

В. Е. Милехин, N. Pizanis¹, M. Kamler², А. С. Петров¹, Н. Jakob², П. К. Яблонский¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕГОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5

¹ ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет;

² Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, West German Heart Center Essen, University Hospital Essen, Germany

Трансплантация органов является единственным эффективным методом лечения терминальной дисфункции жизненно важных систем организма. Однако развитие данной области медицины лимитировано дефицитом донорских органов. Именно поэтому поиск путей расширения пула используемых донорских трансплантатов является актуальным научным направлением современной медицины.

Оптимизация методов и протокола консервации легочного трансплантата остается одним из важнейших направлений в исследованиях, целью которых является улучшение функции легких после пересадки. Прежде всего это обусловлено высокой частотой развития ишемическо-реперфузионного повреждения ткани легкого, которое, по данным мировой литературы, возникает в 35–60% [1–3] случаев и сопровождается высокой госпитальной летальностью в 20% [4–6]. Недостаточно гомогенная перфузия донорского легкого консервирующим раствором обусловлена реактивной вазоконстрикцией в ткани донорского легкого и редко рассматривается как причина дефекта защиты легочного трансплантата. Этим можно объяснить его дисфункцию и связанные с ней осложнения в послеоперационном периоде. Данная причина ишемическо-реперфузионного повреждения легкого мало освещена в литературе [7, 8].

Селективный легочный вазодилататор силденафил является ингибитором 5-изоформы фосфодиэстеразы (ингибитор ФДЭ-5) (Sildenafil, Pfizer, Pfizer Laboratories, Sandwich, United Kingdom). Он широко используется при лечении эректильной дисфункции и все чаще находит свое применение в лечении легочной гипертензии [9–16]. Стандартным раствором, используемым для консервации легочного трансплантата в клинике, признан буферстабилизированный раствор декстрана с низким содержанием калия (LPD), который применяется в клинических условиях с наилучшими результатами по сравнению с другими растворами, употребляемыми для консервации легочного трансплантата [1, 17, 18].

W. Groner и соавт. [19] опубликовал информационную статью о новой технологии в микроскопии. Данная технология получила название «ортогональная поляризованная интравитальная микроскопия», что обусловлено принципом, лежащим в основе данной методики. Она связана с эпиллюминацией эритроцитов в просвете капилляров под воздействием поляризованного источника света с длиной волны тропной к гемоглобину. Основным достоинством данной методики является возможность не использовать специальные флюоресцирующие красящие вещества.

В предварительно проведенном исследовании был оценен непосредственный эффект действия инъекционной формы ингибитора ФДЭ-5 на системную и легочную гемодинамики. Пяти животным (свиньи) производились инъекции 0,15 мг/кг ингибитора ФДЭ-5 в ствол легочной артерии. При наблюдении в течение 30 мин артериальное давление, давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление достоверно уменьшились через 2 мин после инъекции и восстановились за 20 мин, за исключением легочного сосудистого сопротивления, которое на протяжении всего времени эксперимента имело статистически достоверные низкие показатели по сравнению с исходным уровнем (рис. 1 и 2).

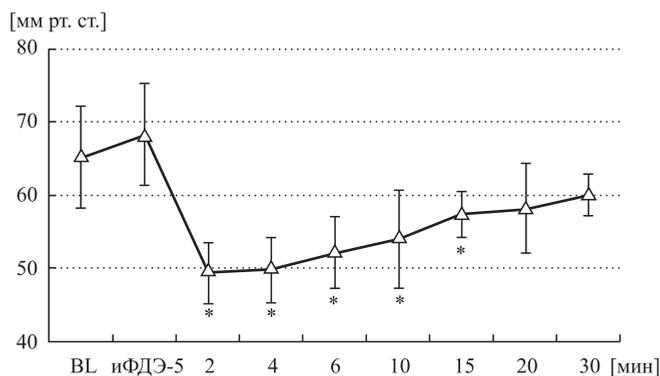


Рис. 1. Динамика изменения среднего артериального давления, эффект ингибитора ФДЭ-5:

среднее системное артериальное давление — мм рт.ст., все значения представлены — среднее \pm SD ($n=5$); * — статистически достоверная разница с исходным уровнем (BL) ($p < 0,05$).

В ходе этого эксперимента было проведено исследование, направленное на изучение микроциркуляторных изменений в легочной ткани после применения ингибитора ФДЭ-5. Наблюдалось достоверное изменение общего количества сосудов микроциркуляторного русла. По градации в диаметрах достоверно увеличилось количество капилляров с диаметром меньше 9 мкм, «истинных капилляров» в сравнении с их исходным уровнем (72,0% против 88,1% в процентах к общему количеству соответственно, $p < 0,001$) (рис. 3). После применения ингибитора ФДЭ-5 индекс капиллярного кровотока (ИКК) — отношение длины всех функционирующих капилляров к средней площади альвеол — увеличился более чем в 2 раза (до 207%, $p < 0,001$) [статья в процессе публикации].

Результаты предварительных исследований дали нам основание изучить эффект действия ингибитора ФДЭ-5 при различных методиках его применения в процедуре консервации легочного трансплантата. Теоретически было предложено к рассмотрению две методики: в первом случае раствор консервации должен был быть обогащен ингибитором ФДЭ-5 в целях достижения гомогенной перфузии и профилактики спазма; во втором — ингибитор ФДЭ-5 должен был быть введен в легочную артерию за 20 мин до перфузии консервационным раствором, чтобы использовать вазодилатационный

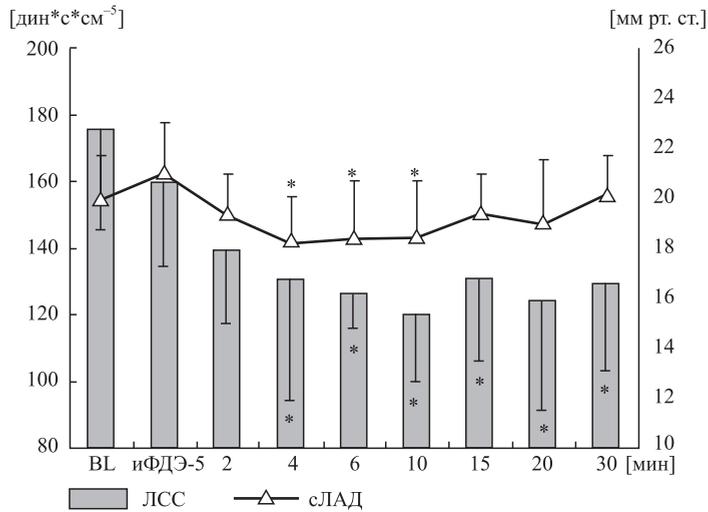


Рис. 2. Динамика изменения среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, эффект ингибитора ФДЭ-5:

линия демонстрирует параметры изменения среднего давления в легочной артерии (сЛАД) [мм рт. ст.], столбцы демонстрируют параметры изменения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [дин*с*см⁻⁵], все значения представлены — среднее ± SD (n = 5); * — статистическая разница против исходных уровней (BL) (p < 0,05).

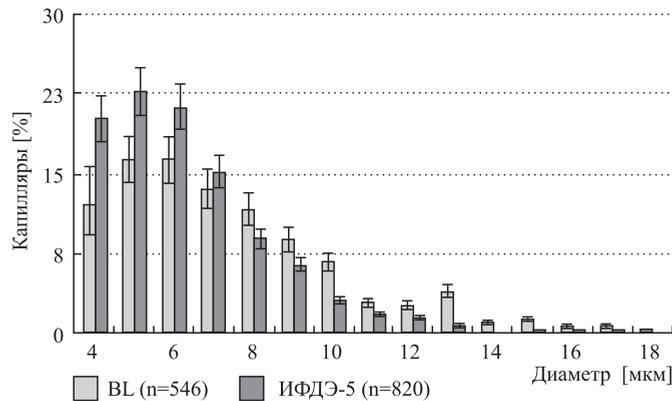


Рис. 3. Эффект ингибитора ФДЭ-5 на раскрытие капиллярного русла:

белые столбцы отражают функционирующие капилляры соответствующего диаметра в процентном отношении к общему количеству, в % в покое; темные столбцы — в течение 30 мин после применения ингибитора ФДЭ-5.

эффект, улучшающий перфузию терминальной части сосудистой системы легкого, после восстановления системной гемодинамики.

Материалы и методы. В рамках научно-исследовательского сотрудничества кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета СПбГУ работа выполнялась на базе лаборатории экспериментальной хирургии Университетской клиники города Эссена, Германия. Экспериментальный протокол был проверен и утвержден этическим Исследовательским комитетом по ветеринарии Медицинской школы Эссена. Все животные были анестезированы и оперированы исходя из требований “Principles of Laboratory and Animal Care” и “Guide for the Care and Use of Laboratory animals”, подготовленных в Исследовательском институте по работе с лабораторными животными Национального Института Здравоохранения (NIH publication no. 85–23, revised 1985).

Экспериментальные группы животных. Сорок две взрослые свиньи мужского пола (немецкая полевая), средним весом 30–35 кг, были включены в это исследование: половина животных выступала в качестве доноров, вторая половина животных — в качестве реципиентов. В эксперименте животные доноры были разделены на три группы ($n = 7$), в каждой из групп использовались различные методики консервации легочного трансплантата. В первой экспериментальной группе (I) для антеградной перфузии трансплантата (0,5 л/мин) использовали буфер стабилизированный раствор низкомолекулярного декстрана с низким содержанием калия — LPD (low potassium dextran) (Perfodex, Vitrolife, Швеция). Во второй экспериментальной группе (II) к базовому составу раствора, использовавшегося в I группе, добавили 0,15 мг/кг массы тела раствор ингибитора ФДЭ-5. В третьей экспериментальной группе (III) раствор ингибитора ФДЭ-5 0,15 мг/кг вводился за 30 мин до начала антеградной перфузии непосредственно в ствол легочной артерии.

Извлеченные трансплантаты легких хранились в течение 24 ч при температуре 4–6°C и трансплантировались в остром эксперименте по методике монолатеральной левосторонней трансплантации.

Протокол операции на доноре. Премедикация у животного осуществлялась сочетанием кетамина (30 мг/кг), стреснила (2 мг/кг) и атропина (0,05 мг/кг). После интубации анестезия поддерживалась на фоне внутривенной непрерывной инфузии дипривана (10 мг/ч), мидазолама (1 мг/кг/ч) и фентанила (5 мг/кг/ч). Искусственная вентиляция легких (Fabius GS, Drager, Германия) проводилась в стандартизированном режиме контроля давления с вентиляцией со скоростью 15 вдохов в минуту, при максимальном инспираторном давлении 25 мм рт.ст., фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) 0,5, с положительным давлением в конце выдоха 5 мм рт.ст. Параметры вентиляции не изменялись в течение всей операции. Регистрировалось ЭКГ и осуществлялся мониторинг гемодинамики и газового состава крови через катетер, имплантированный в бедренную артерию.

После выполнения срединной стернотомии, вскрывались перикард и плевральная полость. Выделялись и мобилизовались на лавсановых лигатурах нижняя и верхняя полые вены, аорта и легочные артерии. Системная антикоагулянтная терапия осуществлялась внутривенным введением гепарина из расчета 3 мг/кг массы тела. С целью профилактики острого отторжения трансплантата животные получали 250 мг метилпреднизолона внутривенно.

Донорам из группы III болюсно вводили ингибитор ФДЭ-5 в дозе из расчета 0,15 мг/кг непосредственно в легочную артерию через канюлю за 20 мин до начала

перфузии консервирующим раствором. В группах I и II животным было введено такое же количество физиологического раствора за 20 мин до начала перфузии, как и в группе III.

После наложения зажима на аорту и перевязку верхней и нижней полой вены, ушко левого предсердия вскрывалось с целью декомпрессии большого круга кровообращения. После этого в группах I и III легкие перфузировались холодным раствором LPD в объеме 1,0 л с температурой 6–8°C, в группе II в раствор LPD был предварительно добавлен ингибитор ФДЭ-5 (0,15 мг/кг), объем и температура раствора были аналогичными в других группах.

Вентиляция легких поддерживалась с заданными параметрами — вентиляция со скоростью 15 вдохов в минуту при максимальном инспираторном давлении 25 мм рт. ст. при фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) 0,5, с положительным давлением в конце выдоха 5 мм рт. ст. на протяжении всей процедуры.

Легкие изымались единым блоком после иссечения легочных вен от левого предсердия, на легочных венах был оставлен достаточный мышечный материал (манжета) для удобства формирования в последующем венозного анастомоза. Перед изъятием легкие частично раздувались, главный бронх сшивался двойным швом. Левое легкое выделялось с ушиванием бронха в раздутом состоянии и с сохранением достаточной длины легочной артерии.

После изъятия трансплантаты легких хранились в консервирующем растворе в течение 24 ч, помещенные в холодильную камеру при температуре 6–8°C.

Протокол операции на реципиенте. Премедикация и анестезия проводились по аналогичной методике, как и на доноре. Искусственная вентиляция легких (Fabius GS, Drager, Германия) осуществлялась в режиме контроля давления с вентиляцией со скоростью 15 вдохов в минуту и максимальном инспираторном давлении 25 мм рт. ст. при фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 1,0, с положительным давлением в конце выдоха 5 мм рт. ст.

Регистрировалась ЭКГ и осуществлялся контроль гемодинамики и анализ газового состава крови посредством катетера, имплантированного в бедренную артерию. Swan-Ganz катетер (Baxter, Healthcare Corp., Irvine, CA) был имплантирован через яремную вену в легочный ствол с целью мониторинга гемодинамики малого круга кровообращения.

Доступ осуществлялся посредством левосторонней боковой торакотомии в пятом межреберье, вскрывались перикард и общая плевральная полость. Выделялись левая легочная артерия, бифуркация трахеи, левые легочные вены. Ленты держалки проводились под правую и левую легочные артерии и правый главный бронх. Гепарин из расчета 3 мг/кг массы тела вводили внутривенно после этапа выделения. После пережатия левого главного бронха и левой легочной артерии, основные ветви левых легочных вен перевязывали. Затем выполнялась левосторонняя пневмоэктомия. Левое предсердие отжималось на сосудистом зажиме, и легированные легочные вены объединялись в единую площадку для облегчения создания венозного анастомоза в дальнейшем.

Имплантация донорского легкого начиналась с формирования анастомоза главного бронха, по типу конец в конец, непрерывным обвивным швом нитью пролен 4/0 (Ethicon, Inc., Somerville, NJ). Анастомоз легочной артерии формировался по типу косяк линии с целью профилактики гемодинамически значимого стеноза непрерывным обвивным швом нитью пролен 5/0 (Ethicon, Inc., Somerville, NJ). Легочные вены, еди-

ной площадкой, непрерывным обвивным швом анастомозировались с левым предсердием реципиента нитью пролен 5/0 (Ethicon, Inc., Somerville, NJ).

Перед снятием зажима с легочной артерии и началом реперфузии удалялся воздух из сосудистой системы трансплантата методом ретроградной перфузии. После снятия зажима с легочной артерии начиналась вентиляция трансплантата. После 30-минутного периода реперфузии пересаженного легкого, на контралатеральные легочную артерию и бронх в целях оценки функции только что трансплантированного легкого накладывались зажимы. При необходимости применялась гемодинамическая поддержка с использованием катехоламинов.

Использование катехоламинов, а также мочегонных препаратов после трансплантации выполняли только при следующих критериях: введение 5 мг фуросемида начиналось только в том случае, если почасовой диурез снижался ниже 50 мл/ч; адреналин/норадреналин вводился только тогда, когда среднее артериальное давление снижалось ниже 50 мм рт. ст. Адреналин использовался только в исключительных случаях, когда частота сердечных сокращений превышала 140 уд/мин или когда системного сосудистого сопротивления падало ниже $500 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$. Дозировка корректировалась исходя из показателей гемодинамики, с установлением максимальной дозы 0,4 мг/кг/мин. Эти критерии были одинаковыми для всех животных после трансплантации. Каждый эксперимент прекращался после наблюдения в течение 6 ч внутрисердечной инъекцией тетракаинхлорида (Т61).

После окончания эксперимента были взяты пробы ткани трансплантированного легкого и взвешены до и после обработки в сухожаровом шкафу при температуре 65 С° в течение 72 ч для оценки соотношения сухого/влажного компонента ткани.

Мониторинг и измерения. Осуществлялся контроль гемодинамических параметров (Siemens SC9000 and Swan-Ganz Catheter, Baxter), оценивался газовый состав артериальной крови (Radiometer Copenhagen, Germany), насосная функция сердца оценивалась по сердечному выбросу (СВ). Осуществлялся мониторинг легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и системного сосудистого сопротивления (ССС) на каждой временной точке наблюдения протокола эксперимента (каждый час). Система была откалибрована путем инъекций холодного физиологического раствора в катетер Swan-Ganz перед каждым измерением.

Микроциркуляция трансплантата регистрировалась во временных точках 30 мин, 1, 3, 6 часов протокола исследования, при помощи интравитального видеомикроскопа Cytoscan™ (Cytometrics, Inc., Philadelphia, Pa., USA). Видеозапись исследования осуществлялась при помощи видеомагнитофона JVC (HR-DD857MS SVHS NTFS). Все видеозаписи были оцифрованы и проанализированы в последующем при помощи компьютерной аналитической программы CapIScore (CapIScore Software, UK). Оценивались следующие параметры: диаметр капилляров (ДК), скорость движения эритроцитов (СДЭ) и индекс капиллярного кровотока (ИКК) — отношение длины всех функционирующих капилляров к средней площади альвеол.

Статистический анализ. Все данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего (SD), если не указано иное. Данные были проанализированы дисперсионным анализом повторных измерений (ANOVA) и парным Т-тестом. Для данных без повторных измерений проводился U-тест Mann-Whitney. Р-значения меньше 0,05 были приняты достоверными. Все данные были проанализированы с помощью SPSS-software (SigmaStat SigmaPlot, V3.0, V8.0 США).

Результаты. Выживаемость животных. Все животные в группе I и III ($n = 14$) выжили на протяжении всего эксперимента, в отличие от четырех животных группы II, умерших в течение первых 4 часов после реперфузии в связи с тяжелым реперфузионным отеком трансплантата (одно во временной точке 2 часа, два во временной точке 3 часа и одно во временной точке 4 часа). У животных в группе II развивался прогрессирующий отек легких даже на фоне терапии диуретиками, активной санационной бронхоскопии и коррекции катехоламинами до 0,4 мг/кг/мин.

Гемодинамические данные. Давление в легочной артерии было достоверно ниже в группе II во временной точке 1 час после начала реперфузии по сравнению с контролем. Значения остались более низкими на протяжении всего времени наблюдения (6 ч), но не достигли статистически достоверной разницы ввиду малого числа животных, входивших в группы. Группа III показала достоверно меньшее значение только во временной точке 6 часов по сравнению с контролем (рис. 4).

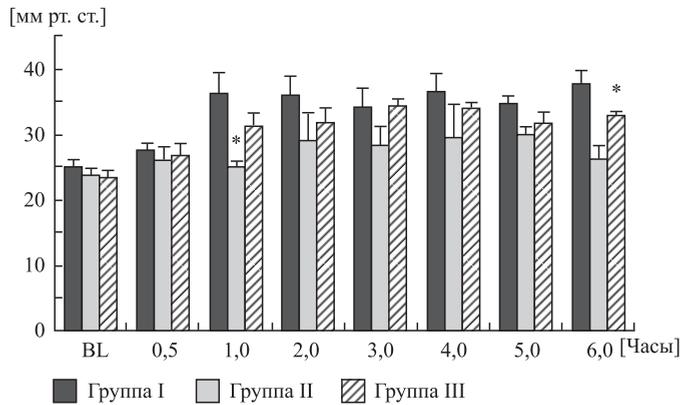


Рис. 4. График динамики изменения давления в легочной артерии: среднее давление в легочной артерии — мм рт. ст., все значения представлены — среднее \pm SD ($n = 7$; с учетом гибели животных группы II); * — достоверный против контроля (I) ($p < 0,05$).

Легочное сосудистое сопротивление было достоверно ниже в группе II во временной точке 1 час и показало более низкие значения за время наблюдения. Никаких дополнительных достоверных значений не было достигнуто из-за низкого числа выживших животных ($n = 3$). Группа III достигла достоверно низких значений только во временной точке 6 часов по сравнению с контролем и имела более высокие средние значения, чем у выживших животных из группы II в течение всего периода наблюдения (рис. 5).

Индекс оксигенации легких был достоверно выше в группе III во всех временных точках, начиная с 1 часа реперфузии. Группа II не показала статистически достоверной разницы по сравнению с контрольной группой (рис. 6).

Параметры микроциркуляции OPS — *imaging*. Средний диаметр капиллярного русла был выше в группе III после реперфузии ($5,3 \pm 0,8$ против $5,1 \pm 1,1$ и $4,9 \pm 0,9$ мкм по сравнению с III, II и I; среднее \pm стандартное отклонение) и снижался в ходе эксперимента. Скорость движения эритроцитов была ниже в контрольной группе (356 ± 93

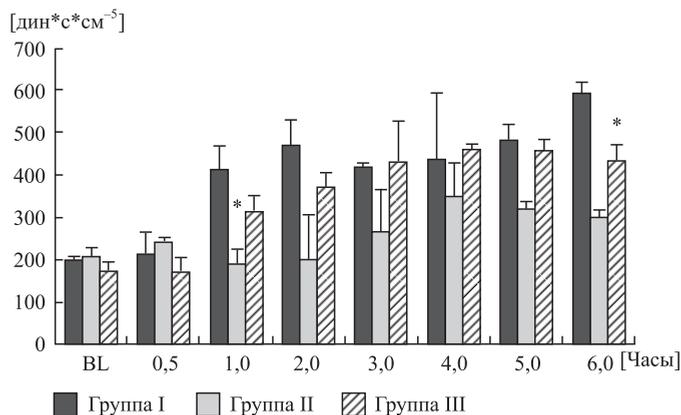


Рис. 5. График динамики изменения легочного сосудистого сопротивления:

среднее легочное сосудистое сопротивление — $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$, все значения являются средними \pm SD ($n=7$; с учетом гибели животных группы II); * — достоверный против контроля (I) ($p < 0,05$).

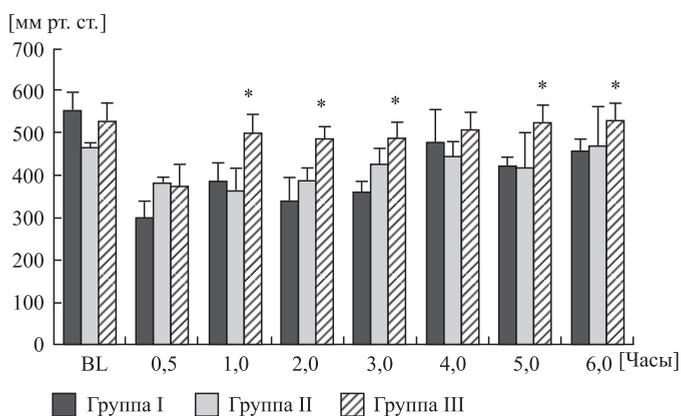


Рис. 6. График динамики изменения индекса оксигенации:

индекс оксигенации — мм рт. ст., все значения являются средними \pm SD ($n=7$; с учетом гибели животных группы II); * — достоверный против контроля (I) ($p < 0,05$).

против 363 ± 85 и 383 ± 66 $\mu\text{км}/\text{с}$, III по сравнению со II и I; среднее \pm стандартное отклонение), но параметры обоих показателей не достигли статистически достоверного различия.

ИКК в группах с применением ингибитора ФДЭ-5 был выше, чем в I группе после реперфузии, но параметры достигли статистически достоверной значимости для группы III во временной точке 6 часов ($5,2 \pm 0,4$ против $6,5 \pm 0,5$ и $10,1 \pm 1,1$ $\mu\text{км}/\mu\text{км}^2$, II, I vs. III; среднее \pm стандартное отклонение, $p < 0,05$) (рис. 7).

Отек легочной ткани начинался с расширения межальвеолярного пространства, с последующим уменьшением количества функциональных альвеол, вплоть до формирования зоны тотального ателектаза, был выражен в группе с применением ингибито-

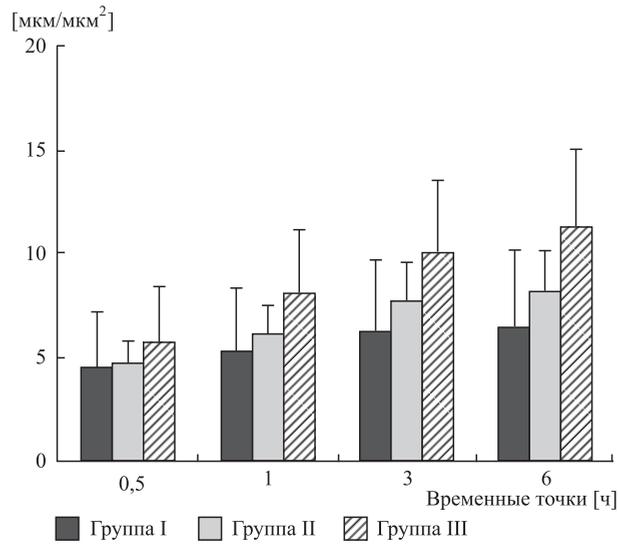


Рис. 7. График изменения индекса капиллярного кровотока: ИКК достиг статистически достоверной значимости для группы III во временной точке 6 часов ($5,2 \pm 0,4$ против $6,5 \pm 0,5$ и $10,1 \pm 1,1$ мкм/мкм², II, I vs. III; среднее \pm SD, $p < 0,05$).

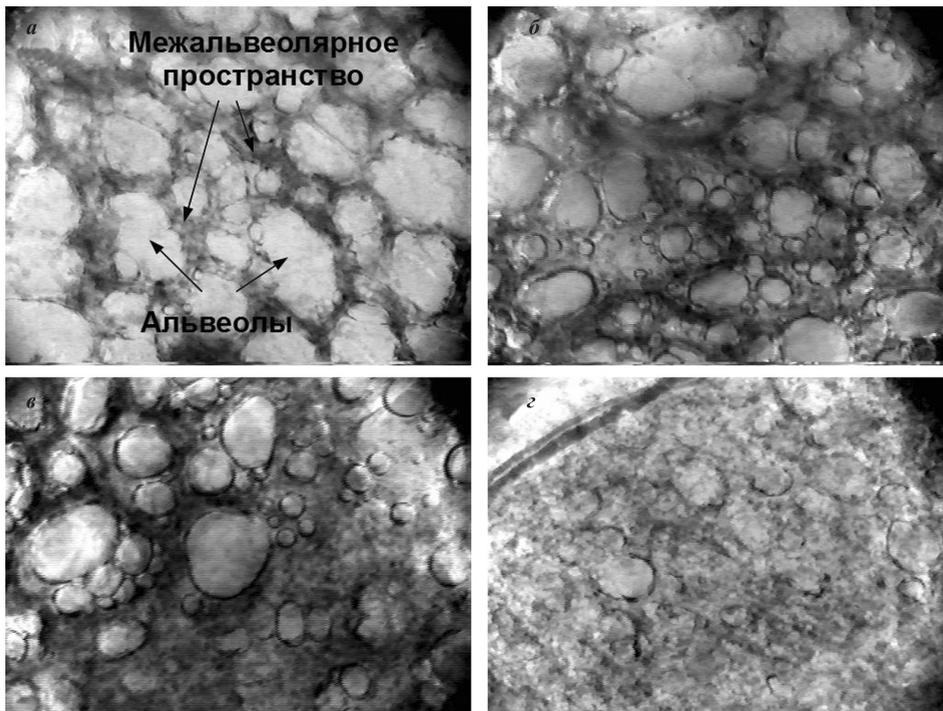


Рис. 8. Микроциркуляторная картина отека легких в группе II: картина во временных точках 30 мин (а), 1 ч (б), 3 ч (в), область тотального ателектаза (г). Прогрессирующий отек легких начинался с отека межальвеолярного пространства, уменьшения альвеолярного поля, завершался редукцией альвеолярной структуры вплоть до формирования тотального ателектаза.

ра ФДЭ-5 в качестве добавки к консервационному раствору по сравнению с другими группами (рис. 8, а-г).

Содержание воды в ткани легкого. Значения соотношения сухого/влажного компонента ткани легкого были достоверно выше в группе II. Пробы тканей были взяты после остановки сердца животного или во временной точке смерти животных от реперфузионного отека. Группа III не продемонстрировала статистически достоверной разницы с контролем, тем не менее отмечалась тенденция к повышению этого параметра в данной группе, как индикатора повышенного содержания жидкости в ткани легких (рис. 9).

Обсуждение. В этой работе мы, в первую очередь, отметили высокую частоту возникновения реперфузионного отека трансплантата с высокой летальностью животных до окончания эксперимента во II экспериментальной группе, когда ингибитор ФДЭ-5 добавлялся в консервирующий раствор. Второе — это высокий индекс оксигенации с понижением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления при предварительном введении ингибитора ФДЭ-5 в ствол легочной артерии за 20 мин до консервации, группа III, в сравнении с контрольной группой.

Ингибирование фосфодиэстеразы вызывает увеличение уровня цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов, а также активирует цГМФ опосредованную протеинкиназу, которая ускоряет открытие калиевых каналов, чувствительных к кальцию. Это приводит к гиперполяризации мембраны и блокированию потока кальция через кальциевые каналы L-типа, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры легочных сосудов. Также цГМФ является вторичным месенджером для оксида азота NO, дающего местные сосудорасширяющие реакции [20–22]. 5-изоформа ингибитора фосфодиэстеразы — препарат силденафил — также продемонстрировал защитный эффект в аналогичной модели 24-часовой ишемии трансплантата легких, что проявлялось выживанием животных. В то время как использование в консервационном растворе простагландин Е-1 привело к гибели животных в течение 2 ч после реперфузии [23]. Однако объяснение эффекта ингибитора ФДЭ-5 на легочный трансплантат, данное Когот и соавт., было гипотетическим, ввиду смерти всех контрольных животных в течение 2 ч после трансплантации.

Именно высокая частота развития реперфузионного отека, который мы наблюдали на макро- и микроскопическом уровне, в группе с добавлением ингибитора ФДЭ-5 в консервационный раствор был причиной высокой летальности животных в этой группе (рис. 8, а-г). Отек становился причиной преждевременной смерти животного до окончания времени эксперимента, несмотря на активную терапию диуретиками и катехоламинами. Этот необычный тяжелый реперфузионный отек теоретически может быть объяснен тем, что добавление ингибитора ФДЭ-5 в консервационный раствор создавало условия длительного нахождения этого агента на периферическом русле, что приводило в итоге к длительному и стойкому открытию альвеолярных капилляров,

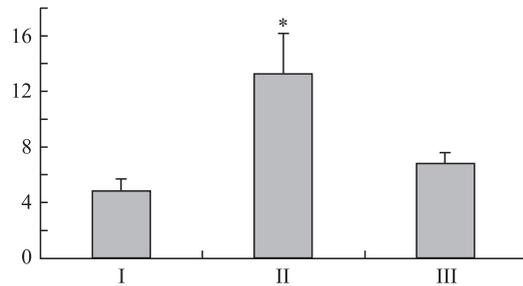


Рис. 9. График соотношения сухой и влажной ткани легкого в различных группах: все значения являются средними \pm BD ($n=7$; с учетом гибели животных группы II); * — достоверный против контроля (I) ($p < 0,05$).

экстравазации и, как следствие, к неконтролируемому отеку. Эта гипотеза подтверждается тенденцией к низкому давлению в легочной артерии и низкому сосудистому сопротивлению, наблюдаемых во II группе по сравнению с другими группами (рис. 4 и 5), а также к более высокому показателю ИКК (рис. 7) в группах II и III. Нельзя исключить, что эффект ингибитора ФДЭ-5 на деинервированную легочную ткань может иметь свои ранее не изученные особенности.

После начала реперфузии трансплантата, среднее давление в легочной артерии увеличилось, как в контрольной, так и в экспериментальных группах. Однако во временной точке 6 часов группа III показала статистически достоверное меньшее значение по сравнению с контрольной группой, в отличие от группы II, продемонстрировавшей только небольшой рост с достижением статистической достоверности только в первый час после реперфузии (рис. 4).

Легочное сопротивление показало аналогичные тенденции к снижению с увеличением значения в группах I и III, но с менее выраженной тенденцией в группе III, достигнув статистической достоверности в точке 6 часов. Группа II показала статистически достоверное снижение легочного сопротивления во временной точке 1 час и отчетливо проявила тенденцию к более низким значениям за время наблюдения (рис. 5).

Индекс оксигенации показал снижение в I группе, а также в группе II после реперфузии, с тенденцией медленно восстанавливаться со временем. Это явление известно в трансплантации легких и является следствием ишемическо-реперфузионного повреждения ткани легкого. В группе III мы наблюдали сохранение потенциала оксигенации, который достоверно был выше по сравнению с контролем на всех временных точках, кроме 4 часов после реперфузии (рис. 6).

Показатели микроциркуляции, ввиду небольшого количества животных в каждой из групп, не достигли статистически достоверной разницы и были сложны в интерпретации. Однако индекс капиллярного кровотока во временной точке 6 часов был достоверно выше. Более того, этот показатель демонстрировал достаточно четкую тенденцию к росту, коррелирующую со временем от начала реперфузии трансплантата, что может быть объяснено необходимым временем на восстановление капиллярного кровотока легочного трансплантата.

Содержание воды в легочной ткани, отражаемое посредством соотношения сухого/влажного компонента ткани легкого, было достоверно выше в группе II, как и предполагалось при оценке возникающего в этой группе отека легких. Группа III также показала тенденцию к более высоким значениям этого соотношения по сравнению с контролем, но не достигла статистической достоверности (рис. 9).

Эффект повышения оксигенации легочной тканью в группе II, возможно, может быть объяснен результатом оптимальной консервации, а также увеличением функциональных капилляров легких, так как открытие ранее не функционировавших капилляров после применения ингибитора ФДЭ-5 уже было продемонстрировано нашей группой в подобной модели. Экстравазация легочного капиллярного русла, с одной стороны, приводит к более высокому кровообращению в легких и повышению индекса оксигенации, но, с другой стороны, это может привести к потенциальному риску возникновения реперфузионного отека, если методика использования и дозировка ингибитора ФДЭ-5 будут подобраны неадекватно. Это остается предметом дискуссии на данный момент.

Заключение. Введение ингибитора ФДЭ-5 в ствол легочной артерии у доноров за 20 мин до начала перфузии консервирующим раствором продемонстрировало лучшие функциональные результаты трансплантата, чем простое добавление ингибитора ФДЭ-5 в стандартный консервационный раствор в экспериментальной трансплантации легких. Об этом свидетельствует количество выживших животных, а также достоверно более высокий индекс оксигенации в экспериментальной группе II. Простота использования ингибитора ФДЭ-5 и отсутствие значительных гемодинамических побочных эффектов делает эту процедуру потенциально новым словом в методике консервации легочного трансплантата. Однако истинные механизмы, объясняющие результаты наблюдений, а также весь спектр осложнений, связанных с применением ингибитора ФДЭ-5, пока неизвестны. Таким образом, необходимы дополнительные исследования с подбором терапевтических дозировок этого препарата для выбора оптимальной методики консервации. Перспектива клинического применения ингибитора ФДЭ-5 до завершения этих исследований остается пока не ясна.

Литература

1. Muller C., Bittmann I., Hatz R., Kellner B., Schelling G., Furst H., Reichart B., Schildberg F. W. Improvement of lung preservation — from experiment to clinical practice // *Eur Surg Res* 2002. Vol. 34, N 1–2. P. 77–82.
2. Vibha N. Lama Update in Lung Transplantation 2008 // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 179. P. 759–764.
3. Ahmad S., Shlobin O. A., Nathan S. D. Pulmonary complications of lung transplantation // *Chest*. 2011. Feb. Vol. 139, N 2. P. 402–11.
4. Burdine J. Heart-lung and lung transplantation: perioperative pulmonary dysfunction // *Transplant Proc*. 1991. Vol. 23, N 1. Pt. 2. P. 1176–7.
5. Thabut G., Christie J. D., Ravaud P., Castier Y., Brugiere O., Fournier M., Mal H., Leseche G., Porcher R. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 744.
6. Jessup M., Abraham W. T., Casey D. E., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G., Konstam M. A., Mancini D. M., Rahko P. S., Silver M. A., Stevenson L. W., Yancy C. W. ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation*. 2009. Apr 14. Vol. 119, N 14. 1977–2016. Epub 2009. Mar 26.
7. Herijgers P., Nishimura Y., Flameng W. Endothelial activation through brain death? // *Heart Lung Transplant*. 2004. Vol. 23 (9 Suppl.). P. 234–9.
8. Herijgers P., Leunens V., Tjandra-Maga T. B., Mubagwa K., Flameng W. Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines // *Transplantation*. 1996. Vol. 62, N 3. P. 330–5.
9. Ghofrani H. A., Wiedemann R., Rose F., Olschewski H., Schermuly R. T., Weissmann N., Seeger W., Grimminger F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *Ann Intern Med*. 2002. Vol. 136, N 7. P. 515–22.
10. Ghofrani H. A., Wiedemann R., Rose F., Schermuly R. T., Olschewski H., Weissmann N., Gunther A., Walmrath D., Seeger W., Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial // *Lancet*. 2002. Vol. 360, N 9337. P. 895–900.
11. Hoepfer M. M., Spiekerkoetter E., Westerkamp V., Gatzke R., Fabel H. Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolised iloprost in pulmonary arterial hypertension // *Eur Respir J*. 2002. Vol. 20, N 2. P. 339–43.

12. *Watanabe H.* Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension // *Clin Pharmacol Ther.* 2002. Vol. 71, N 5. P. 398–402.
13. *Kusano K. F., Date H., Fujio H., Miyaji K., Matsubara H., Nagahiro I., Satoh T., Shimizu N., Ohe T.* Recovery of cardiac function after living-donor lung transplantation in a patient with primary pulmonary hypertension // *Circ J.* 2002. Vol. 66, N 3. P. 294–6.
14. *Olschewski H., Ghofrani H. A., Schmehl T., Winkler J., Wilkens H., Hoper M. M., Behr J., Kleber F. X., Seeger W.* Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group // *Ann Intern Med.* 2000. Vol. 132, N 6. P. 435–43.
15. *Sugiyama A., Satoh Y., Shiina H., Takahara A., Yoneyama M., Hashimoto K.* Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects of sildenafil, a PDE5 inhibitor, in anesthetized dogs // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001. Vol. 38, N 6. P. 940–6.
16. *Zhao L.* Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension // *Circulation.* 2001. Vol. 104, N 4. P. 424–8.
17. *Muller C., Furst H., Reichenspurner H., Briegel J., Groh J., Reichart B.* Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury // *Munich Lung Transplant Group. Transplantation.* 1999. Vol. 68, N 8. P. 1139–43.
18. *Struber M., Wilhelmi M., Harringer W., Niedermeyer J., Anssar M., Kunsebeck A., Schmitto J. D., Haverich A.* Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001. Vol. 19, N 2. P. 190–4.
19. *Groner W., Winkelmann J. W., Harris A. G., Ince C., Bouma G. J., Messmer K., Nadeau R. G.* Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation // *Nat Med.* 1999. Oct. Vol. 5, N 10. P. 1209–12. No abstract available.
20. *Sandera P., Hillinger S., Stammberger U., Schoedon G., Zalunardo M., Weder W., Schmid R. A.* 8-Br-cyclic GMP given during reperfusion improves posttransplant lung edema and free radical injury // *J Heart Lung Transplant.* 2000. Vol. 19, N 2. P. 173–8.
21. *Fiser S. M., Cope J. T., Kron I. L., Kaza A. K., Long S. M., Kern J. A., Tribble C. G., Lowson S. M.* Aerosolized prostacyclin (epoprostenol) as an alternative to inhaled nitric oxide for patients with reperfusion injury after lung transplantation // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001. Vol. 121, N 5. P. 981–2.
22. *Hillinger S.* Survival and graft function in a large animal lung transplant model after 30 h preservation and substitution of the nitric oxide pathway // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001. Vol. 20, N 3. P. 508–13.
23. *Korom S., Hillinger S., Cardell M., Zhai W., Tang Q., Dutly A., Leskosek B., Weder W.* Sildenafil extends survival and graft function in a large animal lung transplantation model // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006. Vol. 29, N 3. P. 288–93.

Статья поступила в редакцию 1 июня 2011 г.