивной симптоматики показано их удаление [31].

Лечение эндобронхиальных гипергрануляций осуществляется методами интервенционной бронхологии. Механическое удаление грануляционной ткани биопсийными щипцами в ходе проведения гибкой эндоскопии имеет преимущества в сравнении с электрохирургическими методами лечения, при использовании которых излишняя травматизация

стенки бронха может приводить к воспалительным изменениям и провоцировать дальнейший рост грануляционной ткани. Перспективным направлением в терапии гипергрануляций является криотерапевтическое воздействие в сочетании с механическим удалением замороженных тканей, что сопровождается меньшей частотой рецидивов. Несмотря на многообразие способов лечения, повторное развитие эндобронхиальных гипергрануляций, по разным данным, происходит в 10–50% случаев [12, 14, 37].

Учитывая высокую частоту рецидивов рубцовых стенозов и эндобронхиальных грануляций, предлагаются новые методы и терапевтические подходы. В качестве возможных вариантов лечения предлагается проведение брахитерапии [49], фотодинамической терапии [50]. Перспективным направлением является локальное использование противоопухолевых, антипролиферативных средств. Митомицин С ингибирует пролиферацию фибробластов и применяется в виде кратковременной аппликации тампона с раствором (концентрация 0,1–1 мг/мл, в среднем 0,4 мг/мл) продолжительностью 2–5 мин на участок бронхиальной стенки после удаления грануляционной ткани или на область рубцового стеноза [51].

Имеются данные об эффективности комбинации методов интервенционной бронхологии с назначением ингибиторов пролиферативного сигнала (m-TOR ингибиторов), однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении [52].

При отсутствии эффекта от рассмотренных консервативных, малоинвазивных методов и их комбинаций при лечении бронхиальных стенозов вынужденно прибегают к реконструктивным и бронхопластическим хирургическим вмешательствам, к резекции легочного трансплантата в различном объеме [53, 54].

Бронхомаляция

Бронхомаляция (БМ), или экспираторный коллапс дыхательных путей – состояние, при котором выдох сопровождается уменьшением диаметра просвета бронха более чем на 50%, что происходит в результате утраты хрящевым каркасом бронхов опорной функции, гипотонии миоэластических элементов. Локализуется преимущественно в области бронхиального анастомоза и дистальных дыхательных путях [12, 14, 37] что, в зависимости от степени выраженности, может приводить к нарушению условия вентиляции.

Развитие бронхомаляции наблюдается в 1–4% случаев в сроки до 4 месяцев после ТЛ. Этиология малоизучена, предполагается ассоциация БМ с ишемическими повреждениями, персистирующей инфекцией, режимами иммуносупрессии. Класси-

фицируется в зависимости от локализации на перибронхиальную (в границах 1 см от линии анастомоза) и дистальную БМ [12, 37].

Клиническая картина включает в себя одышку, больше в лежачем положении, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, затруднение в отхаркивании мокроты, рецидивирующие инфекционные атаки, хронический кашель «лающего» характера.

Инструментальная диагностика основывается на оценке динамического экспираторного изменения диаметра бронхов при проведении КТ органов грудной клетки или бронхоскопии [37].

Современные подходы к терапии бронхомаляции, направленные на снижение выраженности симптомов заболевания и улучшение качества жизни, включают консервативные подходы, малоинвазивные эндоскопические методы и способы хирургической коррекции. При отсутствии симптоматики, когда бронхомаляция является случайной диагностической находкой, терапия не показана. В качестве консервативного способа лечения применяется неинвазивная вентиляция легких, препятствующая развитию коллапса дыхательных путей за счет положительного давления конца выдоха. Данный метод является начальным этапом терапии бронхомаляции, направлен на уменьшение одышки, приступообразного кашля, улучшение отхождения мокроты, что позволяет компенсировать выраженность симптомов и проводится преимущественно в ночное время или по требованию. В случае выраженности симптомов, частых инфекционных обострений, постоянной зависимости от НВЛ выполняется имплантация стента. Вариантом выбора в этом случае является стент Дюмона, или комбинированный нитиноловый стент. Стент создает жесткий каркас, препятствующий экспираторному коллапсу участка дыхательных путей, снижая проявления симптоматики, улучшая качество жизни больного. При локализации участка маляции на уровне главных бронхов возникает необходимость в использовании Y-, или J-образных стентов, эффективная фиксация которых в просвете дыхательных путей достигается за счет трахеального сегмента стента. Постановка стента осуществляется в расчете на ремоделирование участка бронха, что оценивается после его удаления в сроки через 6–8 месяцев. По мнению отдельных авторов, оптимальная продолжительность имплантации силиконового стента составляет 9–12 месяцев [47]. В случае отсутствия ремоделирования области бронхомаляции вынужденно прибегают к повторному стентированию на длительный срок или к хирургической коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение количества пациентов, перенесших трансплантацию легких, рост продолжительности их жизни закономерно приводят к увеличению количества бронхиальных осложнений, диагностируемых в разные сроки после операции. Обсервационная бронхоскопия и интервенционная бронхология являются важной составляющей мультидисциплинарного подхода наблюдения за реципиентами донорских легких. Своевременная диагностика и оперативная, малоинвазивная коррекция бронхиальных осложнений позволяют избежать развития хронической дисфункции, снижения качества и сокращения продолжительности жизни реципиентов после трансплантации легких.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hardy JD, Watts RW, Martin LD, George RW. Lung homotransplantation in man: report of the initial case. *Jama*. 1963; 186 (12): 1065–1074. doi: 10.1001/jama.1963.63710120001010.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *New England Journal of Medicine*. 1982; 306 (10): 557–564. doi: 10.1056/NEJM198203113061001.
- Nelems JM, Duffin J, Glynn MFX, Brebner J, Scott AA, Cooper JD. Extracorporeal membrane oxygenator support for human lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1978; 76 (1): 28–32. doi: 10.1016/S0022-5223(19)40929-X.
- Benfield JR, Wain JC. The history of lung transplantation. *Chest surgery clinics of North America*. 2000; 10 (1): 189. PMID: 10689537.
- Lima O, Cooper JD, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Luk SC et al. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1981; 82 (2): 211–215. doi: 10.1016/S0022-5223(19)39357-2.
- Saunders NR, Egan TM, Chamberlain D, Cooper JD. Cyclosporine and bronchial healing in canine lung transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1984; 88 (6): 993–999. doi: 10.1016/S0022-5223(19)35415-7.
- Dubois P, Choiniere L, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 1984; 38 (3): 211–214. doi: 10.1016/S0003-4975(10)62239-4.
- Tong MZ, Johnston DR, Pettersson GB. The role of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *Thoracic surgery clinics*. 2015; 25 (1): 77–85. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.09.004.
- Cooper JD. Dominoes-pragmatism or piracy? *Transplant International*. 1991; 4 (1): 1–2. doi: 10.1007/BF00335507.
- Klepetko W, Wollenek G, Laczkovics A, Laufer G, Wolner E. Domino transplantation of heart-lung and heart: an approach to overcome the scarcity of donor organs. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1991; 10 (1): 129–131. PMID: 2007165.
- Vanderhoeft P, Dubois A, Lauvau N, de Francquen P, Carpentier Y, Rocmans P et al. Block allotransplantation of both lungs with pulmonary trunk and left atrium in dogs. *Thorax*. 1972; 27 (4): 415–419. doi: 10.1136/thx.27.4.415.
- Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proceedings of the American thoracic society*. 2009; 6 (1): 79–93.
- Van Berkel V, Guthrie TJ, Pur V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. *The Annals of thoracic surgery*. 2011; 92 (1): 316–321. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.031.
- Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2009; 35 (2): 293–298. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.035.
- Pettersson GB, Karam K, Thuita L, Johnston DR, McCurry KR, Kapadia SR et al. Comparative study of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013; 146 (4): 894–900. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.030.
- Garfein ES, McGregor CC, Galantowicz ME, Schulman LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. *Annals of transplantation*. 2000; 5 (1): 5–11. PMID: 10850603.
- Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation: an analysis of 348 bronchial anastomoses. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995; 110 (5): 1424–1433. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70065-X.
- Chen CZ, Gallagher RC, Ardery P, Dyckman W, Donabue S, Low HB. Retrograde flush and cold storage for twenty-two to twenty-five hours lung preservation with and without prostaglandin E1. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1997; 16 (6): 658–666. PMID: 9229296.
- Schmid RA, Boehler A, Speich R, Frey HR, Russi EW, Weder W. Bronchial anastomotic complications fol-

- lowing lung transplantation: still a major cause of morbidity? *European Respiratory Journal*. 1997; 10 (12): 2872–2875.
20. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2001; 19 (4): 381–387. doi: 10.1016/S1010-7940(01)00619-4.
 21. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018; 37 (5): 548–563. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1309.
 22. Snell GI, Yusef RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A et al. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction, part I: definition and grading – a 2016 consensus group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36 (10): 1097–1103. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.021.
 23. Castleberry AW, Worni M, Kuchibhatla M, Lin SS, Snyder LD, Shofer SL et al. A comparative analysis of bronchial stricture after lung transplantation in recipients with and without early acute rejection. *The Annals of thoracic surgery*. 2013; 96 (3): 1008–1018. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.104.
 24. Schäfers HJ, Wagner TOF, Demertzis S, Hamm M, Wahlers T, Cremer J et al. Preoperative corticosteroids: a contraindication to lung transplantation? *Chest*. 1992; 102 (5): 1522–1525. doi: 10.1378/chest.102.5.1522.
 25. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006; 25 (1): 67–74. doi: 10.1016/j.healun.2005.07.012.
 26. De Pablo A, Santos F, Sole A, Borro JM, Cifrian JM, Laporta R et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplantation Reviews*. 2013; 27 (1): 9–16. doi: 10.1016/j.trre.2012.11.001.
 27. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplantation reviews*. 2008; 22 (2): 89–104. doi: 10.1016/j.trre.2007.12.007.
 28. Felton TW, Roberts SA, Isalska B, Brennan S, Philips A, Whiteside S et al. Isolation of *Aspergillus* species from the airway of lung transplant recipients is associated with excess mortality. *Journal of Infection*. 2012; 65 (4): 350–356. doi: 10.1016/j.jinf.2012.07.008.
 29. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ et al. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006; 131 (1): 198–203. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.06.053.
 30. Kramer MR, Stoehr C, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in heart-lung and lung transplantation – how effective and for how long? *Transplantation*. 1992; 53 (3): 586–589.
 31. Varela A, Hoyos L, Romero A, Campo-Cañaverl JL, Crowley S. Management of bronchial complications after lung transplantation and sequelae. *Thoracic surgery clinics*. 2018; 28 (3): 365–375. doi: 10.1016/j.thor-surg.2018.04.006.
 32. Chhajed PN, Tamm M. Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005; 24 (9): 1447–1448. doi: 10.1016/j.healun.2004.08.004.
 33. Mughal MM, Gildea TR, Murthy S, Pettersson G, DeCamp M, Mehta AC. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; 172 (6): 768–771. doi: 10.1164/rccm.200410-1388OC.
 34. Maloney JD, Weigel TL, Love RB. Endoscopic repair of bronchial dehiscence after lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2001; 72 (6): 2109–2111. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02698-4.
 35. Chang CC, Hsu HH, Kuo SW, Lee YC. Bronchoscopic gluing for post-lung-transplant bronchopleural fistula. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2007; 31 (2): 328–330. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.11.002.
 36. Khan NU, Al-Aloul M, Khasati N, Machaal A, Leonard CT, Yonan N. Extracorporeal membrane oxygenator as a bridge to successful surgical repair of bronchopleural fistula following bilateral sequential lung transplantation: a case report and review of literature. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2007; 2 (1): 1–6. doi: 10.1186/1749-8090-2-28.
 37. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thoracic surgery clinics*. 2015; 25 (1): 55–75. doi: 10.1016/j.thor-surg.2014.09.008.
 38. Knight J, Elwing JM, Milstone A. Bronchovascular fistula formation: a rare airway complication after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2008; 27 (10): 1179–1185. doi: 10.1016/j.healun.2008.06.013.
 39. Karmy-Jones R, Vallieres E, Culver B, Raghu G, Wood DE. Bronchial-atrial fistula after lung transplant resulting in fatal air embolism. *The Annals of thoracic surgery*. 1999; 67 (2): 550–551. doi: 10.1016/S0003-4975(98)01242-9.
 40. Rea F, Marulli G, Loy M, Bortolotti L, Giacometti C, Schiavon M et al. Salvage right pneumonectomy in a patient with bronchial-pulmonary artery fistula after bilateral sequential lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006; 25 (11): 1383–1386. doi: 10.1016/j.healun.2006.09.013.
 41. Thistlethwaite PA, Yung G, Kemp A, Osbourne S, Jamieson SW, Channick C et al. Airway stenoses after lung transplantation: incidence, management, and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008; 136 (6): 1569–1575. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.021.

42. Souilamas R, Wermert D, Guillemain R, Reynaud P, Herniguou A, Hyune I et al. Uncommon combined treatment of nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2008; 15 (1): 54–55. doi: 10.1097/LBR.0b013e318162c415.
43. De Gracia J, Culebras M, Alvarez A, Catalán E, De la Rosa D, Maestre J et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respiratory medicine*. 2007; 101 (1): 27–33. doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.019.
44. Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *European journal of cardiothoracic surgery*. 2011; 40 (3): 619–624. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.12.047.
45. Sundset A, Lund MB, Hansen G, Bjørtuft Q, Kongerud J, Geiran OR. Airway complications after lung transplantation: long-term outcome of silicone stenting. *Respiration*. 2012; 83 (3): 245–252. doi: 10.1159/000334905.
46. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JP, Vergnon JM, Venuta F. Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *Journal of Bronchology*. 1996; 3: 6–10.
47. 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.
48. Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, Burton NA. Aspergillus and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. *Chest*. 2000; 118 (2): 403–407. doi: 10.1378/chest.118.2.403.
49. Madu CN, Machuzak MS, Sterman DH, Musani A, Ahya V, McDonough J et al. High-dose-rate (HDR) brachytherapy for the treatment of benign obstructive endobronchial granulation tissue. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006; 66 (5): 1450–1456. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.011.
50. Sonett JR, Keenan RJ, Ferson, PF, Griffith BP, Landreneau RJ. Endobronchial management of benign, malignant, and lung transplantation airway stenoses. *The Annals of thoracic surgery*. 1995; 59 (6): 1417–1422. doi: 10.1016/0003-4975(95)00216-8.
51. Veen EJ, Dikkers FG. Topical use of MMC in the upper aerodigestive tract: a review on the side effects. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2010; 267 (3): 327–334. PMID: PMC2811249.
52. Nechaev N, Inozemtsev A, Golovinskiy S, Poptsov V, Gautier S. Bronchial stenosis treatment after lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2017; 50 (61): 2461. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2461.
53. Marulli G, Loy M, Rizzardi G, Calabrese F, Feltracco P, Sartori F et al. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses. *Transplantation proceedings*. 2007; 39 (6): 1973–1975. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.021.
54. Paulson EC, Singhal S, Kucharzuk JC, Sterman DH, Kaiser LR, Marshall MB. Bronchial sleeve resection for posttransplant stricture. *The Annals of thoracic surgery*. 2003; 76 (6): 2075–2076. doi: 10.1016/S0003-4975(03)00762-8.

Статья поступила в редакцию 31.08.2020 г.
The article was submitted to the journal on 31.08.2020