

Первая успешная билатеральная трансплантация легких, выполненная в России.

А.Г. Чучалин

Проект пересадки легких объединил врачей разных медицинских специальностей — всего их было 45. Высокой мотивацией в работе врачебного коллектива явилось то, что трансплантацию предстояло произвести врачу; вторым важным фактором, оказавшим влияние на профессиональную подготовку всей врачебной бригады, было имя В.П. Демихова. Выдающийся экспериментатор прошлого века В.П. Демихов осуществил в 1946 году, т.е. более 60 лет назад, в условиях эксперимента на животном, первую в мировой практике трансплантацию легких. Его светлой памяти и был посвящен данный проект по билатеральной трансплантации легких женщине 52 лет, по профессии врач — эндокринолог.

Профессиональная подготовка врачебного коллектива потребовала проведения серии образовательных семинаров, которые включали разные аспекты легочной трансплантации, рабочих визитов в клинику профессора Ж. Массард (клиника торакальной хирургии Страсбургского университета). Наибольшие трудности пришлось преодолеть в подготовке врачей анестезиологов — реаниматологов. Итак, к концу июля 2006 года все службы были подготовлены к проведению трансплантации легких. Сейчас, когда пишутся эти строки, автор невольно обращается со словами благодарности к врачебному коллективу, который был сформирован из врачей института пульмонологии и второй клинической больницы г. Санкт — Петербург, на базе которой размещена кафедра госпитальной хирургии университета (заведующий кафедрой — профессор П.К. Яблонский).

Реализация проекта по трансплантации легких потребовала четкого и предельно ясного недвусмысленного плана действий врачебного коллектива. Схематически проект состоит из пяти блоков — реципиент, донор, трансплантация, ранний птп реципиента и поздний птп реципиента. Каждый из блоков, в свою очередь, включает серию клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации по отбору больных для проведения трансплантации легких.

Первую успешную операцию по пересадки легких осуществили Hosenpud JD et al. В настоящее время в мире проведено свыше 6400 операций. Во многих странах мира, включая и Россию, существуют национальные программы по пересадке легких. Основная проблема, которая в настоящее время сложилась на международном уровне, состоит в том, что число больных с различными заболеваниями легких нуждаются в проведении трансплантации, однако сдерживает предельно низкий уровень донорских легких. В среднем продолжительность ожидания операции превышает два года, что является для тяжелых больных с заболеваниями легких значительным периодом, и большая часть из них не доживает до трансплантации. Международное сообщество исходит из лимитирующих факторов донорства и активно стимулирует проведение научных исследований по программе донорства. Так, объединились американское торакальное общества, европей-

ское респираторное общество, американское общество трансплантологов и их коллеги из Австралии и Новой Зеландии. Целью данных клинических рекомендаций помочь лечащим врачам лучше выявлять потенциальных кандидатов, которым могла бы быть предложена операция по трансплантации легких.

Этот документ состоит из двух частей: первая содержит общие положения руководства по отбору и наблюдению за реципиентами; во второй части рассматриваются отдельные заболевания и функциональные критерии легких, свидетельствующие о включении их в лист ожидания на предполагаемую трансплантацию легких. В этом документе рассматриваются так же критерии селекции потенциальных доноров и перспективы использования трупных органов для трансплантационных целей. Однако следует подчеркнуть, что создать идеальный документ невозможно и каждое конкретное клиническое наблюдение требует индивидуального подхода. Легочная трансплантация является областью медицины, в которой проводятся исследования в различных аспектах, что требует проведения, практически, ежегодно адаптации клинических рекомендаций к новым данным, полученных в данной области.

Общие положения по отбору кандидатов для проведения трансплантации легких

Врач, который длительное время наблюдает за больным человеком с патологией органов дыхания, должен быть уверен в том, что к пациенту были применены современные методы лечения, основанные на медицине доказательств, однако неуклонное ухудшение функциональных параметров его пациента, ставит вопрос о проведении такого паллиативного метода лечения, каким является трансплантация легких. В общих чертах, пациент с патологией органов дыхания страдает длительное время и никакие существующие медикаментозные и хирургические методы лечения не могут улучшить прогноз выживаемости данного конкретного больного, и его жизнь лимитирована терминальной стадией хронического заболевания легких. Серьезную клиническую проблему создают сопутствующие заболевания, которые должны быть так же в фокусе лечебных программ и больной должен получить оптимальную терапию. Более того, необходимо провести активный скрининг на выявление ранних стадий таких раковых заболеваний, как рак молочной железы, рак шейки матки, рак предстательной железы. Одним словом, необходимо реализовать комплексную клиническую программу обследования больного человека, так как в посттрансплантационный период они могут сыграть предельно негативную роль на исход самой операции. В качестве примера, можно привести состояние полости рта и необходимую её санацию еще в подготовительный период. Деталей в трансплантологии не бывает, что диктует предельно глубокое клиническое обследования больного в период его подготовки к проведению трансплантации легких. У пожилых больных прогноз хуже, чем у молодых; приводятся возрастные ограничения:

- Пересадка комплекса — легкие сердце ≈ 55 лет
- Пересадка одного легкого — 65 лет
- Билатеральная пересадка легких ≈ 60 лет.

Ниже рассматриваются общие медицинские положения, которые необходимо учитывать при лечебных программах реципиентов. Особенно это касается тех сопутствующих заболеваний или их осложнений, которые могут оказывать влияние как на сроки подготовки больных к проведению трансплантации, так и на её исходы. Такие заболевания как артериальная гипертония, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка сами по себе не являются противопоказанием к проведению легочной трансплантации. В клиническом плане эти и другие сопутствующие заболевания должны быть под строгим контролем и

больные должны получать адекватное лечение. Диагностическая программа подготовительного периода, таким образом, направлена на выявление дисфункции любого органа или системы больного человека.

Симптоматический остеопороз является относительным противопоказанием к проведению трансплантации. Потенциальный риск остеопороза на выживаемость больного является сугубо индивидуальным. Как симптоматические, так и бессимптомные формы остеопороза требуют непрямого проведения терапии до проведения трансплантации легких. Пациент должен быть полностью обследован, включая и денситометрию, в последующие периоды наблюдения необходимо повторять диагностические тесты на состояние остеопороза.

Кортикостероиды противопоказанием к проведению операции не являются, однако рекомендуемая суточная доза кортикостероидов в пересчете на преднизолон не должна превышать 20 мг в сутки.

Питательный статус является важным прогностическим фактором исхода хирургической операции. Если пациент имеет менее 70% от физиологической нормы массы тела, то необходимо провести корректирующую терапию на этапе его подготовки к проведению трансплантации легких.

Алкоголь, табакокурение, употребление наркотиков исключают подобных кандидатов на проведение оперативного вмешательства, или же, по крайней мере, он перестал их употреблять последние шесть месяцев. В таком случае рекомендуется провести диагностические тесты с тем, чтобы быть уверенным в том, что на самом деле больной перестал ими злоупотреблять.

Проблемы психического здоровья пациентов может оказывать отрицательное влияние на исход легочной трансплантации. Особенно у тех больных, которые не способны выполнять режим приема предписанных лекарственных средств в посттрансплантационном периоде.

Искусственная вентиляция легких, которая проводится по жизненным показаниям больным с дыхательной недостаточностью, относится к относительному противопоказанию; неинвазивная вентиляция легких не относится к числу факторов, которые могут сдерживать проведение оперативного вмешательства.

Микробная колонизация. У тех больных, у которых установлена колонизация грибами или атипичными микобактериями, не относятся к числу тех, кому абсолютно противопоказана трансплантация легких. Каждый раз решение принимается индивидуально, особенно после того, как была проведена антибактериальная терапия целью, которой служила эрадикация патогенов. Туберкулез так же не является противопоказанием к проведению операции, но строго рекомендуется провести соответствующую терапию. В литературе описаны единичные наблюдения вспышки туберкулезной инфекции в посттрансплантационном периоде.

Противопоказаниями к проведению трансплантации легких является выраженная дисфункция жизненно важных органов человеческого организма. Так, у больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 50 мг/мл/мин.) возникают серьезные угрожающие осложнения в посттрансплантационном периоде, которые развиваются в ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию. Вот список основных форм патологических состояний легких, при которых была проведена трансплантация легких.

- Эмфизема
- Муковисцидоз X

- Первичная легочная гипертензия
- Гистиоцитоз Х
- Лимфоангиолейомиоматоз
- Хроническая тромбоэмболия
- ИФА

В конечном счете, к трансплантации легких была подготовлена больная С., 52 лет, по профессии врач. Показаниями к проведению трансплантации явилась прогрессирующая дыхательная недостаточность, в основе которой лежала буллезная болезнь легких. Подобная категория больных обязательно тестируется на предмет врожденного дефицита ингибитора трипсина, однако у нашей больной генетического дефекта не было выявлено.

Гигантские мегалобуллы выполнили практически все легочные пространства; денситометрическое исследование выявило, что более чем 70% легких подверглось эмфизематозной дегенерации.

Данные по исследованию функции внешнего дыхания больной С., 52 лет:

- FEV1 — 0,52 L (19%)
- FVC — 1,36 L (42%)
- RV — 7,15 L (378%)
- FRC — 7,40 L (261%)
- TLC — 8,90 L (165%)
- DLCO — 9,0 (35%)

Исследование, проведенное в апреле 2006 года, выявило значительные нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Обращает на себя внимание, значительное повышение остаточного объема легких (RV — 7,15 L или же в относительных цифрах это составило 378%), что свидетельствует о выраженности эмфиземы легких.

Данные по исследованию напряжения газов артериальной крови непосредственно перед операцией:

- PaO2 — 45,3 mmHg
- PaCO2 — 50,2 mmHg
- pH — 7,44
- HCO3 — 37,4 mmol/L
- SaO2 — 84%

Исследование газов крови выявило значительные их нарушения, которые могут интерпретироваться как признаки терминальной дыхательной недостаточности (PaO_2 — 45,3 mmHg), сатурация кислорода снижена до 84%. В этот период времени больная находилась на постоянных ингаляциях кислородом, который вырабатывался концентратором, находящегося в её доме. Движение больной было только в пределах квартиры. Положительными признаками, которые учитывались при принятии решения о проведении трансплантации, явилось отсутствие клинических и функциональных данных свидетельствующих о декомпенсации правых отделов сердца и значительного повышения давления в легочной артерии.

Таким образом, показаниями к билатеральной трансплантации легких явилась буллезная болезнь легких, в стадии формирования терминальной дыхательной недостаточности. В анамнезе у больной язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, что потребовало проведение курса противоязвенного лечения. Оценка инфекционного статуса больной выявило хронические очаги инфекции в ротовой полости, по поводу которых она прошла санационный курс лечения. Большое значение в подготовительном периоде до проведения трансплантации придается вакцин профилактике. Наша пациентка была консультирована проф. М.П. Костиным — специалистом вакцинологом, и составлен вместе с нами индивидуальный план ведения вакцин. В общей сложности, больная была вакцинирована против пневмококковой и гемофильной инфекций; введена вакцина против гепатита «В», полиомиелита, столбняка, кори, коклюша и т.д. Общее количество вакцин составило 15. Необходимо подчеркнуть, что в данной части в подготовке реципиента к операции мы полностью исходили из существующих международных клинических рекомендаций. В последние два — три месяца перед операцией больная хорошо взаимодействовала с врачебным коллективом и всячески содействовала выполнению необходимых профилактических мероприятий. Как показал опыт, подобный уровень комплайенса, сыграл решающую роль в эффективности самой трансплантации и раннего периода после проведенной операции.

Другой предельно важной частью в успешной реализации проекта является донорское легкое. Клиническая практика последних лет позволила сформировать определенные критерии в отборе донорского легкого. Кандидатами на донорское легкое являются, как правило, лица, у которых развивается смерть мозга вследствие кровоизлияния. Пострадавшие лица при дорожных авариях являются чаще всего кандидатами для трансплантации печени, почек, поджелудочной железы, кишечника и т.д., но, в меньшей степени, этот контингент подходит для легочной трансплантации. В данном случае это обусловлено тем, что у лиц пострадавших при дорожно — транспортных авариях, дыхательные пути контаминируются патогенной флорой вследствие аспирации или желудочного содержимого, или же слизью орофарингеальной области.

При ведении потенциального донора необходимо применить самые современные методы интенсивной терапии, которые могли бы быть реализованы у лиц, имеющих жизнь угрожающие патологические процессы. Выше уже указывалось, что идеальным контингентом потенциальных доноров являются лица относительного молодого возраста, т.е. до 55 лет, переносящие острое нарушение мозгового кровообращения. В нашем случае донором оказался мужчина, который 31 июля 2006 года проснулся рано утром от резкой головной боли. В клинику он был доставлен около 11 часов в состоянии мозговой комы. В блоке интенсивной терапии приступили к искусственной вентиляции легких, показаниями к которой явилась дыхательная недостаточность. В протокол ведения этой категории больных входит обязательное проведение бронхоскопии для определения степени инфицирования дыхательной системы, санация дыхательных путей по показаниям и забор материала для проведения цитологического, микробиологического

и молекулярно — биологического исследования. Катетер Сван — Ганса вводится с целью контроля центральной гемодинамики и борьбе с гиповолемическим шоком, который усугубляет прогноз потенциального донора.

Основные этапы ведения потенциального донора:

1. Реанимационное пособие потенциального донора.
2. Смерть мозга.
3. Протокол бригады торакальных хирургов.

Когда врач может поставить диагноз, что потенциальный донор может рассматриваться донором? Для принятия такого диагностического решения необходимо констатировать смерть мозга. Подобного рода диагноз ставиться на основании консультации врача невролога и врача реаниматолога, которые ведут тяжело пострадавшего человека. Как правило, мотивом к постановке вопроса о возможной смерти мозга является появление признаков несахарного мочеизнурения, что проявляется в повышенном диурезе у пострадавшего. В настоящее время предложено ряд вспомогательных диагностических методов, которые позволяют диагностировать нарушение мозгового кровотока: ультразвуковой метод, Доплер графия, электроэнцефалография и другие. Однако их специфичность и чувствительность остаются на достаточно низком уровне. «Золотым стандартом» является проведение ангиографического исследования сосудов головного мозга и установления такого признака, каким является «стоп контраст», что означает приостановление кровотока по сосудам головного мозга и необратимых изменений в нем. Обычно проводится консультация двух — трёх ангиологов при чтении ангиограмм сосудов головного мозга. С этого момента у врачей остается предельно мало времени для проведения целого ряда, как профессиональных врачебных задач, так и для организации необходимых по законодательству РФ мероприятий. Успех трансплантации предопределен в том случае, когда врачебный коллектив исходит из положения, что в данном проекте деталей не существует: все действия чрезвычайно важны и оказывают влияние, в конечном счете, на эффективность пересадки легких реципиенту. Одним из важных факторов предопределяющий успех является изъятие легких и других органов при сохраняющейся работе сердца. С момента постановки диагноза: смерть мозга — у врачей остается возможность в течение короткого времени (два часа) сохранять работу сердца. В современных протоколах по ведению доноров рекомендуется прибегать к ведению целого ряда гормональных препаратов, которые позволяют поддерживать работу сердца.

Таким образом, ведение донора требует очень высокой профессиональной подготовки реаниматолога, невролога и ангиолога с тем, чтобы можно было объективно поставить диагноз смерти головного мозга. Предварительные образовательные и практические семинары позволили бригаде врачей добиться не только понимания в необходимости выполнить рекомендуемый протокол, но четко его реализовать в ситуации, которая сложилась на момент проведения трансплантации.

Проводимые консультации в этот короткий период времени с участием донорской группы г. Санкт — Петербурга, юриста отдела здравоохранения и главного городского судебного медика создали необходимую правовую базу в работе бригады торакальных хирургов по изъятию легких и их консервации. Временной фактор начинает играть все возрастающую роль. Так, время от изъятия донорских легких и их трансплантации не должно превышать 320 минут, в противном случае возникает острейшая проблема ишемии и реперфузии, которая может проявиться синдромом некардиогенного отёка легких или же синдромом первичной дисфункции пересаженного легкого. Порой эти

два синдрома рассматриваются как синонимы одного и того же процесса. Кульминация всего проекта приходится на период самой трансплантации. Предельно важным является подготовка врача анестезиолога, который проводит наркоз. В ходе операции возникает целый ряд осложнений, к которым должен быть подготовлен анестезиолог и его сестринская бригада. Принципиальный вопрос: оперировать ли больного в условиях искусственного кровообращения? Оперирующие хирурги, а так же анестезиолог должны быть готовы к борьбе с желудочковой и другими возможными фатальными формами нарушения ритма сердечной деятельности. При билатеральной трансплантации легких у нашей больной удалось избежать искусственного кровообращения, однако предотвратить остановку сердечной деятельности, наступившей вследствие фибрилляции желудочков, не удалось. К счастью, это мгновение фибрилляции желудочков было купировано прямым массажем сердца, который провел профессор Ж. Массард. В целом операция не превысила 3,5 часов, время ишемии донорского легкого составило 130 минут. Иммуносупрессивная терапия началась ещё, когда больная находилась на операционном столе. В протокол ведения больных входит назначение метилпреднизолона, и приступают к системному введению такролимуса. В нашей работе нами были использованы рекомендации американского торакального общества по назначению такролимуса и антитимотического гаммаглобулина. Американские коллеги придают большое значение раннему назначению, так называемый «нулевой день», т.е. день проведения операции, назначению антитимотическому гаммаглобулину, который должен предотвратить развития раннего криза отторжения.

В легких, которые были извлечены из грудной клетки донора, были непохожи на здоровые легкие вплоть до полной неузнаваемости. Они деформированы за счет гигантски булл, и лишь только в базальных отделах легких сохранилась ткань морфологически идентичная легочной ткани. Наши предварительные расчеты, основанные на имидж диагностике и функциональных методах, позволили рассчитать, что функционально активной легочной ткани оставалось менее 15%. Эти данные подтвердились после изъятия легких из грудной клетки реципиента.

Первые дни после операции являются достаточно тревожными. Вот основные клинические проблемы раннего посттрансплантационного периода:

1. Оценка синдрома первичной дисфункции пересаженного легкого.
2. Защита легкого от повреждения, наступающего вследствие ишемии-реперфузии.
3. Инфекционная защита дыхательных путей.
4. Начало иммуносупрессивной терапии.

Нам удалось избежать синдрома первичной дисфункции пересаженного органа, осуществить, в целом защиту больной от тяжелых инфекционных заболеваний и индивидуализировать иммуносупрессивную терапию и достаточно успешно справиться с проявлениями некардиогенного отека легких.

Трудно прогнозировать индивидуальную переносимость иммуносупрессивной терапии. У нашей больной была применена схема, в которую входит метилпреднизолон — ингибирует передачу биологического сигнала с антиген презентирующих клеток на «Т» лимфоциты, ингибитор кальцинеурина (calcineurin) — такролимус и ингибитор биосинтеза пуринов — селсепт. Особое значение приобретает ежедневное измерение концентрации такролимуса, которая подвержена значительным метаболическим колебаниям. Большое значение имеет профилактика инфекционных заболеваний реципиента. Наиболее частые диагностические ошибки раннего после операционного периода связаны

как раз с дифференцировкой криза отторжения и инфекционного процесса дыхательной системы. Больные сохраняют высокую восприимчивость к различному роду инфекционных заболеваний; наиболее опасными является развитие грибковых осложнений, колонизация грамм отрицательных патогенов, вирусная инфекция.

Основные протоколы назначений лекарственных средств после проведенной билатеральной трансплантации легких у больной С., 52 лет.

- Такролимус(см. протокол)
- Ганцикловир(см. протокол)
- Ацетилцистеин(см. протокол)
- Антибиотики(см. протокол)
- Иммуноглобулин(см. протокол)
- Оксид азота(см. протокол)
- Селлсепт(см. протокол)
- Простагландины(см. протокол)
- Преднизолон(см. протокол)
- Антитимотический глобулин(см. протокол)

Реализации подобной терапии требует не только книжных знаний, но и практических рекомендаций. В нашей работе нам помогали центры по трансплантации в Пенсильвании (США), Мюнхене (Германия), Вена (Австрия), Страсбург (Франция). Коллеги из этих стран искренне переживали за успех первой легочной трансплантации в России и радовались вместе с нами положительным результатам.

Прошло более года после проведенной трансплантации. Накоплен уникальный опыт, позволивший избежать криза отторжения, серьезных инфекционных заболеваний, осуществить эффективную программу восстановительной медицины. Коллектив врачей бесконечно счастлив, что все что им, было, сделано реально спасло жизнь нашему коллеге. Мы испытываем чувство гордости, что имя В.П. Демихова вновь стало на устах нашего врачебного сообщества.