



Трансплантация легких

А.Г. Чучалин

Научно-исследовательский институт пульмонологии
ФМБА России

Lung transplantation

A.G. Chuchalin

Research Institute of Pulmanology FMBA of Russia

Хирургическая операция по изъятию донорского легкого

- Перед изъятием легких донору вводятся вазопрессин (десмопрессин), метилпреднизолон и тироксин или же трийодотиронин (однократно).

- Гепарин вводится до остановки кровообращения.

- Простагландины: алпростадил, епопростенол, илопрост – вводится один из перечисленных препаратов (flush solution).

Methylprednisolon sodium succinate

- !!!Ацетат метилпреднизолон не рекомендуется использовать, так как он всасывается медленно.

- Сукцинат метилпреднизолона назначают в дозе 500 мг, вводят по интермитирующей схеме в течение 30 мин, растворитель к лекарству прилагается.

- Levothyroxine вводят однократно в дозе 200–500 мкг, растворив в 5 мл физиологического раствора. Нельзя смешивать с другими растворами и лекарственными средствами.

- Iloprost 5 мкг вводят ингаляционно.

- Vena cava is ligated, the inferior vena cava is transected, the left atrial appendage is vented, and the aorta is cross-clamped.

- Охлаждение легких достигается введением раствора, охлажденного до 4 °С, в дозе, приблизительно 50–60 мл/кг; инфузия проводится через

легочную артерию. Вентиляция продолжается. Сердце перфузируется ретроградно через нисходящий отдел аорты кардиоплегическим раствором.

- Легкие охлаждаются дополнительно снеговой крошкой.

- Легочные вены отделяются от сердца с помощью небольшого надреза левого предсердия.

- Легочная артерия пересекается над бифуркацией основных стволов.

- Время тепловой ишемии легких не должно превышать 40 мин.

- Время ишемии не должно превышать 4–6 ч (ишемия-реперфузия).

- Растворы для консервации: Euro-Collins (кристаллоидный раствор), а также Celsior или Cambridge (содержат декстран).

- Раствор Wisconsin также стал применяться для консервации легких.

Определение времени ишемии пересаженного легкого.

- Оно определяется следующим временным отрезком: время наложения зажима на аорту донора и время реперфузии легкого реципиента (см. Gabriel Thabut et al, 2005). В случаях двухсторонней пересадки легких это время всегда больше.

Лекарственные средства (потенциальный донор)

- физиологический раствор – 4 л,

- раствор альбумина – 1 л,

- раствор декстрозы – 1 л,

- катетер Swan-Ganz,
 - катетер для центральной вены,
 - катетер для периферической вены.
- Лекарственные средства (потенциальный донор)*
- тироксин или трииотиронин,
 - вазопрессин,
 - метилпреднизолон сукцинат,
 - инсулин,
 - допамин,
 - норадреналин,
 - илопрост,
 - гепарин,
 - ацетилцистеин,
 - ванкомицин.

Антитимотический глобулин (ATG, Fresenius)

- ATG назначают в дозе по 5 мг/кг/ в день в течение 7 посттрансплантационных дней.

Режим терапии такролимусом

День «0» – с началом реперфузии легких во время операции приступают к в/в ведению такролимуса. Расчетная доза: 0,03 – 0,05 мг/кг, вводят на физиологическом растворе или 5 % растворе декстрозы на воде в течение 12 ч. Начальная доза может быть снижена, если функция почек нарушена, имеется дисфункция пересаженного легкого или другие факторы. В последующем введение повторяют каждые 12 ч, однако стремятся как можно быстрее перейти на системный прием.

Протокол подготовки такролимуса к инфузии

- Ампула с такролимусом растворяется физиологическим раствором (0,9 % NaCl).
- Общий объем раствора такролимуса и физиологического раствора должны составить 50 мл.
- Концентрация такролимуса должна составить 2,5 мг в 50 мл = 0,05 мг/мл.

Предостережения

- Учитывая длительность введения, необходимо флаконы, шприцы, капельницу предохранять от проникновения солнечных лучей.
- Трубки не должны содержать ПВХ, так как происходит адсорбция такролимуса.

Начало терапии такролимусом

- К терапии приступают после завершения хирургической операции. На исходную дозу влияет состояние функций сердца, печени и особенно почек (диурез мониторируется). Можно назначать дозу в два раза меньше.
- Стремятся перейти на прием препарата per os как можно раньше. Если прием препарата затруднен, то можно его вводить через зонд. Однако следует исключить зонды, содержащие

ПВХ. Функция кишечника должна быть восстановлена.

- Исключается одновременное назначение такролимуса внутривенно и per os!

Концентрация такролимуса в крови

- должна составить 10–20 нг/мл. Нельзя выполнять забор крови из той же самой вены, через которую производится инфузия такролимуса.

Такролимус назначают per os из расчета 0,10–0,15 мг/кг/сут, дозу делят на два приема в сутки. Это начальные дозы такролимуса. В последующие дни доза может быть изменена в зависимости от концентрации такролимуса в крови.

Если вес больного составляет 60 кг и доза такролимуса 0,01 мг/кг/сут, это значит – 0,6 мг такролимуса необходимо вводить в течение 24 ч.

Таким образом, скорость введения составляет 0,025 мг/ч; скорость инфузомата – 0,5 мл/ч.

Кортикостероиды

- День «0» – 1 г **метилпреднизолона** вводится в/в.
- День первый: 20 мг **преднизолона** per os или же метилпреднизолон в эквивалентной дозе назначают парентерально.

Протокол ведения больного

- Функциональное состояние легкого: клинические признаки (одышка, кашель, продукция мокроты, ее характер, аускультативная картина легких); рентгенография, функция легких, показатели кислотно-щелочного равновесия.

- Оценка гемодинамики: артериальное давление, пульс, ритм сердечных сокращений, продолжительность интервала Q-T, сердечный индекс, давление заклинивания, давление в легочной артерии.

- Оценка функции почек: мониторинг диуреза, клеточного состава мочи, бактериурия, белок в моче, содержание калия в крови, мочевины, креатинина. Критический уровень, при котором следует приостановить введение такролимуса: 40 мл в час, креатинин 140 ммол/л.

- Оценка функции печени: сывороточные трансаминазы (АСТ, АЛТ), общий билирубин, гаммаглутамил трансфераза, щелочная трансфераза.

- Оценка сферы сознания и неврологического статуса: ежедневный осмотр невропатологом.

- Кожные покровы: ежедневный осмотр кожных покровов и в случае появления новых изме-

нений на коже провести консультацию с дерматологом.

• Оценка токсических эффектов такролиму-са: кардиоваскулярные – боль в груди, повышение АД.; неврологические: головная боль, тремор, бессонница, головокружение (необходимо снизить дозу препарата): кожные покровы – высыпания, зуд; эндокринологические – диабет, гипергликемия, гиперкалиемия, гиперлипемия, гипомагнеземия, гипофосфатемия; гастроинтестинальные – боль в животе, запоры, поносы, тошнота, рвота; инфекция мочевыводящих путей, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения; боль в мышцах, артралгии, парестезии, слабость мышц.

Синдром первичной дисфункции пересаженного легкого (ПДПЛ)

• развивается через 24–48–72 ч после трансплантации легких вследствие острого повреждения легких, наступающего под воздействием ишемии легочной ткани и ее реперфузии;

• входит в рубрику острого респираторного дистресс-синдрома, для которого характерно развитие некардиогенного отека легких;

• оценивается по параметрам PaO_2/FiO_2 через 6 ч после завершения трансплантации. Лучшие показатели наблюдались при времени ишемии, которое не превышало 330 мин, идеальным считается время, не превышающее 120 мин.

Диагностические критерии ПДПЛ

• Диффузные альвеолярные инфильтраты, которые выявляются при рентгенологическом обследовании в первые трое суток после трансплантации.

• $PaO_2/FiO_2 < 200$, этот показатель персистирует в течение двух суток после трансплантации.

• рН конденсата выдыхаемого воздуха приближается к 6.

• Необходимо исключить кардиогенный отек легких, острый синдром отторжения, пневмонии.

Кардиогенный отек легких

• Давление заклинивания превышает 18 см, инфильтрат разрешается при назначении диуретиков.

Синдром отторжения

• Морфологические данные по обследованию биоптатов, полученных при трансбронхиальной биопсии, рекомендуется цитологическое исследование лаважной жидкости.

Пневмония

• Лихорадка в первые три дня после трансплантации легких, лейкоцитоз, гнойный характер бронхиального секрета.

Легочные вены

• Тромбообразование в легочных венах, которое можно установить при проведении трансэзофагальной эхокардиографии.

Клинические проявления синдрома острого отторжения

• субфебрильная температура,
• непродуктивный кашель,
• одышка при физической нагрузке,
• сатурация кислорода снижается, особенно при физической нагрузке,
• снижаются показатели ФВД более чем на 10 %.

Оценка инфекционного статуса.

Оценка синдрома отторжения.

Оценка синдрома ПДПЛ.

Клинические проявления синдрома острого отторжения

• при рентгенографии легких выявляются инфильтраты,
• выслушиваются сухие и влажные хрипы,
• лейкоцитоз.

Синдром острого отторжения: режим терапии

• Первая линия: в течение трех – пяти дней вводится метилпреднизолон болюс, но от 500 до 1000 мг. Другой рекомендацией является использование антилимфоцитарного глобулина или же ОКТЗ в течение 7–10 дней. Особенно показано применение указанных препаратов при развитии резистентности к стероидам.

Дифференциальный диагноз

• Для инфекционного осложнения характерно превалирование полиморфонуклеарных клеток в лаважной жидкости, альвеолы поражены в большей степени, чем сосуды, вирусные включения, обнаружение патогенов.

• Диагноз может быть затруднен, так как синдром отторжения и вирусные включения могут иметь место у одного и того же больного.

Острый синдром отторжения (балльная оценка)

• А. Острое отторжение.
• Балл «0» – отсутствуют существенные морфологические изменения.
• Балл «1» – минимальные изменения (трудно определяемое перивенулярное инфильтрирование мононуклеарами):
а) воспаление бронхиол,
в) признаки воспаления бронхиол отсутствуют,
с) воспаление крупных бронхов,
d) бронхиолы не определяются.

- Балл «2» – легкая воспалительная реакция (легко определяется; перивенулярно в инфильтрате преобладают мононуклеары):

- воспаление в бронхиолах,
- воспаления в бронхиолах нет,
- воспаление в крупных бронхах,
- бронхиолы отсутствуют.

- Балл «3» – воспалительный процесс средней степени (морфологическая картина как в предыдущей стадии, но имеется воспалительный инфильтрат в интерстиции).

- Воспалительный процесс регистрируется в бронхиолах, крупных бронхах, в препарате отсутствуют бронхиолы, они выявляются, но воспалительной реакции нет.

- Балл «4» – выраженные морфологические воспалительные изменения, но в отличие от предыдущей стадии в процесс вовлекаются альвеолы: откладывается фибрин, происходит экссудация. Последующая характеристика воспалительной реакции производится по вовлечению бронхиол, крупных бронхов или отсутствию в препарате бронхиол.

Синдром хронического отторжения

- Субтотальный облитерирующий бронхиолит.
 - Активный,
 - Неактивный.
- Тотальный облитерирующий бронхиолит.
 - Активный,
 - Неактивный.

В.П. Демихов

1947–1954 гг. – В. Демихов осуществляет первую пересадку легкого. За ней следует трансплантация предплечья и поддержание жизни собаки без головы, пересадка второй головы на шею собаки.

1951 г. – В. Демихов создает первый совершенный протез сердца, по форме и размеру напоминающий настоящее сердце, работающий от пневмопривода, роль которого играет пылесос.



1916-1998

Показания к трансплантации

- **Эмфизема**
- **Муковисцидоз**
- **Первичная легочная гипертензия**
- **Гистиоцитоз Х**
- **Лимфангиолейомиоматоз**
- **Хроническая тромбоэмболия**
- **ИФА**





Идеальное донорское легкое

- P_{aO_2}/F_{iO_2} выше 300, легкие свободны от инфильтратов, при бронхоскопии отсутствует гнойный секрет в дыхательных путях



Алгоритм лечебной программы при нестабильной гемодинамике

- Катетеризация легочной артерии:
- Объем: давление заклинивания **8-12 mmHg**; центральное венозное давление – **6-8 mmHg**
- Растворы или диуретические ЛС

Алгоритм лечебной программы при нестабильной гемодинамике

- Гормональная заместительная терапия –
- Триитиронин –4 mcg (B) 3 mcg/hr(In)
- Тироксин (или) –20 mcg 10 mcg/hr
- Метилпредниз(+)1 5mg/kg повторять 24 ч
- Вазопрессин 1U 0,5-4,0 U/hr
- Инсулин 10 U поддерживать уровень глюкозы в пределах 80-150 мг/дл, проверять каждый час.
- Источник: Wood et al., 2004

Vasopressin

- При асистолии вводится однократно в дозе 40 единиц, если такой возможности нет, то вводят в трахею, предварительно растворив в 10 мл физ. раствора.
- При шоке используют пролонгированную инфузию: 0,01 – 0,04 units; при более высокой дозе наблюдаются побочные эффекты со стороны сердечной деятельности

Время ишемии не должно превышать 330 минут!!!

Оперативные методы



Clamshell

**РАННИЙ
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ
ПЕРИОД
ПРОТОКОЛЫ**

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.

Первый день

- Суточный анализ гемодинамики
- Суточный анализ функции легких
- Оценка функции почек
- Оценка функции печени и желудочно-кишечного тракта
- Оценка неврологического статуса
- Оценка синдромов осложнений, индуцированных трансплантацией и медикаментозной терапией

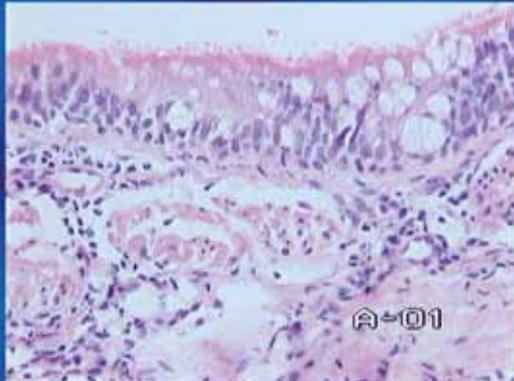
Первый день: обследование

- Газы крови, сатурация, рентгенография органов грудной клетки, анализ крови, фибриноген, продукты деградации фибриногена, протромбин, посев крови на стерильность, исследование лаважной жидкости: бактериоскопия, микробиология, ПЦР-диагностика на предмет выявления вирусов, электролиты крови, анализ мочи (утренняя и вечерняя порции), креатинин, печеночные ферменты, pH конденсата выдыхаемого воздуха, оценка гемодинамических легочных параметров.

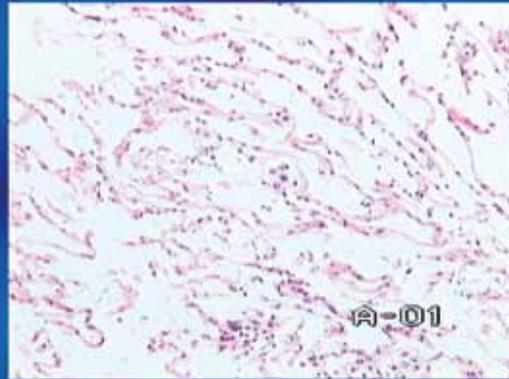
Первый день: лист назначений

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

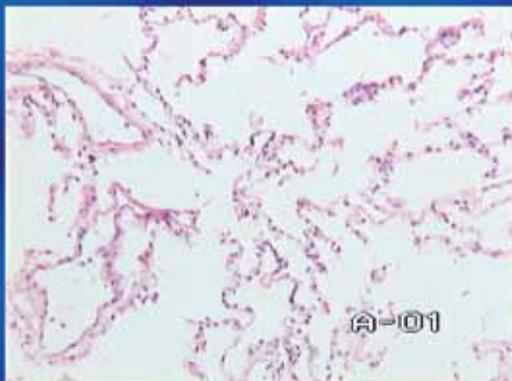
Умеренная бокаловидноклеточная гиперплазия, минимальный отек подслизистого слоя, единичные лимфоциты.



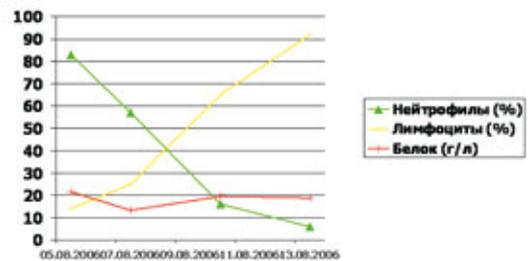
Ткань легких обычного строения.



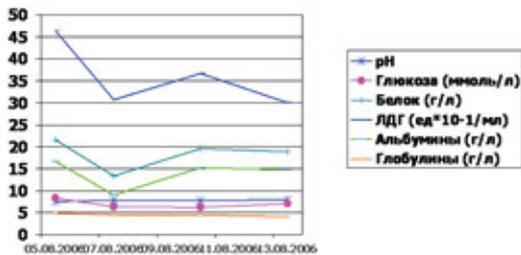
Ткань легких обычного строения. Отсутствие периваскулярной инфильтрации.



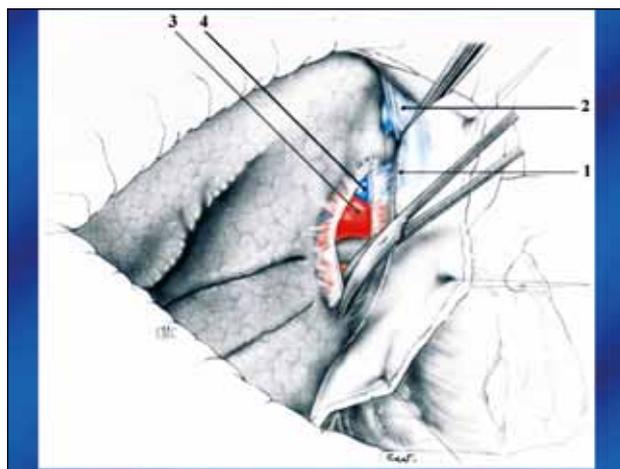
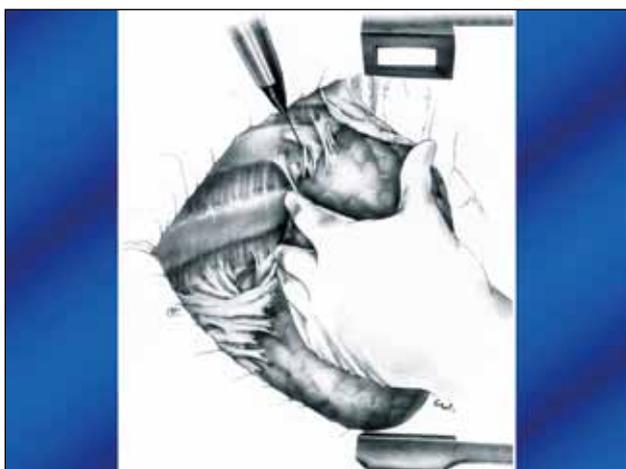
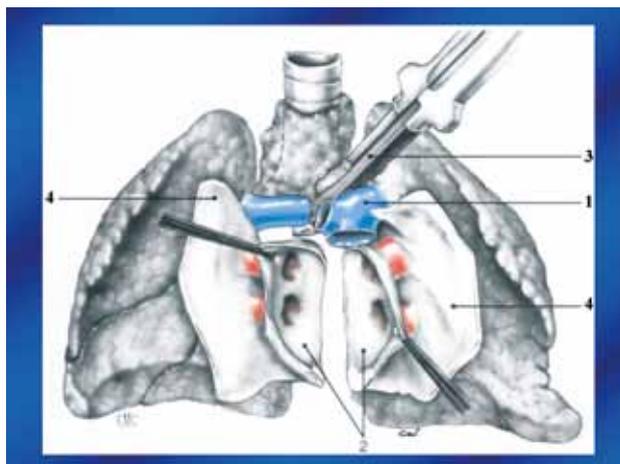
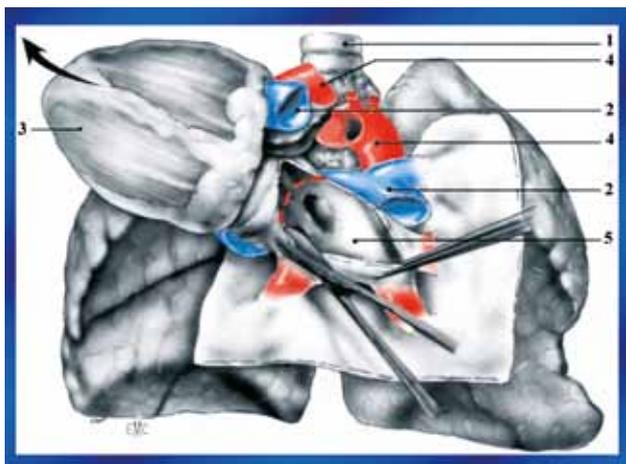
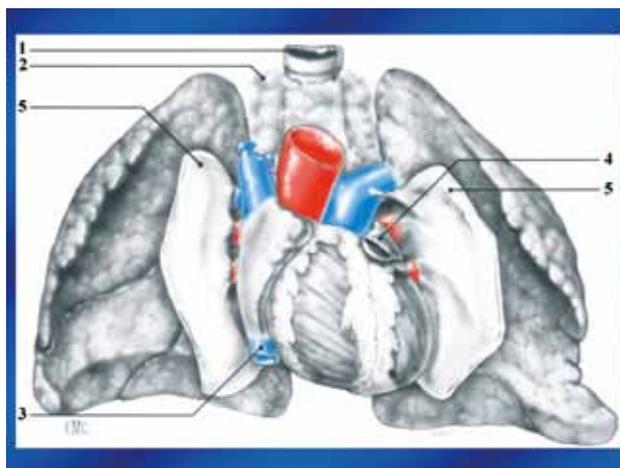
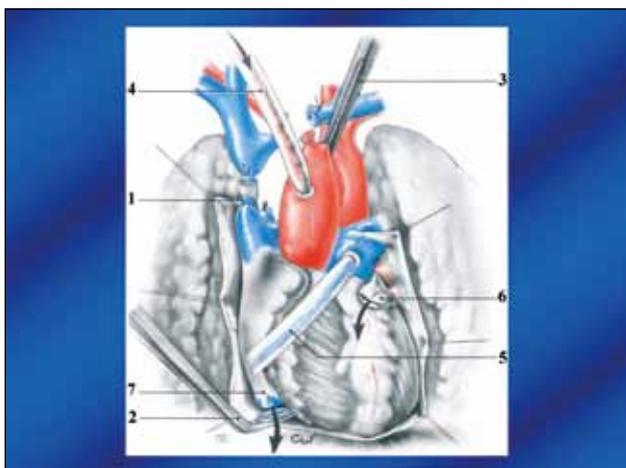
Динамика показателей плевральной жидкости

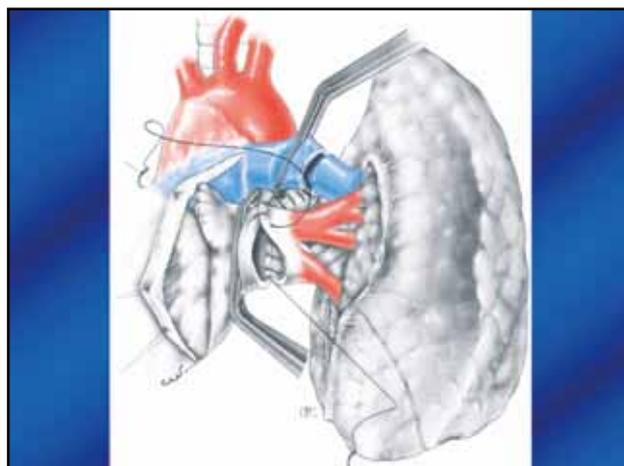
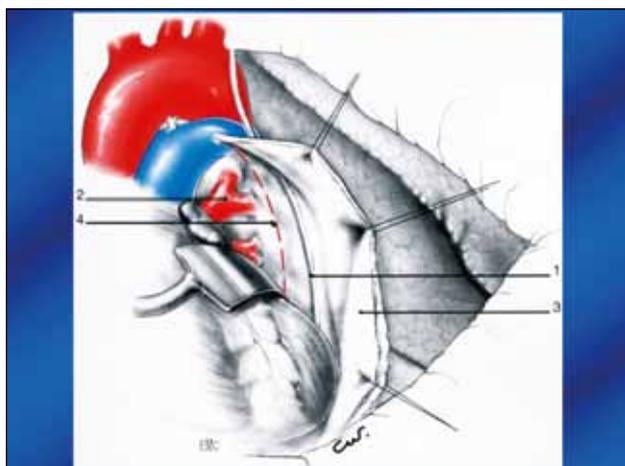


Динамика показателей плевральной жидкости



Вазопрессин нельзя совмещать с гепарином и эпинефрином





Функция внешнего дыхания
22.11.05

(до)	(после)
- FEV ₁ 0.52 L (19%)	- FEV ₁ 3.08 L (112%)
- FVC 1.36 L (42%)	- FVC 3.30 L (103%)
- RV 7.15 L (378%)	- RV 3.02 L (159%)
- FRC 7.40 L (261%)	- FRC 4.17 L (147%)
- TLC 8.90 L (165%)	- TLC 6.33 L (118%)
• DLeo 9.0 (35%)	- DLeo 17.6 (70%)

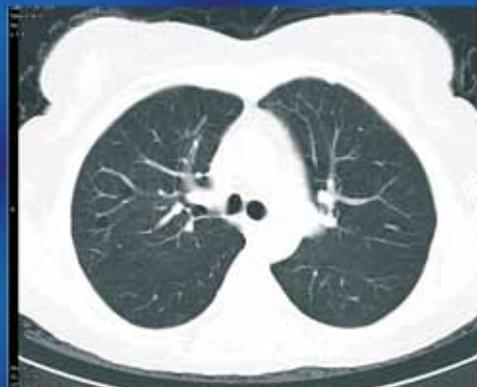
ГК 19.04.06 (до)	ГК 13.08.06 (после)
- PaO ₂ 45.3 mmHg	- PaO ₂ 85.0 mmHg
- PaCO ₂ 50.2 mmHg	- PaCO ₂ 41.5 mmHg
- pH 7.44	- pH 7.47
- HCO ₃ 37.4 mmol/L	- HCO ₃ 31.0 mmol/L
- SaO ₂ 84%	- SaO ₂ 97%

6-MWT и одышка 25.12.05 (до)	(после)
- Дистанция 180 м	- Дистанция 400 м
- Δ SpO ₂ 84% → 72%	- Δ SpO ₂ 97% → 97%
- Borg 2 → 5	- Borg 0 → 0.5
- MRC – 4 балла	- MRC – 0 баллов

КТ легких после трансплантации



КТ легких после трансплантации



КТ легких после трансплантации



КТ легких после трансплантации

