

Лечение ботулотоксином гастропареза у больного после трансплантации аллогенного костного мозга

Г.М. ГАЛСТЯН, М.В. ПАШКОВА, О.Ю. ПОПОВА, П.М. МАКАРОВА, Д.С. ДУБНЯК, Л.А. КУЗЬМИНА, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Приводится клиническое наблюдение гастропареза, возникшего у больного после трансплантации аллогенного костного мозга. Обсуждаются возможные причины развития гастропареза, методы профилактики и лечения. В качестве одного из методов лечения предлагаются эндоскопические инъекции ботулотоксина в пилорический отдел желудка.

Ключевые слова: гастропарез, трансплантация костного мозга, ботулотоксин, пилорический отдел желудка, иммуносупрессивная терапия, циклоспорин А, такролимус, ганцикловир, фоскарнет, цитомегаловирусная инфекция, «реакция трансплантат против хозяина».

Treatment of gastroparesis with botulinum toxin in patient after allogenic bone marrow transplantation

G.M. GALSTYAN, M.V. PASHKOVA, O.Y. POPOVA, P.M. MAKAROVA, D.S. DUBNYAK, L.A. KUZMINA, E.N. PAROVICHNIKOVA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The case report of botulinum toxin treatment of gastroparesis in a patient following allogenic bone marrow transplantation is described. The causes of gastroparesis and methods of prevention and treatment are discussed. It was noted that pyloric injection of botulinum toxin can improve symptoms and gastric emptying.

Key words: gastroparesis, bone marrow transplantation, botulinum toxin, pyloric injection, immunosuppressive therapy, cyclosporine A, tacrolimus, ganciclovir, foscarnet, cytomegalovirus infection, «graft-versus-host disease».

АД – артериальное давление

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Алло-ТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

«ГНЦ» МЗ РФ – «Гематологический научный центр» Минздрава Российской Федерации

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МЕ – международная единица

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

СД – сахарный диабет

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЦМВ – цитомегаловирус

HLA – Human Leukocyte Antigen

JAK – Janus kinase

Гастропарез – это аномальная моторика желудка, проявляющаяся его отсроченным опорожнением при отсутствии механических препятствий [1, 2]. Клинические проявления при гастропарезе различной этиологии, как правило, одинаковые: боли в животе, раннее насыщение, чувство переполнения, вздутие живота, рвота [2]. Диагноз гастропареза устанавливается на основании исключения механической обструкции, путем проведения эзофагогастродуоденоскопии либо рентгеноконтрастного исследования [2], а также выявления замедленной эвакуации из желудка, что может быть диагностировано с помощью: 1) ультразвукового исследования; 2) сцинтиграфии, позволяющей оценить скорость прохождения пищи, меченой изотопом ^{99m}Tc ; 3) $^{13}\text{CO}_2$ -теста, при котором больной употребляет пищу, меченую ^{13}C -ацетатом натрия или ^{13}C -октаноатом натрия, ^{13}C -содержащий субстрат всасывается в тонком кишечнике, метаболизируется в печени и выводится легкими в виде $^{13}\text{CO}_2$, нарастание концентрации $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе отражает интенсивность работы желудка; 4) электрогастрографии, при которой с электродов, расположенных над антральным отделом желудка и на правой

ноге, регистрируются биопотенциалы желудка, отражающие его двигательную функцию [2].

Одной из наиболее частых причин нарушения эвакуации из желудка является сахарный диабет (СД), на него приходится примерно 1/3 всех описываемых случаев гастропареза [2–4]. Гастропарез выявляется почти у 58% больных СД [5]. Основными причинами его развития при СД являются автономная нейропатия и вегетативная дисфункция желудка, которые возникают вследствие уменьшения количества нейронов в слизистой оболочке органа [4]. Другими этиологическими факторами гастропареза у больных СД служат: уменьшение числа интерстициальных клеток Кахалы, нейрогуморальная дисфункция [повышение уровня оксида азота (II), глюкагона] [2, 3]. Гастропарез может также возникнуть при применении холиноблокаторов перед операциями на желудке, при неврологических и ревматологических заболеваниях, гипотиреозе, уремии, вирусных инфекциях, вызванных цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса [2].

Среди причин, вызывающих гастропарез, отдельно следует упомянуть трансплантацию органов и тканей. Гастро-

парез осложняет течение посттрансплантационного периода у больных после трансплантации легких [6–8], комплекса «сердце–легкие» [9], почек, поджелудочной железы [10, 11]. У этой категории больных гастропарез вызывают предшествующие трансплантации заболевания [12], интраоперационная механическая травма или термическое повреждение при термокоагуляции блуждающего нерва [6, 7, 13], влияние иммуносупрессивных препаратов на моторику желудка [7, 13, 14]. Частота гастропареза у больных после трансплантации легких колеблется от 23 до 91% [8, 15]. F. Chen и соавт. [6] наблюдали 32 больных, перенесших билатеральную трансплантацию легких, из них гастропарез развился у 5 (16%) больных. Как правило, это отсроченное осложнение, возникающее через несколько месяцев после трансплантации [6, 14]. Гастропарез в посттрансплантационном периоде приводит к недостаточному усвоению лекарственных препаратов, способствует развитию нарушения питания, гипотрофии, электролитного дисбаланса, гастроэзофагеального рефлюкса, аспирационного пневмонита, облитерирующего бронхолита, бактериальной пневмонии [6, 16, 17]. Гастропарез ассоциируется с увеличением смертности у больных после трансплантации органов [17].

Меньше известно о гастропарезе у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). D.A. Eagle и соавт. [14] наблюдали 151 больного после ТГСК. У 97 человек выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), у 34 – аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от доноров родственников (сиблингов) и у 20 – от неродственных доноров. Гастропарез не зарегистрирован ни в одном случае после ауто-ТГСК, в то же время после алло-ТГСК он возник у 18 (33%) из 54 больных, из них у 16 – от доноров-родственников и у 2 – от неродственных доноров. Сроки возникновения гастропареза после алло-ТГСК составили от 34 до 113 дней (медиана 54 дня). Имелась тенденция к меньшей частоте гастропареза у больных, которые получали такролимус, по сравнению с получавшими циклоспорин (21% против 47%, $p=0,08$). Остальные факторы [возраст, тотальное облучение тела при кондиционировании, наличие реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), ЦМВ инфекции] значимо не влияли в этом исследовании на частоту развития гастропареза [14]. В исследовании M.B. Teixeira и соавт. [18] принимали участие 36 больных: 21 больной, перенесший трансплантацию почки (у 15 из них проводилась иммуносупрессивная терапия такролимусом, преднизолоном, азатиоприном, у 6 больных – циклоспорином А, преднизолоном, азатиоприном), и 15 больных составили контрольную группу. Среднее время опорожнения желудка (по данным скинтиграфии) у больных, получавших такролимус, составило 47 мин, у больных, получавших циклоспорин, – 195 мин, у

больных контрольной группы – 176 мин. Такая значительная разница в полученных результатах объясняется тем, что такролимус является природным макролидом, агонистом мотилиновых рецепторов, стимулирующим моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта [18].

В последние годы в литературе появились сообщения об эффективном лечении гастропареза инъекциями ботулинического токсина в пилорический отдел желудка. Подобные методы лечения применены для лечения гастропареза у больных СД [19], после трансплантации почки, поджелудочной железы [11], легких [8]. Сообщений о применении ботулотоксина при гастропарезе у больных после ТГСК в литературе нет.

Цель настоящего сообщения – описать тактику лечения рефрактерного к прокинетикической терапии гастропареза с помощью инъекций ботулинического токсина у больного после алло-ТГСК.

Клиническое наблюдение

У больного К., 34 лет, в феврале 2016 г. диагностирован миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избытком бластов-2, протекающий с моносомией 7, очень высокий риск по IPSS-R. С марта по июнь 2016 г. ему провели 3 курса терапии 5-азациитидином. Учитывая молодой возраст больного, неблагоприятный прогноз заболевания, наличие HLA-идентичного родственного донора (родной брат, 27 лет), решено выполнить трансплантацию аллогенного костного мозга (алло-ТКМ). Больной госпитализирован в отделение высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ГНЦ МЗ РФ. При поступлении (25.07.2016) в гемограмме: недифференцированные бластные клетки – 7%, Hb – 55 г/л, л. – $22 \cdot 10^9$ /л, тр. – $23 \cdot 10^9$ /л. С 09.08 по 18.08 больному проведено предтрансплантационное кондиционирование по схеме Flamsa-RIC (см. таблицу).

Трансплантация аллогенного костного мозга от родственного HLA-идентичного донора ($4,5 \cdot 10^8$ миелокариоцитов) выполнена 19.08. Период миелотоксического агранулоцитоза осложнился грамтрицательным сепсисом (*Pseudomonas aeruginosa*), очаговой пневмонией, мукозитом, генерализованной ЦМВ инфекцией (в крови 1700 копий ДНК/мл, в костном мозге 1000 копий ДНК/мл). Вследствие этого проводили терапию цефтазидимом, меропенемом, дорипенемом, амикацином, колистиметатом натрия, сульфаметоксазон/триметопримом, моксифлоксацином, анидулафунгином, ганцикловиром. 19.09, т.е. на 31-й день

Схема кондиционирования Flamsa-RIC

Препарат	Суточная доза	Дни введения (день кондиционирования)
Флударабин	30 мг/м ²	-10 по -7, -4 по -3
Идарубицин	10 мг/м ²	-10 по -8
Цитарабин	2 г/м ²	-10 по -7
Бусульфан	4 мг/кг	-4 по -3
Антитимочитарный иммуноглобулин	10 мг/кг	-4 по -1

Контактная информация:

Галстан Геннадий Мартинович – д.м.н., зав. научно-клиническим отделением реанимации и интенсивной терапии, тел. раб.: 8(495)-612-48-59, моб.: 8(916) 488-50-73; e-mail: gengalst@gmail.com

Сведения об авторах:

Пашкова Мария Вячеславовна – клинический ординатор научно-клинического отделения реанимации и интенсивной терапии

Попова Ольга Юрьевна – врач отделения эндоскопии

Макарова Полина Михайловна – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог научно-клинического отделения реанимации и интенсивной терапии

Дубняк Дарья Станиславовна – аспирант научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга

Кузьмина Лариса Анатольевна – к.м.н., зав. научно-клиническим отделением высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга

Паровичникова Елена Николаевна – д.м.н., зав. научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга

после алло-ТКМ, выполнено контрольное исследование костного мозга. В миелограмме бластные клетки и мегакариоциты не обнаружены, эритроидный ряд составил 54%. В костном мозге ДНК реципиента не обнаружена. При цитогенетическом исследовании костного мозга делеции регионов 7q22, 7q31 не выявлены; при гистологическом исследовании костного мозга выявлена резко выраженная гипоплазия кровяной ткани. На 34-й день после ТКМ число лейкоцитов крови превысило $1 \cdot 10^9/\text{л}$. На 37-й день у больного появилась клинично-лабораторная картина острой РТПХ с поражением кишечника (обильный жидкий стул до 3 л/сут, показатель кальпротектина составил 260 мкг/г, с дальнейшим увеличением до 970 мкг/г, по данным УЗИ отмечалось утолщение стенок кишечника до 10 мм, печени III степени (повышение уровня общего билирубина до 65 мкмоль/л). Была начата 26.10 (на 38-й день после алло-ТКМ) иммуносупрессивная терапия циклоспорином А в дозе 3 мг/кг и метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг. Несмотря на это, сохранялся жидкий стул до 12 раз в сутки, объемом до 3 л/сут, что расценено как резистентная к терапии кортикостероидами форма РТПХ. В качестве второй линии терапии больному трижды введены мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (суммарно $5,6 \cdot 10^6/\text{кг}$ клеток) от родственного донора, однако и эта терапия оказалась неэффективной. Учитывая отсутствие ответа, частый обильный стул, на 60-й день после алло-ТГСК циклоспорин А заменен на такролимус в дозе 0,05 мг/кг. В тот же день выполнено морфологическое исследование костного мозга, при котором костный мозг был малоклеточный, преобладали зрелые формы в миелоидном ростке, эритроидный ряд составил 28%, мегакариоциты не обнаружены; при молекулярном исследовании примесь ДНК реципиента не обнаружена. Несмотря на терапию ганцикловиром, продолжала выявляться ДНК ЦМВ в крови и костном мозге. На 74-й день после ТКМ у больного появилась обильная рвота застойным желудочным содержимым, развился септический шок, в связи с чем он переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Состояние пациента было тяжелым: температура тела $38,9^\circ\text{C}$, сознание угнетено до сопора, тахикардия до 130 мин^{-1} , артериальное давление (АД) 60/30 мм рт. ст., несмотря на волевическую нагрузку кристаллоидными растворами, одышка до 45 дыханий в минуту, гипоксемия (SpO_2 80%). Концентрация прокальцитонина сыворотки крови составила 2 нг/мл, лактата артериальной крови – 4,5 ммоль/л, Hb 45 г/л, л. $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$, тр. $19 \cdot 10^9/\text{л}$. Терапия норадреналином в дозе 3 мкг/кг/мин позволила стабилизировать АД. Дыхательная недостаточность компенсирована ингаляцией кислорода через маску с резервуаром. Живот при пальпации был мягким, болезненным по ходу толстого кишечника, симптомы раздражения брюшины не определялись, перистальтика выслушивалась, сохранялся обильный жидкий стул. Установлен назогастральный зонд, по которому в первые сутки поступило 3000 мл застойного отделяемого. Поскольку наиболее вероятной причиной септического шока была транслокация грамотрицательной флоры (в посевах кала *Pseudomonas aeruginosa*), начата антибактериальная терапия дорипенемом, амикацином, полимиксином В, продолжена терапия анидулафунгином, ганцикловиром (10 мг/кг), введен анти-ЦМВ иммуноглобулин (Неоцитотек) 50 мг/кг, иммуносупрессивная терапия такролимусом. Для стимуляции перистальтики начата терапия метоклопрамидом и эритромицином (300 мг/сут). В результате лечения нормализовалась температура тела, восстановилось сознание, регрессировала дыхательная недостаточность, прекращено введение вазопрессоров. Однако сохра-

нялись гастропарез, частый обильный жидкий стул. Терапия метоклопрамидом и эритромицином продолжалась в течение 12 дней без успеха: ежедневно эвакуировали по 2500–3000 мл желудочного содержимого. 06.11.2016, на 79-й день после алло-ТКМ, возникло желудочно-кишечное кровотечение, сопровождавшееся снижением гемоглобина до 58 г/л. При колоноскопии выявлены множественные линейные эрозии во всех отделах толстой кишки, взята биопсия слизистой оболочки сигмовидной кишки. В биоптате признаков РТПХ не отмечено, при вирусологическом исследовании обнаружены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК ЦМВ (1000 копий в клетке). При эзофагогастродуоденоскопии механической обструкции не выявлено, однако обращали на себя внимание атоничный желудок, отсутствие перистальтики, спазм препилорического и пилорического отделов, эрозивный эзофагит, катаральный гастрит и эрозивный дуоденит. Поскольку терапия прокинетики оказалась неэффективной, на 84-й день после ТКМ больному решено выполнить инъекции ботулинического токсина типа А, как это описано ранее [8, 19, 20]. Для этого 100 МЕ ботулотоксина растворили в 4 мл 0,9% раствора натрия хлорида и ввели при гастроскопии в пилорический сфинктер желудка в 4 точки, на 9, 12, 15 и 18 часов, по 1 мл (25 МЕ) ботулотоксина (суммарно 100 МЕ) (рис. 1, см. на цветной вклейке). После этого сразу исчезли симптомы гастропареза: по зонду за сутки стало эвакуироваться не более 30–50 мл желудочного содержимого, исчезли тошнота, рвота. Через 3 дня удален желудочный зонд, проведена повторная гастроскопия, во время которой пилорический отдел желудка при инсуффляции воздухом полностью раскрывался (рис. 2, см. на цветной вклейке). Больной переведен в отделение высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга. Однако через 12 дней после введения ботулотоксина у больного возобновился гастропарез. При повторной гастроскопии (97-й день после алло-ТКМ) выявлены пилороспазм, острый эрозивный дуоденит с истончением слизистой оболочки кишки, отсутствие керкрингеровских складок, острые эрозии, прикрытые свежими мелкими сгустками, что косвенно свидетельствовало о РТПХ кишечника. Взята биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В биоптате выявлены отек, очаговый фиброз собственной пластинки, рыхлая лимфоплазмозитарная инфильтрация. На основании морфологической картины и клинично-эндоскопических данных диагностировано РТПХ с поражением желудка и кишечника. В то же время нельзя было исключить и вирусную этиологию поражения желудочно-кишечного тракта, поскольку в биоптате обнаружено 4800 копий в клетке ДНК ЦМВ. Повторно выполнены инъекции ботулотоксина по описанной выше методике, что вновь привело к быстрому разрешению гастропареза. Учитывая, что в патогенезе гастропареза играла роль ЦМВ инфекция, резистентная к терапии ганцикловиром, последний заменен на фоскарнет в дозе 180 мг/кг. Другим патогенетическим фактором развития гастропареза могла быть резистентная к терапии глюкокортикостероидами РТПХ кишечника, поэтому назначен селективный ингибитор JAK-киназы руксолитиниб (5 мг/сут). В результате состояние больного стабилизировалось, гастропарез не рецидивировал. При контрольной гастроскопии, выполненной через 4 дня после последних инъекций ботулотоксина, желудок нормально сокращался, пилорический сфинктер оставался открытым. В дальнейшем пациент наблюдался в течение месяца, гастропарез не рецидивировал, но все это время у него сохранялись тяжелые инфекционные осложнения, цитопения. Пациент умер от полиорганной недостаточности 18.12.2016.

Обсуждение

Лечение гастропареза может представлять собой сложную задачу. К консервативным методам лечения гастропареза относят назначение прокинетики препаратов, которые включают в себя: антихолинэстеразные препараты (неостигмин), блокаторы допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты мотилиновых рецепторов (эритромицин), агонисты серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) рецепторов 4-го типа (цизаприд), гормональные пептиды (октреотид, леупролида ацетат), антагонисты рецепторов к холинэстеразам (локсиглумид, проглумид) [2, 4, 21, 22]. При неэффективности терапии прокинетики применяют чрескожную электрическую стимуляцию нерва [23]. При резистентных формах гастропареза возникает необходимость в хирургическом лечении (пилоропластика, гастроэнтостомиа, желудочный анастомоз, установка желудочного пейсмейкера, пилорoduоденального стента) [1, 2, 24–28].

В этих случаях инъекции ботулотоксина в пилорический сфинктер представляются значительно более щадящим методом лечения. Ботулотоксин – это нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum* [29]. Ботулотоксин блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов, что приводит к хемоденервации, выраженной расслаблению мышц, в которые произведена инъекция [19]. Впервые ботулотоксин для лечения гастропареза был применен у больных СД. При введении в пилорический сфинктер ботулотоксина 6 больным СД с гастропарезом субъективные клинические проявления, оцененные по специальной шкале, уменьшились через 2 нед от 14 до 80% (в среднем на 55%), опорожнение желудка, которое до инъекции ботулотоксина на 90-й минуте при скинтиграфии составляло 27,8%, через 48 ч после инъекции достигло 44,4% [19]. Описано применение ботулотоксина для лечения гастропареза у 13 больных после трансплантации легких [18]. После введения токсина в пилорический сфинктер полностью восстановилась эвакуация из желудка у 9 (69%) из 13 больных, осталась замед-

ленной, но улучшилась – у одного, у 2 больных сохранился гастропарез [18]. Описаны и другие схемы введения ботулотоксина в привратник желудка: 200 МЕ токсина трижды, 150 МЕ однократно, несколько инъекций токсина общей сложностью 200 МЕ [11].

Мы не нашли описания применения ботулотоксина для лечения гастропареза у больных после ТГСК. В представленном наблюдении при первом введении ботулотоксина оказал быстрый, но временный эффект. Очевидно, что для его реализации требуется два фактора. Во-первых наличие пилороспазма, который выявлен у нашего пациента и ликвидацией которого и объясняется быстрый эффект от введения ботулотоксина. Во-вторых, если сохраняется причина, вызывающая гастропарез, то велика вероятность его рецидива. К таким причинам в нашем наблюдении можно отнести несколько факторов: иммуносупрессивную терапию, вирусную инфекцию, РТПХ. Некоторые иммуносупрессивные препараты, в частности циклоспорин А, который получал наш больной в течение 22 дней, вызывают гастропарез [14]. В нашем наблюдении еще до развития гастропареза произведена смена циклоспорина А на такролимус. Другим отягощающим фактором является вирусная инфекция. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови и слизистой кишки подтверждает эту версию. Эффекту после второго введения ботулотоксина способствовал переход с терапии ганцикловиром на фоскарнет. Важным фактором явилась и терапия руксолитинибом, которая позволила уменьшить клинические проявления РТПХ.

Заключение

Таким образом, инъекции ботулотоксина в пилорический сфинктер могут рассматриваться как эффективный метод лечения гастропареза при резистентности к терапии прокинетики у больных после алло-ТГСК. В то же время этот вид лечения гастропареза носит временный характер, для достижения стойкого эффекта необходима ликвидация причин, которые вызывают нарушение эвакуации из желудка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клярятская И.Л., Стелиди Е.И. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гастропарезом. *Крымский терапевтический журнал*. 2014;1:68-79. [Klyaryatskaya I, Stilidi E. Management of Gastroparesis: Clinical Practical Guideline. *Krimskij terapevtichnyi zhurnal*. (In Russ.)]
2. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic Gastroparesis. *N Engl J Med* 2007;356:820-9. doi: 10.1056/NEJMcп062614
3. Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol and Hepatol*. 2013;7(2):126-139. doi: 10.1586/egh.12.82.
4. Selim MM, Wendelschafer-Crabb G, Redmon JB, Khoruts A, Hodges JS, Koch K, Walk D, Kennedy WR. Gastric mucosal nerve density: a biomarker for diabetic autonomic neuropathy? *Neurology*. 2010;75:973-981. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f25f19
5. Verne GN, Sninsky CA. Diabetes and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27(4):861-74.
6. Chen F, Nakamoto Y, Kondo T, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H. Gastroparesis after living-donor lobar lung transplantation: report of five cases. *Sur today*. 2015;45:378-382. doi: 10.1007/s00595-013-0817-9.
7. Hayakawa N, Nakamoto Y, Chen-Yoshikawa TF, Kido A, Ishimori T, Fujimoto K, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Date H, Togashi K. Gastric motility and emptying assessment by magnetic resonance imaging after lung transplantation: correlation with gastric emptying scintigraphy. *Abdominal Radiology*. 2016. doi: 10.1007/s00261-016-0959-5.
8. Hooft N, Smith M, Huang J, Bremner R, Walia R. Gastroparesis is common after lung transplantation and may be ameliorated by botulinum toxin-A injection of the pylorus. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(12):1314-1316. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.016.
9. Reid KR, Kenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, Ahmad D. Importance of chronic aspiration in recipients of heart-lung transplants. *Lancet*. 1990;336(8709):206-8.
10. Ciancio G, Lo Monte A, Buscemi G, Miller O, Burke GW. Use of tacrolimus and mycophenolate mofetil as induction and maintenance in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int*. 2000;13:191-194.
11. Thomas MP, Wilson CH, Nayar M, Manas DM, Walker M, Shaw J, White SA. Endoscopic botulinum toxin injection for the treatment of diabetic gastropathy in pancreas and islet-cell transplant patients. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(2):168-171. doi: 10.6002/ect.2011.0109
12. Weet MP, Hoopes C, Golden J, Hays S, Leard L, Patti M. Prevalence of delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux in patients with end stage lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1570-1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.018.
13. Verleden GM, Besse T, Maes B. Successful conversion from cyclosporine to tacrolimus for gastric motor dysfunction in a lung transplant recipient. *Transplantation*. 2002;73(12):1974-6.

14. Eagle DA, Gian V, Lauwers GY, Manivel GS, Moreb JS, Mastin S, Wingard JR. Gastroparesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:59-62.
15. D'Ovido F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Hutcheon M, Miller L, Darling G, Keshavjee S. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(4):1254-60. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.03.106
16. Tao Y, Yan Z, Sha G, Zhu Z, Lei H. Severe gastroparesis causing post-operative respiratory complications in a heart-lung recipient. *J Thorac Dis.* 2010;2:121-123.
17. Davis CS, Shankaran V, Kovacs EJ, Gagermeier J, Dilling D, Alex CG, Love RB, Sinacore J, Fisichella PM. Gastroesophageal reflux disease after lung transplantation: pathophysiology and implications for treatment. *Surgery.* 2010;148(4):737-44. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.011
18. Teixeira MB, Americo MF, Oliveira RB, Miranda JR, Romeiro FG, Cora LA. Influence of post-transplant immunosuppressive therapy on gastrointestinal transit using biomagnetic method: A Pilot Study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(1):174-180. doi: 10.1007/s10620-014-3335-8
19. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamyet N, Bhutani MS. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(7):920-923. doi: 10.1067/mge.2002.124739.
20. Leal MC, Oliver MR, Francis P, Catto-Smith AG. Education and imaging. Gastrointestinal: botulinum toxin effective in refractory gastroparesis in paediatric practice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(2):232. doi: 10.1111/jgh.12823.
21. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):97-111. doi: 10.1016/j.gtc.2014.11.008.
22. Youssef AS, Parkman HP, Nagar S. Drug-drug interactions in pharmacologic management of gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(11):1528-1541. doi: 10.1111/nmo.12614.
23. Weinkauff JG, Yiannopoulos A, Faul JL. Transcutaneous electrical nerve stimulation for severe gastroparesis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(9):1444. doi: 10.1016/j.healun.2004.09.006.
24. Levinthal DJ, Bielefeldt K. Systematic review and meta-analysis: Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Auton Neurosci.* 2017;202:45-55. doi: 10.1016/j.autneu.2016.03.004.
25. Yiannopoulos A, Shafazand S, Ziedalski T, Berry GJ, Robbins RC, Theodore J, Faul JL. Gastric pacing for severe gastroparesis in a heart-lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(3):371-4. doi: 10.1016/S1053-2498(03)00188-8.
26. Olufemi AA, Faul LJ, Vierre M, Triadafilopoulos G, Theodore J. The surgical management of severe gastroparesis in heart/lung transplant recipients. *Chest.* 2000;111(3):907-10.
27. Toussaint E, Van Gossum A, Ballarin A, Le Moine O, Estenne M, Knoop C, Devière J, Arvanitakis M. Percutaneous endoscopic jejunostomy in patients with gastroparesis following lung transplantation: feasibility and clinical outcome. *Endoscopy.* 2012;44(8):772-5. doi: 10.1055/s-0032-1309735.
28. Khashab MA, Besharati S, Nqamruenqphong S, Kumbhari V, El Zein M, Stein EM, Tieu A, Mullin GE, Dhalla S, Nandwani MC, Singh V, Canto ML, Kallo AN, Clarke JO. Refractory gastroparesis can be successfully managed with endoscopic transpyloric stent placement and fixation (with video). *Gastrointest Endosc.* 2015;82(6):1106-9. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.051.
29. Ihekwaba AE, Mura I, Walshaw J, Peck MV, Baker GC. An Integrative Approach to Computational Modelling of the Gene Regulatory Network Controlling Clostridium botulinum Type A1 Toxin Production. *PLoS Comput Biol.* 2016;12(11):e1005205. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005205.

Поступила 28.03.2017