

На правах рукописи

Талызин Алексей Михайлович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ
ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы Департамента здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Журавель Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Попцов Виталий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Зайцев Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии - реанимации №1 государственного научного центра Российской Федерации - федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Ведущая организация:

государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27 и на сайте www.vishnevskogo.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Двусторонняя трансплантация легких является единственным радикальным методом лечения пациентов с заболеваниями легких в терминальной стадии дыхательной недостаточности и одним из наиболее сложных оперативных вмешательств в хирургии и трансплантологии.

Несмотря на значительные достижения в области хирургической техники, усовершенствование схем иммуносупрессивной терапии и оптимизации кондиционирования доноров, летальность после трансплантации легких в настоящее время остается высокой. Согласно данным литературы, в раннем послеоперационном периоде она составляет от 4 до 27,6 % и обусловлена развитием осложнений на разных этапах [Тарабрин Е.А, 2019; Buckwell E. et al., 2020].

Во многом определяющую роль в профилактике развития осложнений и их лечении играет тактика ведения пациентов в интраоперационном периоде.

В последнее время уделяется большое внимание вопросу проведения инфузионно- трансфузионной терапии при трансплантации легких в интраоперационный период. Современные подходы в решении этой многосторонней проблемы связаны с выбором оптимальных компонентов инфузионно- трансфузионной терапии, её объемом и развитием связанных с этим осложнений, и соответственно прогноза исхода в целом [Geube M.A. et al., 2016; McIlroy D.R. et al., 2009]. Также особое значение имеет объем интраоперационной кровопотери и, соответственно, объем гемотрансфузии. Согласно данным литературы, реципиенты, перенесшие трансфузию значительных объемов эритроцитарной массы, имеют высокие риски развития первичной дис-

функции легочного трансплантата, что в свою очередь лежит в основе повышения риска летального исхода [Björkbom E. et al., 2017; Liu Y. et al., 2014].

В настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о способности оксида азота снижать легочную гипертензию и ишемически-реперфузионное повреждение легких [Yerebakan C. et al, 2009; Fessler J. et al, 2019]. Однако результаты ряда проведенных исследований противоречивы в отношении эффективности применения оксида азота с целью предотвращения ишемически-реперфузионного повреждения, что диктует необходимость его углубленного изучения.

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по проведению интраоперационного гемодинамического мониторинга при трансплантации легких. Тогда как данный вид оперативного вмешательства часто сопровождается нестабильностью гемодинамики на разных этапах, в том числе, во время индукции анестезии, на этапе пережатия легочной артерии, после реперфузии и во время вентиляции имплантированных трансплантатов. В связи с этим необходим комплексный непрерывный гемодинамический мониторинг, позволяющий целенаправленно корректировать возникающие нарушения с помощью изменения тактики инфузионной терапии, применения препаратов инотропного и вазопрессорного действия и др.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения при трансплантации легких путем оптимизации анестезиологического пособия.

Задачи исследования

1. Определить эффективный объем инфузионно – трансфузионной терапии при трансплантации легких.
2. Оценить эффективность применения оксида азота в интраоперационном периоде при трансплантации легких.

3. Определить объем интраоперационного мониторинга, необходимого для корректной оценки гемодинамических показателей у пациентов при трансплантации легких.
4. Разработать алгоритм комплексного анестезиологического пособия при трансплантации легких.

Научная новизна

Впервые обнаружено положительное влияние рестриктивной тактики инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких на тканевую перфузию. Определено, что рестриктивная тактика инфузионно-трансфузионной терапии приводит к нормализации индекса оксигенации, сокращению продолжительности применения ИВЛ, частоты использования ВА-ЭКМО во время операции, длительности применения ВА-ЭКМО после операции.

Установлено, что применение ингаляционного оксида азота во время операции способствует улучшению тканевой перфузии и снижению гипоксии, уменьшая лактатацидоз, улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения. Выявлено, что интраоперационное применение оксида азота приводит к снижению частоты применения ВА-ЭКМО во время операции и в послеоперационном периоде, сокращению продолжительности применения ИВЛ.

Впервые установлено, что при трансплантации легких показан расширенный мониторинг гемодинамики с применением пре- и/или транспульмональной термодилуции, при подключении ВА-ЭКМО – стандартный комплекс гемодинамического мониторинга, дополненный измерением инвазивного артериального давления и центрального венозного давления.

Разработан алгоритм комплексного анестезиологического пособия, включающий применение ингаляционного оксида азота, целенаправленную коррекцию на основании данных пре- и/или транспульмональной термоди-

люции, в случае подключения ВА-ЭКМО применение стандартного гемодинамического мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД, рестриктивный режим инфузионно-трансфузионной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение рестриктивного подхода инфузионно-трансфузионной терапии в интраоперационный период при трансплантации легких позволило повысить эффективность лечения за счет улучшения тканевой перфузии и снижения гипоксии, сокращения продолжительности применения ИВЛ, частоты использования ВА-ЭКМО во время операции, длительности применения ВА-ЭКМО после операции.

Применение ингаляционного оксида азота во время операции повышает эффективность лечения за счет улучшения тканевой перфузии и снижения гипоксии, уменьшения лактатацидоза, а также приводит к снижению частоты применения ВА-ЭКМО во время операции и в послеоперационном периоде, сокращению продолжительности применения ИВЛ.

На основании полученных данных разработан комплекс анестезиологического пособия при трансплантации легких, включающий применение расширенного мониторинга гемодинамики с помощью пре- и/или транспульмональной термодилуции для целенаправленной терапии, ингаляционного оксида азота, в случае подключения ВА-ЭКМО применение стандартного комплекса гемодинамического мониторинга, дополненного измерением инвазивного артериального давления и центрального венозного давления, и рестриктивной тактики инфузионно-трансфузионной терапии, применение ингаляционного оксида азота в интраоперационном периоде.

Разработанный алгоритм комплексного анестезиологического пособия внедрен в практическую деятельность ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач использована научная методология, включающая отбор клинического и лабораторного материала по объективным критериям, а также анализ, обобщение и сравнение полученных результатов исследования. Проведено клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 69 пациентов, которым была выполнена двусторонняя трансплантация легких с верификацией полученных результатов путем статистической обработки полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование ингаляционного оксида азота во время операции повышает эффективность лечения за счет улучшения тканевой перфузии и снижения гипоксии, уменьшения лактатацидоза, а также приводит к снижению частоты применения ВА-ЭКМО во время операции и в послеоперационном периоде, сокращению продолжительности применения ИВЛ.
2. Использование препульмональной и/или транспульмональной термодилуции во время операции трансплантации легких позволяет контролировать и своевременно корректировать показатели центральной гемодинамики.
3. При подключении ВА-ЭКМО при трансплантации легких рекомендуется проводить терапию на основании стандартного гемодинамического мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД, ЦВД, придерживаясь рестриктивного режима ИТТ.

Апробация результатов

Апробация работы состоялась на заседании проблемно-плановой комиссии № 7 «Анестезиология и реаниматология» и №8 «Трансплантация клеток и органов» ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» 27.09.2022 г.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 9-ой научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология, пути развития и совершенствования трансплантационных программ» (Москва, 2021), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Торакальная хирургия в постковидный период» (Самара, 2022), на 10-ой научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология «Трансплантационные программы в современных реалиях» (Москва, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в научную и практическую работу ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Материалы диссертации используются в работе на кафедре трансплантологии и искусственных органов МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, из них 3 в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ имеющихся литературных источников по теме диссертационной работы, определены объем и состав изучаемой выборки, методы для обработки полученных результатов. Осуществлен анализ и систематизация полученных данных из медицинской документации, проведен статистический анализ результатов, подготовлены выводы и практические рекомендации. При непосредственном участии автора

в ГБУЗ НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ выполнили большинство трансплантаций легких.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа на тему «Оптимизация анестезиологического пособия при двусторонней трансплантации легких» соответствует специальности 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 16 таблиц, иллюстрирована 16 рисунками. Список использованной литературы включает 180 источников, из которых 17 отечественных, 163 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В исследование включены 69 больных, которым была выполнена двусторонняя трансплантация легких (ТЛ) в ГБУЗ НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ в период с 2011 по 2022 г. Медиана возраста больных составила 31 [27; 43] год. Мужчин было 38 (55%), женщин - 31 (45%).

Критерии включения в исследование являлись:

1. Двусторонняя трансплантация легких от посмертного донора;
2. Возраст от 18 до 65 лет;
3. Риск смерти от заболевания легких в течение 2-х лет (>50%), но есть высокая вероятность (>80%) 5-летней выживаемости после трансплантации легких;

Критерии невключения:

1. Пациенты, которые по тяжести состояния до трансплантации находились на искусственной вентиляции легких или были подключены к аппарату экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО);
2. Пациенты, которым проводили ретрансплантацию;
3. Острые инфекционные заболевания (гепатит В и С);
4. Наличие тяжелого заболевания или дисфункции другого жизненно важного органа или системы органов (сердце, печень, почки или центральной нервной системы);
5. Индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/м²;
6. Смерть пациента на операционном столе;
7. Отказ пациента подписать информированное согласие

В таблице 1 представлены этапы, методы и объем исследования.

Таблица 1 – Этапы, методы и объем исследования

Этапы исследования	Методы исследования	Объем исследования
Сравнение эффективности «либерального» и рестриктивного режимов интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких	Статистический, аналитический, ретроспективный	60 пациентов, из них 29 – исследуемая группа с рестриктивным подходом ИТТ, группа сравнения – 31 пациент с «либеральным» режимом ИТТ
Оценка эффективности оксида азота в интраоперационном периоде при трансплантации легких	Статистический, аналитический, ретроспективный	43 пациента, из них исследуемую группу составили 23 пациента, в комплекс лечения которым интраоперационно, дополнительно к стандартной терапии, входило применение ингаляционного оксида азота. В группу сравнения вошли 20 пациентов, им проводили стандартную терапию во время операции
Сравнительная оценка эффективности лечения, проведенного на основании результатов гемодинамического мониторинга методами пре-, транспульмональной термодилуции и стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД	Статистический, аналитический, про- и ретроспективный	I группу составили 8 пациентов, которым проводили целенаправленную терапию на основании углубленного мониторинга гемодинамики с помощью ППТ (катетер Сван-Ганца), во II группу вошли пациенты, которым исследовали показатели центральной гемодинамики методом ТПТ – 7 человек. Группа сравнения – 8 пациентов, им гемодинамический мониторинг осуществлялся с помо-

		щью измерения инвазивного АД, ЦВД, ЧСС.
Разработка алгоритма комплексного анестезиологического пособия при трансплантации легких	Аналитический	Систематизация и анализ полученных данных

Для сравнения эффективности «либерального» и рестриктивного режимов интраоперационной ИТТ при ТЛ был использован ретроспективный метод исследования. Было установлено, что медиана скорости инфузии всех больных составила 11,7 [9,75; 14,3] мл/кг/час (min – 6,9, max – 26,5). В зависимости от величины скорости инфузии были выделены 2 группы: у больных исследуемой группы (n=29) скорость инфузии была до 11,7 мл/кг/час (рестриктивный подход ИТТ), медиана – 9,8 [8,86; 10,8] мл/кг/час. В группу сравнения («либеральный» подход ИТТ) вошел 31 пациент со скоростью инфузии более 11,7 мл/кг/час, медиана – 15,0 [12,9; 17,1] мл/кг/час. Обе группы были сопоставимы по длительности операции и массе тела, в связи с этим данные представлены в мл. В I группе медиана общего объема ИТТ составила 128 [111; 143] мл/кг, 8840 [7215; 10048] мл; во II группе – 230 [204; 273] мл/кг, 15120 [12778; 20156] мл. Группы были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности, длительности консервации первого и второго легочного трансплантата, частоте применения ингаляций оксидом азота, длительности операции и массе тела, числу пациентов с рестриктивными заболеваниями.

Проводили оценку следующих показателей: объем и состав ИТТ, объем кровопотери, длительность операции, уровень гемоглобина, глюкозы, лактата, рН, дефицит оснований в крови, газовый состав артериальной крови, после индукции в анестезию и на момент завершения анестезии. Индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) регистрировали дополнительно через 24, 48 часов после операции для диагностики первичной дисфункции трансплантата. Также

анализировали длительность ИВЛ, частоту интраоперационного применения и продолжительность использования после оперативного вмешательства центрального ВА-ЭКМО (цВА-ЭКМО), частоту применения гемодиализации (ГДФ) и летальность в течение 5-и суток после операции.

Для оценки эффективности ингаляционного оксида азота больные были разделены на две группы: исследуемая группа (23 больных), в комплекс лечения которым интраоперационно дополнительно к стандартной терапии входило применение ингаляционного оксида азота, и группа сравнения составила 20 пациентов, им проводили стандартную терапию во время оперативного вмешательства. Исследование носило ретроспективный характер. Группы были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности, общей длительности ишемии и холодовой ишемии трансплантата, объему ИТТ, количеству рестриктивных заболеваний. Проводили оценку продолжительности ИВЛ, частоты применения цВА-ЭКМО, длительность цВА-ЭКМО, летальность в первые 5 суток после операции, динамику индекса оксигенации (P_aO_2/FiO_2) после индукции и завершения анестезии, через 24, 48 после оперативного вмешательства, уровня лактата в крови, рН дефицита оснований до и после завершения анестезии, глюкозы.

Исследование по оценке эффективности лечения, проведенного на основании результатов гемодинамического мониторинга методами пре-, транспульмональной термодилуции и стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД было про- и ретроспективным. I группу (проспективную) составили 8 пациентов, которым проводили целенаправленную терапию на основании углубленного мониторинга гемодинамики с помощью ППТ, во II группу (проспективную) вошли пациенты, которым исследовали показатели центральной гемодинамики методом ТПТ – 7 человек. В группу сравнения (ретроспективная) вошли 8 пациентов, которым гемодинамический мониторинг в периоперационный период трансплантации легких осуществлялся с помощью измерения инвазивного АД, ЦВД, ЧСС. Всем па-

циентам, включенным в исследование, во время оперативного вмешательства потребовалось подключение ЦВА-ЭКМО. Группы были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности, общей длительности ишемии и холодовой ишемии трансплантата, частоте проведения ингаляций оксидом азота, длительности операции. Измерение волюметрических и статических показателей гемодинамики с помощью катетера Сван-Ганца (F131HF7; Edwards LifeSciences, США) в 1 группе, системы Drager Infinity Delta XL+ приставка PiCCO (Drager, Германия) во 2 группе и стандартного комплекса, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД, в группе сравнения проводили на следующих этапах: после индукции в анестезию, 5 минут после отключения ЦВА-ЭКМО, после завершения анестезии. Прямое измерение АД осуществляли двумя доступами: катетеризировали бедренную артерию и лучевую артерию. На основании полученных результатов осуществляли целенаправленную коррекцию выявленных нарушений. Проводили регистрацию параметров центральной гемодинамики (ДЛАСр, ДЗЛА, СИ, ИВСВЛ, ИГКДО, ВГОК, ИУО, ИССС и др.).

У всех пациентов интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде оценивали газовый состав крови, уровень лактата в плазме крови, КОС, объем и состав ИТТ, проводимой во время операции, частоту назначения инотропных и вазопрессорных средств, а также длительность ИВЛ и летальность в течение 5-и суток после операции.

Методика проведения ингаляции оксидом азота

Для проведения ингаляций оксидом азота использовали сертифицированную газовую смесь NO и NO₂ с концентрацией NO 1000 parts per million (ppm). Подачу оксида азота осуществляли в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ на расстоянии 60–80 см от Y-образного коннектора с концентрацией 40 ppm. Для обеспечения малого потока газа использовали систему Bedfont Nitric Oxide Inhaled Therapy Flow. Терапию иNO начинали проводить после реперфузии легкого. Продолжительность этого метода

лечения достигала 2-4 суток. Критериями для прекращения ИНО-терапии являлись: отлучение пациента от ЦВА-ЭКМО; индекс оксигенации более 150; стабильная гемодинамика.

Статистические методы анализа

Накопление, корректировка, систематизация исходных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2007. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Проводился расчет медианы (Me), 25-ого и 75-ого перцентилей в виде Me [Q1;Q3] после выявления ненормального распределения с помощью теста Шапиро-Уилка ($n < 50$). Рассчитывался критерий Манна-Уитни (кр. M-W) (для двух независимых групп), критерий Краскела – Уоллисса (для трёх независимых групп), при апостериорных парных сравнениях трех групп между собой использовали критерий Данна с учетом поправки Бонферрони. Для сравнения категориальных данных между группами применяли критерий Chi-square тест. Для оценки силы связей между различными показателями проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для сопоставления результатов показателей, полученных разными методами, применяли метод Бланда-Альтмана. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

При сравнительной оценке объемов и состава инфузионно-трансфузионных сред, введенных во время оперативного вмешательства у пациентов обеих групп выявлено, что медиана объема введенных кристаллоидных растворов статистически значимо отличалась в исследуемой группе в 1,7 раза по сравнению с группой сравнения: 9595 [8350; 11733] мл против 5625 [4600; 7078] мл. Объем коллоидных растворов у больных в I группе пациентов был статистически значимо меньше в 3,3 раза ($p = 0,020$) по сравне-

нию с пациентами группы сравнения (750 [500; 1500] мл против 2500 [1000; 3500] мл).

Результаты, полученные в ходе исследования, показали, что пациентам группы сравнения для купирования острой гиповолемии, вызванной кровотечением, вводили коллоидные растворы, тогда как в исследуемой группе начинали вводить кристаллоидные растворы, а при их недостаточной эффективности – коллоиды.

Полученные данные свидетельствовали о том, что медиана объема кровопотери во время операции у пациентов исследуемой группы составила 2505 [1850; 4275] мл, что в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения 3750 [2375; 6384] мл. Объем трансфузии компонентов крови, соответственно, был ниже в исследуемой группе: объема СЗП ниже в 1,8 раза; объема эритроцитарной взвеси в 1,6 раза, аппаратной реинфузии аутоэритроцитов – в 1,9 раза, тромбоконцентрат применяли в 1 случае в исследуемой группе, у 8 пациентов в группе сравнения.

Изучение динамики уровня лактата в крови обнаружило его увеличение после завершения анестезии у всех пациентов, однако этот показатель статистически значимо был выше в 1,6 раза у пациентов исследуемой группы по сравнению с группой сравнения ($p=0,020$). Лактатацидоз, уровень которого был выше у пациентов группы сравнения после завершения анестезии, указывал на гипоперфузию и тканевую гипоксию. Известно, что некорригируемый лактатацидоз после операции является одним из факторов, влияющих на выживаемость пациентов [Хубуття М.Ш. и др., 2017; Тарабрин Е.А., 2019]. Аналогичную динамику наблюдали с дефицитом оснований, этот показатель к концу операции в исследуемой группе был в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,072$). На этапе завершения анестезии у пациентов обеих групп, больше в группе сравнения, отмечали повышение исходно нормального уровня глюкозы в крови, по-видимому, как ответ на хирургический стресс и кровопотерю. Также известно, что гипергликемия может возникать

при неадекватной инфузионной терапии (гиперинфузии), что приводит к быстрой деструкции гликокаликса и развитию синдрома «капиллярной утечки».

Изучение в динамике индекса оксигенации (P_aO_2/FiO_2) показало его рост поэтапно в обеих группах. Обращает на себя внимание статистически значимое различие этого показателя через 48 часов после операции: P_aO_2/FiO_2 был на 29% выше, чем у пациентов группы сравнения, что свидетельствует о более выраженной положительной динамике ($p=0,041$).

При изучении влияния различных подходов ИТТ при ТЛ на эффективность лечения отмечено снижение длительности проведения ИВЛ при рестриктивном подходе ИТТ в 2,6 раза (56,0 ч против 148,0 ч) ($p=0,004$), а также сокращение частоты применения цВА-ЭКМО во время операции в 1,4 раза, продолжительности проведения цВА-ЭКМО после операции в 2,3 раза ($p=0,034$), 5-суточная летальность была ниже при рестриктивном подходе – 16,1% против 10,3%, ГДФ применяли у 7-и пациентов исследуемой группы, в группе сравнения в 11 случаях.

При корреляционном анализе была обнаружена статистически значимая средней силы обратная теснота связи между общим объемом ИТТ и индексом оксигенации через 48 часов после операции, средняя теснота связи между общим объемом ИТТ и длительностью ИВЛ, а также частотой использования цЭКМО.

Анализ данных показал, что применение рестриктивного режима ИТТ сопровождалось очевидными положительными результатами.

Наше исследование включало оценку эффективности применения ингаляций оксидом азота при трансплантации легких. Отсутствие четких данных в литературе об эффективности этого метода лечения в интраоперационном периоде при трансплантации легких побудило нас провести данную работу.

Нами установлено, что иNO-терапия способствует улучшению тканевой перфузии и уменьшению гипоксии, о чем свидетельствовали динамика лактата, рН, ВЕ. Исходно на этапе индукции в анестезии уровень лактата, рН, ВЕ в обеих группах были в пределах референсных значений. После завершения анестезии концентрация лактата статистически значимо была ниже в 1,4 раза в исследуемой группе ($p=0,034$). Уровень дефицита оснований на этом этапе исследования был ниже в 2,6 раза у пациентов, которым в комплекс лечения входил ингаляционный оксид азота ($p=0,042$).

Изучение индекса оксигенации (P_aO_2/FiO_2) в динамике показало его рост в течение исследования у пациентов, при этом у пациентов исследуемой группы он был более выраженный. Через 48 часов после операции индекс оксигенации был выше в исследуемой группе на 22,5%, чем в группе сравнения ($p=0,089$). Более выраженный рост индекса оксигенации при применении оксида азота указывает на целесообразность применения у пациентов при трансплантации легких. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований [Adatia I. et al., 1994; Ardehali A. et al., 2001].

При изучении влияния иNO-терапии на показатели эффективности лечения установлено: снижение частоты применения ЦВА-ЭКМО во время и после операции в 1,4 раза ($p=0,033$) и 1,6 раза соответственно, длительности ЦВА-ЭКМО после операции в 1,4 раза ($p=0,048$), продолжительности ИВЛ в 1,3 раза ($p=0,038$). По нашему мнению, это связано с тем, что применение оксида азота оказывает положительный эффект на легочную гемодинамику и улучшает газообмен. 5-суточная летальность в группе сравнения составила 15%, в исследуемой группе – 8,7%. При этом статистически значимых различий не было.

Сравнительная оценка эффективности лечения при применении методов ППТ, ТПТ и стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД, ЦВД показала, что при целенаправленной коррекции гемодинамических нарушений на основании результатов ППТ и ТПТ были ниже

следующие показатели: общий объем ИТТ, объем коллоидов, кровопотери и объем СЗП. В группе пациентов, где тактика лечения в интраоперационный период принималась только на основании стандартного гемодинамического мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД, ЦВД и ЧСС, эти показатели были статистически значимо выше, кроме объема кровопотери. Применение ППТ и ТПТ позволило снизить длительность послеоперационной респираторной поддержки в 1,3 ($p=0,045$) и 1,6 ($p=0,003$) раза соответственно. Летальность в ранний послеоперационный период статистически значимо не отличалась между группами. При изучении показателей гемодинамики выявлена схожая динамика АД, ЦВД между группами. Значения сердечного индекса измеряли методами ППТ и ТПТ. При сопоставлении уровня СИ, измеренного методами ППТ и ТПТ, не было систематического расхождения, что свидетельствует о хорошей сопоставимости результатов методов. ИВГОК не продемонстрировал связь с традиционными параметрами диастолического наполнения сердца (ЦВД, ДЗЛА). Это свидетельствовало о самостоятельной диагностической ценности данного волнометрического показателя.

Показано, что более адекватная стратегия гемодинамической оптимизации на основании параметров, получаемых посредством ППТ и ТПТ, позволяет своевременно диагностировать изменения гемодинамики и целенаправленно изменять стратегию терапии в интраоперационный период, что приводит к сокращению времени ИВЛ, более выраженной положительной динамики индекса оксигенации. Катетеризацию легочной артерии с помощью Свана-Ганца следует считать оправданной методикой для гемодинамического мониторинга при ТЛ, несмотря на высокую инвазивность, риск осложнений, а также стоимость. В отличие от метода катетеризации легочной артерии ТПТ менее инвазивна и технически проще, позволяет в режиме реального времени получать необходимую информацию о наиболее важных показателях гемодинамики, обладает высокой специфичностью и чувстви-

тельностью в диагностике отека легких, о чем свидетельствовали полученные данные. В тоже время, на фоне исходной высокой легочной гипертензии целесообразно, по нашему мнению, сочетанное применение ППТ и ТПТ в интраоперационный период при ТЛ. Одновременная оценка жидкостного баланса легких и преднагрузки сердца, служит основанием для целенаправленной терапии, включающую сбалансированную инфузионную и респираторную терапию, а также назначение катехоламинов или диуретиков.

Пациентам, которым требуется подключение ЭКМО в интраоперационном периоде, следует применять стандартный комплекс инвазивного мониторинга, дополненный измерением инвазивного АД и ЦВД. После отлучения от ЭКМО необходимо продолжать расширенный гемодинамический мониторинг с помощью ППТ и/или ТПТ.

Таким образом, проведенная работа показала эффективность применения в комплексном лечении ингаляции оксидом азота, а также рестриктивного режима инфузионно-трансфузионной терапии. В нашей работе показана целесообразность применения методов ППТ и ТПТ в интраоперационном периоде при ТЛ для проведения целенаправленной коррекции нарушений гемодинамики. Данные методы мониторинга гемодинамики обладают высокой информативностью, позволяют осуществлять непрерывное измерение необходимых параметров гемодинамики, своевременно и целенаправленно корригировать выявленные нарушения за счет воздействия на основные звенья патогенеза сердечно-сосудистой недостаточности. В случае, если требуется подключение ЭКМО, следует мониторировать показатели гемодинамики с помощью стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного артериального давления и центрального венозного давления (Рис.1).

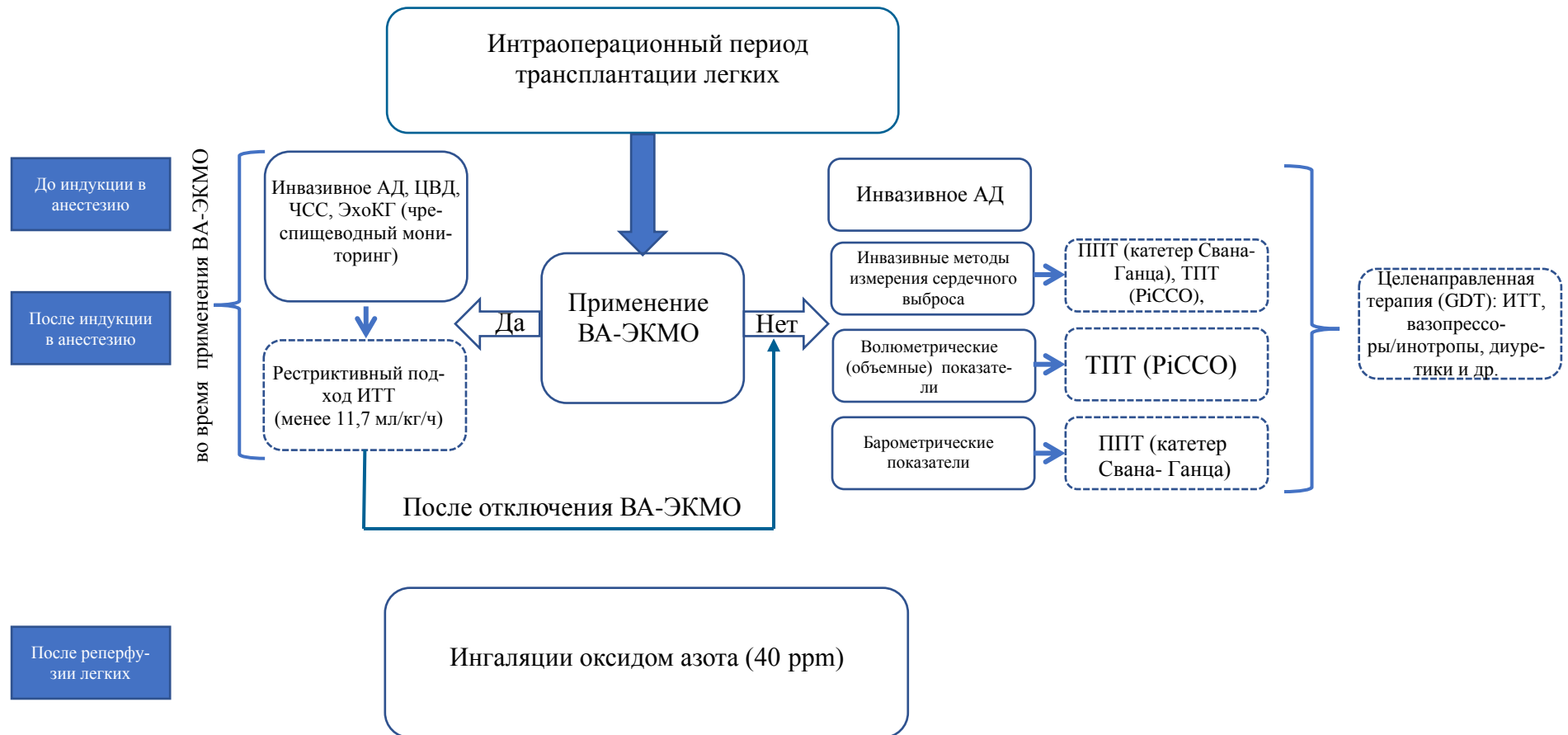


Рисунок 1. Алгоритм анестезиологического пособия при трансплантации легких

Выводы

1. Применение рестриктивного режима интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких оказывает положительное действие на тканевую перфузию, снижая лактатацидоз, приводит к нормализации индекса оксигенации в послеоперационном периоде, что выражается в статистически значимом ($p=0,041$) его отличии на 29% через 48 часов после операции между группами. Использование рестриктивного режима ИТТ во время операции позволяет сократить продолжительность применения ИВЛ в 2,6 раза ($p=0,004$), снизить частоту использования центрального ВА-ЭКМО во время операции в 1,4 раза ($p=0,002$), сократить длительность его применения после операции в 2,3 раза ($p=0,034$).

2. Установлено, что применение ингаляций оксидом азота интраоперационно способствует улучшению тканевой перфузии и снижению гипоксии, уменьшая лактатацидоз, улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения, о чем свидетельствует отличие уровня индекса оксигенации у пациентов исследуемой группы на 22,5% от группы сравнения, а также приводит к снижению частоты применения центрального ВА-ЭКМО во время операции в 1,4 раза ($p=0,033$) и после операции в 1,6 раза, продолжительности применения ИВЛ в 1,3 раза ($p=0,038$), длительности центрального ВА-ЭКМО в 1,4 раза ($p=0,048$).

3. Мониторинг центральной гемодинамики методами препульмональной и транспульмональной термодилуции позволяет своевременно выявлять и корригировать нарушения, возникающие в интраоперационный период трансплантации легких, о чем свидетельствуют снижение общего объема инфузионно-трансфузионной терапии в 1,3 раза у больных, которым проводили ППТ и ТПТ в отличие от больных со стандартным гемодинамическим мониторингом, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД, объема коллоидных растворов в 2,2 раза и 1,8 раза соответственно, объема кровопо-

тери в 1,4 раза и 1,3 раза, объема свежемороженой плазмы в 1,5 раза и 1,3 раза, а также продолжительности ИВЛ на 24,7% и 38,3% соответственно.

4. Разработанный алгоритм комплексного анестезиологического пособия при трансплантации легких, включающий использование мониторинга гемодинамики с помощью пре- и/или транспульмональной термодилуции и целенаправленной стратегии коррекции выявленных нарушений, применения ингаляций оксидом азота, а в случае подключения центрального ВА-ЭКМО использование стандартного комплекса гемодинамического мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД, рестриктивной (ограниченной) тактики инфузионно-трансфузионной терапии, ингаляционного оксида азота, позволяет персонализировать тактику ведения конкретного пациента в интраоперационном периоде.

Практические рекомендации

1. Для целенаправленного управления гемодинамикой необходимо во время операции трансплантации легких гемодинамический мониторинг с использованием пре-или транспульмональной термодилуции.

2. В случае подключения центрального ВА-ЭКМО тактику лечения следует корректировать на основании стандартного гемодинамического мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД, ЦВД (АД ср не менее 60 мм.рт.ст, ЦВД 5-7 мм.рт.ст, ЧСС- 70-100 в мин.), при этом следует придерживаться рестриктивной тактики инфузионно-трансфузионной терапии менее 11,7 мл/кг/ч под контролем показателей водного баланса и гемодинамики.

3. С целью расширенного мониторинга центральной гемодинамики необходимо катетеризировать лучевую артерию для измерения инвазивного АД, бедренную артерию – для PiCCO-мониторинга, установить интродьюсер в правую яремную вену для постановки катетера Сван-Ганца, для проведения инфузионной терапии и установки датчика температуры вводимого

раствора, катетеризировать левую подключичную вену высокопоточным трехпросветным катетером.

4. Ингаляции оксидом азота следует применять всем пациентам при проведении трансплантации легких после реперфузии легкого. Концентрация оксида азота должна составлять 40 ppm. Критериями для прекращения ингаляций оксидом азота являются отлучение пациента от ЦВА-ЭКМО; индекс оксигенации более 150; стабильная гемодинамика.

5. Необходимо осуществлять контроль газового и электролитного состава артериальной крови каждый час, при необходимости чаще, а также активированного времени свертывания.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Сравнительная оценка эффективности «либерального» и «рестриктивного» режимов интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких / **А.М. Талызин**, С.В. Журавель, М.Ш. Хубутя, Е.А. Тарабрин, Н.К. Кузнецова // Трансплантология.- 2021.– Т.13. – №3. – С.248-259.

2. Опыт применения инвазивного гемодинамического мониторинга с помощью пре- и транспульмональной термодилуции при трансплантации легких / **А.М. Талызин**, С.В. Журавель, М.Ш. Хубутя, Е.А. Тарабрин, Н.К. Кузнецова // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2022. – Т.24.-№3. – С.51-56.

3. Оценка эффективности оксида азота при двусторонней трансплантации легких / **А.М. Талызин**, С.В. Журавель, М.Ш. Хубутя, Е.А. Тарабрин, Н.К. Кузнецова // Трансплантология.- 2022.– Т.14. – №2. – С.132-141.

Список сокращений

АД – артериальное давление

ВА-ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВВ-ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВГОК – внутригрудной объем крови

ВУО – вариабельность ударного объема

ГКДО – глобальный конечный диастолический объем

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ДЛА – давление легочной артерии

ИВГОК – индекс внутригрудного объема крови

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких

ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема

ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение

ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления

ИУО – индекс ударного объема

иNO – ингаляционный оксид азота

ЛА – легочная артерия

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПДТ – первичная дисфункция трансплантата

ППТ – препульмональная термодиллюция

СВ – сердечный выброс

СЗП – свежезамороженная плазма

СИ – сердечный индекс

ТЛ – трансплантация легких

ТПТ – транспульмональная термодиллюция

УО – ударный объем

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

NO – оксид азота