

УДК 616-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94

А. Л. АКОПОВ, А. А. ИЛЬИН, Э. В. СИДЕЛЬНИКОВА

Трансплантация и реконструкция трахеи: состояние проблемы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

E-mail: akopovand@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.01.22 г.; принята к печати 25.02.22 г.

Резюме

Трахея является одним из самых сложных органов для трансплантации, поскольку ее сегментарное кровоснабжение обеспечивается сосудами, имеющими слишком малый диаметр для микрососудистого анастомоза. Именно сохранение адекватного кровоснабжения и, соответственно, микроциркуляции является ключевым моментом успеха трансплантации этого органа. Возможность использования биопротезов для замены трахеи находится в стадии исследований. Всего несколько групп исследователей в мире разрабатывали собственные варианты техники трансплантации трахеи, однако говорить о решении проблемы в настоящее время не приходится. В статье описаны предпринятые и текущие направления исследований в области трансплантации и реконструкции трахеи.

Ключевые слова: трахея, трансплантация, васкуляризация, микроциркуляция, тканевая инженерия

Для цитирования: Акопов А. Л., Ильин А. А., Сидельникова Э. В. Трансплантация и реконструкция трахеи: состояние проблемы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94.

UDC 616-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94

A. L. AKOPOV, A. A. ILIN, E. V. SIDELNIKOVA

Tracheal transplantation and reconstruction: state of the problem

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: akopovand@mail.ru

Received 20.01.22; accepted 25.02.22

Summary

Trachea is one of the most difficult organs for transplantation because of its segmental blood supply is provided by vessels which are too small for microvascular anastomosis. An effective vascular supply and, respectively, microcirculation is fundamental for successful transplantation of this organ. The possibility of using bioprosthesis for tracheal replacement is under investigation. Only few groups of researchers over the world have developed their own techniques of tracheal transplantation, but at present time the problem is not resolved. This review describes past and current researches in the field of tracheal transplantation and reconstruction.

Keywords: trachea, transplantation, vascularization, microcirculation, tissue engineering

For citation: Akopov A. L., Ilin A. A., Sidelnikova E. V. Tracheal transplantation and reconstruction: state of the problem. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(1):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94.

Введение

Резекция сегмента трахеи с последующим анастомозом «конец в конец» — «золотой стандарт» лечения стенозов трахеи как опухолевой, так и неопухолевой этиологии, особенно в тех случаях, когда длина стенотического участка не более 50 % длины трахеи [1]. Но даже такие операции остаются уделом достаточно узкого круга специалистов. При поражении трахеи большей протяженности радикальное лечение практически невозможно, а попытки резекции пораженной части в большом проценте случаев сопровождаются развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений, несостоятельности трахеального анастомоза, рецидивами стеноза, кровотечениями, параличом гортани, трахеопищеводным свищом [2].

Кажущаяся простота функции трахеи способствовала экспериментальному и клиническому исследованию замещения пораженной трахеи трубчатыми заменителями, включая ауто- и аллотрансплантаты, а также биосинтетические и тканеинженерные конструкции. В прошлое ушли попытки восстановления участков или всей трахеи всякого рода пластмассовыми, силиконовыми, полиэтиленовыми и другими синтетическими протезами, а также конструкциями из поллой кости, стенки мочевого пузыря, фасции, мышцы, участка кишки и др. Сегодня можно констатировать, что результаты всех этих операций признаны неудовлетворительными [3, 4]. Большинство попыток замещения органа трупной трахеей также нельзя считать абсолютно адекватными. В последние

годы, несмотря на бурное развитие клеточных технологий, техник девитализации и формирования тканевых инженерных конструкций, к значимому прогрессу применительно к реконструкции трахеи это также не привело.

Характеристики идеального заменителя трахеи включают в себя боковую жесткость и продольную гибкость, наличие реснитчатого респираторного эпителия на слизистой оболочке. Имплантат должен быть также воздухонепроницаемым, не вызывать хронического воспаления, роста грануляционной ткани, инфекционных осложнений, на нем не должны формироваться эрозии и свищи [4]. Важны и такие свойства, как биосовместимость, нетоксичность, неканцерогенность и, желательна, неиммуногенность. Большая часть этих требований может быть выполнена адекватной васкуляризацией трансплантированной трахеи [5].

При трансплантации деваскуляризированной трахеи восстановление кровообращения и микроциркуляции, если и имеет место, занимает несколько дней или недель, что в условиях тепловой ишемии неизбежно приводит к некрозу слизистой и возможной потере хрящевого каркаса [6]. Эти проблемы усугубляются наличием в просвете дыхательных путей микрофлоры, вызывающей развитие воспалительного процесса, роста грануляционной ткани, несостоятельности анастомозов и др.

Кровоснабжение здоровой трахеи обеспечивается сетью мелких кровеносных сосудов, проникающих в трахею между хрящевыми кольцами. Изоляция значимого по длине сегмента трахеи от окружающих тканей неизбежно приводит к нарушению его кровоснабжения [7]. Так, если иссечение и последующая аутоимплантация сегмента трахеи кролика длиной 1 см приводила к полному восстановлению микроциркуляции в этом сегменте в течение, максимум, 7 суток, то при иссечении и имплантации сегмента трахеи длиной 2 см восстановления микроциркуляции не отмечено, все животные погибли от некроза сегмента трахеи [7]. Оценка микроциркуляции осуществлялась с помощью технологии инфракрасной флуоресцентной визуализации.

Таким образом, успешная трансплантация требует восстановления адекватного кровоснабжения, что является чрезвычайно сложной и не решенной в настоящее время проблемой, так как малый диаметр сосудов трахеи и их многочисленность затрудняют наложение сосудистых анастомозов.

Задняя (перепончатая) стенка трахеи образована тонким слоем гладкой мышечной ткани, препятствующей, как считается, прорастанию сосудов из окружающих тканей [8]. Достаточно сложно устроена и слизистая оболочка трахеи и выстилающий ее изнутри – многослойный цилиндрический реснитчатый эпителий, содержащий железистые клетки. Между слизистой и хрящевыми полукольцами находится подслизистая основа, которая является матриксом для кровеносных сосудов и нервов, она также выполняет функцию «поддержки» для экзокринных желез – источника слизи и жидкости. Адекватное функционирование всех слоев трансплантированной

трахеальной стенки – важное условие надежного функционирования любого трахеального протеза.

В статье рассмотрен опыт в области трансплантации и реконструкции трахеи с использованием аллогенных (трупных) материалов, аутоканей, а также конструкций трахеи, полученных с помощью тканевой инженерии и клеточных технологий.

Аллотрансплантация трахеи

Трахеальные аллотрансплантаты. Мировой клинический опыт аллотрансплантации трахеи, к сожалению, представлен только единичными операциями. В первую очередь, это связано со сложностью восстановления кровоснабжения. Как показывает клинический опыт, именно несостоятельность васкуляризации и микроциркуляции трахеальной стенки приводит к развитию лизиса трахеи, потере каркасности и развитию рестенозов. Поэтому большая часть опубликованных работ посвящена именно техническим особенностям проведения операции и, в лучшем случае, раннему послеоперационному периоду. Об отдаленных результатах большинства операций можно только догадываться. Следует также отметить, что опубликованные клинические наблюдения, по-видимому, расценивались авторами как успешные или частично успешные на момент публикации. Известны и другие единичные операции замещения патологически измененной трахеи, завершившиеся плохим исходом в ранние сроки после операции – такие наблюдения обычно не публиковались в открытой печати.

Ранний опыт аллотрансплантации трахеи свидетельствовал об отторжении трансплантата [9, 10] при отсутствии иммуносупрессивной терапии. Попытки агрессивного химического или физического (радиоактивное облучение) воздействия на трансплантируемый орган также не привели к успеху [11]. Например, высокодозное облучение аллотрансплантатов, хоть и может позволить избежать иммуносупрессии, но необратимо травмирует микроциркуляторное русло трахеи [12]. Фиксация трупных аллотрансплантатов формалином позволяет существенно снизить иммуногенность, но сопровождается обильным ростом грануляционной ткани после трансплантации и выраженной трахеомалиацией (размягчением) [13]. Криоконсервирование эффективно способствует снижению антигенности, но вызывает необратимые изменения в хрящевой ткани [14].

Первое клиническое применение аллотрансплантации трахеи, судя по всему, описано в 1979 г. [15]. Хирурги попытались достичь реваскуляризации донорской трахеи, трансплантировав ее в гетеротопическую позицию, в грудино-ключично-сосцевидную мышцу реципиента. Через 3 недели трансплантат вместе с окружающей его мышечной тканью на сосудистой ножке был перемещен в ортотопическое положение. Реципиенту не проводилась иммуносупрессивная терапия. В оригинальной статье отмечено, что «аллотрансплантат трахеи был жизнеспособным и функционировал идеально в течение 9 недель без каких-либо признаков отторжения, ишемии или инфекции». К сожалению, информация об отдаленных результатах не публиковалась.

В 1993 г. первая, как принято считать, одноэтапная аллотрансплантации трахеи проведена в Санкт-Петербурге пациентке с фиброзирующим медиастинитом [16]. Реваскуляризация аллотрансплантата достигнута окутыванием его в ортотопическом положении прядью большого сальника на сосудистой ножке, проводилась и иммуносупрессивная терапия. В первые недели трансплантат оценивался как жизнеспособный, к концу 4-го месяца появились признаки его стеноза. В последующем трансплантированная трахея подверглась частичному лизису, был установлен силиконовый эндопротез. Больная прожила 7 лет с удовлетворительным качеством жизни и умерла от кровотечения из брахиоцефальной артерии (пролежень в зоне контакта стенки артерии со стентом).

В 2006 г. в Москве проведена аллотрансплантация трахеи с восстановлением ее кровоснабжения путем пересадки донорского тиреоидного комплекса с реваскуляризацией через сосуды щитовидной железы пациенту с тотальным рубцовым стенозом трахеи [17]. Судя по дальнейшим результатам, реваскуляризацию можно признать успешной, пациент жив в течение 15 лет после операции с удовлетворительным качеством жизни; через 5 лет после трансплантации сформировался трахеопищеводный свищ, явившийся показанием для установки силиконового эндопротеза трахеи. Более того, в последние годы пациент отказался от иммуносупрессивной терапии, что не привело к ухудшению его состояния.

К сожалению, о проведении других операций пересадки тиротрахеального комплекса в медицинской литературе не сообщалось. Последующий опыт и современное понимание вопроса свидетельствуют о том, что даже при условии, что новая трахея будет окружена хорошо васкуляризированной тканью, прямая ортотопическая трансплантация трахеи, судя по всему, малоперспективна. При этом деваскуляризованные сегменты пересаживаемой трахеи могут стать реваскуляризованными в гетеротопическом положении, а затем перемещаться в ортотопическую позицию [18].

В 2008 г. группа исследователей из Бельгии столкнулась со сложным клиническим случаем субтотального рубцового стеноза трахеи. Была проведена аллотрансплантация трупной трахеи, состоящая из нескольких этапов: 1) гетеротопическая реваскуляризация хрящевой части трахеи на предплечье под защитой иммуносупрессивной терапии (мембранозная стенка полностью иссекалась, трансплантировалась только хрящевая часть); 2) замена респираторного эпителия донора слизистой оболочкой щеки реципиента; 3) отмена иммуносупрессивной терапии; 4) ортотопическая трансплантация комплекса с анастомозом лучевой сосудистой ножки с кровеносными сосудами шеи [19]. В последующем подобные операции проведены еще 5 больным. Сегодня это наибольший опыт аллотрансплантаций трахеи у одного медицинского коллектива, позволивший им сформулировать собственную концепцию аллотрансплантации трахеи [8]. Основным недостатком авторы считают длительный период реваскуляризации – от

2 до 3 месяцев. Более того, все края трансплантата подвержены риску некроза с потерей части окружности хрящевых полуколец трахеи. Основной нерешенный вопрос, по мнению самих авторов, заключается в восстановлении слизистой трансплантированной трахеи, что не достигается даже при многоэтапном лечении. Авторы отмечают также бесперспективность использования всей окружности донорской трахеи, включающей мембранозную стенку. К сожалению, информацию об отдаленных результатах операций нам обнаружить не удалось.

Последняя из аллотрансплантаций трахеи проведена в США в 2021 г., причем авторы опубликовали ее результаты уже через 6 месяцев, назвав операцию «первой успешной» [20]. К чести этой группы исследователей следует отметить, что их исследования в этой области длились около 30 лет, а основной акцент в разрабатываемой технике вмешательства они сделали именно на попытке адекватной реваскуляризации. Был трансплантирован комплекс трахеи, щитовидной железы и стенки пищевода, операция длилась 18 ч и прошла без осложнений. Пациентка получает иммуносупрессивную терапию, а контрольные биопсии слизистой в послеоперационном периоде подтверждают, по мнению авторов, надежность васкуляризации и полноценность слизистой. Но как показывает опыт предыдущих операций, для объективной оценки этих критериев необходим несколько больший срок наблюдения.

Аортальные трансплантаты. Несколько доклинических исследований, в том числе проведенных на овцах, показали возможность использования аллогенных сегментов брюшной аорты в качестве заменителей трахеи [21], причем каркас аорты может служить матрицей для образования в ее стенке хряща *de novo* при перемещении в ортотопическую позицию. Авторы объясняют это тем, что мезенхимальные стволовые клетки аорты играют роль в регенерации хрящевой ткани. В последующем аллогенная аорта применена в качестве донорского органа и в клинической практике у реципиентов с обширным поражением трахеи, проводились эти операции только во Франции [22, 23]. Криоконсервированные аллотрансплантаты аорты окутывали мышечным лоскутом на сосудистой ножке для стимуляции васкуляризации и профилактики несостоятельности анастомозов. С целью предупреждения сужения аорты сразу после имплантации в ее просвет устанавливались ригидные стенты, которые удаляли через 5–39 месяцев после трансплантации. Авторы показали наличие регенерации респираторного эпителия на внутренней поверхности аллотрансплантатов, а также появление хрящевых клеток реципиента в аллотрансплантатах аорты. Последняя клиническая работа датирована 2010 г., к тому времени оперированы 6 пациентов, почти у всех развились тяжелые осложнения, всем выжившим в отдаленном периоде вновь устанавливались эндопротезы [23].

Использование аутоканей

Трахеальный трансплантат, сконструированный из аутологичных тканей, мог бы быть идеальным

решением вопроса, так как отпадает необходимость иммуносупрессии и связанных с ней осложнений в послеоперационном периоде. Из очень ограниченно-го опыта клинического применения аутоотканей стоит остановиться только на одной серии операций, реализованной французскими хирургами и подробно описанной в 2018 г. [24]. В течение одного наркоза производилось удаление пораженной трахеи, иссечение нескольких реберных хрящей, выкраивание свободного кожнофасциального лоскута предплечья вместе с питающей его лучевой артерией, формирование цилиндра из этого лоскута на силиконовом стенте, введение в толщу стенки этого цилиндра участков хрящей циркулярно для придания ей каркасности (имитация хрящей трахеи), трансплантация сформированной конструкции в ортотопическую позицию, наложение артериальных (со щитовидными артериями) и венозных (с яремными венами) анастомозов. Общее время без кровоснабжения лоскута составляло около 1 ч. Стент удалялся из новой трахеи через 7 суток. С помощью такой техники оперированы 18 больных в течение 13 лет. 5-летняя выживаемость составила 65 %, большая часть больных живут без каких-либо дыхательных проблем. Авторы настаивают на успешности реваскуляризации сформированной конструкции у большинства оперированных больных, так как каркасность новой трахеи и качество слизистой выстилки позволяют достичь хорошего качества жизни выживших больных [24].

Такие удовлетворительные, по сравнению с другими работами, результаты должны были вызвать всплеск интереса к реконструкции трахеи с помощью аутоотканей. Парадоксально, но в литературе упоминаний о подобных операциях в последние годы нет.

Регенеративная медицина и тканевая инженерия

Регенеративная медицина – относительно новая и бурно развивающаяся междисциплинарная область исследований, направленная на восстановление, замену и регенерацию клеток, тканей или органов с целью компенсации их функций, поврежденных по любой причине, включая врожденные дефекты, заболевания и травмы [25]. Это направление включает в себя клеточную терапию и тканевую инженерию, под которой подразумевается создание тканей/органов *in vitro* для последующей трансплантации в виде полнофункциональных органов [26, 27]. Если для реализации технологии клеточной терапии не требуется использование биосовместимого/биоабсорбируемого каркаса (матрикс, скаффолд), то применение тканевой инженерии подразумевает наличие трехмерной биосовместимой/биоабсорбируемой структуры для поддержки регенерации поврежденной ткани [28]. В случае резорбируемых матриксов синтетическая ткань метаболизируется макрофагами, замещаясь новым, родным для организма реципиента, межклеточным веществом. Таким образом, это направление медицины включает в себя замещение (трансплантацию), экзогенную клеточную терапию и регенерацию тканей путем мобилизации эндогенных стволовых клеток [29].

Применение тканевых инженерных конструкций может стать альтернативой трансплантации донорских органов, нехватка которых нарастает во всем мире. Но главным преимуществом применения таких конструкций является возможность полного отказа от иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

В 2008 г. тканевой инженерный трансплантат трахеи (ТИТТ) впервые был имплантирован пациентке с тяжелым поствоспалительным стенозом левого главного бронха [30]. С тех пор опубликовано 9 сообщений о клиническом опыте имплантации ТИТТ, включающих 15 пациентов [19, 31–35]. К сожалению, первые блестящие результаты, о которых сообщили Macchiarini et al., в последующем дополнены информацией о рецидивах стенозов и смерти большинства пациентов [36, 37].

Различные варианты тканевых инженерных конструкций находятся в стадии исследований [31]: инсеминация клеток на имплантированном каркасе; имплантация ткани, выращенной *in vitro* на каркасе; имплантация каркаса без клеток для поддержки регенерации ткани *in situ*.

Клеточная адгезия, пролиферация и дифференцировка сильно зависят от микроокружения, а также от размера, геометрии, плотности пор и свойств поверхности каркаса [38]. Для всех этих подходов каркас должен обеспечивать трехмерную структуру, которая будет поддерживать рост новой ткани с биологическими свойствами, сравнимыми со свойствами той ткани, которую необходимо заменить. Идеальный каркас должен быть цилиндрической, гибкой и неспадаемой конструкции с гибкими герметичными стенками, не приводить к маляции (размягчению, потере каркасности), не вызывать отторжения, предотвращать образование грануляционной и рубцовой ткани, интегрироваться с окружающими тканями, способствовать росту на внутренней поверхности эпителиальной выстилки (респираторного эпителия), обеспечивать длительную выживаемость и обновляемость клеточных структур. Каждое из этих условий может быть реализовано только при наличии адекватной васкуляризации и микроциркуляции в новой трахее, что на данный момент является не решенной задачей [28, 39].

Разрабатываемые в настоящее время матриксы можно классифицировать как децеллюляризованные каркасы трахеи, биосинтетические конструкции и конструкции без каркасов.

Децеллюляризованный каркас трахеи. Основное теоретическое преимущество децеллюляризации аллогенной трахеи – удаление из имплантируемой структуры иммуногенного материала с оставлением неиммуногенного внеклеточного матрикса [40]. Существуют разные протоколы децеллюляризации, длительность процесса варьирует от 3 дней до 12 недель, обычно включает в себя механическую и химическую обработку (ионные растворы, ферменты, детергенты и др.). Цель децеллюляризации – разрушить клеточные мембраны и денатурировать белки, а затем удалить сформировавшийся «мусор» [41]. Механические свойства внеклеточного матрикса трахеи опре-

деляются составом коллагена, гликозаминогликанов и эластина, при этом децеллюляризованные трахеи сохраняют биомеханические свойства нативной трахеи. Показано, что на децеллюляризованном каркасе могут выживать хондроциты, формироваться эпителий, железы, образоваться мышечные и нервные волокна [42–44]. Корректные физико-химические характеристики децеллюляризованного каркаса способствуют реваскуляризации и неоангиогенезу. Так, в эксперименте на приматах установлено, что децеллюляризованный матрикс, имплантированный гетеротопически в широчайшую мышцу спины, через 60 суток после имплантации характеризуется четким наличием кровотока в межхрящевых сосудах независимо от предварительного засеивания мезенхимными стволовыми клетками. Макроскопически имплантат ничем не отличался от здоровой трахеи, а наличие микроциркуляции было доказано как путем инфракрасной флуоресцентной визуализации в реальном времени, так и при гистологическом исследовании матрикса [45].

Представленный в научной литературе опыт клинического применения децеллюляризованных матриксов очень ограничен. Q. Tan et al. [46] заменили участок левого бронха длиной около 5 см, удаленный по поводу опухоли, стентом из нитинола, покрытым децеллюляризованной свиной дермой. Имплантированный стент непрерывно орошали солевым раствором с добавлением факторов неоангиогенеза и антибиотиков. Пациент выжил и был выписан через месяц после имплантации, но дальнейшая судьба его неизвестна.

В Белоруссии группой исследователей в 2016 г. осуществлена двухэтапная трансплантация децеллюляризованной трахеи [47]. На первом этапе проведена имплантация хрящевой части трахеи в мышцу живота и кожу. Спустя месяц после операции выполнена имплантация аутологичных стволовых клеток, преддифференцированных в хондрогенном направлении, в перихондральные пространства каждого из хрящевых полуколец графта. Еще через 7 суток выполнен основной этап – верхняя лобэктомия справа с окончательной резекцией трахеи (длиной 5,5 см) и протезированием дефекта тканеинженерным протезом на мышечно-сосудистой ножке. В течение, как минимум, 1,5 года после операции функция трахеи была вполне удовлетворительной, с точки зрения как реваскуляризации, так и качества неослизистой.

Каркасы из синтетических полимеров. Несколько исследовательских групп сосредоточили свои усилия на каркасах из синтетических полимеров. Трехмерная печать позволяет изготавливать матрицы различного состава, размера и пористости конструкции [48]. Важным и инновационным аспектом в разработке и использовании таких синтетических материалов является возможность программирования резорбции и изменения характеристик биоматериала (молекулярная масса, пористость). Сополимеры полифатической и полигликолевой кислоты, а также полифатической кислоты и поликапролактона протестированы *in vitro* в качестве трубчатых каркасов для замены трахеи. Конструкции изначально были засеяны мезенхималь-

ными стволовыми клетками, подразумевалась полная резорбция протезного материала и формирование нового внеклеточного матрикса [49]. Исследованы в эксперименте и другие сополимеры и композитные матриксы, у каждого из них обнаружены свои преимущества и недостатки [50, 51]. Большинство экспериментов не достигли значимого успеха.

L. Huang et al. [52] использовали каркас на основе полигликолевой кислоты у 47-летней женщины с трахеомалацией трахеи. Для лучшей герметизации и васкуляризации каркаса его окутывали лоскутом плевры. В течение 3 месяцев после операции пациентке выполнялись бронхоскопии, позволившие продемонстрировать сохранение просвета трахеи. Дальнейшая судьба больной неизвестна. P. Jungebluth et al. [53] в 2011 г. опубликовали результаты трахеобронхиальной трансплантации, проведенной в экстренном порядке у 37-летнего мужчины с рецидивом карциномы. Каркас из полимера полиэдрического олигомерсилсесквиоксана, связанного с поли(-карбонат-мочевинной) уретаном, засеянный стволовыми клетками путем культивирования в биореакторе, был имплантирован для замещения бифуркации трахеи (6 см дистального отдела трахеи и 2 см проксимального отдела главных бронхов). Ранние результаты были хорошими, имела место частичная эпителиальная колонизация полимера, о чем свидетельствовали биопсии, проведенные во время бронхоскопического контроля. Данных об отдаленных результатах нет.

Бескаркасные конструкции. Основное отличие бескаркасных конструкций трахеи в том, что они не предполагают наличия экзогенной трехмерной структуры и засеивания клетками, а подразумевают «самоорганизацию» и «самосборку» протеза.

«Самоорганизация» достигается формированием новой ткани с помощью так называемой биопечати и клеточной инженерии [54]. Как пример, сфабрикованные хрящевые структуры, полученные из ушного хряща новозеландских белых кроликов, использовались в сочетании с мышечно-силиконовой конструкцией для создания неотрахеи, которую эктопически культивировали и ортотопически трансплантировали через 12–14 недель после первоначальной имплантации [55]. Хотя авторы показали механическую стабильность новой конструкции, все кролики умерли из-за обструкции/стеноза в сроки от 1 до 39 суток после операции.

«Самосборка» подразумевает образование новой ткани путем слипания друг с другом посеянных клеток. Сообщалось о «самосборке» в тканевой инженерной конструкции трахеи хрящевых колец, полученных из стволовых клеток человека [56], показавших сходные с нативной трахеей крысы биомеханические свойства.

О клиническом применении бескаркасных конструкций в научной литературе сведений нет.

Обсуждение

В отличие от органной трансплантации, подразумевающей полное отсутствие кровообращения в донорском органе, как минимум, на несколько часов, нарушение васкуляризации донорской трахеи или

даже аутогенной конструкции, замещающей трахею, обуславливает развитие необратимых изменений как в стенке органа, так и в слизистой. Более того, реваскуляризация трансплантата отличается от истинного ангиогенеза, не позволяя в большинстве случаев достичь эффективной микроциркуляции. Популярное в последние годы исследование в области клеточных технологий и создания тканевых инженерных конструкций также пока не позволяют говорить о значимом прогрессе, хотя отдельные, возможно, временные, успехи клинического применения технологий позволяют достичь лучшего понимания механизмов, лежащих в основе реваскуляризации и регенерации тканей трахеи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов./The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Mathisen DJ. Tracheal Resection and Reconstruction: How I Teach It // *Ann. Thorac. Surg.* 2017;(103):1043–1048. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.12.057.
- Паршин В. Д., Порханов В. А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии: монография. – М.: Альди-Принт, 2010. – 480 с. [Parshin VD, Porkhanov VA. Surgery of trachea with atlas of operative surgery: The monography. Moscow, 2010:480. (In Russ.)].
- Toomes H, Mickisch G, Vogt-Moykopf I. Experiences with prosthetic reconstruction of the trachea and bifurcation // *Thorax.* 1985;(40):32–37. Doi: 10.1136/thx.40.1.32
- Delaere P, Vranckx J, Meulemans J et al. Learning curve in tracheal allotransplantation // *Am J Transpl.* 2012;(12):2538–2545. Doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04125.x.
- Abruzzo A, Fiorica C, Palumbo VD, Altomare R, Damiano G, Gioviale MC, Tomasello G, Licciardi M, Palumbo FS, Giammona G et al. Using polymeric scaffolds for vascular tissue engineering // *Int. J. Polym. Sci.* 2014;(2014). Doi: 10.1155/2014/689390.
- Паршин В. Д., Тарабрин Е. А., Русаков М. А. и др. Клинико-экспериментальные исследования в трансплантации реваскуляризированной трахеи // *Анналы пласт., реконструктив. и эстет. хир.* – 2016. – № 1. – С. 99–100. [Parshin VD, Tarabrin EA, Rusakov MA i dr. Kliniko-jeksperimental'nye issledovanija v transplantacii revaskuljarizirovannoj trahei // *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2016;(1):99–100. (In Russ.)].
- Акопов А. Л., Папаян Г. В., Ефимов А. Н. и др. Инфракрасная флюоресцентная ангиография при трансплантации трахеи в эксперименте // *Бюлл. эксперимент. биологии и мед.* – 2017. – Т. 164, № 10. – С. 525–528. [Akopov AL, Papayan GV, Yefimov AN, Nikityuk DB, Yaprincev VO, Magruk MA. Infkrasnaya fluorestsennaya angiografiya pri transplantatsii trakhei v eksperimente // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;164(10):525–528. (In Russ.)].
- Delaere P, Lerut T, van Raemdonck D. Tracheal Transplantation: State of the Art and Key Role of Blood Supply in Its Success // *Thorac Surg Clin.* 2018;28(3):337–345. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.05.002.
- Ferguson DJ, Wild JJ, Wangenstein OH. Experimental resection of the trachea // *Surgery.* 1950;28(3):597–619.
- Pacheco CR, Rivero O, Porter JK. Experimental reconstructive surgery of the trachea // *J Thorac Surg.* 1954;27(6):554–564.
- Grillo HC. Tracheal replacement: a critical review // *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1995–2004. Doi:10.1016/s0003-4975(02)03564-6
- Yokomise H, Inui K, Wada H, Ueda M, Hitomi S. Long-term cryopreservation can prevent rejection of canine tracheal allografts with preservation of graft viability // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):930–934. Doi: 10.1016/s0022-5223(96)70366-5.
- Jacobs JP, Quintessenza JA, Andrews T et al. Tracheal allograft reconstruction: the total North American and worldwide pediatric experiences // *Ann Thorac Surg.* 1999;68(3):1043–1052. Doi:10.1016/s0003-4975(99)00878-4
- Niwaya K, Sakaguchi H, Kawachi K, Kitamura S. Effect of warm ischemia and cryopreservation on cell viability of human allograft valves // *Ann Thorac Surg.* 1995;60 (2 Suppl):S114–S117. Doi: 10.1016/0003-4975(95)00204-x
- Rose KG, Sesterhenn K, Wustrow F. Tracheal allotransplantation in man // *Lancet.* 1979;24;1(8113):433. Doi: 10.1016/s0140-6736(79)90902-4.
- Levashov YuN, Yablonsky PK, Cherny SM, Orlov SV, Shafirovsky BB, Kuznetsov IM. One-stage allotransplantation of thoracic segment of the trachea in a patient with idiopathic fibrosing mediastinitis and marked tracheal stenosis // *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(7):383–386. Doi: 10.1016/1010-7940(93)90071-i.
- Паршин В. Д., Люндуп А. В., Тарабрин Е. А. и др. Отдаленный результат трансплантации трахеи: успех и нерешенные проблемы // *Хирургия: Журнал им. Н. И. Пирогова.* – 2018. – № 11. – С. 11–19. [Parshin VD, Lyundup AV, Tarabrin EA, Parshin VV. Long-term outcomes of tracheal transplantation: success and unsolved problems. // *Pirogov. Russian Journal of Surgery.* 2018; (11):11–19 (In Russ.)]. Doi: 10.17116/hirurgia201811111.
- Jacobs JP, Elliott MJ, Haw MP, Bailey CM, Herberhold C. Pediatric tracheal homograft reconstruction: a novel approach to complex tracheal stenoses in children // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(6):1549–1558. Doi: 10.1016/S0022-5223(96)70014-4.
- Delaere P, Vranckx J, Verleden G, De Leyn P, van Raemdonck D. Leuven Tracheal Transplant Group. Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy // *N Engl J Med.* 2010;362(2):138–145. Doi: 10.1056/NEJMoA0810653.
- Genden EM, Miles BA, Harkin TJ, DeMaria S, Kaufman AJ, Mayland E, Kaul VF, Florman SS. Single-stage long-segment tracheal transplantation // *Am J Transplant.* 2021;21(10):3421–3427. Doi: 10.1111/ajt.16752.
- Martinod E, Seguin A, Radu DM, Boddaert G, Chouahnia K, Fialaire-Legendre A, Dutau H, Vénissac N, Marquette CH, Baillard C, Valeyre D, Carpentier A; French Group for Airway Transplantation (FREGAT). Airway transplantation: a challenge for regenerative medicine // *Eur J Med Res.* 2013;18(1):25. Doi: 10.1186/2047-783X-18-25.
- Wurtz A, Porte H, Conti M, Desbordes J, Copin MC, Azorin J, Martinod E, Marquette CH. Tracheal replacement with aortic allografts // *N Engl J Med.* 2006;355(18):1938–1940. Doi: 10.1056/NEJMc066336
- Wurtz A, Porte H, Conti M, Dusson C, Desbordes J, Copin MC, Marquette CH. Surgical technique and results of tracheal and carinal replacement with aortic allografts for salivary gland-type carcinoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):387–393.e2. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.01.043.
- Mercier O, Kolb F, Darteville PG. Autologous Tracheal Replacement: Surgical Technique and Outcomes // *Thorac Surg Clin.* 2018;28(3):347–355. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.05.007
- Auchincloss HG, Wright CD. Complications after tracheal resection and reconstruction: prevention and treatment // *J Thorac Dis.* 2016;8(2):160–167. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.86.

26. Haseltine WA. Interview: commercial translation of cell-based therapies and regenerative medicine: learning by experience. Interview by Emily Culme-Seymour // *Regen Med*. 2011;6(4):431–435. Doi: 10.2217/rme.11.40.
27. Dhasmana A, Singh A, Rawal S. Biomedical grafts for tracheal tissue repairing and regeneration «Tracheal tissue engineering: an overview» // *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(5):653–672. Doi: 10.1002/term.3019
28. Damiano G, Palumbo VD, Fazzotta S, Curione F, Lo Monte G, Brucato VMB, Lo Monte AI. Current Strategies for Tracheal Replacement: A Review // *Life (Basel)*. 2021;11(7):618. Doi: 10.3390/life11070618.
29. Palumbo VD, Bruno A, Tomasello G, Damiano G, Lo Monte AI. Bioengineered vascular scaffolds: the state of the art // *Int J Artif Organs*. 2014;37(7):503–512. Doi: 10.5301/ijao.5000343. Epub 2014 Jul 4
30. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway // *Lancet*. 2008;372(9655):2023–2030. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)61598-6
31. Chiang T, Pepper V, Best C, Onwuka E, Breuer CK. Clinical Translation of Tissue Engineered Trachea Grafts // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(11):873–885. Doi: 10.1177/0003489416656646.
32. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, Baiguera S, Comin C, Lavorini F, Fontana G, Sibila O, Rombola G, Jungebluth P, Macchiarini P. The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results // *Lancet*. 2014;383(9913):238–244. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62033-4
33. Elliott MJ, De Coppi P, Spegginorin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, Crowley C, McLaren C, Fierens A, Vondrys D, Cochran L, Jephson C, Janes S, Beaumont NJ, Cogan T, Badger A, Seifalian AM, Hsuan JJ, Lowdell MW, Birchall MA. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study // *Lancet*. 2012;380(9846):994–1000. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60737-5.
34. Hamilton NJ, Kanani M, Roebuck DJ, Hewitt RJ, Cetto R, Culme-Seymour EJ, Toll E, Bates AJ, Comerford AP, McLaren CA, Butler CR, Crowley C, McIntyre D, Sebire NJ, Janes SM, O'Callaghan C, Mason C, De Coppi P, Lowdell MW, Elliott MJ, Birchall MA. Tissue-Engineered Tracheal Replacement in a Child: A 4-Year Follow-Up Study // *Am J Transplant*. 2015;15(10):2750–2757. Doi: 10.1111/ajt.13318
35. Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Blomberg P, Bozóky B, Crowley C, Einarsson O, Gudbjartsson T, Le Guyader S, Henriksson G, Hermanson O, Juto JE, Leidner B, Lilja T, Liska J, Luedde T, Lundin V, Moll G, Roderburg C, Strömblad S, Sutlu T, Watz E, Seifalian A, Macchiarini P. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study // *Lancet*. 2011;378(9808):1997–2004. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61715-7.
36. Claesson-Welsh L, Hansson GK; Royal Swedish Academy of Sciences. Tracheobronchial transplantation: The Royal Swedish Academy of Sciences' concerns // *Lancet*. 2016;387(10022):942. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00520-1
37. Teixeira da Silva JA. Ethical perspectives and ramifications of the Paolo Macchiarini case // *Indian J Med Ethics*. 2017;2(4):270–275. Doi: 10.20529/IJME.2017.048.
38. Lo Monte AI, Licciardi M, Bellavia M, Damiano G, Palumbo VD, Palumbo FS, Abruzzo A, Fiorica C, Pitarresi G, Cacciabudo F et al. Biocompatibility and biodegradability of electrospun PHEA-PLA scaffolds: Our preliminary experience in a murine animal model // *Dig. J. Nanomat. Biostruct*. 2012;(7):841–851.
39. Александров В. Н., Калужная-Земляная Л. И., Фирсанов Д. В. и др. Трансплантация тканеинженерной трахеи как альтернативы аллогенной трахеи // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*. 2017;176(4):110–114. [Aleksandrov VN, Kalyuzhnaya LI, Firsanov DV, Kriventsov AV, Kondratenko AA, Figurkina MA. Transplantation of tissue-engineering trachea as alternative to allogenic trachea. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(4):110–114. (In Russ.)].
40. Sun F, Pan S, Shi HC, Zhang FB, Zhang WD, Ye G, Liu XC, Zhang SQ, Zhong CH, Yuan XL. Structural integrity, immunogenicity and biomechanical evaluation of rabbit decellularized tracheal matrix // *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2015;(103):1509–1519.
41. Batioglu-Karaaltin A, Karaaltin MV, Ovali E, Yigit O, Kongur M, Inan O, Bozkurt E, Cansiz H. In vivo tissue-engineered allogenic trachea transplantation in rabbits: a preliminary report // *Stem Cell Rev Rep*. 2015;11(2):347–356. Doi: 10.1007/s12015-014-9570-8
42. Conconi MT, De Coppi P, Di Liddo R, Vigolo S, Zanon GF, Parnigotto PP, Nussdorfer GG. Tracheal matrices, obtained by a detergent-enzymatic method, support in vitro the adhesion of chondrocytes and tracheal epithelial cells // *Transpl Int*. 2005;18(6):727–734. Doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00082.x.
43. Berg M, Ejnell H, Kovács A, Nayakawde N, Patil PB, Joshi M, Aziz L, Rådberg G, Hajizadeh S, Olausson M, Sumitran-Holgersson S. Replacement of a tracheal stenosis with a tissue-engineered human trachea using autologous stem cells: a case report // *Tissue Eng Part A*. 2014;20(1–2):389–397. Doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0514.
44. Гилевич И. В., Сотниченко А. С., Карал-Оглы Д. Д. и др. Исследование биологической совместимости тканеинженерной конструкции трахеи в эксперименте in vivo на лабораторных приматах // *Бюллетень эксперимент. биологии и мед.* – 2017. – Т. 164, № 12. – С. 744–748. [Gilevich IV, Sotnichenko AS, Karal-Ogly DD et al. Issledovaniye biologicheskoy sovmestimosti tkaneinzhenernoy konstruktssii trakhei v eksperimente in vivo na laboratornykh primatakh // *Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2017; 164(12):744–748. (In Russ.)].
45. Акопов А. Л., Папаян Г. В., Горбунков С. Д. и др. Возможности флуоресцентной визуализации в оценке реваascularизации гетеротопически трансплантированного сегмента трахеи приматов // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 80–85. [Akovov AL, Papayan GV, Gorbunkov SD, Orlov SV, Karal-Ogly DD, Kaplanyan PA, Gubareva EA, Kuevda EV, Kuznetsova DM. Fluorescence imaging in evaluating the revascularization of heterotopically transplanted primate trachea segment // *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(2):80–85. (In Russ.)]. Doi 10.15825/1995-1191-2020-2-80-85.
46. Tan Q, Liu R, Chen X, Wu J, Pan Y, Lu S, Weder W, Luo Q. Clinic application of tissue engineered bronchus for lung cancer treatment // *J Thorac Dis*. 2017;9(1):22–29. Doi: 10.21037/jtd.2017.01.50
47. Демидчик Е. Ю., Жарков В. В., Подгайский В. Н. и др. Трансплантация тканеинженерной трахеи (случай из практики) // *Вопросы онкологии*. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 283–286. [Demidchik EYu, Zharkov VV, Podgajskij VN, Isajkina JaI, Lavrinovich KJu. Trachea transplantation (case report) // *Problems in oncology*. 2019;65(2):283–286. (In Russ.)]. Doi: 10.37469/0507-3758-2019-65-2-283-286.
48. Park HS, Park HJ, Lee J, Kim P, Lee JS, Lee YJ, Seo YB, Kim DY, Ajiteru O, Lee OJ, Park CH. A 4-Axis Technique for Three-Dimensional Printing of an Artificial Trachea // *Tissue Eng Regen Med*. 2018;15(4):415–425. Doi: 10.1007/s13770-018-0136-8.
49. Cannella V, Piccione G, Altomare R, Marino A, Di Marco P, Russotto L, Di Bella S, Purpari G, Gucciardi F, Cassa-

ta G, Damiano G, Palumbo VD, Santoro A, Russo Lacerna C, Lo Monte AI, Guercio A. Differentiation and characterization of rat adipose tissue mesenchymal stem cells into endothelial-like cells // *Anat Histol Embryol*. 2018;47(1):11–20. Doi: 10.1111/ahel.12318.

50. Gustafsson Y, Haag J, Jungebluth P, Lundin V, Lim ML, Baiguera S, Ajallouei F, Del Gaudio C, Bianco A, Moll G, Sjöqvist S, Lemon G, Teixeira AI, Macchiarini P. Viability and proliferation of rat MSCs on adhesion protein-modified PET and PU scaffolds // *Biomaterials*. 2012;33(32):8094–8103. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.060.

51. Shi H, Wang W, Lu D, Li H, Chen L, Lu Y, Zeng Y. Cellular biocompatibility and biomechanical properties of N-carboxyethylchitosan/nanohydroxyapatite composites for tissue-engineered trachea // *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2012;40(1–2):120–124. Doi: 10.3109/10731199.2011.597760.

52. Huang L, Wang L, He J, Zhao J, Zhong D, Yang G, Guo T, Yan X, Zhang L, Li D, Cao T, Li X. Tracheal suspension by using 3-dimensional printed personalized scaffold in a patient with tracheomalacia // *J Thorac Dis*. 2016;8(11):3323–3328. Doi: 10.21037/jtd.2016.10.53.

53. Huang L, Wang L, He J, Zhao J, Zhong D, Yang G, Guo T, Yan X, Zhang L, Li D, Cao T, Li X. Tracheal suspension by using 3-dimensional printed personalized scaffold in a patient with tracheomalacia // *J Thorac Dis*. 2016;8(11):3323–3328. Doi: 10.21037/jtd.2016.10.53.

54. Athanasiou KA, Eswaramoorthy R, Hadidi P, Hu JC. Self-organization and the self-assembling process in tissue engineering // *Annu Rev Biomed Eng*. 2013;(15):115–136. Doi: 10.1146/annurev-bioeng-071812-152423.

55. Go T, Jungebluth P, Baiguera S, Asnaghi A, Martorell J, Ostertag H, Mantero S, Birchall M, Bader A, Macchiarini P. Both epithelial cells and mesenchymal stem cell-derived chondrocytes contribute to the survival of tissue-engineered airway transplants in pigs // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):437–443. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.002.

56. Dikina AD, Strobel HA, Lai BP, Rolle MW, Alsberg E. Engineered cartilaginous tubes for tracheal tissue replacement via self-assembly and fusion of human mesenchymal stem cell constructs // *Biomaterials*. 2015;(52):452–462. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.073.

Информация об авторах

Акопов Андрей Леонидович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, зав. кафедрой клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М. Г. Привеса, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: akopovand@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8698-7018.

Ильин Андрей Андреевич – канд. мед. наук, врач – торакальный хирург НИИ хирургии и неотложной медицины, ассистент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М. Г. Привеса, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия,

Сидельникова Элина Валерьевна – студентка, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sidelnikova.ellina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1250-8763.

Authors information

Akopov Andrey L. – doctor of medical sciences, professor, Head of the department of thoracic surgery of institute of surgery and emergency medicine, Head of the department of clinical anatomy and operative Surgery named after professor M. G. Privesa, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: akopovand@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8698-7018.

Ilin Andrey A. – candidate of medical sciences, Thoracic surgeon of the department of thoracic surgery of institute of surgery and emergency medicine, Assistant of the department of clinical anatomy and operative Surgery named after professor M. G. Privesa, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: andrewilyin@icloud.com, ORCID: 0000-0002-3859-636X.

Sidelnikova Ellina V. – Student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: sidelnikova.ellina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1250-8763.