

<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2023-4-88-95>

УДК 616.12-089.84

© Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Головинский С.В., Попов М.А., Агафонов Е.Г., 2023

Обзор/Review



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ

Д.В. ШУМАКОВ¹, Д.И. ЗЫБИН¹, С.В. ГОЛОВИНСКИЙ², М.А. ПОПОВ¹, Е.Г. АГАФОНОВ¹

¹Отделение кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110. Москва, Россия

²ФГБУ «НИИ Пульмонологии ФМБА России». 115682, Москва, Россия

Резюме

Введение. На сегодняшний день, несмотря на достижения в консервативной терапии, единственным методом лечения заболевания легких в терминальной стадии является трансплантация легких, которая улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни пациента.

В мире неуклонно растет количество трансплантаций легких, однако доступность донорских органов ограничена, что приводит к высокой летальности пациентов в листе ожидания. В этой связи постоянно идет дискуссия о донорах с расширенными критериями, ведутся работы по улучшению консервации донорских легких, идет поиск новых решений по сохранению трансплантата перед операцией и выращиванию биоинженерных органов.

Наряду с этим, последние достижения в посттрансплантационной терапии, направленные на борьбу с ранним и поздним отторжением, дисфункцией трансплантата, а также профилактику инфекционных осложнений, способствуют увеличению выживаемости у данной категории пациентов.

Цель исследования. Изучить состояние вопроса и перспектив трансплантации легких.

Материалы и методы исследования. Проведен обзор литературных источников среди отечественных и англоязычных публикаций. Использованы базы данных Pubmed, Web of Science, РИНЦ.

Заключение. На сегодняшний день трансплантация легких является единственным эффективным методом лечения для пациентов с заболеванием легких в терминальной стадии. В последние годы отмечается большой скачок в области трансплантации легких, увеличивается клинический опыт и посттрансплантационное ведение больных, все больше пациентов выживают с трансплантатами, которые несколько десятилетий назад считались непригодными. Не смотря на большой скачек в области трансплантации, главной проблемой развития трансплантации легких является ограниченная доступность донорских органов. Для решения проблемы нехватки донорских органов внедряются новые технологии (EVLР, биоинженерные легкие) и расширяются критерии использования донорских органов после остановки кровообращения.

Ключевые слова: трансплантация легких, донор, реципиент.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Головинский С.В., Попов М.А., Агафонов Е.Г. Трансплантация легких: состояние вопроса и перспективы. *Московский хирургический журнал*, 2023. № 4. С. 88–95. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2023-4-88-95>

Вклад авторов: Концепция и дизайн исследования – М.А. Попов, Д.В. Шумаков, С.В. Головинский. Сбор и обработка материала – Зыбин Д. И., Е.Г. Агафонов. Написание текста – М.А. Попов, С.В. Головинский. Редактирование – М.А. Попов, Е.Г. Агафонов.

LUNG TRANSPLANTATION: PRESENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS

DMITRY V. SHUMAKOV¹, DMITRY I. ZYBIN¹, SERGEY V. GOLOVINSKIY², MIKHAIL A. POPOV¹,
EVGENIY G. AGAFONOV¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, 129110, Moscow, Russian Federation

²Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Pulmonology» of the Federal Medical and Biological Agency 115682 Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. To date, despite advances in conservative therapy, the only method of treating end-stage lung disease is lung transplantation, which improves the quality and increases the patient's life expectancy.

The number of lung transplants is steadily increasing in the world, however, the availability of donor organs is limited, which leads to a high mortality rate of patients on the waiting list. In this regard, there is a constant discussion about donors with expanded criteria, work is underway to improve the preservation of donor lungs, new solutions are being sought for the preservation of the transplant before surgery and the cultivation of bioengineered organs.

Along with this, recent advances in post-transplant therapy aimed at combating early and late rejection, graft dysfunction, as well as prevention of infectious complications, contribute to an increase in survival in this category of patients.

The purpose of the study. To study the state of the issue and prospects of lung transplantation.

Materials and methods of research. A review of literary sources among domestic and English-language publications is carried out. Pubmed, Web of Science, RSCI databases were used.

Conclusion. To date, lung transplantation is the only effective treatment method for patients with terminal lung disease. In recent years, there has been a big leap in the field of lung transplantation, clinical experience and post-transplant management of patients are increasing, more and more patients are surviving with transplants that were considered unsuitable several decades ago. Despite the big leap in the field of transplantation, the main problem of the development of lung transplantation is the limited availability of donor organs. To solve the problem of the shortage of donor organs, new technologies (EVLV, bioengineered lungs) are being introduced and criteria for the use of donor organs after circulatory arrest are being expanded.

Key words: lung transplantation, donor, recipient.

Conflict of interests: none.

For citation: D.V. Shumakov, D.I. Zybin, E.G. Agafonov, S.V. Golovinsky, M.A. Popov. Lung transplantation: the state of the issue and prospects. *Moscow Surgical Journal*, 2023, № 4, pp. 88–95. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2023-4-88-95>

Contribution of the authors: The concept and design of the study – M.A. Popov, D.V. Shumakov, S.V. Golovinsky. Collection and processing of the material – Zybin D. I., E.G. Agafonov Writing the text – M.A. Popov, S.V. Golovinsky. Editing by M.A. Popov, E.G. Agafonov.

Введение

Актуальность

В настоящее время новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является пандемией, а осложнения на фоне COVID-19 представляют собой глобальную проблему здравоохранения. Данная патология характеризуется значительными респираторными осложнениями. Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией, протекает нетипично и вовлекает в патологический процесс все структуры легких, участвующих в газообмене (интерстициальную ткань легких, альвеолярных стенок и сосудов) и приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который может приводить к тяжелому повреждению легких с развитием интерстициального поражения, что в свою очередь может потребовать трансплантацию легких.

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) от 2021 в мире зарегистрировало почти 70 000 случаев трансплантации легких у взрослых. Средняя выживаемость после трансплантации легкого увеличилась с 4,3 лет в 1990-х годах до 6,5 лет в последнее десятилетие.

Основная часть

История вопроса

Впервые возможность легочной трансплантации доказал советский ученый В.П. Демихов. В 1946 г. он впервые в мире пересадил донорское сердце в грудную полость собаки и разработал около 40 схем пересадки сердца, в том числе и с долями легкого. Первым в мире выполнил полную замену сердечно-легочного комплекса, а 1947 г. осуществил первую пересадку легкого без сердца. Результатом его многолетних исследований стала вышедшая в 1960 г. монография «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» [1].

В 1997 г. C.N. Barnard писал о В.П. Демихове хирургу И.Е. Константинову: «Это был действительно выдающийся человек, проводивший все свои исследования без экстракорпорального кровообращения. Я всегда утверждал, что, если кого и следует считать отцом трансплантации сердца и легких, то Демихов, безусловно, заслуживает этого звания» [2].

В 1963 году доктор Джеймс Харди провел первую зарегистрированную трансплантацию легких, но пациент умер через 18 дней после операции.

В 1981 году Dr. Norman Shumway и Dr. Bruce Reitz выполнили первую успешную пересадку сердца и легких трем пациентам, двое из которых выжили. Два года спустя Toronto Lung Transplant Group во главе с Drs. A. Pearson и J. Cooper выполнила первую успешную трансплантацию одного легкого, после которой пациент прожил 8 лет.

Во всем мире отмечается тенденция в росте числа реципиентов, которые превышают количество донорских органов. Именно поэтому наиболее важной и сложной задачей является выбор реципиента.

Выбор реципиента

Правильный выбор реципиентов оказывает большое влияние на исход и выживаемость. Необходимо понимание врачей, за пределами крупных центров трансплантации, важности своевременного направления пациентов с заболеваниями легких в специализированные учреждения. Своевременное направление потенциальных реципиентов может иметь особое значение для выявления относительных противопоказаний к трансплантации легких, которые могут быть модифицируемыми (например, ожирение, злоупотребление психоактивными веществами, хронические инфекции), и пациент может устранить эти факторы до включения в лист ожидания. Одной из главных целей трансплантационной команды является своевременное включение

кандидатов в лист ожидания, что существенно влияет на снижение риска смертности.

Все заболевания, которые являются показанием к трансплантации легких, принято разделять на 4 группы: обструктивные заболевания (эмфизема легких, ХОБЛ, лимфангиолейомиоматоз), рестриктивные заболевания (идиопатический легочный фиброз), инфекционно-опосредованные заболевания (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь) и сосудистые заболевания легких (первичная легочная гипертензия [4]. Отчет ISHLT в 2016 году показывает, что ХОБЛ является наиболее частым показанием для трансплантации легких, на него приходится 31 % операций, проведенных с января 1995 года по июнь 2016 года, за которыми следуют 24,9 % операций при интерстициальном фиброзе легких и 15 % при муковисцидозе.

На сегодняшний день разработаны критерии включения пациентов в лист ожидания, благодаря которым отмечается тенденция к более раннему определению показаний к трансплантации легких.

Критерии включения пациентов в лист ожидания

В таблице 1 приведены подобные критерии для оптимизации отбора кандидатов для трансплантации, которые всемирное общество по трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation) утвердило как критерии включения пациентов в лист ожидания для наиболее распространенных болезней, являющихся показанием к трансплантации легких [3].

Таблица 1

Критерии включения пациентов в лист ожидания

Table 1

Criteria for including patients on the waiting list

ХОБЛ/COPD:	ИФА/ LIA:	Муковисцидоз/ Cystic fibrosis:	ПЛГ/ PPH:	Саркоидоз/ Sarcoidosis:	ЛАМ, Гистоцитоз/ LAM, Histocytosis:
· индекс BODE(таблица 2) ≥ 7 + хотя бы 1 из следующих критериев/ BODE index (Table 2) ≥ 7 + at least 1 of the following criteria:	· радиологически или гистологически подтвержденный диагноз + хотя бы 1 из следующих критериев/ radiologically or histologically confirmed diagnosis + at least 1 of the following criteria:	· форсированного выдоха за 1 секунду $< 30\%$, и/или быстрое снижение (особенно у женщин младше 20 лет)/ forced expiration in 1 second $< 30\%$, and/or rapid decrease (especially in women under 20 years of age);	· III или IV ФК по NYHA, несмотря на терапию вазодилаторами/ NYHA class III or IV, despite therapy with vasodilators;	· III или IV ФК по NYHA+ хотя бы 1 из следующих критериев/ NYHA FC III or IV at least 1 of the following criteri:	· III или IV ФК по NYHA/III or IV FC according to NYHA;
· наличие лёгочной гипертензии и/или хронического лёгочного сердца/ presence of pulmonary hypertension and/or chronic pulmonary heart disease;	· ДСЛ/DCL CO $< 39\%$	· рецидивирующие кровохарканья/ recurrent hemoptysis;	· сердечный индекс $< 2\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$ /cardiac index $< 2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$;	· лёгочная гипертензия/ pulmonary hypertension;	· гипоксемия в покое/ hypoxemia at rest;
· объём форсированного выдоха за 1 секунду $< 20\%$ / forced expiratory volume in 1 second $< 20\%$;	· снижение ФЖЕЛ до 10% и более за последние 6 месяцев/ decrease in FVL to 10% or more over the past 6 months;	· гиперкапния/ hypercapnia;	· давление в правом предсердии / right atrial pressure > 15 mm/Hg;	· давление в правом предсердии / right atrial pressure > 15 mm/Hg	· выраженная дыхательная недостаточность и низкая толерантность к физической нагрузке/ severe respiratory failure and low exercise tolerance ($\text{VO}^2 \text{ max} < 50\%$);
· ДСЛ CO / DCL CO $< 20\%$;	· снижение SpO2 ниже 88% при тесте с 6-минутной ходьбой/ decrease in SpO2 below 88% during the 6-minute walk test;	· лёгочная гипертензия/ pulmonary hypertension;	· неэффективность терапии вазодилаторами/ ineffectiveness of vasodilator therapy.	· гипоксемия в покое/ hypoxemia at rest;	

Продолжение Таблицы 2

· равномерно распределённая эмфизема лёгких/ evenly distributed pulmonary emphysema;		· рефрактерный и/или рецидивирующий пневмоторакс / refractory and/or recurrent pneumothorax;	· низкий (<350м) результат при тесте с 6-минутной ходьбой/ low (<350m) result in the 6-minute walk test.		
· Обострение гиперкапнии/ Exacerbation of hypercapnia PaCO ₂ > 50 mm/Hg.		· увеличение частоты обострений, требующих антибактериальной терапии/ increased frequency of exacerbations requiring antibacterial therapy;			
		· обострения болезни лёгких с необходимостью нахождения в отделении реанимации/ exacerbation of lung disease with the need to stay in the intensive care unit.			

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит; ФЖЕЛ – функциональная жизненная ёмкость лёгких; ДСЛ СО – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ПЛГ – первичная лёгочная гипертензия; ФК – функциональный класс; ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз.

Comment: COPD – chronic obstructive pulmonary disease; LIA – Linked immunosorbent assay; PPH – primary pulmonary hypertension; LAM – lymphangiomyomatosis; DCL CO – diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide; FVL – functional vital capacity of the lungs; FC – Function class.

Таблица 2

Шкала для расчета BODE-индекса

Table 2

Scale for calculating the BODE index

Показатель	Баллы	0	1	2	3
Body mass index	ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	>21	≤21	–	–
Obstruction	ОФВ1, % от должных значений / FEV1, % from proper values	>65	50–64	36–49	≤35
Dyspnoea	Выраженность одышки по шкале MRC, баллы/ Severity of shortness of breath on a scale MRC, points	0–1	2	3	4
Exercise Capacity	Дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, м / Distance in the 6-minute walk test, m	>350	250–349	150–249	≤149

Несмотря на динамические изменения, как правило, в сторону расширения показаний включения в лист ожидания реципиентов, остаются и абсолютные противопоказания к трансплантации легких.

Абсолютные противопоказания к трансплантации легких

Абсолютными противопоказаниями к трансплантации легких являются: злокачественное новообразование, полиорганная недостаточность, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, сепсис, коагулопатии, хроническая инфекция, активная инфекция *Mycobacterium tuberculosis*, значительная деформация грудной клетки или позвоночника, ожирение II или III степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²), социальные противопоказания.

После определения показаний и исключения противопоказаний к трансплантации легких, постановкой пациента в лист ожидания следующим, не менее важным этапом является выбор донора.

Выбор донора

Несмотря на растущее число трансплантации легких, выполняемых по всему миру, доступность донорских органов резко ограничена, что приводит к высокой летальности пациентов в листе ожидания. У истоков трансплантации легких отбор донора легочного трансплантата был очень строгим. Критерии включали возраст до 55 лет, курения не более 20 лет, отсутствие легочных заболеваний в анамнезе, в том числе и инфекции, отсутствие системной инфекции, нормальный газообмен и нормальную рентгенограмму грудной клетки. В результате чего большая часть легочных трансплантатов изымалась только у доноров со смертью головного мозга (черепно-мозговая травма или острое нарушение мозгового кровообращения), и поскольку, трансплантация легких в настоящее время стала

одним из основных методов лечения терминальной стадии заболевания легких, доступность органа на сегодняшний день является основным ограничивающим фактором.

С 2005 года в результате многочисленных исследований в клиническую практику различных трансплантационных центров внедряются различные варианты расширения критериев пригодности доноров легких, что снизило смертность пациентов в листе ожидания без ухудшения результатов трансплантации, одновременно сократив время её ожиданий. Несмотря на это, из-за нехватки трансплантата, ежегодно умирает 10 %–13 % пациентов, находящихся в листе ожидания [5, 6]. После оценки всех факторов и результатов обследования легочных трансплантатов у мультиорганных доноров используются только в 15–20 % легких [5, 7–9].

Ключевой проблемой трансплантации органов является дефицит донорских органов. Во всем мире проблему нехватки донорских органов пытаются решить четырьмя способами:

- донор со смертью головного мозга с расширенными критериями пригодности,
- доноры с остановкой кровообращения,
- применение технологии рекондиционирования легких трансплантатов с помощью технологии *ex-vivo* перфузии (EVLP),
- использование родственных живых доноров (лаборная трансплантация).

Возможным решением проблем донорства органов, в том числе донорства легких, могут стать технологии клеточной и тканевой инженерии. [10, 11–14].

Расширенные критерии отбора доноров

В последние годы отмечается критическая нехватка донорских легких, что потребовало расширение критериев отбора доноров [11, 15, 16]. Расширенные критерии включают в себя увеличение возраста доноров (старше 55 лет), продление стажа курения, изъятие органов у пациентов с сопутствующей патологией (сахарный диабет, цитомегаловирусные инфекции и наркомания) [11, 13, 16].

Классическими критериями подбора донор-реципиент являются принципы совместимости по системе АВО. При этом все центры придерживались использования АВО-идентичных комбинаций доноров-реципиентов [1, 17]. Однако после проведения ряда серий трансплантации у АВО несовместимых пар донор-реципиент не сообщалось о существенной разнице по длительности выживаемости между АВО-несовместимыми и АВО-совместимыми трансплантациями [18]. Fakhro et al. проанализировали 297 трансплантаций легких и обнаружили, что в группе АВО-идентичных доноров годовая выживаемость была на 7,5 % выше, а выживаемость более года существенно не различалась [19].

В ряде исследований отмечается, что использование таких доноров является относительно безопасным и эффективным [13, 15]. Учитывая высокую смертность в листе ожидания, ис-

пользование данной группы доноров, несмотря на возможное негативное влияние на послеоперационный исход, увеличивает выживаемость за счет уменьшения времени ожидания органа [13, 16, 20].

Донорство после смерти по причине остановки кровообращения

В 1963 году Харди, выполнивший первую трансплантацию легких, использовал донора после остановки кровообращения [9]. Это связано с тем, что до введения понятия о смерти мозга в законодательство все трансплантации органов от трупных доноров производились от доноров после остановки сердца.

В 1980 г. впервые в США на законодательном уровне принято решение, что смерть человека устанавливается при полном прекращении функций головного мозга, включая его ствол, что привело к широкому распространению донорства органов.

Однако интерес к донорам после остановки кровообращения не пропал и в 1995 году (Маастрихт в Нидерландах), во время первого Международного семинара по донорам без сердечного ритма, принята Маастрихтская классификация [10]. Выделяют пять категорий классификации: I – привезли умершего, II – неудачная реанимация, III – в ожидании остановки сердца, IV – остановка сердца после смерти ствола мозга и V – остановка сердца в стационаре больницы.

Категории I, II, IV и V называются неконтролируемыми, а категорию III – контролируемой. Большинство доноров состоят в контролируемой категории. Неиспользованным ресурсом доноров является неконтролируемая группа, при которой неудачная реанимация с объявлением смерти сопровождается охлаждением легких *in situ*, и защита их консервирующим раствором [8, 21]. В Испании команда хирургов продемонстрировала целесообразность такого подхода [8, 22–23].

Несмотря на всю сложность использования неконтролируемой группы, исследования данной категории доноров позволяют провести дальнейшую оценку качества органов и уменьшить сроки ожидания операции по трансплантации [8, 21], и изъятие донорских органов этой группы, вероятно, станет более распространенным в ближайшие годы.

Ex-vivo легочная перфузия

Улучшение методов консервации донорских легких позволили сделать трансплантацию высокоэффективной и более безопасной операцией.

Перспективное направление в развитии трансплантации легких, которое позволяет расширить критерии эффективности донора и увеличить количество трансплантаций в несколько раз, является использование кондиционирования *Ex-vivo*.

Ex-vivo легочная перфузия (*ex-vivo lung perfusion*, EVLP) включает в себя изъятие легких от субоптимальных доноров, которым требуется дальнейшая вентиляция и перфузия рас-

твором электролитов и белка в течение нескольких часов, что позволяет проводить расширенную оценку за пределами организма донора и выполнение терапевтических вмешательств [24], так как только 20 % донорских легких соответствуют функциональным критериям для трансплантации [25].

EVLP позволяет лёгочной паренхиме находиться в метаболически активном состоянии по сравнению со статическим гипотермическим хранением. При разработке метода перфузии легких Ex-vivo появилась возможность сохранить, улучшить и даже восстановить донорские легкие для выполнения в дальнейшем трансплантации. Функциональные возможности легких от субоптимальных доноров могут быть существенно улучшены в ходе проведения аппаратной экстракорпоральной перфузии донорских легких (нормотермическая перфузия донорских легких ex-vivo) до уровня оптимальных значений показателей газообмена. В 2006 году опубликованы первые результаты исследовательской команды Stig Steen et al. (Лунд, Швеция) об успешной трансплантации одного лёгкого после процедуры перфузии легких аппаратом ex-vivo, а уже в 2009 году Cypel et al. (Торонто, Канада) представили свой собственный протокол, при котором появилась возможность проведения длительной перфузии (X. Pan et al., J.C. Yeung et al.). В последние десятилетия эта технология была усовершенствована и позволяет справиться с проявлениями нейрогенного отёка легочной паренхимы, ателектазами большого объёма, и доказано, что система позволяет легким, которые считались непригодными для трансплантации, подвергаться EVLP до 6 часов и успешно трансплантироваться. Продолжительность пребывания в стационаре, 30-и дневная, годовая и 3-х летняя смертность не отличались у данной группы реципиентов от контрольной группы, перенесшей стандартную трансплантацию без EVLP [12].

В более позднем исследовании [12] описана 5-летняя выживаемость, которая была аналогична обычной трансплантации, а также сходны физиологические и функциональные исходы и аналогичная частота хронической дисфункции легочного аллотрансплантата. Было продемонстрировано, что данный подход безопасен и не уступает стандартной трансплантации.

Технологии нормотермической перфузии донорских лёгких ex-vivo открывает новые возможности в развитии трансплантации лёгких. Данная система позволяет перенос донорского органа, сохраняя вентиляцию и нормотермическую перфузию во время транспортировки [24]. Технологии EVLP используются в центрах по всему миру и позволяют увеличить количество используемых легких до 30 %. На сегодняшний день EVLP в основном используется для расширенной оценки легких с неопределенным качеством, а не легких, которые приняты для стандартного донорства. Тем не менее, система EVLP в дальнейшем может служить платформой для оптимизации всех легочных трансплантатов, даже тех, которые обычно принимаются для трансплантации без дальнейшего тестирования [26, 27].

На сегодняшний день проводится крупное международное рандомизированное исследование, в котором сравнивается нор-

мотермическое сохранение донорских легких с использованием устройства для перфузии в сравнении с холодным кристаллоидным раствором [37]. Данные результаты являются многообещающими. При этом есть тенденция к увеличению числа применения EVLP, что приведет к росту трансплантации легких. В дальнейшем данная методика может применяться в качестве стандартной процедуры. Следующей задачей в исследовании системы EVLP включает в себя создание терапевтического лечения во время EVLP, направленного на снижения воспаления, отека и инфекций в аллотрансплантатах [8]. Группа из Торонто в своих исследованиях показала положительные результаты в уменьшении воспаления легких, вызванных аденовирусом, путем проведения терапии системой EVLP [8, 27]. В другом исследовании [8] выявили снижение уровня вируса гепатита С после терапии системой EVLP, что свидетельствует о возможности использования легких от доноров с вирусными инфекциями и, соответственно, что может расширить критерии к подбору потенциальных донорских органов.

Биоинженерные легкие

Использование биотехнологических подходов, в основе которых лежит принцип контролируемой самоорганизации наноструктур, создает возможность получения разнообразных веществ и соединений.

Прогресс в области трансплантологии привел к тому, что трансплантация органов стала рутинной в клинической практике по всему миру. Вследствие чего начиная с 1990-х гг. главной проблемой, препятствующей эффективно предоставлять трансплантационную медицинскую помощь нуждающимся в ней пациентам, стал дефицит донорских органов. Нехватка донорских органов в сочетании с ростом числа нуждающихся пациентов является основной причиной смертности в листах ожидания [28].

Создание и выращивание биоинженерных органов – перспективное будущее в развитии трансплантологии.

Легкое является сложным органом, состоящим из нескольких сотен типов клеток, которые формируются сложными структурами: микрососудистая сеть, альвеолы, бронхиолы и многие другие. Именно поэтому более 15-ти лет не получалось вырастить полноценное легкое in vitro. В настоящее время глубоко изучается разработка биоинженерной технологии искусственного легкого (с использованием клеток-реципиентов, выращенных на децеллюляризованном каркасе легких) для замещения легких пациентов в терминальной стадии заболевания легких, но клиническая реализация данного метода на сегодняшний день невозможна [2, 14].

В качестве каркаса для тканевой инженерии возможно использование нативного легкого. Этот процесс включает в себя децеллюляризацию всего легкого, чтобы стереть иммуногенность нативного легкого, а затем вживить в децеллюляризованный каркас новые эпителиальные клетки легких реципиента. Основным камнем преткновения для имплантации in vivo

является устойчивостью этих моделей к длительному функционированию и тромбогенности. В ближайшие годы основные усилия будут направлены на преодоление выше указанных проблем [29]. Многие эксперименты в этой области завершались провалом уже через несколько часов после трансплантации и были связаны с проблемами кровоснабжения пересаженного органа. Однако, в 2021 г. ученые Nichols et al. из Медицинского отделения Техасского университета (The University of Texas Medical Branch, UTMB) продемонстрировали, что выращенные в лаборатории органы приживаются в организмах животных, и уже через две недели после трансплантации пересаженные лёгкие «обзавелись» собственной сетью кровеносных сосудов. В течение 30 дней лёгкие выращивали на «каркасах», а затем были пересажены 4 свиньям. С целью изучения процесса развития кровеносных сосудов в новом органе животных умертвили через 10 часов, 2 недели, 1 месяц и 2 месяца после трансплантации. Ученые заметили, что уже через 2 недели после пересадки в новых лёгких появились необходимые для адекватного кровоснабжения сосуды [30].

Данная работа демонстрирует значительный скачок в сфере тканевой инженерии и приближает использование биоинженерных легких в клинической практике.

Кроме того, реципиенты вынуждены принимать иммуносупрессанты, уменьшая риск отторжения донорского органа, но, если орган будет выращен из собственных клеток пациента, отторжения не произойдет. Хотя в ближайшее время для создания «каркаса» будут использоваться человеческие лёгкие, в будущем им на смену могут прийти «скелеты» лёгких, напечатанные на 3D-принтере.

Вывод

Единственным эффективным методом лечения пациентов с рядом заболеваний легких в терминальной стадии, является трансплантация легких. В этой связи в последние годы отмечается большой скачок в области трансплантации легких. С увеличением клинического опыта в области трансплантации и посттрансплантационного ведения больных все больше пациентов выживают с трансплантатами, которые несколько десятилетий назад считались непригодными. Однако доступность донорских органов все еще ограничена, что является главной проблемой развития трансплантации легких. Внедрение новых технологий (EVLP, биоинженерные легкие), наряду с повышенным использованием доноров после остановки кровообращения и использованием расширенных критериев отбора доноров, имеют большие перспективы в будущем для решения проблемы нехватки донорских органов.

Список литературы / References:

1. Salerno C.T., Burdine J., Perry E.H., Kshetry V.R., Hertz M.I., Bolman R.M., 3rd. Donor-derived antibodies and hemolysis after ABO-compat-

ible but nonidentical heart-lung and lung transplantation. *Transplantation*, 1998, № 65(2), pp. 261–264. <https://doi.org/10.1097/00007890-199801270-00021>

2. Wagner W.R., Griffith B.P. Reconstructing the lung. *Science*, 2010, № 329(5991), pp. 520–522. <https://doi.org/10.1126/science.1194087>

3. Yeung JCKS. Overview of clinical lung transplantation. *Cold Spring Harbor Perspect Med.*, 2014, № 4(1), pp. a015628. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015628>

4. Lund L., Khush K., Cherikh W., Goldfarb S., Kucheryavaya A., Levvey B. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transpl.*, 2017., № 36(10), pp. 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>

5. Valapour M., Skeans M.A., Heubner B.M. OPTN/SRTR 2013 annual data report: lung. *Am J Transplant.*, 2015, № 15(Suppl 2), pp. 1–28. <https://doi.org/10.1111/ajt.13200>

6. Weill D. Access to lung transplantation. The long and short of it. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2016, № 193(6), pp. 605–606. <https://doi.org/10.1164/rccm.201511-2257ED>

7. Charles E.J., Huerter M.E., Wagner C.E. Donation after circulatory death lungs transplantable up to six hours after ex vivo lung perfusion. *Ann Thorac Surg.*, 2016, № 102(6), pp. 1845–1853. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2016.06.043>

8. Reeb J., Keshavjee S., Cypel M. Expanding the lung donor pool. *Curr Opin Organ Transplant.*, 2015, № 20(5), pp. 498–505. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000233>

9. Krutsinger D., Reed R.M., Blevins A. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(5):675–684. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.009>

10. Kootstra G., Daemen J.H., Oomen A.P. “Categories of non-heart-beating donors”. *Transplantation Proceedings*, 1995, № 27(5), pp. 2893–2894. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2007.06.017>

11. Aigner C., Winkler G., Jaksch P. Extended donor criteria for lung transplantation—a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2005, № 27(5), pp. 757–761. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.01.024>

12. Tikkanen J.M., Cypel M., Machuca T.N. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.*, 2015, № 34(4), pp. 547–556. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.044>

13. Somers J., Ruttens D., Verleden S.E. A decade of extended-criteria lung donors in a single center: Was it justified? *Transpl Int.*, 2015, № 28(2), pp. 170–179. <https://doi.org/10.1111/tri.12470>

14. Dorrello N.V., Guenthart B.A., O'Neill J.D. Functional vascularized lung grafts for lung bioengineering. *Sci Adv.*, 2017, № 3(8), pp. e1700521. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700521>

15. Meers C., Van Raemdonck D., Verleden G.M. The number of lung transplants can be safely doubled using extended criteria donors; a single-center review. *Transpl Int.*, 2010, № 23(6), pp. 628–635. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.01033>

16. Sommer W., Kühn C., Tudorache I. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. *J Heart*

Lung Transplant., 2013, № 32(11), pp. 1065–1072. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.06.021>

17. Taaning E, Morling N, Mortensen SA, Pettersson G, Simonsen AC. Severe hemolysis caused by graft-derived anti-B production after lung transplantation. *J Heart Lung Transpl.* 1996;15(8):850–851.

18. Demir A., Coosemans W., Decaluwe H., De Leyn J.P., Nafteux P., Van Veer H. et al. Donor-recipient matching in lung transplantation: which variables are important? *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2015, № 47(6), pp. 974–983. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu340>

19. Fakhro M. ABO-identical matching has no superiority in long-term survival in comparison to ABO-compatible matching in lung transplantation. *J Cardiothorac Surg.*, 2019, № 14, pp. 24. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0846-6>

20. Bonser R.S., Taylor R., Collett D., Thomas H.L., Dark J.H., Neuberger J. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet*, 2012, № 380(9843), pp. 747–755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60160-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60160-3)

21. Munshi L., Keshavjee S., Cypel M. Donor management and lung preservation for lung transplantation. *Lancet Respir Med.*, 2013, № 1(4), pp. 318–328. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70064-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70064-4)

22. Gomez-de-Antonio D., Campo-Cañaverl J.L., Crowley S. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant.*, 2012, № 31(4), pp. 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.12.007>

23. Meneses J.C., Gámez P., Mariscal A. Development of a non-heart-beating donor program and results after the first year. *Transplant Proc.*, 2012, № 44(7), pp. 2047–2049. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.092>

24. Machuca T.N., Cypel M. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac Dis.*, 2014, № 6(8), p. 1054–1062. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.12>

25. Ware L.B., Wang Y., Fang X., Warnock M., Sakuma T., Hall T.S. et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet*, 2002, № 360, pp. 619–620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09774-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09774-x)

26. Hozain A.E., Tipograf Yu., Pinezich M.R., O'Neill J.D., Vunjak-Novakovic G., Bacchetta M. Multiday maintenance of extracorporeal lungs using cross-circulation with conscious swine. *Thoracic: Lung Transplantation*, 2020, № 159(4). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.121>

27. Boffini M., Ricci D., Bonato R., Fanelli V., Attisani M., Ribezzo M. et al. Incidence and severity of primary graft dysfunction after lung transplantation using rejected grafts reconditioned with ex vivo lung perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2014, № 46, pp. 789–793. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu239>

28. Kugler C., Gottlieb J., Warnecke G., Schwarz A., Weissenborn K., Barg-Hock H. et al. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplant J.*, 2013, № 96, pp. 316–323. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829853eb>

29. Wobma H., Vunjak-Novakovic G. Tissue engineering and regenerative medicine 2015: a year in review. *Tissue Eng Part B Rev.*, 2016, № 22(2), pp. 101–113. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2015.0535>

30. Nichols J.E., La Francesca S., Niles J.A., Vega S.P., Argueta L.B., Frank L. et al. Production and transplantation of bioengineered lung into

a large-animal model. *Science Translational Medicine*, 2018, № 10(452). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao3926>

Сведения об авторах:

Шумаков Дмитрий Валерьевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела хирургии сердца и сосудов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, e-mail: sdvtranspl@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-4204-8865

Зыбин Дмитрий Игоревич – к.м.н., руководитель отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, e-mail: poison1983@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-7087-5441

Головинский Сергей Владимирович – старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ Пульмонологии ФМБА России», 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, e-mail: lungtranspl@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6898-5393

Попов Михаил Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, e-mail: porovcardio88@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0316-8410

Агафонов Евгений Геннадьевич – научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, e-mail: agafonov.cardiacsurger@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6074-1201

Information about the authors:

Shumakov Dmitry Valerievich – MD, PhD, professor, corresponding member RAS, Head of the Department of Cardiac and Vascular Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia, ORCID: 0000-0003-4204-8865, e-mail: sdvtranspl@rambler.ru

Zybin Dmitry Igorevich – MD, PhD, Department head of the Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia, ORCID: 0000-0001-7087-5441, e-mail: poison1983@inbox.ru

Golovinskiy Sergey Vladimirovich – MD, Researcher of the Department Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Pulmonology» of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 115682 Moscow, Russian Federation, Walnut Boulevard, 28., ORCID: 0000-0001-6898-5393, e-mail: lungtranspl@gmail.com

Popov Mikhail Alexandrovich – MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia, ORCID: 0000-0002-0316-8410, e-mail: popovcardio88@mail.ru

Agafonov Evgeniy Gennadevich – MD, Researcher of the Department of Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia, ORCID: 0000-0002-6074-1201, e-mail: agafonov.cardiacsurger@mail.ru