

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ
ИМ. Н.В. СКЛИФΟΣОВСКОГО
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Талызин Алексей Михайлович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ
ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Журавель Сергей Владимирович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 История развития трансплантации легких	11
1.2 Показания к трансплантации легких.....	15
1.3 Анестезия при трансплантации легких. Интраоперационный мониторинг ..	16
1.3.1 Индукция в анестезию	16
1.3.2 Стратегия искусственной вентиляции легких.....	17
1.3.2.1 Искусственная вентиляция нативных легких	17
1.3.2.2 Искусственная вентиляция трансплантированных легких.....	18
1.3.3 Мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы.....	18
1.3.4 Другие анестезиологические аспекты	25
1.4 Инфузионно-трансфузионная терапия при трансплантации легких	26
1.4.1 Инфузионная терапия	26
1.4.2 Трансфузионная терапия.....	30
1.4.3 Ингаляционная анестезия	31
1.5 Осложнения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов при трансплантации легких. Способы их предотвращения и коррекции.....	34
1.5.1 Первичная дисфункция трансплантата	34
1.5.2 Сердечно-сосудистые нежелательные явления	35
1.5.3 Легочная гипертензия. Применение ингаляционного оксида азота.....	38
ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Общая клиническая характеристика больных и критерии отбора больных	44
2.2 Дизайн исследования	45
2.2.1 Сравнение эффективности «либерального» и рестриктивного режимов интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при	

трансплантации легких.....	45
2.2.2 Оценка эффективности применения оксида азота в интраоперационном периоде при трансплантации легких.....	49
2.2.3 Сравнительная оценка эффективности лечения, проведенного на основании результатов гемодинамического мониторинга методами пре-, транспульмональной термодилуции и стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД.....	51
2.3 Анестезиологическое обеспечение при трансплантации легких.....	53
2.4. Методика проведения ингаляции оксидом азота.....	56
2.5. Статистические методы анализа.....	56
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1 Инфузионно-трансфузионная терапия в интраоперационном периоде при трансплантации легких.....	58
3.2. Применение оксида азота в интраоперационном периоде при трансплантации легких.....	64
3.3 Сравнительная оценка результатов применения пре- и транспульмональной термодилуции и стандартного комплекса мониторинга гемодинамики, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД.....	67
ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОГО АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

Введение

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. Это высокотравматичная операция, сопровождающаяся, как правило, массивной кровопотерей, нестабильной гемодинамикой, нарушением легочного газообмена, что требует в ряде случаев интраоперационного протезирования кардиореспираторной функции – применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [1, 12].

Несмотря на значительные достижения в области хирургической техники, оптимизации кондиционирования доноров и усовершенствования схем иммуносупрессивной терапии, летальность после трансплантации легких в настоящее время остается высокой [12]. Согласно данным литературы, летальность в раннем послеоперационном периоде составляет от 4 до 27,6% и обусловлена развитием осложнений на разных этапах [10, 12]. Одним из наиболее тяжелых осложнений является развитие первичной дисфункции легочного трансплантата вследствие ишемически – реперфузионного повреждения в первые часы после артериальной реперфузии, это является причиной 24,3% случаев летальных исходов в раннем послеоперационном периоде [10].

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, развитием связанных с этим осложнений и прогноза исхода в целом. Существует ряд исследований по обоснованию применения

так называемых «либерального» и рестриктивного подхода интраоперационной инфузионной терапии у хирургических больных [63, 116]. В то же время работ, посвященных особенностям проведения инфузионно-трансфузионной терапии во время трансплантации легких, недостаточно. 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 дисфункции легочного трансплантата, что в свою очередь лежит в основе повышения риска летального исхода [12].

По данным ряда авторов применение ингаляционного оксида азота у пациентов при трансплантации легких улучшает оксигенацию, уменьшает легочное сосудистое сопротивление при легочной гипертензии без изменения системного сосудистого сопротивления, а также оказывает благоприятное воздействие после трансплантации легких благодаря уменьшению реперфузионного повреждения эндотелия и первичной дисфункции трансплантата [93, 108, 162]. Однако работ, посвященных данному вопросу, недостаточно, 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. Адекватный инвазивный гемодинамический мониторинг позволяет целенаправленно корректировать возникающие нарушения с помощью изменения тактики инфузионной терапии, применения препаратов инотропного и вазопресорного 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 исследования.

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 термодилуции, 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 арте-

риального 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 гемодинамическо-

го мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД, ЦВД, придерживаясь рестриктивного режима ИТТ.

Степень достоверности и апробация результатов.

Высокая степень достоверности полученных научных результатов основана на использовании современных методов исследования, адекватных поставленным задачам, и статистической обработке объема клинических, лабораторных и инструментальных данных. При обработке материала применяли современные статистические методики, использовали программу IBM SPSS Statistics 26.0.

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).

Экспертиза материалов диссертации проведена на научной конференции в рамках заседания проблемно-плановой комиссии № 7 «Анестезиология и реаниматология» и №8 «Трансплантация клеток и органов» ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с участием научных сотрудников и врачей отделения; анестезиологии №1, №3, трансплантации почки и поджелудочной железы, трансплантации печени.

Возможные области применения и формы внедрения.

Результаты проведенных исследований могут быть использованы в клинической практике врачей анестезиологов-реаниматологов при трансплантации легких.

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, а также специалистами на рабочем месте.

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 в проведенное исследование.

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.

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.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История развития трансплантации легких. Формирование современных представлений об анестезиологической и хирургической тактике

Трансплантация легких – оперативный метод лечения хронических заболеваний легких в терминальной стадии. История этой операции зародилась в 50-х годах прошлого столетия. В этот период начали предпринимать попытки пересадки легких животным в эксперименте. Трансплантацию легких считали технически осуществимой, но травматичной операцией с рядом дискуссионных вопросов. Основными проблемами стали иммуносупрессивная терапия, инфекционные осложнения [70]. После проведения большого количества экспериментальных исследований 11 июня 1963 года в США 58-летнему пациенту была выполнена первая успешная односторонняя трансплантация легкого. Трансплантат начал функционировать с момента операции: у пациента была адекватная сатурация и перфузия легких. Иммуносупрессию проводили азатиоприном. Однако, это не увенчалось успехом и на 18-е сутки после операции больной скончался от почечной недостаточности и присоединения инфекционных осложнений [66]. Впервые хирургическую технику и анестезиологические аспекты трансплантации легкого в мельчайших подробностях описал Д.Харди. На рис.1 показана методика односторонней трансплантации с анастомозами между легочными венами, легочными артериями и главными бронхами. Вентиляция донорского легкого с помощью стерильной трубки, вставленной в бронх, от двухпросветной интубации отказались [71, 72].

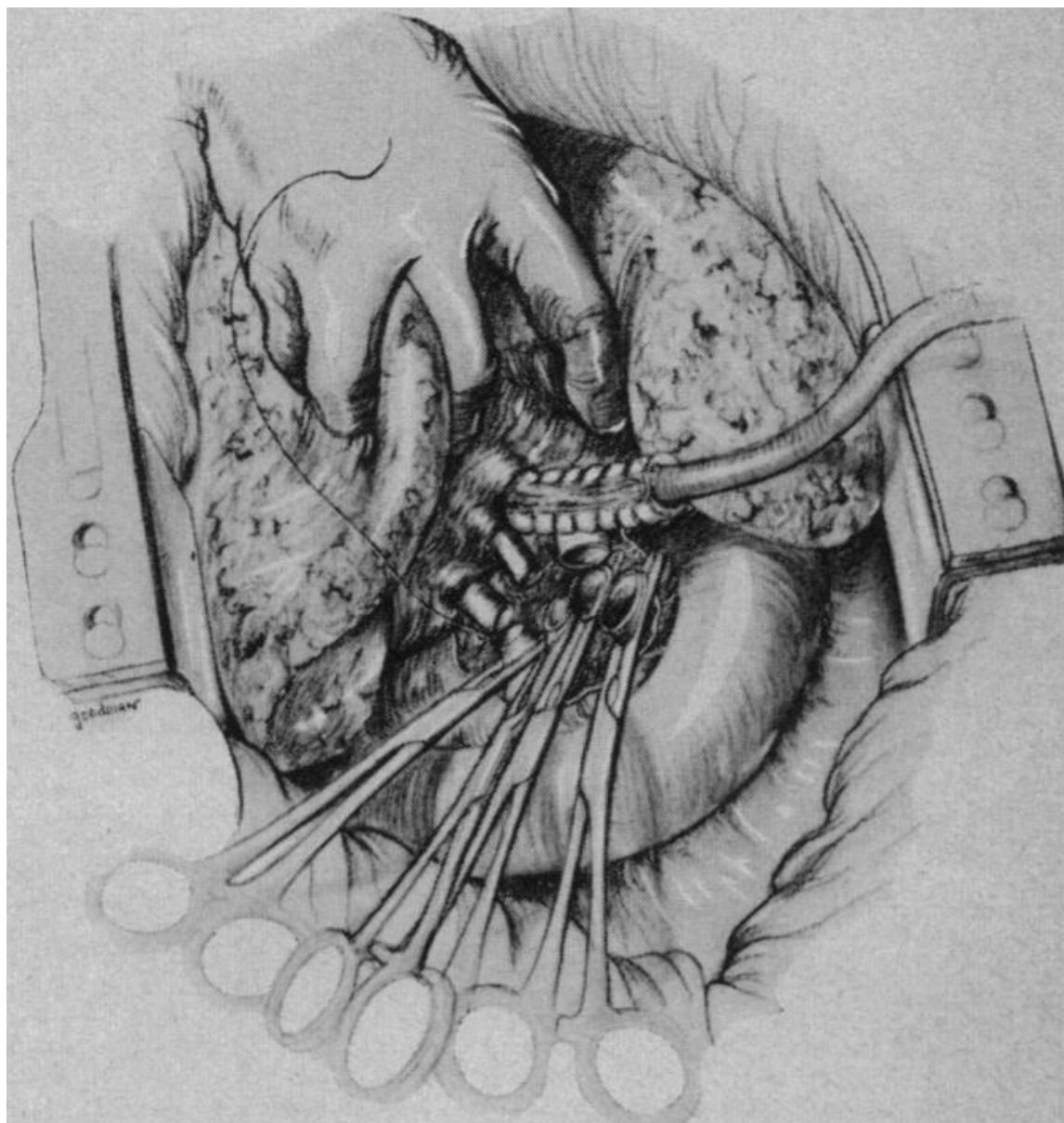


Рисунок 1. Методика трансплантации легкого, представленная Д.Харди в 1963 году [72].

В течение 10 лет после первой односторонней трансплантации легких выполнены еще 22 операции и накоплен небольшой анестезиологический опыт. Была определена анестезиологическая тактика периоперационного ведения пациента, необходимость мониторинга парциального давления углекислого газа и кислорода в крови, проведение ИВЛ. С целью обеспечения адекватной вентиляции использовали ИВЛ с постоянным объемом. Считалось, что она обеспечивала одинаковое распределение давления во всех альвеолах. В качестве ингаляционного анестетика использовали галотан [143]. Неизученным оставался вопрос об анестезиологическом обеспечении интраоперационного

периода и терапии легочной гипертензии, которая исходно присутствовала у пациентов до трансплантации легкого. После выполнения оперативного вмешательства сопротивление в легочной артерии еще больше увеличивалось, а спустя некоторое время снижалось из-за нарушения нейрогенной регуляции [155]. С целью измерения давления в легочной артерии, взятия образцов крови для анализа парциального давления углекислого газа, кислорода в крови и pH, проводили катетеризацию правых отделов сердца катетером Свана-Ганца [57, 160]. Начался поиск средств профилактики и лечения легочной гипертензии. Выживаемость, по-прежнему, была низкой – не более 2-х недель [175]. В 1978 году J. Cooper et al. проведена первая трансплантация лёгких в условиях ЭКМО [125].

До 1980-х годов проводили только лишь одностороннюю трансплантацию легкого. Но, в связи с модификацией анестезиологического и хирургического опыта, выживаемость увеличилась: пациенты после односторонней трансплантации легкого выписывались через 4-6 недель после оперативного вмешательства [46]. В клинике Торонто командой J. Cooper было обнаружено, что пациенты с рестриктивным фиброзом легких имели лучший исход после трансплантации. Самая длительная выживаемость составляла 10 месяцев. У пациента было хроническое отторжение, которое лечили антилимфоцитарным иммуноглобулином, азатиоприном и преднизолоном. Причиной смерти явилась пневмония [140].

На этапе осмотра в лист ожидания всем пациентам определяли давление заклинивания легочной артерии и реакцию на капельное введение нитропрусида. В план обследования реципиента так же входила оценка функции внешнего дыхания, тесты с физической нагрузкой с применением бронходилататора, КТ органов грудной клетки, для исключения бронхоэктазов и опухолей, ЭхоКГ с целью оценки фракции выброса желудочков, двумерная эхокардиография для оценки функции клапанного аппарата сердца, психиатрическое обследование [34].

Анестезиологическое пособие начиналось с премедикации. До введения в анестезию пациенту перорально вводились иммуносупрессанты (циклоsporин

и аназиоприн), антибиотики. Из-за исходной легочной гипертензии, низкого сердечного выброса анестезиологи тщательно подходили к вопросу выбора препаратов для вводной анестезии с целью минимизации отрицательного влияния на гемодинамику. Препаратами выбора были этомидат, синтетические опиоиды и векуроний [44, 56].

Интраоперационно при односторонней трансплантации легкого для инвазивного мониторинга гемодинамики и парциального давления газов крови, в контралатеральную легочную артерию устанавливали катетер Свана-Ганца. При трансплантации левого легкого для обеспечения ИВЛ использовали обычную эндотрахеальную трубку, а бронх, на котором проводили оперативное вмешательство, блокировали раздувающимися баллонами. При трансплантации правого легкого, использовали левостороннюю двухпросветную эндотрахеальную трубку типа Робертшоу. При выборе ингаляционных анестетиков предпочтение отдавалось низким дозам галотана или изофлюрана из-за их сосудорасширяющего эффекта, который способствует снижению постнагрузки [45, 144].

Начало 1990-х годов связано с началом выполнения двусторонней трансплантации легкого и сердечно-легочного комплекса [102, 121].

В дальнейшем все усилия врачей были направлены на оптимизацию хирургической тактики и анестезиологической стратегии (искусственной вентиляции легких, инфузионно-трансфузионной терапии, определение показаний для подключения ЭКМО), так как эти важные компоненты имеют большое влияние на выживаемость и качество жизни реципиента [38, 68, 88, 138].

Бесспорный приоритет в трансплантации легких принадлежит отечественным исследователям. В.П. Демихов в 1947 году провел успешные трансплантации у собак нижней доли правого легкого. Было выполнено 6 аналогичных операций. Впоследствии В.П. Демихов совместно с В.М. Горяиновым подробно описали методику пересадки легкого в эксперименте на собаках. Следует отметить, что зарубежные ученые начали изучать проблему ауто- и гомотрансплантации легких и производить в эксперименте соответствующие операции значительно позже [66].

Основоположниками трансплантации легкого в России можно считать также Б.В. Петровского, М.И. Перельмана. Они проделали колоссальную работу по систематизации мирового опыта трансплантаций легкого, создав мощную научную базу для проведения трансплантаций легкого в России [11].

1 августа 2006 года в Санкт-Петербурге была выполнена первая в России успешная двусторонняя трансплантация лёгких [17]. Операция была выполнена бригадой врачей во главе с П.К. Яблонским в рамках программы трансплантации легких, руководителем которой являлся главный пульмонолог Минздравсоцразвития академик РАН А.Г. Чучалин. Это был серьезный прорыв в отечественной медицине. Первая успешная трансплантация легкого в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выполнена 25 мая 2011 года с участием НИИ пульмонологии [14].

1.2 Показания к трансплантации легких

Согласно российским клиническим рекомендациям и рекомендациям Международного общества трансплантации легких и сердца (International Society of Heart and Lung Transplantation - ISHLT), трансплантация легких показана при терминальных хронических заболеваниях легких, с учетом нижеперечисленных критериев:

- A. высокий (более 50%) риск смерти от заболевания легких в течение 2 лет при отсутствии трансплантации легких;
- B. высокая (более 80%) выживаемость как минимум в течение 90 дней после трансплантации легких;
- C. высокая (более 80%) вероятность пятилетней посттрансплантационной выживаемости при условии удовлетворительной функции трансплантата;
- D. отсутствие эффекта от лекарственной терапии [172].

Основными нозологическими группами, при которых проводится трансплантация легких стали следующие заболевания : хроническая обструктивная болезнь лёгких, муковисцидоз, идиопатическая интерстициальная пневмония,

недостаточность альфа1-антитрипсина, идиопатический лёгочный фиброз, утрата функции легочного трансплантата, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз, вторичная легочная гипертензия, диффузные болезни соединительной ткани, лимфангиолейомиоматоз, облитерирующий бронхиолит, опухоль легких [10, 16].

1.3 Анестезия при трансплантации легких. Интраоперационный мониторинг при трансплантации легких

Как и каждая операция, трансплантация легких начинается с анестезиологического осмотра. Он включает в себя такие основные моменты, как оценка дыхательных путей, наличие сопутствующих заболеваний, принимаемые лекарственные препараты, наличие аллергии, оценка риска аспирации и другие аспекты. Но, помимо базового осмотра, немаловажно сосредоточиться на состоянии больного на момент трансплантации, степень выраженности сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, легочной гипертензии. Эти аспекты будут определять стратегию проведения ИВЛ и управления гемодинамикой [62, 168].

1.3.1 Индукция в анестезию

Вводная анестезия является одним из самых критических периодов при трансплантации легкого. Могут возникнуть нарушение газового состава крови, гипоксемия, повышение ДЗЛА, правожелудочковая сердечная недостаточность, которые приводят к остановке сердца и апноэ [126, 148]. С целью быстрой коррекции сердечно-сосудистых нарушений во время индукции необходимо предупредить бригаду о возможности немедленного подключения к аппарату ЭКМО [42]. Для того, чтобы вовремя определить ухудшение состояния пациента, авторами рекомендуется постановка венозного и артериального катетеров на

фоне минимальной седации или без нее, но под местной анестезией, до интубации трахеи [104, 158].

1.3.2 Стратегия искусственной вентиляции легких.

Искусственная вентиляция легких – краеугольный камень при проведении трансплантации легкого. ИВЛ является важным аспектом интраоперационного и раннего послеоперационного ведения реципиентов трансплантата легкого. Стратегию ИВЛ можно разделить на два основных этапа:

1. Искусственная вентиляция нативных легких;
2. Искусственная вентиляция трансплантированных легких.

1.3.2.1 Искусственная вентиляция нативных легких

Искусственная вентиляция нативных легких – это особая проблема в трансплантации легкого, так как при проведении однологочной вентиляции могут возникать ряд проблем. К ним относятся гипоксия, гиперкапния, ацидоз с дальнейшим повышением ДЗЛА, нарастанием правожелудочковой сердечной недостаточности и гемодинамической нестабильности [37].

Более предпочтительна однологочная вентиляция с использованием левосторонней двухпросветной трубки. Это связано с тем, что положение трубки в просвете бронхов не будет мешать работе хирургов и доступу к левому бронху и сосудистому пучку [85]. С целью контроля правильного положения двухпросветной трубки и удаления бронхиального секрета, необходимо провести бронхоскопию. В литературе рекомендовано проводить ИВЛ пациентам с обструктивными заболеваниями легких с низкой частотой вдохов (около 12 в минуту) и с низким дыхательным объемом, равным 4-5 мл на кг идеальной массы тела. Пациентам с рестриктивными заболеваниями легких показана ИВЛ с более частыми вдохами (16 в минуту) и с дыхательным объемом, равным 3-4 мл на кг идеальной массы тела [86].

1.3.2.2 Искусственная вентиляция трансплантированных легких

ИВЛ играет огромную роль в “защите” только что трансплантированного легкого. Частота первичной дисфункции легких (ПДТ) возникает в раннем периоде после реперфузии у 10-57% пациентов и является ранним фактором риска высокой смертности [30, 69]. Доказано, что проведение однологочной ИВЛ в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде в протективном режиме снижает частоту ПДТ и улучшает краткосрочные и долгосрочные результаты выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию легкого [27, 122]. Стратегию “протективной” ИВЛ следует применять с момента реперфузии аллотрансплантата [37]. Она заключается в нижеперечисленных аспектах:

1. РЕЕР 3-10 см вод.ст. с коррекцией для достижения стабильной гемодинамики;
2. Подбор адекватной концентрации FiO_2 для достижения SpO_2 92-96%;
3. Дыхательный объем для однологочной вентиляции только что трансплантированного легкого должен составлять 4-6 мл/кг идеальной массы тела;
4. Достижение $P_{peak} < 30$ см вод. ст. и $P_{plato} < 20$ см вод. ст. [27, 174].

1.3.3 Мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы

При трансплантации легких часто отмечается нарушение гемодинамики на разных этапах операции. Эпизоды гемодинамической нестабильности, которые развиваются во время трансплантации легких, исходная легочная гипертензия, свидетельствуют о необходимости использования контроля центральной гемодинамики. Следует подчеркнуть, что исходно тяжелое состояние реципиента, тяжелая степень легочной гипертензии (в ряде случаев давление в легочной артерии составляло 80-110 мм рт ст), нередко диффузное кровотечение, по-

стоянное воздействие на миокард, особенно при выполнении левосторонней пневмонэктомии, являются основными причинами гемодинамической нестабильности.

Возникающие при этом вентиляционно-перфузионные изменения, повышение давления в малом круге кровообращения, увеличение общего легочного сосудистого сопротивления и нагрузки на правые отделы сердца с образованием дисфункции правого желудочка и дилатации ПП увеличивали в вероятность развития нарушения ритма, это способствовало образованию множественных очагов *micro-reentry*, реализуя один из аритмогенных механизмов. Кроме того, тяжесть и особенности течения интраоперационного периода у пациентов после последовательной двусторонней пневмонэктомии, пуском кровотока и восстановлением вентиляции в донорских органах, во многом определяются характером и объемом вмешательства на внелегочных анатомических образованиях и органах грудной полости, а именно, тупая, а иногда и острая травма сердца, что значительно усугубляет травматичность хирургического вмешательства.

Все эти факторы создают дестабилизацию гемодинамики, увеличению функционального класса сердечной недостаточности, что требует срочных мероприятий по коррекции гемодинамических нарушений, подключения центрального вено-артериального ЭКМО. Инвазивный мониторинг центральной гемодинамики, позволяет диагностировать и реагировать на изменения пред-, постнагрузки, сердечного выброса или частоты сердечных сокращений [53, 137, 142].

В настоящее время при трансплантации легких не существует четких клинических рекомендаций по методу оперативного контроля показателей гемодинамики во время операции. Ряд исследований доказали эффективность мониторинга сердечного выброса, с последующей целенаправленной оптимизацией гемодинамики и инфузионной терапии. Это ведет к улучшению клинического исхода, увеличению выживаемости [87, 114].

В мониторинг сердечно-сосудистой системы при трансплантации легких входит:

- постоянная электрокардиография (ЭКГ);
- инвазивное измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений;
- измерение насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO_2);
- пульсоксиметрия;
- измерение центрального венозного давления (ЦВД);
- измерение сердечного выброса и его составляющих факторов: преднагрузка, сократимость миокарда, постнагрузка, состояние клапанного аппарата сердца.

Для измерения давления в легочной артерии (ДЛА) и давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), сердечного выброса и других показателей гемодинамики, требуется установка специального баллонного флотационного катетера Сван-Ганца в малый круг кровообращения [97]. Впервые катетеризация легочной артерии была проведена в 1929 году. Сам катетер Сван-Ганца был представлен только в 1970 году, как катетер для диагностики гемодинамических нарушений в палате интенсивной терапии [87]. В 2020 году публикации о первом опыте использования катетера исполнилось 50 лет [75, 163].

Катетер Сван-Ганца устанавливаются после вводной анестезии и интубации трахеи. Для катетеризации наиболее удобна правая яремная вена или левая подключичная вена [159].

Методика измерения сердечного выброса заключается во введении катетера в легочную артерию. После того, как катетер введен на 20 см, в баллон вводится 1,5 мл воздуха и продвигается дальше в верхнюю полую вену и правое предсердие. В это время на мониторе обычно появляется кривая, обозначающая центральное венозное давление. При дальнейшем продвижении баллончика он попадает в полость правого желудочка (возникает внезапное увеличение систолического давления примерно до 30 мм рт. ст.) и легочную артерию (систолическое давление не изменяется, но диастолическое давление поднимается выше конечного правожелудочкового диастолического давления или цен-

трального венозного давления). На мониторе появляются соответствующие кривые. При дальнейшем дистальном продвижении катетера с раздутым баллоном в легочную артерию вызывает давление заклинивания легочной артерии [7]. Кривые представлены на рис. 2.

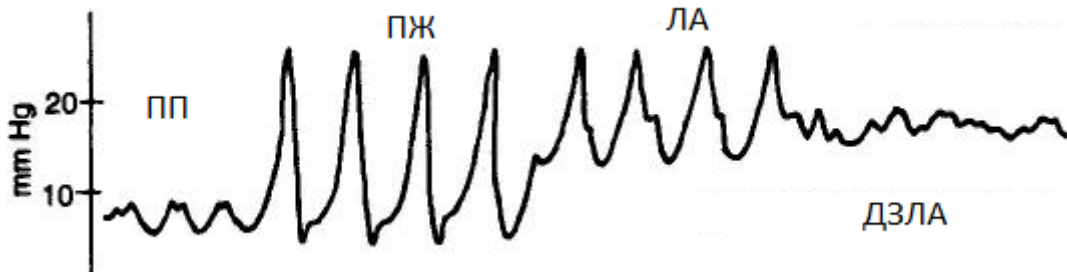
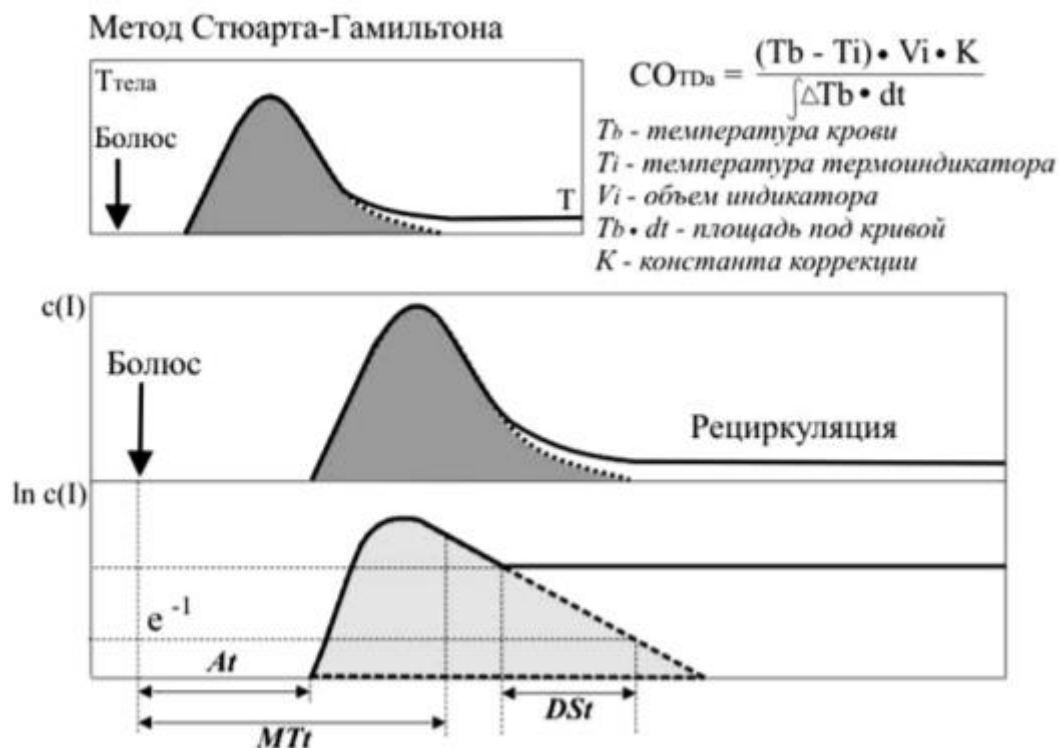


Рисунок 2. Кривые, возникающие при продвижении катетера Сван-Ганца по малому кругу кровообращения [5]

Осложнениями катетеризации легочной артерии являются тромбоэмболия, инфекционные осложнения, нарушения сердечного ритма (экстрасистолия) и проводимости (преходящая блокада правой ножки пучка Гиса, полная поперечная блокада), перфорация сердца, разрыв легочной артерии, узлообразование катетера. В настоящее время, в связи с высокой инвазивностью и риском осложнений, этот метод не популярен и сохраняет свои позиции только во время сложных хирургических вмешательствах, например в кардиохирургии [4].

Метод препульмональной термодилуции (ППТ) основан на принципе Стюарта – Гамильтона, оснащенного термистором [4, 5] (рис. 3).



Примечание: MTt — среднее время прохождения половины раствора; DSt — время спада кривой; At — время появления раствора у точки сенсора; $c(l)$ — концентрация раствора.

Рисунок 3. Измерения сердечного выброса с помощью методики Стюарта-Гамильтона [5].

Препульмональная термодилуция позволяет мониторировать такие важные показатели, как сердечный выброс (СВ), центрального венозного давления (ЦВД), ДЛА, ДЗЛА, давление в правом предсердии, фракция выброса правого желудочка и др. ППТ основана на методе разведения холодного индикатора и фиксации разницы температур. Методика проста: в центральный венозный катетер вводят около 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия, который охлажден до 4°C. При прохождении холодного раствора через сердце и сосуды изменяется температура крови дистальнее точки введения. Термистор в легочной артерии (ЛА) фиксирует зависимость температуры от времени (кривую дилуции термоиндикатора). Применение термистора с малой постоянной времени позволяет измерить фракцию выброса правого желудочка (ПЖ). Следует отметить, что

при этом, с помощью катетеризации ЛА появляется возможность рассчитать индексы работы правого и левого желудочков, DO_2 и потребление кислорода [4, 77, 106, 170].

Альтернативным является метод волюметрического мониторинга гемодинамики – транспульмональная термодилуция (ТПТ). Этот метод аналогично основан на принципе Стюарта - Гамильтона, однако температуру крови регистрирует в магистральной системной артерии. Использование в клинической практике метода ТПТ сделало возможным расширить мониторинг гемодинамики. Преимуществом ТПТ перед ППТ является регистрация следующих дополнительных показателей: индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), глобальный конечный диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК). Эти показатели являются маркерами волюметрического (объемного) статуса пациента. Наиболее точными и воспроизводимыми показателями преднагрузки являются ГКДО и ВГОК. Метод транспульмональной термодилуции менее инвазивен и технически проще, чем ППТ. Полученные показатели в результате использования ТПТ более точно свидетельствуют о развитии отека легких, опережая изменения легочного газообмена [4]. Регистрация параметров волюметрического статуса методом ТПТ актуальна при любых критических состояниях, сопровождающихся увеличением проницаемости, нарушением насосной функцией сердца, легочного газообмена, «капиллярной утечки» и гипоперфузии тканей, в том числе это касается и при трансплантации легких [4].

С появлением современных гемодинамических мониторов PiCCO (Pulsion, Germany) широкое применение в клинической практике получил метод ТПТ [4]. С помощью данного метода, сочетающего в себе транспульмональную гемодилуцию и анализ формы артериальной пульсовой волны, обеспечивается оценка преднагрузки, сократимости, показателей постнагрузки, количества внесосудистой воды легких и реакции сердечно-сосудистой системы на объемную нагрузку. Мониторинг гемодинамики с помощью PiCCO-мониторинга имеет ряд преимуществ. Во-первых, отсутствует необходимость катетеризации правых отделов сердца. Во-вторых, с помощью исследования

вариабельности ударного объема, можно оценить скрытую гиповолемию, а при мониторинге внесосудистой жидкости легких, можно определить гиперволемию и скорректировать ИТТ [24, 89, 90, 170].

Одновременное применение ПТП и ТПТ дает возможность получить результаты измерения не только давлений, но и объемов всех камер правого и левого сердца [4].

Для интраоперационного мониторинга гемодинамики также может проводиться чреспилевоодная эхокардиография. Она применяется на протяжении интраоперационного периода, а также в раннем послеоперационном периоде [85]. С помощью данного метода проводится мониторинг функции правого желудочка, тяжести регургитации трикуспидального клапана, с последующей коррекцией проведения инфузионно-трансфузионной терапии. С помощью чреспилевоодной эхокардиографии можно дифференцировать причины развития гемодинамической нестабильности: правожелудочковая недостаточность, гиповолемиа, ишемия миокарда, тампонада легких [169].

На сегодняшний день не существует единого мнения среди ученых в отношении оптимального метода гемодинамического мониторинга при данном виде оперативного вмешательства. Это создает неопределенность в его выборе. По результатам многоцентрового перекрестного исследования, оценивающего частоту проведения различных методов мониторинга показателей гемодинамики при ТЛ, было установлено, что препульмональную термодилуцию используют у 69% пациентов, совместное применение ПТП и ТПТ наблюдали в 17,8% случаев. В большинстве случаев с целью оперативного контроля показателей гемодинамики применяли чреспилевоодную эхокардиографию (89,3%). [53]. Известно, что каждый из этих методов имеет ограничения и недостатки при его применении [142]. Чреспилевоодная эхокардиография является зависящим от оператора методом оценки гемодинамики, который завышает пиковые скорости в легочных венах, а также является высоким по стоимости. Это ограничивает её применение в клинической практике, хотя в большинстве стран рекомендовано ее использование при ТЛ.

Следует подчеркнуть, что измерение параметров гемодинамики с помощью ППТ не всегда полно отражает волевический и гемодинамический статус больного. D.Rokka также сделал вывод, что показатель ДЗЛА является не очень надежным маркером для оценки сердечной преднагрузки, имеющей определяющее значение при проведении объемной терапии и введении инотропных и вазопрессорных препаратов [142].

В последние годы в связи с меньшей инвазивностью, приемлемой точностью и возможностью волюметрического мониторинга, транспульмональная термодилуция практически вытеснила препульмональную методику. Известно, что показатель ВСВЛ, измеренный ТПТ, отражает проницаемость легочного сосудистого русла, что косвенно характеризует глобальную проницаемость эндотелия на фоне синдрома капиллярной утечки. D.Росса et al. установили, что ВГОК является наиболее точным маркером сердечной преднагрузки в отличие от ДЗЛА при ТЛ (ППТ) [142]. В ряде других исследований были получены аналогичные результаты [36]. Выявлено, что при трансплантации легких такие показатели, как ИГКДО и ИВСВЛ позволяют прогнозировать развитие первичной дисфункции трансплантата (ПДТ) и на основании этого провести коррекцию тактики лечения [136, 137, 166]. Hofer С.К. продемонстрировал в своем исследовании высокую тесноту корреляцию между результатами, полученными при измерении методом чреспищеводной эхокардиографии и ТПТ [80].

1.3.4 Другие анестезиологические аспекты

Всем пациентам следует использовать подогреватель внутривенно вводимой жидкости, согревающее одеяло, эластическое бинтование нижних конечностей, валик под голову для профилактики пролежней [156, 180].

1.4 Инфузионно-трансфузионная терапия при трансплантации легких

Инфузионно-трансфузионная терапия – важнейший аспект анестезиологического пособия при проведении трансплантации легких.

1.4.1 Инфузионная терапия

Инфузионная терапия (ИТ) – одна из важнейших составляющих анестезиолого-реанимационного обеспечения хирургических вмешательств. Периоперационная ИТ проводится с целью: коррекции гиповолемии, нарушений водно-электролитного обмена и КОС, обеспечение базовых потребностей в воде и электролитах, замещение интра- и послеоперационных потерь жидкости, электролитов, поддержание гомеостаза. Во время проведения операции главными задачами ИТ являются поддержание таких важных физиологических параметров, как нормоволемия и электролитный состав плазмы крови. В случае, если до оперативного вмешательства эти параметры были скорректированы, то главной задачей является компенсация потерь жидкости, при этом важно избегать избыточных объемов инфузии [5, 76].

Выделяют рестриктивный, «либеральный», и «целенаправленный» (GTD-Goal Directed Therapy) режимы инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) [4, 8].

Согласно данным литературы объем внутривенного введения жидкости во время хирургических вмешательствах при «либеральной» стратегии достигает 30 мл/кг/час, при рестриктивном режиме варьирует от 2 до 12 мл/кг/час. В последние годы результаты серии проведенных исследований показали, что «либеральная» стратегия ИТТ может приводить к нарушению сосудистого эндотелиального барьера, перегрузке организма жидкостью, полиорганной недостаточности, тяжелым расстройствам коагуляции, в результате которых увеличивается длительность пребывания в реанимации, послеоперационная летальность. Перегрузка жидкостью может нанести вред при любых торакальных хи-

рургических вмешательствах: гиперволемиа приводит к нарушению гликокаликса эндотелиального слоя сосудистой стенки. Это способствует увеличению проницаемости капилляров и, как следствие, отеку легких [92]. Данный факт применим к реципиентам трансплантата легких в периоперационном периоде. Первичная дисфункция трансплантата, которая возникает в первые 72 часа после трансплантации легких, часто возникает у пациентов с либеральной тактикой инфузионной терапии. К настоящему времени известно, что одним из наиболее тяжелых осложнений и причиной летальных исходов в 30% случаев в послеоперационном периоде при ТЛ является развитие ПДТ вследствие ишемически-реперфузионного повреждения в первые часы после артериальной реперфузии донорского органа. Повреждение легких, которое берет начало в процессе умирания донора по причине симпатического выброса и системного воспаления, достигает своего пика после реперфузии донорского органа во время операции [103]. Усугубляет этот процесс – уменьшение клиренса альвеолярной жидкости из-за нарушения лимфатического дренажа. Вероятно, это является причиной особой чувствительности трансплантированных легких к введению большого объема внутривенных вливаний [132, 157].

С позиции современных представлений «либеральная» стратегия ИТ также являются одним из наиболее частых факторов, повреждающих эндотелиальный гликокаликс, что приводит к острому повреждению трансплантата [4]. Гиперинфузии за счет увеличения сердечного наполнения, легочного кровотока усугубляют ишемически-реперфузионное повреждение, способствуя развитию ПДТ. Результаты последних исследований продемонстрировали, что объем и состав ИТТ во время операции имеют особое значение, поскольку от этого зависит степень первичной дисфункции трансплантата.

M.Geube et al. обнаружили, что каждый литр внутривенной введенной жидкости на 22% увеличивает риск развития ПДТ 3 ст. При этом авторы исследования не выявили корреляции между применением различных компонентов ИТ (коллоиды, кристаллоиды) и развитием ПДТ [63]. В другом исследовании была продемонстрирована независимая обратная связь между развитием ПДТ 2

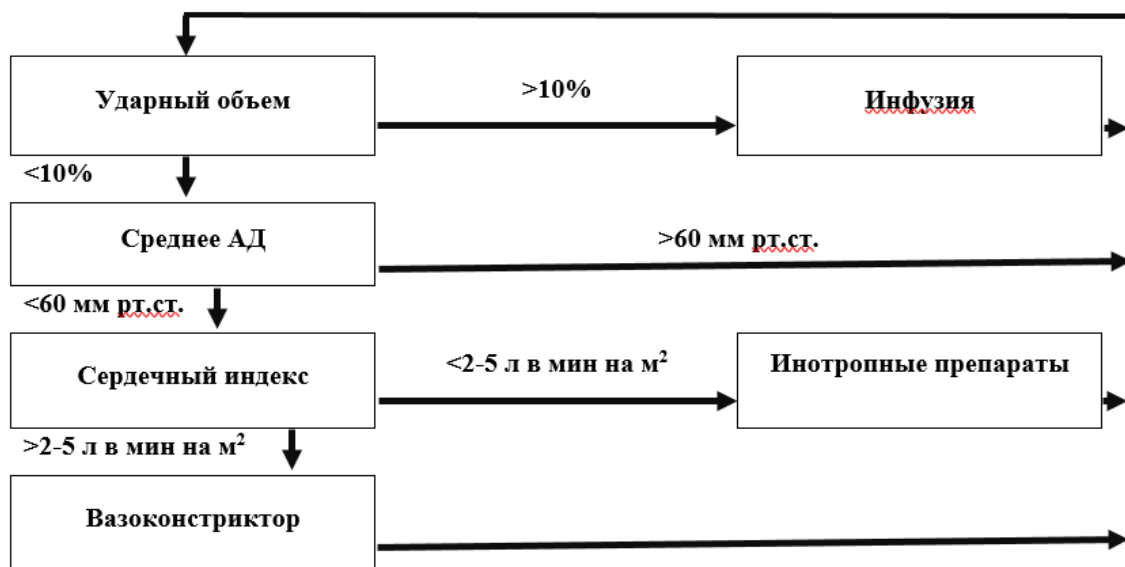
ст. и объемом коллоидных растворов через 12 часов после оперативного вмешательства и с увеличением периода пребывания в реанимации [116]. Вероятно, как полагают авторы, это связано с повышенной проницаемостью капилляров, возникающей при ПДТ, в результате чего, относительно большие молекулы коллоидного раствора перемещаются во внесосудистое пространство легких. Усугубляет ситуацию полное отсутствие лимфатического дренажа в пересаженном легком, что может еще больше замедлить удаление онкотически активных молекул из легкого [22, 67, 150]. Ряд авторов сделали аналогичный вывод: объем внутривенных вливаний имеет большое значение для предотвращения развития осложнений и успешного итога лечения [124, 145].

Что касается рестриктивного подхода ИТТ при ТЛ, то убедительных доказательств в его пользу нет. Четких представлений, ввиду отсутствия качественных клинических исследований по оценке эффективности использования того или иного режима ИТТ во время операции при трансплантации легких, нет.

Установлено, что применение рестриктивного режима ИТТ во время оперативных вмешательствах может привести к гиповолемии, снижению СВ, вазоконстрикции, ишемии органов и тканей, в том числе почек, поджелудочной железы, кишечника, хирургических анастомозов. Если не восстановить ОЦК, продолжает снижаться ударный объем, что приводит к усугублению ишемии органов. В течение последних лет накопились многочисленные сведения о сравнительной эффективности ограничительного (рестриктивного) и «либерального» режимов ИТТ в абдоминальной хирургии. Преимущества применения рестриктивной тактики не были очевидными. Так, применение ограничительной стратегии ИТТ во время операции и раннем послеоперационном периоде являлось фактором развития почечной дисфункции после операции, в тоже время, это никак не отражалось на летальности [135, 141]. Следует отметить и противоречивость в дизайне проведенных исследований: неоднородность объемов ИТТ, которую авторы принимали за рестриктивный и «либеральный» режимы, ошибки в методологической стандартизации и выбор конечных точек.

Напротив, целый ряд сообщений свидетельствует, что выбор рестриктивной стратегии ИТ в большой абдоминальной и торакальной хирургии позволил снизить частоту и тяжесть интра- и послеоперационных осложнений [35, 119]. Однако при таком подходе существует риск развития некорректированной гиповолемии, влекущей за собой гипоперфузию органов. При этом ряд авторов сообщали, что рестриктивная тактика инфузионной терапии связана с развитием побочных эффектов: частота острого повреждения почек была выше в группе применения данной тактики инфузионной терапии [35, 123].

В исследованиях доказываются факт, что целенаправленный режим инфузионной терапии, при котором достигается нормоволемия, способствует стабилизации гемодинамики. Это достигается посредством периоперационного мониторинга показателей сердечно-сосудистой системы: ударный объем, сердечный выброс, доставка кислорода, АД и количество почасового диуреза [29]. Стратегию целенаправленной инфузионной терапии можно представить в виде схемы, представленной на рис. 4.



Примечание: как видно из схемы, для проведения целенаправленной терапии требуется мониторинг показателей гемодинамики с помощью катетера Сван-Ганца либо аппарата PiCCO.

Рисунок 4. Протокол проведения периоперационной целенаправленной инфузионной терапии [4].

Доказано, что использование целенаправленной инфузионной терапии в периоперационном периоде, улучшает доставку кислорода к органам и тканям, что немаловажно для пациентов со скомпрометированной функцией легких, и снижает послеоперационную летальность [18, 146].

«Целенаправленный» (GDT) режим ИТТ на основе чреспищеводного доплеровского мониторинга СВ в настоящее время имеет ограниченное применение в широкой практике.

Следует отметить, что работ, посвященных особенностям проведения интраоперационной ИТТ терапии при трансплантации легких, недостаточно. Отсутствуют убедительные доказательства оптимальной тактики интраоперационной ИТТ и её структуры.

1.4.2 Трансфузионная терапия

По данным литературы, пациенты, которые получали во время операции большие объемы эритроцитарной массы, чаще были подвержены развитию дисфункции трансплантата легких 3 степени [40, 165]. В других исследованиях было доказано, что введение свежезамороженной плазмы вместе с коллоидными растворами статистически значимо увеличивало летальность в раннем послеоперационном периоде. Послеоперационное введение коллоидов или компонентов крови не увеличивало летальность или возникновение дисфункции трансплантата легких [33]. Ряд сообщений свидетельствовали, что большой объем кровопотери во время операции и соответственно объем гемотрансфузии являются одним из факторов риска развития ПДТ 2-3 ст. и летального исхода [9, 48, 50, 107]. В исследовании Liu et al. обнаружена корреляционная связь между развитием ПДТ 3 ст. и объемом свежезамороженной плазмы (СЗП) [107]. Установлено, что переливание компонентов крови приводит к увеличению летальности после трансплантации легких [26, 32, 109, 128, 153].

J. Menger et al. показали, что низкий уровень гемоглобина в раннем послеоперационном периоде у реципиентов, перенесших трансплантацию легких, сопровождается повышенной смертностью в течение первого года после операции. Оптимальным уровнем гемоглобина на момент окончания оперативного вмешательства считается более 100 г/л [99, 118]. В связи с этим, как правило, проведение трансфузии при трансплантации легких необходимо. По возможности, следует свести к минимуму трансфузию эритроцитарной массы и компонентов крови, либо использовать другие варианты коррекции кислородтранспортной функции и восстановления плазменных факторов гемостаза. К ним относятся использование аппаратов для реинфузии отмытых эритроцитов при интраоперационной кровопотере, использование синтетических факторов свертывания крови и антифибринолитиков: апротинина, транексамовой кислоты, концентратов протромбинового комплекса, рекомбинантного активированного VII фактора [82, 100, 105, 133].

Несмотря на ряд проведенных исследований в области трансфузионной терапии при трансплантации легких, остается ряд нерешенных вопросов относительно переливания компонентов крови и их последующего влияния на функцию и выживаемость трансплантата.

1.4.3 Ингаляционная анестезия

В настоящее время такие ингаляционные анестетики, как севофлуран, изофлуран и десфлуран широко используются в клинической практике в качестве основных средств для общей анестезии.

Севофлуран – часто используемый летучий анестетик во всем мире. Он имеет небольшой коэффициент распределения газ/кровь, обеспечивает достаточную глубину анестезии, плавное и быстрое пробуждение. Севофлуран не вызывает раздражение дыхательных путей. Это делает его подходящим анестетиком для проведения ингаляционной индукционной анестезии [110, 154, 176, 179].

В 2007 году группа исследователей впервые выдвинули предположение о том, что севофлуран в низких дозах защищает эндотелий альвеол от воздействия ишемически-реперфузионного синдрома [37, 104, 139]. Защитное действие усиливается, если проводить предварительное кондиционирование донора легких перед изъятием [39].

Существует несколько предполагаемых механизмов, с помощью которых осуществляется защитный эффект. Во-первых, севофлуран, являясь липофильным веществом, стабилизирует мембраны лизосом [64, 119]. Во-вторых, севофлуран косвенным путем подавляет образование провоспалительных веществ (хемокинов и молекул адгезии лейкоцитов) и защищает эндотелиальный гликокаликс альвеол от их негативных воздействий [110].

Следовательно, гликокаликс при трансплантации легкого — это терапевтическая мишень, на которую следует воздействовать такими веществами, как севофлуран для улучшения жизнеспособности легочной ткани и предупреждения ишемически-реперфузионного синдрома.

Изофлуран - прозрачная, летучая, бесцветная жидкость со слабым запахом. Температура кипения 49 °С. По анестетической силе превосходит севофлуран. Изофлуран потенцирует действие недеполяризующих мышечных релаксантов. Сильно раздражает дыхательные пути и поэтому не подходит для индукционной ингаляционной анестезии [25, 52, 91].

По степени снижения степени реперфузионного синдрома изофлуран приближен к севофлурану. Кондиционирование донора легких изофлураном поддерживает функцию дыхания митохондрий и оказывает антиапоптотический эффект, предотвращая развитие ишемически-реперфузионного синдрома. Авторами выдвигалось положение, что изофлуран способен снижать сопротивление в легочных сосудах и снижать легочную гипертензию [58]. Но в последних исследованиях доказано, что анестезия изофлураном не оказывает сосудорасширяющего действия на сосуды малого круга кровообращения у пациентов с высоким давлением в легочной артерии [64, 131].

Десфлуран - ингаляционный анестетик нового поколения. Он имеет такую же структурную формулу, как и изофлуран, но с атомом фтора вместо хлора. Десфлуран имеет температуру кипения 22,8 °С, поэтому требует применения специального испарителя. Десфлуран имеет наименьший коэффициент распределения газов/кровь и вызывает быстрое пробуждение, в сравнении с другими ингаляционными анестетиками. Десфлуран сильно раздражает дыхательные пути и поэтому не подходит для ингаляционной индукции анестезии. Кроме того, ингаляция десфлурана при минимальной альвеолярной концентрации (МАК) ≥ 1 вызывает резкое увеличение ингаляционной дозы десфлурана, которая приводит к выраженной симпатической гиперактивности. Это делает его непригодным для анестезии у пациентов с артериальной гипертензией [23, 51, 83, 95].

Ряд авторов показали, что предварительное кондиционирование донора десфлураном усугубляет повышенную проницаемость сосудов легких. Это способствует усилению проницаемости провоспалительных и воспалительных веществ, которые отрицательно влияют на эндотелий альвеол, вызывая ишемически-реперфузионное повреждение. В других исследованиях сообщалось, что десфлуран может снижать степень ишемически-реперфузионного синдрома в дозах ниже 1 МАК. [20, 127, 134].

Ряд экспериментальных исследований подтвердили кардиозащитное действие ингаляционных анестетиков. Они способствуют высвобождению активных форм кислорода из митохондрий путем ингибирования активности митохондриальной цепи переноса электронов. Это приводит к активации протеинкиназы С, в итоге блокируя открытие переходных пор митохондриальной проницаемости и предотвращая гибель клеток [23].

1.5 Осложнения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов при трансплантации легких. Способы их предотвращения и коррекции.

Согласно данным литературы, осложнения различного характера у пациентов после трансплантации легких возникают примерно в 75% случаев [130]. Наиболее частыми проблемами интраоперационного и раннего послеоперационного периода после трансплантации легких являются первичная дисфункция трансплантата, сердечно-сосудистые нежелательные явления, легочная гипертензия [6].

1.5.1 Первичная дисфункция трансплантата

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений в раннем периоде после операции является первичная дисфункция трансплантата (ПДТ) легких, возникающая в результате ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП). Частота развития данного осложнения достигает 30%, при этом, в 42% случаев приводит к летальному исходу в первый месяц после операции [178]. Критерии степени тяжести представлены в таблице 1 [178].

Таблица 1– Критерии тяжести первичной дисфункции трансплантата легких

Степень выраженности первичной дисфункции трансплантата легких	Отношение PaO_2^*/FiO_2^{**}	Наличие инфильтративных изменений на рентгенограмме
0 степень	>300	Нет
1 степень	>300	Есть
2 степень	200-300	Есть

3 степень	<200	Есть
-----------	------	------

*Примечание: * - парциальное давление кислорода; ** - фракция вдыхаемого кислорода.*

В настоящее время существует только лишь симптоматическая терапия первичной дисфункции трансплантата легких. Лечение аналогично терапии при остром повреждении легких. Используется стратегия “протективной” искусственной вентиляции легких, ингаляция оксида азота или эпопростенола. В исследовании С. Bermudez et al. было установлено, что выживаемость пациентов с ПДТ, которые нуждались в применении ЭКМО, была ниже по сравнению с больными, которым не потребовалось проведение ЭКМО [31]. Также вариантом терапии первичной дисфункции рассматривается ретрансплантация. Однако выживаемость составляет всего 31% в течение 30-ти дней после оперативного вмешательства [31, 94, 149].

1.5.2 Сердечно-сосудистые нежелательные явления

Среди распространенных осложнений сердечно-сосудистой системы является развитие правожелудочковой сердечной недостаточности, резистентной к инотропной терапии [3, 81, 61].

В настоящее время для обеспечения гемодинамической стабильности, в 30-40% случаев, при трансплантации легких применяют центральное ВА-ЭКМО (цВА-ЭКМО). В тоже время можно применять периферическое ВА-ЭКМО (пВА-ЭКМО), с подключением венозной канюли в общую бедренную вену, а артериальную магистраль в подключичную артерию, что является хорошей альтернативой центральному ВА-ЭКМО. Существует еще один вариант подключения периферического ВА-ЭКМО: через бедренную вену и бедренную артерию. Следует отметить, что при периферическом варианте ВА-ЭКМО важно оценивать риск развития тромбоза полостей сердца с помощью эхокардиографии. Факторами риска являются большие размеры левого желудочка, отсутствие открытия створок аортального клапана и/или значимая регургитация на

аортальном клапане. Перерастяжение левого желудочка может также способствовать ухудшению коронарного кровоснабжения и созданию условий кардиогенного отека легких. Ухудшение транспульмональной оксигенации может привести к церебральной и коронарной гипоксии и появлению синдрома Арлекино. В ряде случаев может потребоваться дренирование левого предсердия или левого желудочка, а при неэффективности – дополнительной канюляции и конверсии на вено-артериальную-венозную схему подключения [4].

Эффективность и целесообразность применения этого метода в дооперационном периоде в качестве моста к трансплантации легких и в послеоперационном периоде для лечения ПДТ было широко продемонстрировано в ряде исследований. В последние годы стали широко использовать вено-артериальное ЭКМО (ВА-ЭКМО) в интраоперационном периоде трансплантации легких, как альтернативу искусственному кровообращению (ИК). Установлено, что проведение ВА-ЭКМО в интраоперационный и ранний послеоперационный периоды приводит к снижению летальности по сравнению с ИК. В отличие от ИК, ВА-ЭКМО проводится аппаратом без кардиотомного резервуара и с контуром с центрифужным насосом, что позволяет проводить экстракорпоральное кровообращение намного дольше, чем при ИК [60, 98]. Авторы сделали вывод, что ЭКМО оказывает поддержку пациентам с нестабильной гемодинамикой, в связи, с чем целесообразно использовать этот метод во время операции.

T.N.Machuca et al. показали, что использование ЭКМО во время трансплантации легких по сравнению с ИК уменьшает количество трансфузий компонентов крови, повторных торакотомий, снижает возможность развития первичных дисфункций трансплантата, частоту осложнений со стороны функции почек [112]. Согласно D.E. Magouliotis et al. выявлено, что преимуществами ЭКМО перед ИК являются более низкая частота первичной дисфункции трансплантата, кровотечения, почечной недостаточности, требующей проведение диализа, трахеостомии, интраоперационных трансфузий, а также снижение времени интубации, периода пребывания пациентов в ОРИТ и более короткая продолжительность пребывания в стационаре [113]. Сообщали о том, что при-

менение ЭКМО снижает частоту кровотечений в интраоперационный период в отличие от ИК, а также снижает трансфузии свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы и тромбоцитарной взвеси. Вероятно, это связано с отказом введения высоких доз гепарина, необходимых при проведении ИК [73]. Пациентам, которым проводили ЭКМО до операции, часто продолжают проводить ЭКМО и в интраоперационном периоде в случае гемодинамической нестабильности и легочной гипертензии.

Зачастую пациентам, которым требуется трансплантация легких, проводят плановое подключение ЭКМО перед началом оперативного вмешательства для уменьшения количества осложнений [73]. Подключение предоперационного ЭКМО, в качестве моста к трансплантации, может быть необходимым пациентам с первичной легочной гипертензией, а также с такими заболеваниями, как идиопатический саркоидоз, легочный фиброз, правожелудочковая недостаточность [84].

ЭКМО бывает вено-венозной и вено-артериальной. Различия представлены на рис. 5.

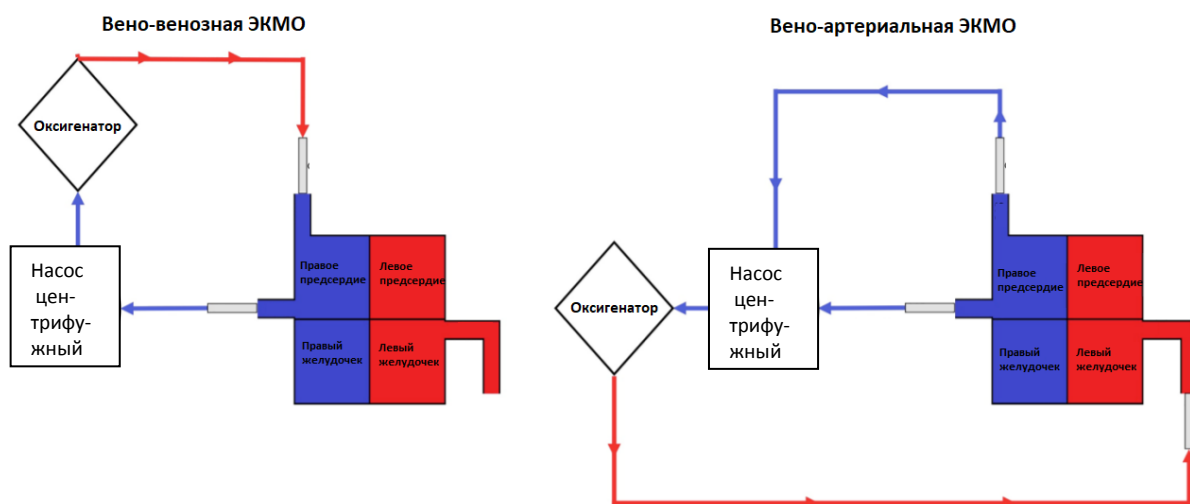


Рисунок 5. Различия вено-венозной и вено-артериальной ЭКМО [73]

Центральное ВА-ЭКМО обеспечивает оксигенацию и гемодинамическую стабильность. Этот метод применяется у пациентов с повышенным сопротивлением легочных сосудов, сердечной недостаточностью и тяжелой легочной

гипертензией. Во время операции ВА-ЭКМО предпочтительнее вено-венозной ЭКМО, так как последняя не обеспечивает адекватного сердечного выброса у пациентов с дисфункцией правого желудочка [73, 129, 164].

Показаниями к интраоперационной ВА-ЭКМО являются: гиперкапния; низкая артериальная сатурация ($<80\%$); низкий сердечный индекс (< 2 л/мин/м²), легочная гипертензия, лактатацидоз, нестабильная гемодинамика ср. АД <70 мм рт ст. [129].

Вено-венозная ЭКМО (ВВ-ЭКМО) может использоваться в качестве моста к трансплантации легких [74]. При развитии первичной дисфункции трансплантата, пациентам, находящимся на «жестких» режимах ИВЛ (Ppeak 30 см вод. ст., FiO₂ $> 60\%$), следует рассмотреть возможность подключения ВВ-ЭКМО [55, 79].

Проведенные исследования, сравнивающие клинические критерии эффективности при использовании ЭКМО в интраоперационном периоде трансплантации легких и без применения этого метода. Ius F. et al. сообщили о более высокой частоте серьезных осложнений, в том числе первичной дисфункции трансплантата 2-3 степени, более худшей выживаемости в группе пациентов с ЭКМО, чем у пациентов без ЭКМО [84]. В отличие от этих результатов, группа исследователей сообщила о сопоставимых результатах по частоте ПДТ, летальности между двумя группами, несмотря на более высокую потребность в интраоперационном переливании крови у пациентов с ЭКМО [79]. Тарабриным Е.А. установлено, риск летального исхода при ТЛ повышается при сочетании таких факторов, как применение ЭКМО в послеоперационный период и длительность ИВЛ более 3-х суток [12].

1.5.3 Легочная гипертензия. Применение ингаляционного оксида азота

Легочная гипертензия (ЛГ) - группа заболеваний, которые характеризуются повышенным давлением в ЛА ≥ 25 мм рт. ст., измеренного при катетеризации правых отделов сердца, увеличением легочного сосудистого сопротивления

ния, которые приводят к правожелудочковой сердечной недостаточности [15, 59, 151, 152].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала ЛГ по этиологии и механизму на пять групп (Таблица 2) [43].

Таблица 2 – Классификация заболеваний, которые приводят к легочной гипертензии

Группа	Заболевания
Легочная артериальная гипертензия	<p>Идиопатическая (ИЛГ)</p> <p>Наследуемая (мутации BMPR2, другие)</p> <p>Индукцированная приемом лекарств и токсинов</p> <p>Ассоциированная с: врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты), системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, шистосомозом</p> <p>ЛГ с признаками поражения легочных вен/ капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз)</p> <p>Персистирующая ЛГ новорожденных</p>
ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца	<p>Систолическая дисфункция</p> <p>Диастолическая дисфункция</p> <p>Клапанные пороки</p> <p>Врожденная/ приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка</p> <p>Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен</p>
ЛГ вследствие заболеваний легких	<p>Хроническая обструктивная болезнь легких</p> <p>Интерстициальные заболевания легких</p> <p>Другие заболевания легких со смешанными рестриктив-</p>

и/или гипоксемии	<p>ными и обструктивными нарушениями</p> <p>Гипоксия при отсутствии заболеваний легких</p> <p>Нарушения дыхания во время сна</p> <p>Синдром альвеолярной гиповентиляции</p> <p>Высокогорная ЛГ</p> <p>Аномалии развития легких</p>
ЛГ вследствие обструкции легочных артерий	<p>Хроническая тромбоэмболическая ЛГ</p> <p>Другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)</p>
ЛГ неизвестного или смешанного генеза	<p>Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)</p> <p>Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты)</p> <p>Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше)</p> <p>Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)</p> <p>Сложные врожденные пороки сердца</p>

Одним из звеньев развития легочной гипертензии является нарушения образования оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудистой стенки. Оксид азота мощный эндогенный вазодилататор, принимающий участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления. В нормальных условиях оксид азота образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой

NO-синтазы. Когда активность последней снижается, развивается ЛГ [78, 101, 167]. В последние годы ингаляции NO 40 ppm являются основным методом лечения пациентов в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких. Это способствует местной дилатации сосудов легких в вентилируемых областях и приводит к равномерному соотношению вентиляции и перфузии [49]. Ряд исследователей продемонстрировали патогенетическую обоснованность использования экзогенного ингаляционного оксида азота при трансплантации легких. Помимо влияния на тонус сосудов, его применение улучшает тканевую перфузию, уменьшает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию, усиливает антитромбогенного действия, способствуя предотвращению критической стадии воспалительной реакции, а также апоптоза.

Помимо гемодинамических эффектов, ингаляции NO помогают предотвратить или снизить симптомы первичной дисфункции трансплантата легкого в раннем послеоперационном периоде. Механизм заключается во влиянии NO на патогенез. Считается, что ишемически-реперфузионный синдром – это сложный процесс, который инициируется гипоксией эндотелиальных клеток. Это приводит к дисфункции эндотелия, нарушению образования NO-синтазы, нарушению регуляции легочной вазореактивности, агрегации тромбоцитов, воспалению, апоптозу и нарушению газообмена [96, 115].

До настоящего времени были проведены экспериментальные и клинические исследования, доказывающие способность NO уменьшать легочную гипертензию и ишемически-реперфузионное повреждение легких.

Ряд авторов доказали эффективность применения оксида азота с целью уменьшения легочной гипертензии [147]. Согласно A.Abbas et al. отмечено, что использование ингаляционного NO значительно улучшает легочный газообмен и снижает легочную гипертензию у больных с ишемически-реперфузионным повреждением при ТЛ. Выявлено, что при отмене ингаляционного иNO происходит ухудшение газообмена и повышение давления в легочной артерии, о чем свидетельствовали снижение индекса оксигенации и изменение параметров центральной гемодинамики. Авторы пришли к выводу, что применение иNO

положительно влияет на газообмен и легочную гипертензию у больных с ишемически-реперфузионным повреждением. Это было подтверждено и ранее проведенными исследованиями [19, 21, 47].

Противоречивый характер носят результаты работ в отношении эффективности применения оксида азота с целью предотвращения ишемически-реперфузионного повреждения [93, 108, 147, 161, 162].

Как следует из работы согласно Thabut et al., ингаляции оксида азота с пентоксифиллином до и вовремя реперфузии значительно снижают длительность ИВЛ по сравнению с группами сравнения, летальность, вероятность развития ишемически-реперфузионного повреждения [162]. Date H et al. пришел к аналогичным выводам [47]. Yerebakan C. et al. утверждает, что оксид азота превосходит другие вазодилататоры своей селективностью к легочной сосудистой сети, не оказывая при этом значительных побочных эффектов на системный кровоток. Исследователь установил, что ингаляции оксида азота предотвращают ишемически-реперфузионное повреждение и оказывают положительное влияние при его развитии [177].

Другие авторы, напротив, показали, что применение иNO-терапии не предотвращает развитие первичной дисфункции трансплантата [21]. Когортное исследование Julien Fessler et al. показало, что невозможность отлучения от иNO-терапии в послеоперационном периоде является неблагоприятным прогностическим признаком у данной группы пациентов, выше частота развития ПДТ и летальность [54].

M.O. Meade et al. проводили оценку влияния оксида азота, ингаляции которого начинали через 10 минут после реперфузии, на результаты лечения после трансплантации легких. Не было получено статистически значимых отличий между анализируемыми критериями эффективности лечения в группах (индекс оксигенации, продолжительность ИВЛ, время до экстубации, длительность стационарного лечения, летальность) [117].

Однако результаты ряда проведенных исследований противоречивы в отношении эффективности применения оксида азота с целью ограничения выра-

женности ишемически-реперфузионного повреждения. Отсутствие рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности этого метода лечения в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде при трансплантации легких побудило нас провести данное исследование.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных и критерии отбора больных

В исследование включены 69 больных, которым была выполнена двусторонняя трансплантация легких в ГБУЗ НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ в период с 2011 по 2022 г. Предварительно получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Медиана возраста больных составила 31 [27; 43] лет. Мужчин было 38 (55%), женщин - 31 (45%).

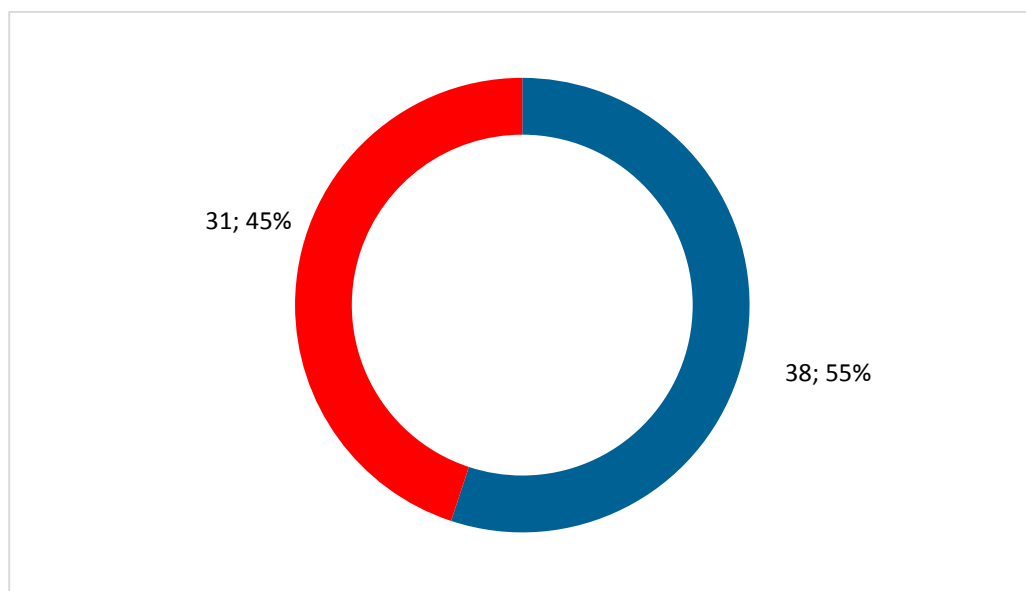


Рисунок 6. Распределение пациентов по полу

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

2.2 Дизайн исследования.

Для решения поставленных задач были проведены три исследования:

1-е исследование – сравнение эффективности «либерального» и рестриктивного режимов интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких;

2-е исследование – оценка эффективности оксида азота в интраоперационном периоде при трансплантации легких;

3-е исследование – сравнительная оценка эффективности лечения, проведенного на основании результатов гемодинамического мониторинга методами пре-, транспульмональной термодилуции и стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД.

2.2.1 Сравнение эффективности «либерального» и рестриктивного режимов интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких

В результате ретроспективного анализа данных 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: исследуемую группу составили 29 пациентов со скоростью инфузии 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 группе с рестриктивным режимом ИТТ, общий объем ИТТ составил 128 [111; 143] мл/кг, 8840 [7215; 10048] мл. Медиана общего объема ИТТ в группе с «либеральным» подходом составила – 230 [204; 273] мл/кг, 15120 [12778; 20156] мл. Минимальный (min) интраоперационный объем ИТТ составил у пациентов – 5500 мл, максимальный (max) – 29810 мл.

Краткая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Общая характеристика пациентов

Показатели	Исследуемая группа	Группа сравнения	p
Количество пациентов, n	29	31	-
Возраст, годы Me [Q1;Q3]	33 [27; 43]	30 [27; 42]	0,674
Мужчины, n (%)	16 (55,2)	14 (45,2)	0,438
Женщины, n (%)	13 (44,8)	17 (54,8)	0,438
Масса тела, кг	71,5 [62,3; 74,8]	69,5 [61,5; 74,0]	0,705
Длительность консервации первого трансплантата, мин. Me [Q1;Q3]	387 [355; 424]	384 [349; 414]	0,856
Длительность консервации второго транс-	584 [523; 617]	573 [518; 626]	0,834

плантата, мин. Me [Q1;Q3]			
Частота приме- нение ингаляций оксидом азота во время операции, n (%)	10 (35,5)	12 (38,7)	0,734
Длительность операции, мин.	750 [653; 800]	813 [744; 910]	0,135
Скорость инфу- зии мл/кг/час	9,8 [8,86; 10,8]	15,0 [12,9; 17,1]	<0,001*
Общий объем ИТТ, мл, Me [Q1;Q3]	8840 [7215; 10048]	15120 [12778; 20156]	<0,001*
Общий объем ИТТ, мл/кг, Me [Q1;Q3]	128 [111; 143]	230 [204; 273]	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$).

Группы были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности, длительности консервации первого и второго легочного трансплантата, частоте применения ингаляций оксидом азота, длительности операции и массе тела.

Распределение пациентов по нозологическим группам до операции согласно принципам UNOS представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение исследуемых пациентов по нозологическим группам

Нозологические формы	Исследуемая группа (n=29)	Группа сравнения (n=31)	p
Обструктивные заболевания (ХОБЛ/эмфизема, бронхо- эктатическая болезнь, сар-	10 (34)	9 (29)	0,855

коидоз (при среднем давлении в легочной артерии ≤ 30 мм рт ст), лимфангиолейомиоматоз, облитерирующий бронхиолит), n (%)			
Сосудистые заболевания (идиопатическая легочная гипертензия, синдром Эйзенменгера), n (%)	2 (7)	2 (6,5)	0,697
Муковисцидоз, n (%)	11 (38)	14 (45)	0,570
Рестриктивные заболевания (идиопатический легочный фиброз, саркоидоз при среднем давлении в легочной артерии ≥ 30 мм рт ст), n (%)	6 (21)	6 (19,5)	0,897

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Как видно из таблицы, количество пациентов с рестриктивными заболеваниями, при которых имеется наиболее высокий риск неблагоприятного исхода, в группах пациентов было сопоставимо, как и по другим нозологическим формам, которые приводили к декомпенсированным заболеваниям легких.

Конечными точками исследования являлись: объем и состав ИТТ, объем кровопотери (результаты реинфузии эритроцитов), 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 следующие показатели: длительность ИВЛ, частота интраоперационного применения и продолжительность использования после оперативного вмешательства цВА-ЭКМО, частота применения

гемодиализации (ГДФ) и летальность в течение 5-и суток после операции. Был проведен корреляционный анализ между показателями.

2.2.2 Оценка эффективности применения оксида азота в интраоперационном периоде при трансплантации легких

Исследование носило ретроспективный характер. Для решения поставленных задач пациенты были разделены на две группы. 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.

В таблице 5 представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов

Показатели	Исследуемая группа	Группа сравнения	p
Количество пациентов, n	23	20	-
Возраст, годы Me [Q1;Q3]	33 [28; 44]	31 [26; 42]	0,756
Мужчины, n (%)	12 (52,2)	12 (60)	0,606
Женщины, n (%)	11 (47,8)	8 (40)	0,606
Рестриктивные заболевания, n (%)	6 (26)	5 (25)	0,935
Длительность консервации первого трансплантата, мин. Me [Q1;Q3]	383 [359; 453]	393 [346; 437]	0,856
Длительность консервации второго трансплантата, мин. Me [Q1;Q3]	569 [499; 625]	578 [505; 615]	0,745

Объем инфузионной терапии во время операции	Количество пациентов с рестриктивной ИТТ, n (%)	16 (69,6)	12 (60)	0,512
	Количество пациентов с либеральной ИТТ, n (%)	7 (30,4)	8 (40)	0,512

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности, общей длительности ишемии и холодовой ишемии трансплантата, объему инфузионной терапии. Трансплантацию легких выполняли по поводу обструктивных заболеваний: бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ/эмфизема, саркоидоз (при среднем давлении в легочной артерии ≤ 30 мм рт ст), облитерирующий бронхиолит, сосудистые заболевания (идиопатическая легочная гипертензия, синдром Эйзенменгера), лимфангиолейомиоматоз, муковисцидоз; рестриктивных заболеваний: идиопатический легочный фиброз, саркоидоз при среднем давлении в легочной артерии ≥ 30 мм рт ст. Количество пациентов с рестриктивными заболеваниями в группах было сопоставимо.

Проводили анализ следующих показателей: продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), частота применения ЦВА-ЭКМО, длительность ЦВА-ЭКМО, летальность в первые 5 суток после операции. Также проводили оценку динамики индекса оксигенации (P_aO_2/FiO_2) после индукции и завершения анестезии, через 24, 48 часов после оперативного вмешательства, уровня лактата в крови, рН, дефицита оснований до и после завершения анестезии, глюкозы. Каждые 6 часов фиксировали концентрацию метгемоглобина в артериальной крови.

Клинический анализ периферической крови проводили на гематологическом анализаторе Advia 120 (Bayer, Германия). Кислотно-основное состояние, газы и электролиты крови определяли на автоматическом анализаторе Stat Profile CCX-1 (Nova Biomedical, США)

2.2.3 Сравнительная оценка эффективности лечения, проведенного на основании результатов гемодинамического мониторинга методами пре-, транспульмональной термодилуции и стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД.

Исследование было про- и ретроспективным. I группу (проспективную) составили 8 пациентов, которым проводили целенаправленную терапию на основании углубленного мониторинга гемодинамики с помощью препульмональной термодилуции (катетер Сван-Ганца), во вторую группу (проспективную) вошли пациенты, которым исследовали показатели центральной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции – 7 человек (Таблица 6). В группу сравнения (ретроспективная) вошли 8 пациентов, которым гемодинамический мониторинг в периоперационный период трансплантации легких осуществлялся с помощью измерения инвазивного артериального давления, центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений. Анализ данных пациентов группы сравнения проводили в ретроспективном порядке путем изучения наркозных карт и стационарных карт больных.

Всем пациентам, включенным в исследование, во время оперативного вмешательства потребовалось подключение центрального ВА-ЭКМО. Подключение цВА-ЭКМО происходило по показаниям на разных этапах до включения второго легкого в оксигенацию и стабилизации легочного газообмена и гемодинамики.

Таблица 6 – Общая характеристика пациентов

Показатели	ППТ	ТПТ	Группа сравнения	P
Количество пациентов, n	8	7	8	-
Возраст, годы Me [Q1;Q3]	30 [27; 38]	32 [28; 43]	34 [26; 44]	0,786
Мужчины, n (%)	4 (50)	3 (42,8)	4 (50)	0,957
Женщины, n (%)	4 (50)	4 (57,2)	4 (50)	0,957
Рестриктивные заболевания, n (%)	1	2	0	0,245
Длительность консервации первого трансплантата, мин. Me [Q1;Q3]	353 [329; 437]	374 [346; 426]	342 [337; 427]	0,476
Длительность консервации второго трансплантата, мин. Me [Q1;Q3]	572 [482; 636]	562 [453; 634]	559 [483; 632]	0,745

Примечание: ППТ– препульмональная термодилуция, ТПТ – транспульмональная термодилуция; * различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$)

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 проводили целенаправленную коррекцию выявленных нарушений.

У всех пациентов интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде оценивался газовый состав крови, уровень лактата в плазме крови, кислотно-щелочное состояние. А также оценивали объем и состав инфузионной терапии, проводимой во время операции, частоту назначения инотропных и вазопрессорных средств, а также длительность респираторной поддержки и летальность в течение 5-и суток после операции.

2.3 Анестезиологическое обеспечение при трансплантации легких

После анестезиологического осмотра и подписания пациентом информированного согласия на анестезиологическое пособие и оперативное вмешательство, пациент подавался в операционную. Перед индукцией анестезии проводили преоксигенацию 100% кислородом с помощью маски наркозно-дыхательного аппарата. Индукцию анестезии обеспечивали введением фентанила (3-5 мкг/кг) и пропофола (1,5-2 мкг/кг), миорелаксацию рокурониум бромидом 1 мг/кг. После индукции анестезии устанавливали эндобронхиальную двухпросветную трубку (левая) 39 Fr (Left Broncho-Cath; Mallinckrodt, Athione, Ирландия). Левосторонняя эндотрахеальная трубка предпочтительнее правосторонней, так как положение просвета бронха не мешает хирургическому доступу к левому главному бронху. Анестезию поддерживали севофлураном (0,5 МАК) и непрерывной инфузией фентанила (2-4 мкг/кг/час).

ИВЛ в интраоперационном периоде проводили с помощью аппарата Drager Primus (Германия), в режиме управления по объему (VCV). поддержа-

ние анестезии проводилось в условиях сбалансированной многокомпонентной анестезии.

ИВЛ нативных легких проводилась по следующим принципам:

1. Дыхательный объем 4 - 6 мл/кг идеальной массы тела;
2. Частота дыхания 12-14 в минуту
3. Положительное давление в конце выдоха (PEEP) 3 - 10 см вод. ст.;
4. Фракция вдыхаемого кислорода (F_iO_2) подбирается для достижения сатурации (SpO_2) 92% - 96%;
5. Стремление к пиковому давлению вдоха <30 см вод. ст. и давлению плато <20 см вод. ст.

ИВЛ пересаженных легких проводилась по следующим принципам:

1. Дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела;
2. PEEP 6 - 8 см вод. ст.
3. Пиковое давление вдоха не менее 30 см вод. ст.;
4. F_iO_2 для поддержания PaO_2 на уровне 70 мм рт. ст.

Инфузионно-трансфузионная терапия заключалась во введении кристаллоидных и коллоидных растворов (HAES 6%). Трансфузию эритроцитарной массы проводили при снижении гемоглобина ниже 80 г/л. При кровотечении проводили реинфузию отмывтых эритроцитов с помощью аппарата Fresenius S.A.T.S.plus. Переливали СЗП при АСТ >200 сек., аппарат Medtronic, США. При снижении среднего артериального давления <60 мм рт.ст. начинали вводить вазопрессорные и инотропные препараты (норадреналин, добутамин, допамин). Центральное вено-артериальное ЭКМО применяли пациентам с неконтролируемой гипоксемией, нестабильной гемодинамикой, нарастающим лактацидозом.

С целью профилактики гипотермии применяли согревающее одеяло (Gamar Meditherm, Orchard Park, NY) и аппарат для подогрева инфузионных растворов Barkey S-line (Германия).

В конце трансплантации заменяли двухпросветную эндобронхиальную трубку на однопросветную эндотрахеальную и проводили бронхоскопию для

осмотра анастомозов и санации дыхательных путей. После этого пациента переводили в медикаментозной седации на ИВЛ в палату интенсивной терапии для последующего наблюдения.

Интраоперационный мониторинг включал: термометрию, мониторинг глубины анестезии с использованием BIS-системы, мониторинг оксигенации (пульсоксиметрия, анализ содержания FiO_2 , исследование PaO_2 в крови, индекс оксигенации), мониторинг вентиляции (капно- и волюмометрия, исследование PaCO_2 в крови, исследование ЧДД), мониторинг гемодинамики (непрерывное исследование ЭКГ, ЧСС, проведение транспульмональной термодилуции с помощью системы Drager Infinity Delta XL+ приставка PiCCO Drager, Германия) и препульмональной термодилуции с помощью постановки катетера Сван-Ганца (F131HF7; Edwards LifeSciences, США); мониторинг функции мочевыделительной системы (исследование почасового диуреза), мониторинг кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, определения SvO_2 и лактата при помощи автоматического анализатора Radiometer ABL800 Flex (Дания), мониторинг ЭКМО (V поток крови, P_{art} давление на возвратной линии, P_{ven} давление на венозной линии, PaO_2 и Pco_2 крови перед и после оксигенатора).

Использовали кардиомонитор Drager (Германия). Для инвазивного мониторинга АД до индукции в анестезию устанавливали катетер в левую лучевую артерию 20G (B.braun Германия). Также осуществляли катетеризацию левой подключичной вены трехпросветным высокопоточным центральным венозным катетером 12Fr (B.braun, Германия) и в правую внутреннюю яремную вену устанавливали интродюсер 8,5 Fr (Baxter Edwards Laboratories) для заведения катетера Сван-Ганца (F131HF7; Edwards LifeSciences, США). В левую общую бедренную артерию устанавливали артериальный катетер 5F (Pulsioath PV2015L20; Pulsion Medical System). Давление в различных участках сосудистого русла и/или камерах сердца, измеряли с принятием за точку отсчета уровня средней подмышечной линии и плоскость четвертого межреберья, при

нахождении пациента в строгом горизонтальном положении с использованием монитора.

Проводили регистрацию параметров центральной гемодинамики (ДЛАСр, ДЗЛА, СИ, ИВСВЛ, ИГКДО, ВГОК, ИУО, ИССС и др.).

2.4 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. Объемную скорость потока иNO (мл/мин) устанавливали в соответствии с требуемой концентрацией и показаниями электрохимического NO-NO₂-анализатора. Терапию иNO начинали проводить после реперфузии легкого. Продолжительность этого метода лечения достигала 2-4 суток.

Критериями для прекращения иNO-терапии являлись: отлучение пациента от ЦВА-ЭЖМО; индекс оксигенации более 150; стабильная гемодинамика.

2.5 Статистические методы анализа

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического 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.

Полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет медианы (Me), 25-ого и 75-ого перцентилей в виде Me [Q1;Q3].

С целью определения целесообразности применения методов непараметрического анализа, каждую из сравниваемых совокупностей оценивали на предмет ее распределения, для этого использовали тест Шапиро-Уилка, рекомендуемый при числе исследуемых менее 50. Выявлено ненормальное распределение совокупностей.

При сравнении медиан в ненормально распределенных совокупностях рассчитывался критерий Манна-Уитни (кр. M-W) (для двух независимых групп), критерий Краскела – Уолисса (для трёх независимых групп), при апостериорных парных сравнениях трех групп между собой использовали критерий Данна с учетом поправки Бонферрони. Полученные значения оценивались путем сравнения с критическими значениями, указанными в соответствующих справочных таблицах. При сравнении медиан в зависимых выборках применяли критерий Уилкоксона.

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 $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Инфузионно-трансфузионная терапия в интраоперационном периоде при трансплантации легких

Проведен ретроспективный анализ данных 60 пациентов, которые были разделены на 2 группы: с рестриктивным (исследуемая группа) режимом ИТТ и «либеральным» (группа сравнения). В таблице 7 представлена сравнительная оценка объемов и состава инфузионно-трансфузионных сред, введенных во время оперативного вмешательства у пациентов обеих групп.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика объема и компонентов инфузионно-трансфузионной терапии в группах исследования

Показатели	Исследуемая группа (n=29)	Группа сравнения (n=31)	P
Скорость инфузии мл/кг/час	9,8 [8,86; 10,8]	15 [12,9; 17,1]	<0,001*
Общий объем ИТТ, мл	8840 [7215; 10048]	15120 [12778; 20156]	<0,001*
Общий объем ИТТ, мл/кг	128 [111; 143]	230 [204; 273]	<0,001*
Объем кровопотери, мл	2505 [1850; 4275]	3750 [2375; 6384]	0,152
Объем кристаллоидных растворов, мл	5625 [4600; 7078]	9595 [8350; 11733]	<0,001*
Объем коллоидных рас- творов, мл	750 [500; 1500]	2500 [1000; 3500]	0,020*

Свежезамороженная плазма, мл	1235 [874; 1526]	2253 [1523; 2564]	0,138
Эритроцитарная взвесь, мл	890 [455; 1190]	1418 [1071; 2641]	0,056
Аппаратная реинфузия аутоэритроцитов, мл	385 [274,3; 459]	739 [340; 1411]	0,132
Тромбоконцентрат, n (%)	1 (3,4)	8 (25,8)	0,015*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$); Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], n (%).

Медиана объема интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов исследуемой группы составила 8840 [7215; 10048], что было статистически значимо ниже в 1,7 раза, чем в группе сравнения 15120 [12778; 20156] мл. Медиана скорости инфузии составила 9,8 (8,86; 10,8) мл/кг/час в 1 группе, 15,0 [12,9; 17,1] мл/кг/час во 2 группе ($p < 0,001$).

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 сравнению 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: объем свежезамороженной плазмы (СЗП) составил 1235 [874; 1526] мл против 2253 [1523; 2564] мл в группе сравнения, эритроцитарной взвеси – 890 [455; 1190] мл в I группе против 1418 [1071; 2641] мл во II группе ($p=0,056$). Медиана аппаратной реинфузии аутоэритроцитов у пациентов I группы составила 385 мл, во II группе 739 мл. Трансфузию тромбоконцентрата проводили в 1 случае в исследуемой группе, 8 пациентам в группе сравнения ($p=0,015$).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика вводимых вазопрессорных/инотропных препаратов

Препарат	Исследуемая группа N= 29	Группа сравнения N= 31	P
Норадреналин, n (%)	29 (100)	31 (100)	-
Добутамин, n (%)	25 (86,2)	29 (93,5)	0,344
Допамин, n (%)	7 (24,1)	9 (29,0)	0,668

В 100% случаях в обеих группах применяли норадреналин, при этом число пациентов, которым вводили добутамин и допамин, в исследуемой группе было ниже, чем в группе сравнения: 25 (86,2%) человек против 29 (93,5%) и 7 (24,1%) против 9 (29%) соответственно (Таблица 8). Результаты уровней гемоглобина и гематокрита в крови после индукции в анестезию и после завершения анестезии представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика уровней гемоглобина и гематокрита у пациентов в группах исследования

Показатели	Этапы	Исследуемая группа (n=29)	Группа сравнения (n=31)	P

Гемоглобин, г/л	1	130 [93,0; 141,8]	128 [90,0; 131]	0,867
	2	93,0 [86,0; 102]	88,5 [72,8; 102]	0,633
Гематокрит, %	1	41 [34,0; 46,5]	42 [34,0; 47,0]	0,895
	2	28 [25,3; 35,5]	27 [24,8; 33,3]	0,913

Примечание: Этапы исследования: 1 – после индукции в анестезию, 2 – после завершения анестезии

Данные представлены в виде Me [Q1;Q3]

Из таблицы видно, что статистически значимых различий уровней гемоглобина и гематокрита между группами выявлено не было.

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. Аналогичную динамику наблюдали с дефицитом оснований, этот показатель к концу операции в исследуемой группе был в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,072$) (Таблица 10).

Таблица 10– Динамика лабораторных показателей у пациентов в группах исследования

Показатели	Этапы	Исследуемая группа (n=29)	Группа сравнения (n=31)	P
Лактат, ммоль/л (0,5-1,6)	1	1,2 [0,2; 2,6]	1,3 [0,23; 3,1]	0,754
	2	3,5 [2,0; 4,8]	5,8 [2,6; 9,5]	0,020*
pH (7,35–7,45)	1	7,47 [7,41; 7,49]	7,45 [7,41; 7,50]	0,834
	2	7,37 [7,29; 7,39]	7,31 [7,28; 7,38]	0,526

BE, ммоль/л (0±2)	1	+5 [+4,3; +9,0]	+6 [+4,3; +7,8]	0,428
	2	-3 [-5,3; -1,8]	-5,5 [-7,8; -2,5]	0,072
Глюкоза, ммоль/л	1	5,0 [3,2; 7,8]	5,3 [3,1; 6,5]	0,486
	2	9,5 [7,8; 16,0]	12,3 [6,3; 14,8]	0,185
P _a O ₂ /FiO ₂	1	149 [135; 159]	133 [128; 155]	0,398
	2	210 [185; 240]	245 [267; 277]	0,226
	3	295 [256; 382]	285 [262; 340]	0,734
	4	380 [294; 428]	295 [254; 350]	0,041*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы между группами (p<0,05);

Этапы исследования: 1 – после индукции в анестезию, 2 – после завершения анестезии, 3 – через 24 часа после оперативного вмешательства, 4 – через 48 часов после оперативного вмешательства; данные представлены в виде Me [Q1; Q3]

Исходно выявлена нормогликемия в обеих группах, после завершения анестезии у всех пациентов отмечали повышение уровня глюкозы в крови (9,5 ммоль/л в исследуемой группе против 12,3 ммоль/л в группе сравнения).

Изучение динамики показателя индекса оксигенации (P_aO₂/FiO₂) показало его рост после завершения анестезии (2 этап) у пациентов обеих групп, однако в исследуемой группе его уровень был ниже по сравнению с группой пациентов, которым проводился «либеральный» режим ИТТ – в 1,16 раза (p=0,226). На последующих этапах происходило увеличение P_aO₂/FiO₂ у пациентов в исследуемой группе и группе сравнения, при этом в исследуемой группе более выраженное. Через 48 часов, у пациентов с рестриктивным режимом, индекс оксигенации был на 29 % больше по сравнению с группой сравнения (p=0,041).

В таблице 11 продемонстрировано сравнение результатов по критериям эффективности лечения между группами.

Таблица 11 – Сравнительная оценка результатов по критериям эффективности лечения между группами исследования

		Исследуемая группа (n=29)	Группа сравнения (n=31)	P
Продолжительность ИВЛ, часы		56,0 [24,0; 68,0]	148,0 [22,0; 341,0]	0,004*
цВА-ЭКМО	Применение цВА-ЭКМО во время операции, n (%)	21 (72,4)	31 (100)	0,002*
	Продолжительность цВА-ЭКМО после операции, ч	48,0 [23,0; 78,5]	112,0 [35,0; 180,0]	0,034*
Частота применения ГДФ в течение 5 суток после операции		7 (24,1)	11 (35,5)	0,379
Число умерших пациентов в течение 5 суток после операции, n (%)		3 (10,3)	5 (16,1)	0,510

Примечание: * различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$); данные представлены в виде Me [Q1;Q3].

Выявлено, что у пациентов исследуемой группы продолжительность применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) статистически значимо была ниже, чем в группе сравнения в 2,6 раза (56,0 ч против 148,0 ч). цВА - ЭКМО применяли во время оперативного вмешательства в 72,4% (21 пациент) – в I группе, 8 пациентам не потребовалось использование цВА- ЭКМО, в группе сравнения цВА-ЭКМО проводили в 100% случаев ($p < 0,05$). Следует отметить, что интраоперационно прекратили применение цВА-ЭКМО в исследуемой группе 9 (31%) больным против 7 (22,6%) в группе сравнения. При этом у пациентов, которым продолжали применение цВА-ЭКМО после оперативного вмешательства, продолжительность составила 48,0 [23,0;78,5] часов в исследуемой группе, что в 2,3 раз ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов группы сравнения. ГДФ применяли у 7-и пациентов исследуемой группы, в группе сравнения в 11

случаях. 5-суточная летальность в I группе составила 10,3%, в группе сравнения 16,1%.

Корреляционный анализ показал, что имеет место обратная теснота связи слабой силы ($r=-0,354$, $p=0,067$) между общим объемом ИТТ и индексом оксигенации через 24 часа после операции, через 48 часов средней силы обратная теснота связи ($r=-0,536$, $p=0,018$). Оценка между общим объемом ИТТ и длительностью ИВЛ показала статистически значимую среднюю тесноту связи ($r=0,645$, $p=0,020$), между общим объемом ИТТ и частотой использования ЭКМО во время операции, среднюю корреляционную связь ($r=0,659$, $p < 0,001$).

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

3.2 Применение оксида азота в интраоперационном периоде при трансплантации легких

Проведен ретроспективный анализ данных 43 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 23 пациента составили исследуемую группу, в комплекс которым была включена иNO, 20 больных были включены в группу сравнения, которым проводили стандартную терапию.

Таблица 12 Сравнительная оценка показателей кислотно-основного состояния, газового состава крови, глюкозы в динамике между группами исследования

Показатели		Исследуемая группа (n=23)	Группа сравнения (n=20)	p
Лактат, ммоль/л (0,5-1,6)	1	1,3 [0,23; 3,65]	1,2 [0,34; 3,12]	0,512
	2	3,9 [2,38; 6,05]	5,4 [3,98; 7,87]	0,034*
pH (7,35–7,45)	1	7,44 [7,37; 7,49]	7,41 [7,37; 7,43]	0,631
	2	7,38 [7,31; 7,46]	7,34 [7,29; 7,41]	0,544

BE, ммоль/л (0±2)	1	+5,1 [+4,1; +7,2]	+6,2 [+3,9; +8,1]	0,498
	2	-2,5 [-5,1; -1,2]	-6,5 [-8,5; -2,2]	0,042*
Глюкоза	1	6,0 [4,3; 8,5]	5,0 [3,8; 9,3]	0,845
	2	8,5 [6,8; 12,0]	11,7 [8,3; 14,9]	0,176
P _a O ₂ /FiO ₂	1	135 [122; 151]	141 [121; 165]	0,734
	2	247 [175; 365]	276 [189; 303]	0,462
	3	294 [245; 382]	264 [184; 324]	0,158
	4	353 [283; 396]	288 [189; 362]	0,089

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$) (Mann-Whitney). Данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

Этапы исследования: 1 – после индукции в анестезию, 2 – после завершения анестезии, 3 – через 24 часа после оперативного вмешательства, 4 через 48 часов после оперативного вмешательства.

Полученные результаты свидетельствовали, что уровень лактата в крови, на этапе после индукции в анестезию, у всех пациентов был в пределах референсных значений. Однако, после завершения анестезии у больных, в комплекс лечения, которым входила иNO- терапия, этот показатель был статистически значимо ниже в 1,4 раза по сравнению с группой сравнения. У больных II группы обнаружено снижение дефицита оснований после завершения анестезии в 2,6 раз по сравнению с исследуемой группой ($p=0,042$).

Индекс оксигенации (P_aO₂/FiO₂) у пациентов, которым проводили введение ингаляционно NO, после завершения анестезии был незначительно (в 1,1 раза) ниже по сравнению с больными со стандартной терапией. В дальнейшем отмечали тенденцию к росту этого показателя в исследуемой группе, тогда как в группе сравнения он оставался на том же уровне. Через 48 часов после оперативного вмешательства уровень индекса оксигенации, в исследуемой группе, превышал таковой в группе сравнения на 22,5% ($p=0,089$).

В таблице 13 продемонстрированы клинические критерии эффективности лечения больных исследуемой и группы сравнения.

Таблица 13 – Сравнительная оценка результатов по критериям эффективности лечения между группами исследования

Показатели		Исследуемая группа (n=23)	Группа сравнения (n=20)	P
Продолжительность ИВЛ, ч		78 [43; 137]	106 [63; 215]	0,038*
цВА- ЭКМО	Применение цВА-ЭКМО во время операции n (%)	16 (69,5)	19 (95)	0,033*
	Применение цВА-ЭКМО после опера- ции, n (%)	10 (43,5)	14 (70)	0,474
	Длительность цВА-ЭКМО после опера- ции, час	69 [35; 119]	98 [59; 137]	0,048*
Число умерших пациен- тов в течение 5 суток по- сле операции, n (%)		2 (8,7)	3 (15)	0,520

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$). Количественные данные представлены в виде Me [Q1; Q3], категориальные – в виде n (%).

Сравнительный анализ полученных данных показал, что медиана продолжительности проведения ИВЛ у пациентов исследуемой группы составила 78 [43; 137] часов, что в 1,35 раза меньше у больных группы сравнения

($p=0,038$). Проведение цВА-ЭКМО во время оперативного вмешательства потребовалось в 69,5% случаях в группе пациентов с иNO-терапией против 95% в группе сравнения. У 10 больных (43,5%), в основной группе, продолжали применение цВА-ЭКМО, в группе сравнения – у 14 пациентов (70%). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, в комплекс которым входила иNO-терапия, медиана продолжительности цВА-ЭКМО после операции была статистически значимо ниже в 1,4 раз (69 часов против 98 часов). Летальность в течение 5-и суток после операции у больных исследуемой группы составила 8,7%, группы сравнения – 15% ($p=0,520$). Уровень метгемоглобина в крови у пациентов исследуемой группы не превышал 2%.

В соответствии с полученными данными можно констатировать, что включение в комплексную терапию ингаляционного оксида азота позволяет статистически значимо ($p<0,05$) сократить длительность ИВЛ, частоту применения цВА-ЭКМО интраоперационно и её продолжительность после оперативного вмешательства.

Полученные данные показали, что лечение пациентов, в комплекс которым входило применение иNO, сопровождалось очевидными положительными результатами.

3.3 Сравнительная оценка результатов применения пре- и транспульмональной термодилуции и стандартного комплекса показателей гемодинамики, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД

В исследование вошли 3 группы пациентов: 1- группа ($n=8$), которым проводили мониторинг гемодинамики с помощью препульмональной термодилуции, 2 – группа транспульмональной термодилуции ($n=7$), 3 – группа пациентов, которым проводили стандартный комплекс гемодинамики, дополненный инвазивным АД, ЦВД ($n=8$).

В таблице 14 продемонстрирована сравнительная оценка объемов и компонентов ИТТ, частоты использования инотропных/вазопрессорных препаратов во время операции между группами.

Таблица 14 – Сравнительная оценка объемов и компонентов инфузионной терапии, частоты использования инотропных/вазопрессорных препаратов в группах во время оперативного вмешательства

Показатели	ППТ (n=8)	ТПТ (n=7)	Группа сравнения (n=8)	p
Общий объем ИТТ, мл/кг	142 [128; 213]	152 [138; 221]	193 [138; 275]	0,003* p ₁₋₂ =0,756 p ₁₋₃ =0,020* p ₂₋₃ =0,035*
Объем кровопотери, мл/кг	28,5 [21,0; 34,5]	30,5 [24,5; 37,0]	40,0 [23,7; 45,5]	0,067 p ₁₋₂ =0,823 p ₁₋₃ =0,132 p ₂₋₃ =0,060
Объем коллоидных растворов, мл/кг	10,3 [8,7; 25,3]	12,5 [10,3; 24,7]	22,5 [18,3; 25,0]	0,134 p ₁₋₂ =0,792 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,002*
Объем эритроцитарной взвеси, мл/кг	7,58 [4,5; 9,5]	8,6 [3,3; 9,7]	10,4 [6,5; 12,5]	0,356 p ₁₋₂ =0,932 p ₁₋₃ =0,287 p ₂₋₃ =0,287
Объем свежезамороженной плазмы, мл/кг	12,0 [9,5; 17,5]	13,5 [8,5; 16,5]	18,0 [14,5; 23,5]	0,267 p ₁₋₂ =0,636 p ₁₋₃ =0,003* p ₂₋₃ =0,040*
Объем аппаратной реинфузии аутоэритроцитов, мл/кг	6,0 [4,5; 7,5]	5,5 [3,5; 9,5]	7,5 [5,5; 9,0]	0,389 p ₁₋₂ =0,834 p ₁₋₃ =0,156

				$p_{2-3}=0,189$	
Тромбоконцентрат, n (%)		2 (25)	1 (14,3)	2 (25)	0,871
Частота введения инотропных/вазопрессорных препаратов во время операции, n (%)	норадреналин	8 (100)	7 (100)	8 (100)	-
	Добутамин	6 (75)	5 (71,4)	8 (100)	0,201
	Допамин	1 (12,5)	1 (14,3)	4 (50)	0,009*

Примечание: ППТ – препульмональная термодиллюция, ТПТ – транспульмональная термодиллюция; * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$) (Критерий Краскела-Уоллиса, Данна с поправкой Бонфферрони). Количественные данные представлены в виде $Me [Q1;Q3]$, категориальные – в виде n (%).

Полученные результаты показывают, что при сравнении 3-х групп, которым осуществлялась коррекция гемодинамики на основании пре-, транспульмональной термодилуции и стандартного комплекса, дополненного инвазивным АД, ЦВД, статистически значимые различия были между показателями общего объема ИТТ. Между другими объемами и компонентами ИТТ, статистически значимых различий не было. Однако, обращает на себя внимание, что при межгрупповом сравнении, в группе пациентов, где тактика лечения в интраоперационный период принималась только на основании инвазивного АД, ЦВД и ЧСС, статистически значимо были выше, чем в группах с целенаправленной коррекцией: общий объем ИТТ, коллоидов, кровопотери и СЗП. При анализе данных по частоте введения допамина получена, статистически значимая разница между группами.

Как видно из таблицы 15, наблюдали статистически значимые различия между длительностью ИВЛ в группах. Отмечали увеличение этого показателя в группе со стандартным мониторингом гемодинамики в 1,3 и 1,6 раза по сравнению с группой ППТ и ТПТ соответственно.

Таблица 15 – Сравнительная оценка показателей эффективности лечения в группах

Показатели	ППТ (n=8)	ТПТ (n=7)	Группа сравнения (n=8)	P
Продолжительность ИВЛ, ч	64 [45; 156]	52 [46; 95]	85 [56; 189]	0,003* p ₁₋₂ =0,378 p ₁₋₃ =0,045* p ₂₋₃ =0,003*
Число умерших пациентов в течение 5 суток после операции, n (%)	1 (12,5)	0	1 (12,5)	0,635

Примечание: ППТ – препульмональная термодилуция, ТПТ – транспульмональная термодилуция; * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$) (Критерий Краскела-Уоллиса, Данна с поправкой Бонф-

феррони). Количественные данные представлены в виде Me [Q1;Q3], категориальные – в виде n (%).

На рис. 7,8 показана динамика АДср., ЦВД по группам. Статистически значимых различий показателей между ними не было. Через 24 часа наблюдали рост АД ср. во всех группах. Отмечали снижение ЦВД, по нашему мнению, это связано с уменьшением легочной гипертензии после выполнения двусторонней трансплантации.

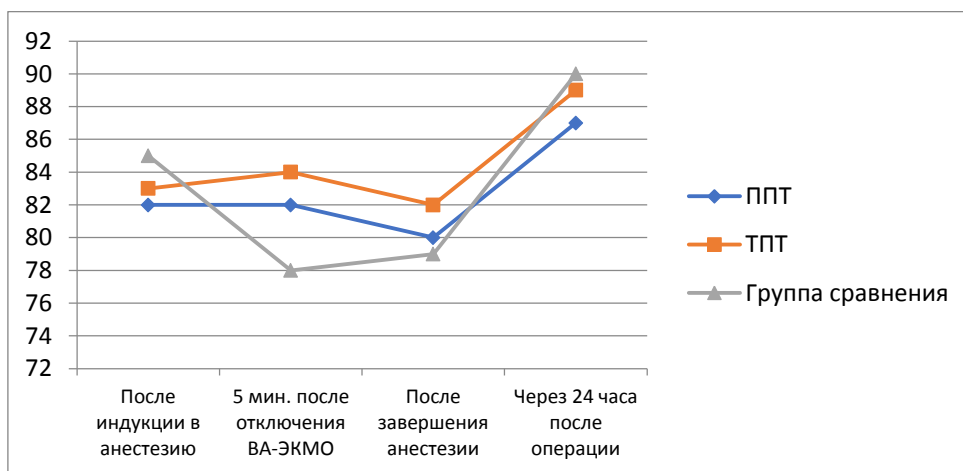


Рисунок 7. Динамика срАД на разных этапах операции

Примечание: ППТ – препульмональная термодиллюция, ТПТ – транспульмональная термодиллюция.

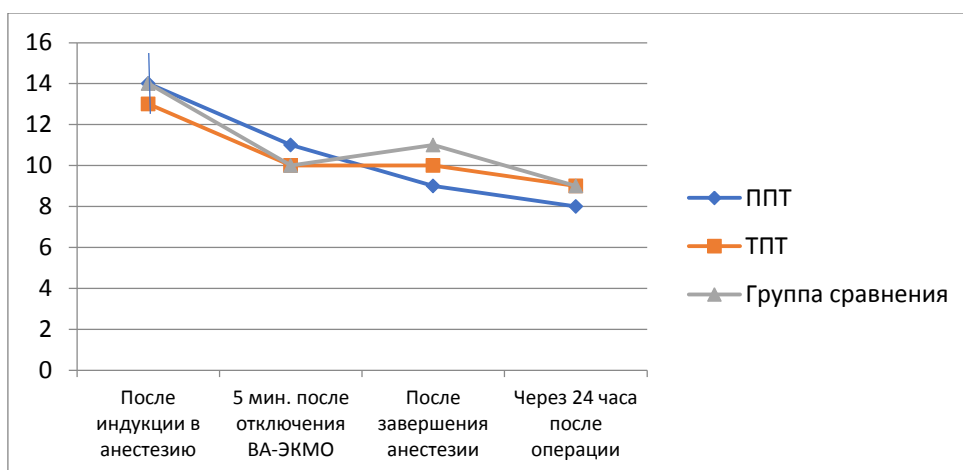


Рисунок 8. Динамика ЦВД на разных этапах операции

Примечание: ППТ – препульмональная термодиллюция, ТПТ – транспульмональная термодиллюция.

На рис. 9 представлены результаты медиан сердечного индекса (СИ), измеренного с помощью ППТ и ТПТ. Статистически значимых различий получено не было. СИ в обеих группах после поэтапного отключения центрального ЭКМО снижался до 2,2 и 2,3 л/мин/м₂, соответственно. После подбора оптимальной пред – и постнагрузки и применения кардиотонических препаратов значения СИ достигали не менее 3 л/мин/м₂. При сопоставлении оценок уровня СИ, полученными методами ППТ и ТПТ, разность измерений существенно не зависела от величины показателя ($r=0,086$, $p=0,567$ (после индукции в анестезию); $r=0,094$, $p=0,734$ (5 мин. после отключения цВА-ЭКМО); $r=0,082$, $p=0,694$ (после завершения анестезии), а значение средней разности между измерениями составило $-0,033$, $-0,026$, $-0,035$ соответственно (стандартное отклонение разности - $\pm 0,199$, $\pm 0,231$, $\pm 0,182$). Это свидетельствует об отсутствии систематического расхождения данных и о хорошей сопоставимости результатов методов.

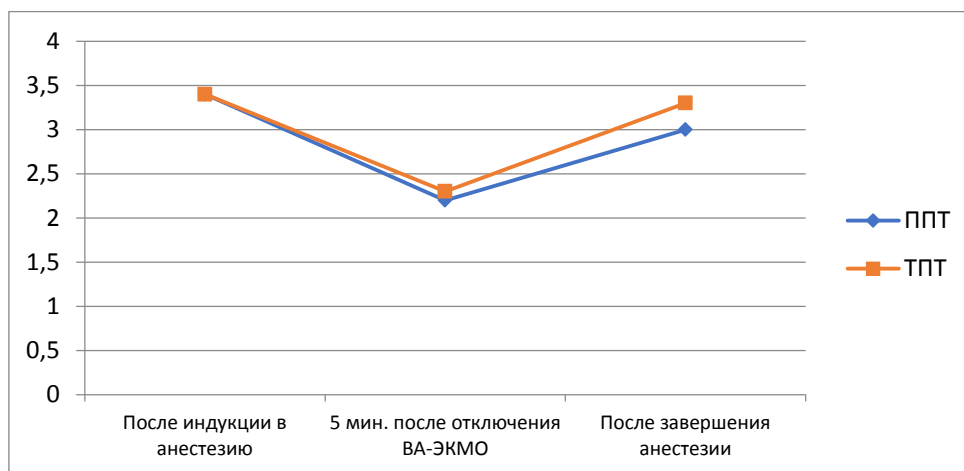


Рисунок 9. Динамика СИ на разных этапах операции

Примечание: ППТ – препульмональная термодиллюция, ТПТ – транспульмональная термодиллюция.

Результаты медиан УО и ОПСС, измеренных двумя разными методами, продемонстрировали схожую динамику между группами, статистически значимых различий не было (рис. 10,11).

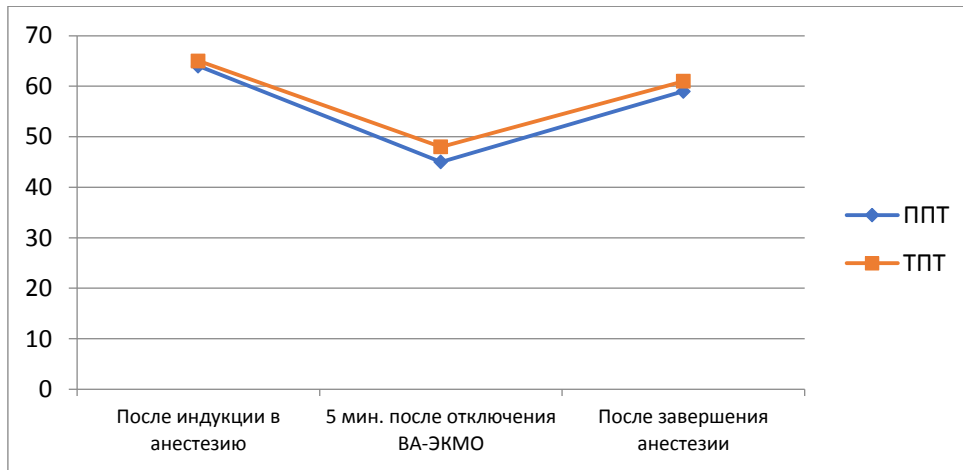


Рисунок 10. Динамика ударного объема на разных этапах операции

Примечание: ППТ – препульмональная термодиллюция, ТПТ – транспульмональная термодиллюция.

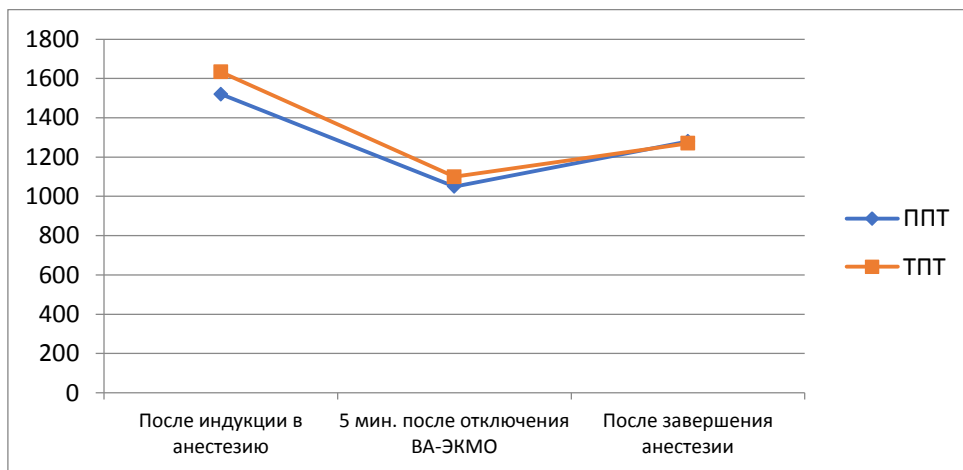


Рисунок 11. Динамика индекса системного сосудистого сопротивления на разных этапах операции

Примечание: ППТ – препульмональная термодиллюция, ТПТ – транспульмональная термодиллюция.

На рис. 12 продемонстрирована динамика медиан ДЛАСр. и ДЗЛА, зарегистрированных с помощью метода препульмональной термодиллюции (катетер Сван-Ганца). Отмечено снижение показателей ДЛАСр. и ДЗЛА после отключения ЭКМО и на следующем этапе, обусловленное изменением гемодинамики в малом круге кровообращения после трансплантации легких.

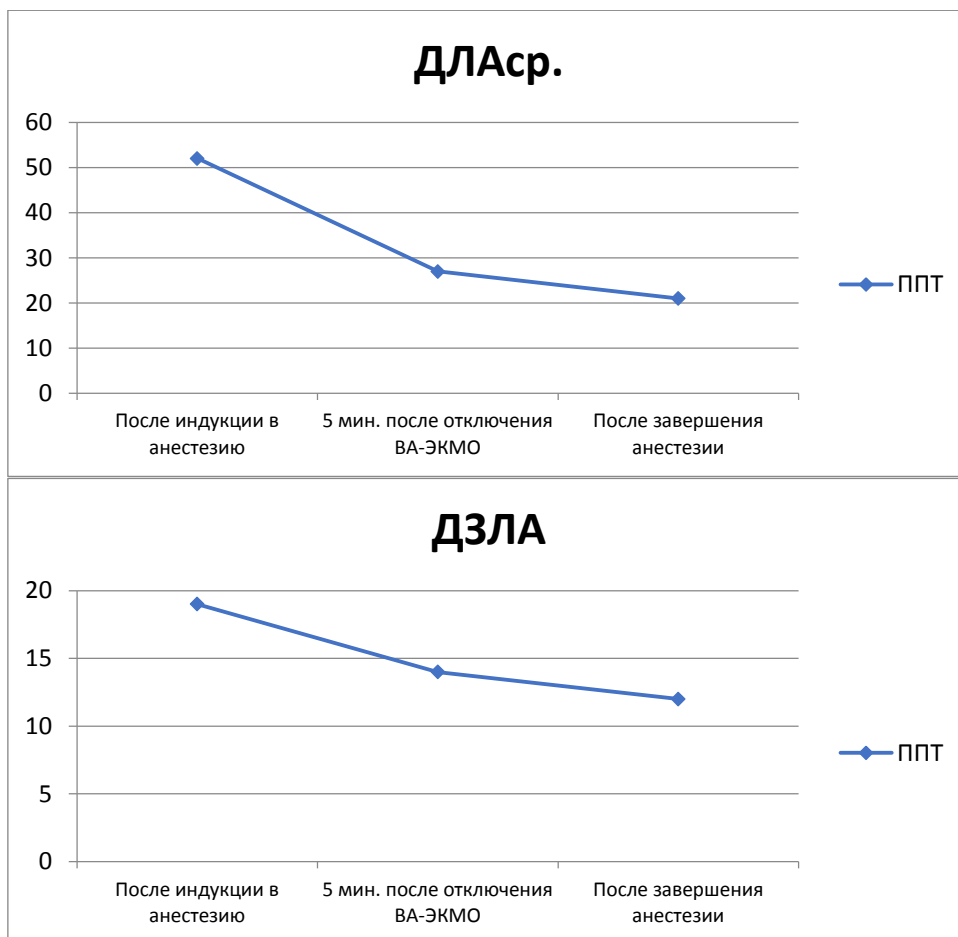


Рисунок 12. Динамика ДЛАСр. и ДЗЛА на разных этапах операции
 Примечание: ППТ – препульмональная термодиллюция.

На рис. 13 показана динамика медиан ИВСВЛ, ИВГОК, вариабельности ударного объема (ВУО), измеренных с помощью метода транспульмональной термодиллюции (PiCCO). После отключения ВА-ЭКМО отмечалось значительное повышение ИВСВЛ и ИВГОК, что, вероятно, обусловлено не только гиперволемией, но и реперфузионно-ишемическим повреждением легочных трансплантатов. При этом ВУО в пределах референтных значений. После ограничения инфузионной терапии и медикаментозной коррекции выявленных нарушений, показатели ИВСВЛ и ИВГОК значительно снизились.



Рисунок 13. Динамика ИВСВЛ, ИВГОК и ВУО на разных этапах операции
 Примечание: ТПТ – транспульмональная термодилуция.

В нашем исследовании мы решили сравнить результаты некоторых лабораторных показателей между группами (Таблица 16)

Таблица 16 – Сравнительная оценка лабораторных показателей в группах

Показатели		ППТ (n=8)	ТПТ (n=7)	Группа сравнения (n=8)	p
Лактат, ммоль/л (0,5-1,6)	После индукции в анестезию	1,3 [0,22; 3,54]	1,2 [0,25; 2,54]	1,3 [0,53; 2,51]	0,786 p ₁₋₂ =0,756 p ₁₋₃ =0,634 p ₂₋₃ =0,396
	После завершения анестезии	3,6 [2,1; 4,8]	3,5 [1,54; 6,3]	4,2 [2,65; 6,9]	0,287 p ₁₋₂ =0,698 p ₁₋₃ =0,267 p ₂₋₃ =0,398
	Через 24 часа после операции	2,5 [1,89; 3,5]	2,8 [1,09; 3,1]	3,5 [2,07; 4,2]	0,376 p ₁₋₂ =0,389 p ₁₋₃ =0,523 p ₂₋₃ =0,612
рН (7,35–7,45)	После индукции в анестезию	7,42 [7,36; 7,46]	7,43 [7,35; 7,45]	7,41 [7,38; 7,47]	0,376 p ₁₋₂ =0,389 p ₁₋₃ =0,523 p ₂₋₃ =0,612
	После завершения анестезии	7,35 [7,32; 7,48]	7,34 [7,33; 7,47]	7,34 [7,31; 7,46]	0,538 p ₁₋₂ =0,427 p ₁₋₃ =0,673 p ₂₋₃ =0,893
	Через 24 часа после операции	7,35 [7,32; 7,45]	7,36 [7,33; 7,48]	7,36 [7,32; 7,46]	0,834 p ₁₋₂ =0,734 p ₁₋₃ =0,734 p ₂₋₃ =0,845
ВЕ, ммоль/л (0±2)	После индукции в анестезию	+4 [+4,2; +8,0]	+6 [+4,5; +8,2]	+5,5 [+4,0; +9,2]	0,634 p ₁₋₂ =0,178 p ₁₋₃ =0,287 p ₂₋₃ =0,634
	После завершения анестезии	-3,8 [-5,2; -1,0]	-3,9 [-5,2; -2,1]	-4,5 [-6,1; -2,0]	0,387 p ₁₋₂ =0,845 p ₁₋₃ =0,387 p ₂₋₃ =0,276
	Через 24 часа после операции	-2,5 [-4,2; -0,9]	-2,7 [-3,2; -0,2]	-2,8 [-3,5; -1,9]	0,645 p ₁₋₂ =0,298 p ₁₋₃ =0,376 p ₂₋₃ =0,473
P _a O ₂ /FiO ₂	После индукции в анестезию	134 [129; 156]	140 [123; 164]	136 [125; 174]	0,564 p ₁₋₂ =0,267 p ₁₋₃ =0,367 p ₂₋₃ =0,563
	После завершения анестезии	220 [212; 287]	229 [202; 265]	195 [120; 212]	0,120 p ₁₋₂ =0,435 p ₁₋₃ =0,067 p ₂₋₃ =0,020*
	Через 24 часа после операции	280 [202; 303]	274 [223; 323]	240 [187; 296]	0,102 p ₁₋₂ =0,589 p ₁₋₃ =0,189 p ₂₋₃ =0,034*

Примечание: ППТ – препульмональная термодилуция, ТПТ – транспульмональная термодилуция. * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$) (Критерий Краскела-Уоллиса, Данна с поправкой Бонфферони).

Из таблицы видно, что показатели уровня лактата в крови, рН, дефицита оснований, индекса оксигенации статистически значимо не различались между группами. Однако, при межгрупповом сравнении, значение индекса оксигенации на этапах после завершения анестезии и через 24 часа после операции было ниже в группе со стандартным мониторингом по сравнению с ППТ на 12,8% (195 против 220) ($p=0,067$) и 16,6% (240 против 280) ($p=0,189$) соответственно; по сравнению с ТПТ на 17,4% (195 против 229) ($p=0,020$) и 14,1% (240 против 274) ($p=0,04$) соответственно.

Поскольку оценить эффективность применения пре- и транспульмональной термодилуции у пациентов, которым не требовалось проведение ЭКМО во время операции, не представлялось возможным, из-за крайне малой выборки пациентов, мы решили целесообразным представить результаты в виде клинического наблюдения, в котором осуществляли комплексный гемодинамический мониторинг с помощью методики пре- и транспульмональной термодилуции (PiCCO).

Клинический пример.

Пациентка С., 51 года, поступила в ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с тяжелым течением бронхоэктатической болезни и дыхательной недостаточностью 3 степени, для выполнения двусторонней трансплантации легких.

Перед индукцией в анестезию проводили преоксигенацию 100% кислородом с помощью маски наркозно-дыхательного аппарата. Индукцию анестезии обеспечивали введением фентанила (3-5 мкг/кг) и пропофола (1,5-2 мкг/кг), миорелаксацию рокурония бромида 1 мг/кг. После индукции анестезии была установлена эндобронхиальная двухпросветная трубка (левая) 39 Fr (Left Broncho-Cath; Mallinckrodt, Athione, Ирландия). Искусственную вентиляцию легких в интраоперационном периоде проводили с помощью аппарата Drager Primus

(Германия) в режиме управления по объему (VCV) с дыхательным объемом 8-10 мл/кг и частотой дыхания 12-14 в минуту, с коротким временем вдоха и максимальным временем выдоха, поддерживая пиковое давление на вдохе <35 см вод ст., с фракцией кислорода от 0,6 до 1,0. Положительное давление в конце выдоха 4-5 см вод. ст. Анестезию поддерживали севофлураном (0,5 МАК) и непрерывной инфузией фентанила (2-4 мкг/кг/час). Больная не нуждалась в проведении ЭКМО.

В качестве восполнения исходного волемического объема пациентке проводили внутривенную инфузию раствором Стерофундин. В случае снижения СИ менее 3 л/мин/м₂ на фоне инфузионной терапии, вводили добутамин со скоростью от 5 до 8 мкг/кг/мин. Свежезамороженную плазму назначали если МНО превышало 2. Эритроцитарную массу переливали для поддержания уровня гемоглобина >9 г/дл. Интраоперационную кровопотерю регистрировали путем измерения объема собранной крови в аппарате для реинфузии (Fresenius С.А.Т.С.plus). При снижении АД ср <60 мм рт ст. и ОПСС менее 1200 дин *сек *см⁻⁵ вводили норэпинефрин 0,02-5 мкг/кг/мин

Проводили интраоперационно регистрацию параметров центральной гемодинамики (ДЛА, ДЗЛА, СИ, ИВСВЛ, ИГКДО, ВГОК, ИУО, ИССС и др.) методами пре- и транспульмональной термодилуции с помощью системы Drager Infinity Delta XL+ приставка PiCCO (Drager, Германия), катетера Сван-Ганца (F131HF7; Edwards LifeSciences, США) на следующих этапах: после индукции в анестезию, после пневмонэктомии левого легкого, после реперфузии левого легкого, после пневмонэктомии правого легкого, после реперфузии правого легкого, после ушивания грудной клетки.

Результаты гемодинамического мониторинга представлены на рис. 14,15.

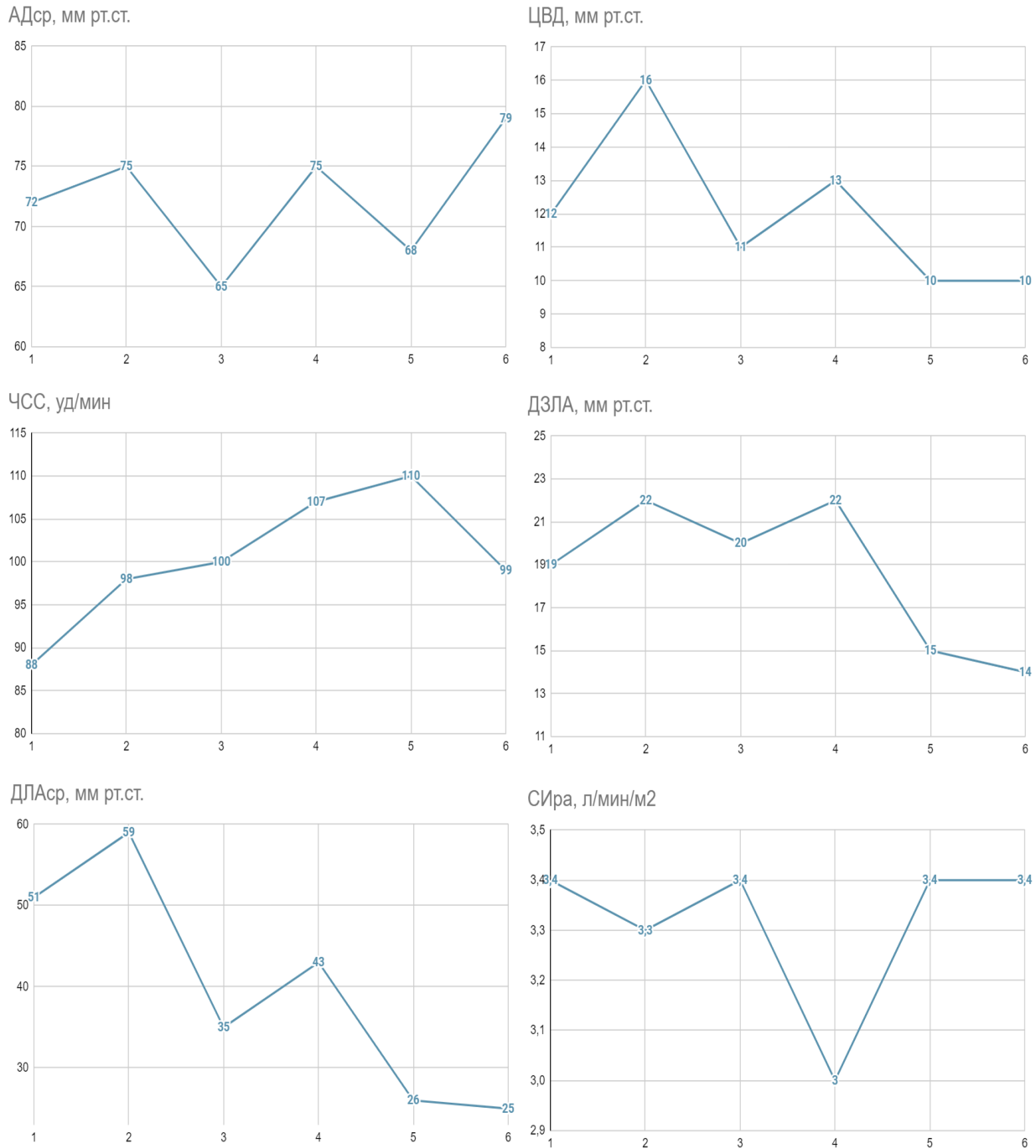


Рисунок 14. Результаты показателей препульмональной термодилуции и PiCCO-мониторинга на разных этапах операции

Примечание: АД – артериальное давление, ЦВД – центральное венозное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии, ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии, СИра – сердечный индекс; Этапы исследования: 1 – параметры после индукции в анестезию, 2 – параметры после пневмонэктомии левого легкого, 3 – параметры после реперфузии левого легкого, 4 – параметры после пневмонэктомии правого лег-

кого, 5 - параметры после реперфузии правого легкого, 6 - параметры после ушивания грудной клетки.

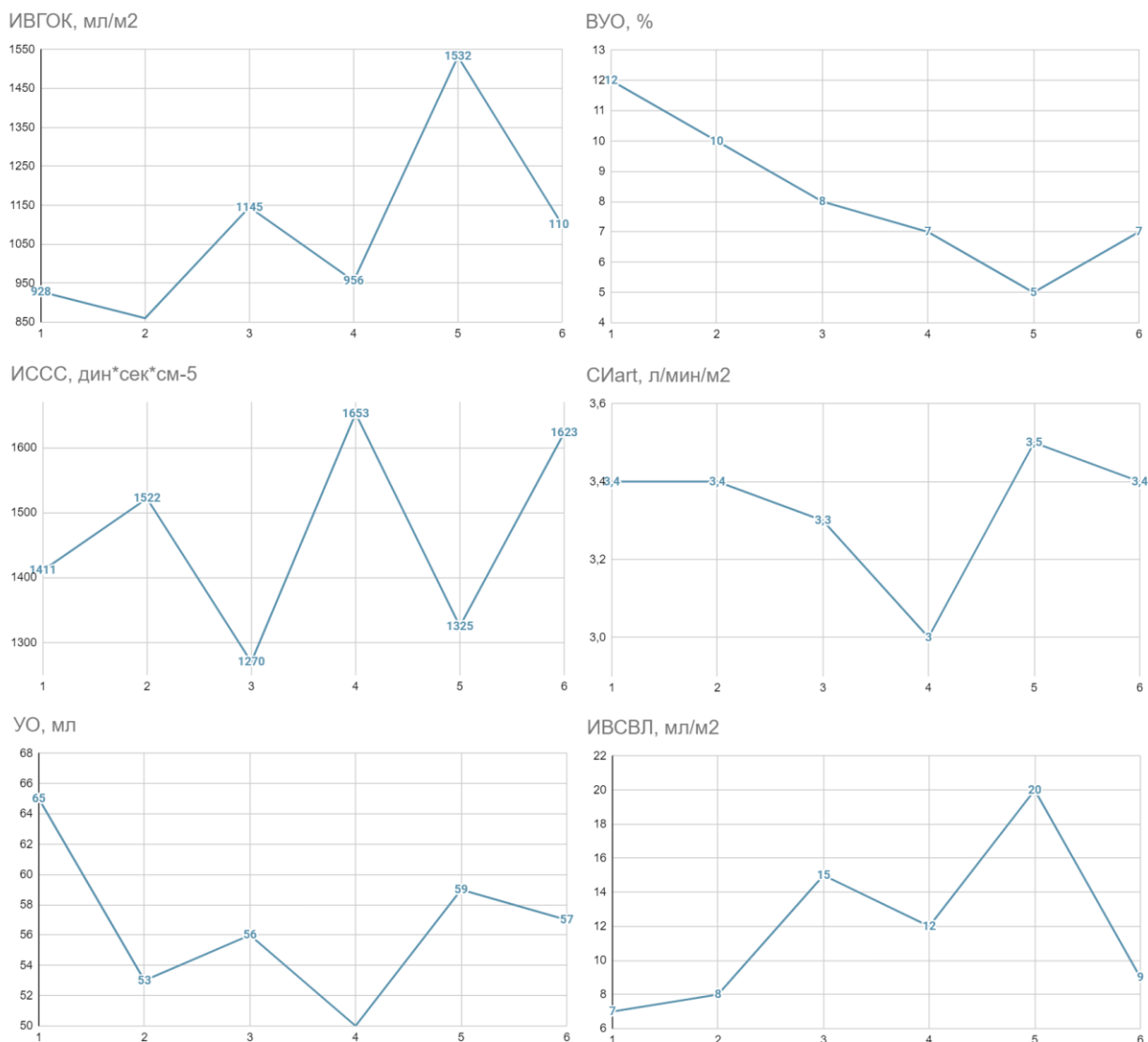


Рисунок 15. Результаты показателей препульмональной термодилуции и PiCCO-мониторинга на разных этапах операции

Примечание: ИВГОК – индекс внутригрудного объема крови, ВУО – вариабельность ударного объема, ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления, СИart – непрерывный сердечный индекс по анализу артериальной волны (PiCCO), УО – ударный объем, ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких; Этапы исследования: 1 - параметры после индукции в анестезию, 2 - параметры после пневмонэктомии левого легкого, 3 - параметры после реперфузии левого легкого, 4 - параметры после пневмонэктомии правого легкого, 5

- параметры после реперфузии правого легкого, б - параметры после ушивания грудной клетки

Анализ данных показал, что исходно у пациентки после индукции анестезии были повышены относительно референсных значений ДЛАСр, ДЗЛА. После пневмонэктомии левого легкого, наблюдали повышение ЦВД, ДЛАСр, ДЗЛА. При этом ИВСВЛ оставался на прежнем уровне, ИВГОК незначительно снизился. На этапе пневмонэктомии при пережатии легочной артерии отмечалось снижение СИ до 2,7 л/мин/м₂, что потребовало применение инотропной поддержки (добутамин 5 мкг/кг/мин), после СИ на данном этапе исследования составил 3,4 л/мин/м₂. После реперфузии левого легкого обнаружено снижение ИССС 1000 дин *сек *см на фоне реперфузионного синдрома, повышение ИВСВЛ 15мл/м₂ и ИВГОК 1145 мл/м₂. Клиническим решением на данном этапе было введение норадrenalина 0,2 мкг/кг/мин и ограничение инфузионной терапии, проведение дегидратации (фуросемид).

Данные, полученные на этапе пневмонэктомии правого легкого, показали снижение ИВГОК, ИВСВЛ, рост ИССС. На последующем этапе - реперфузии правого легкого, в связи с увеличением ИВСВЛ и ИВГОК, было принято решение об ограничении инфузионной терапии и проведении дегидратации (фуросемид). Данная тактика позволила скорректировать нарушения, что продемонстрировано на рисунке 15.

Полученные данные свидетельствовали, что показатели СИра и СИart соответствовали при измерении двумя методами. Интраоперационный объем введенной инфузионно- трансфузионной терапии составил 6200 мл, кровопотеря – 1200 мл, объем выделенной мочи – 1900 мл, объем перспирации –400 мл. Общий баланс – +2700 мл.

Одновременное проведение пре- и транспульмональной термодилуции в интраоперационном периоде при трансплантации легких позволило выявить и скорректировать гемодинамические нарушения и является оптимальным способом гемодинамического мониторинга за счет измерения более широкого спектра параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двусторонняя трансплантация легких – единственный эффективный хирургический метод лечения пациентов с заболеваниями легких в терминальной стадии дыхательной недостаточности. Это высокотравматичная операция, сопровождающаяся, как правило, массивной кровопотерей, нестабильной гемодинамикой на различных этапах операции, нарушением легочного газообмена, что требует, в большинстве случаев, применения экстракорпоральной мембранной оксигенации. В настоящее время известно, что частота развития послеоперационных осложнений, исход при трансплантации легких, во многом зависят от тактики ведения пациентов в интраоперационный период. Согласно данным литературы большое значение для предотвращения развития осложнений и успешного итога лечения имеют объем и компоненты инфузионной терапии, величина кровопотери и объем трансфузии крови во время операции [63, 73, 76, 116]. Убедительных доказательств в пользу применения рестриктивного или «либерального» режима ИТТ при трансплантации легких в проведенных ранее единичных исследованиях выявлено не было.

Нами получены результаты, показывающие, что лечение пациентов, в комплекс которым входило интраоперационное использование рестриктивного ИТТ при трансплантации легких, сопровождалось очевидными положительными результатами.

В наших наблюдениях объем кристаллоидных растворов был в исследуемой группе статистически значимо ниже в 1,7 раза по сравнению с группой сравнения, коллоидов – в 3,3 раза ниже ($p < 0,020$). Пациентам исследуемой группы для купирования острой гиповолемии, вызванной кровотечением, начинали вводить кристаллоидные растворы, при их неэффективности коллоиды. В группе сравнения с этой целью вводили сразу коллоидные растворы.

Установлено уменьшение объема интраоперационной кровопотери у пациентов, которым проводили рестриктивную ИТТ, в 1,5 раза по сравнению с больными группы сравнения. В результате отмечали связанное с этим сниже-

ние объема трансфузии компонентов крови у пациентов исследуемой группы: 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.

Лактатацидоз, уровень которого был выше у пациентов группы сравнения после завершения анестезии, указывал на гипоперфузию и тканевую гипоксию. Известно, что некорректируемый лактатацидоз, после операции, является одним из факторов, влияющих на выживаемость пациентов [1, 9, 12]. 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 [13, 119]. 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.

При изучении влияния различных подходов ИТТ при трансплантации легких на эффективность лечения отмечено снижение длительности проведения ИВЛ при рестриктивном подходе ИТТ в 2,6 раза, а также сокращение частоты применения цВА-ЭКМО во время операции в 1,4 раза, продолжительности проведения цВА-ЭКМО после операции в 2,3 раза, 5-суточная летальность была ниже при рестриктивном подходе – 16,1% против 10,3%.

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.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение рестриктивного режима интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких оказывает положительное действие на тканевую перфузию, вентиляционно-перфузионное соотношение, позволяет сократить продолжительность применения ИВЛ, снизить частоту использования ЦВА-ЭКМО, сократить длительность его применения, снизить частоту применения ГДФ.

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. Уровень дефицита оснований на этом этапе исследования был ниже в 2,6 раза у пациентов, которым в комплекс лечения входил ингаляционный оксид азота.

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 [19, 21, 47].

При изучении влияния иNO-терапии на показатели эффективности лечения установлено: снижение частоты применения ЦВА-ЭКМО во время и после операции в 1,4 раза и 1,6 раза соответственно, длительности ЦВА-ЭКМО после операции в 1,4 раза, продолжительности ИВЛ в 1,3 раза. По нашему мне-

нию, 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.

В заключение можно отметить, что применение ингаляций оксидом азота оказывает положительное влияние на показатели тканевой перфузии и вентилиционно-перфузионного соотношения, а также на критерии эффективности лечения.

В нашем исследовании для решения одной из поставленных задач мы проводили сравнительную оценку эффективности лечения при применении методов пре- и транспульмональной термодилуции и стандартного мониторинга, дополненного измерением инвазивного АД, ЦВД.

Полученные нами результаты показали, что при целенаправленной коррекции гемодинамических нарушений, на основании результатов пре- и транспульмональной термодилуции, 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 и 1,6 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 пре- и транспульмональной термодилуции. Результаты показали, что при сопоставлении уровня СИ, измеренного методами ППТ и ТПТ, не было систематического расхождения, что свидетельствует о хорошей сопоставимости данных. ИВГОК не продемонстрировал связь с традиционными параметрами диастолического наполнения сердца (ЦВД, ДЗЛА).

Это свидетельствовало о самостоятельной диагностической ценности данного волюметрического показателя.

В нашем исследовании показано, что более адекватная стратегия гемодинамической оптимизации на основании параметров, получаемых посредством пре- и транспульмональной термодилуции, позволяет своевременно диагностировать изменения гемодинамики и целенаправленно изменять стратегию терапии в интраоперационный период, что приводит к сокращению времени искусственной вентиляции легких, более выраженной положительной динамики индекса оксигенации. Катетеризацию легочной артерии с помощью Свана-Ганца следует считать оправданной методикой для гемодинамического мониторинга при трансплантации легких, несмотря на высокую инвазивность, риск осложнений, а также стоимость. Данные, полученные этим методом, являются основанием для целенаправленной коррекции гемодинамических параметров. В отличие от метода катетеризации легочной артерии транспульмональная термодилуция менее инвазивна и технически проще, позволяет в режиме реального времени получать необходимую информацию о наиболее важных показателях гемодинамики, обладает высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике отека легких, о чем свидетельствовали полученные данные. В то же время, на фоне исходной высокой легочной гипертензии целесообразно, по нашему мнению, сочетанное применение пре- и транспульмональной термодилуции в интраоперационный период при трансплантации легких. 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.

Мониторинг с помощью стандартного комплекса, дополненного измерением инвазивного АД и ЦВД, неспецифичен и не позволяет дифференцировать причины нарушений гемодинамики (изменения волемического статуса, сосудистой недостаточности и др.), которые должны быть своевременно распознаны путем проведения мониторинга центральной гемодинамики для целенаправ-

ленной их коррекции. Однако, 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 пре- и/или транспульмональной термодилуции в интраоперационном периоде при трансплантации легких для проведения целенаправленной коррекции нарушений гемодинамики. Данные методы мониторинга гемодинамики обладают высокой информативностью, позволяют осуществлять непрерывное измерение необходимых параметров гемодинамики, своевременно и целенаправленно корректировать 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 АД и ЦВД (Рис.16).

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 корректировать 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 кровопотери в 1,4 раза и 1,3 ра-

за, объема свежзамороженной 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 послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для целенаправленного управления гемодинамикой необходим 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 1мин), 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 интродьюссер 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.

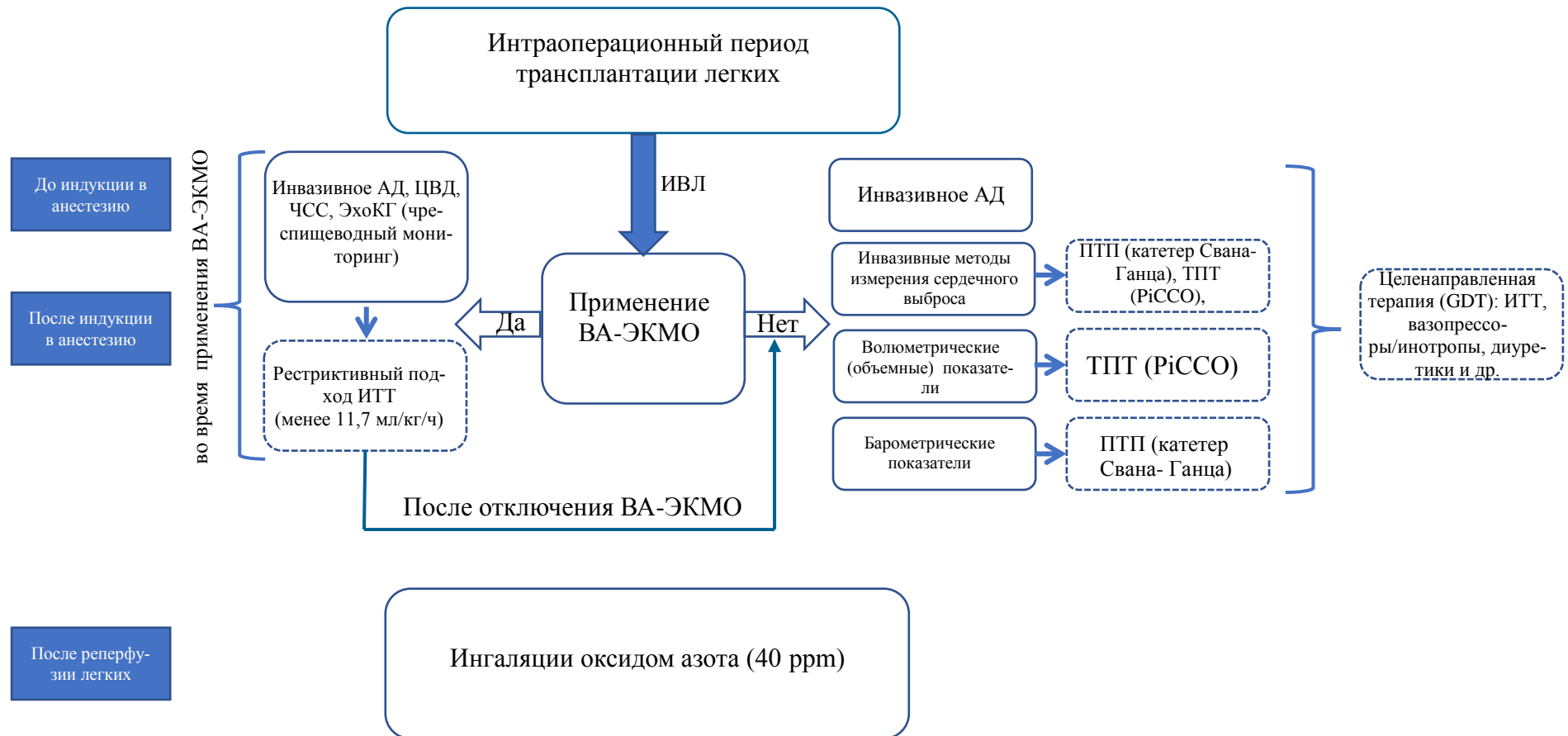


Рисунок 16. Алгоритм анестезиологического пособия при трансплантации легких

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 термодилюция

СВ – сердечный выброс

СЗП – свежезамороженная плазма

СИ – сердечный индекс

ТЛ – трансплантация легких

ТПТ – транспульмональная термодилюция

УО – ударный объем

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

NO – оксид азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм лечения первичной дисфункции легочного трансплантата и защита донорских легких: методические рекомендации №39 / Сост. М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин, Е.А. Тарабрин [и др.]. – М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2017. – 18 с.
2. Голиков, П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 180 с. – ISBN 5-901654-84-6.
3. Журавель, С.В. Применение левосимендана при трансплантации легких в условиях ВА ЭКМО / С.В. Журавель, В.Э. Александрова, И.И. Уткина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 118-122.
4. Интенсивная терапия: национальное руководство: в двух томах. Т. 1 / М.М. Абакумов, С.Н. Авдеев, Д.К. Азовский [и др.]; под редакцией И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко; Федерация анестезиологов и реаниматологов [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 2251 с. – ISBN 978-5-9704-5017-8.
5. Киров, М.Ю. Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах / М.Ю. Киров, А.И. Ленькин, В.В. Кузьков // Общая реаниматология. – 2005. – №6. – С. 70-79.
6. Клинические рекомендации: трансплантация сердца и комплекса сердце-лёгкие (первый пересмотр) / Профессиональная ассоциация: Общероссийская организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». – Москва, 2016. – 63 с. – Режим доступа: http://transpl.ru/files/rto/transpl_legkih.pdf (дата обращения 20.11.2018).
7. Коваль, В.Т. Особенности мониторинга гемодинамики с помощью технических средств измерения: преимущества и ограничения / В.Т. Коваль, Б.Г. Андрюков, Г.А. Заяц // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 60-63.

8. Кравец, О.В. Оптимальный режим периоперационной инфузии: за и против / О.В. Кравец, Е.Н. Клигуненко // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 3. – С. 14-20.
9. Курилова, О.А. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для обеспечения двусторонней трансплантации легких / О.А. Курилова, С.В. Журавель, А.А. Романова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 66-74.
10. Пашков, И.В. Осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации легких / И.В. Пашков, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 125-137. – doi: [10.15825/1995-1191-2019-2-125-137](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-125-137).
11. Петровский, Б.В. Аутотрансплантация легкого в эксперименте / Б.В. Петровский, М.И. Перельман, Ю.Я. Рабинович; АН СССР. Науч. совет по комплексным проблемам физиологии человека и животных. – М.: Наука, 1975. – 351 с.
12. Тарабрин, Е.А. Трансплантация легких: организационные и технические принципы: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.24: 14.01.25 / Тарабрин Евгений Александрович; [Место защиты: ГБУЗ ГМ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы]. – Москва, 2019. – 45 с.
13. Типисев, Д.А. Всегда ли необходимо продление искусственной вентиляции легких после перенесенной массивной кровопотери в плановой хирургии: аргументы и факты наблюдений одной клиники / Д.А. Типисев, Е.С. Горобец, В.Е. Груздев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 4. – С. 52-58.
14. Хубутя, М.Ш. Первая трансплантация легких в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / М.Ш. Хубутя, А.Г. Чучалин, М.М. Абакумов [и др.] // Трансплантология. – 2011. – № 2-3. – С. 5-9. – doi: [10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-5-9](https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-5-9).

15. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение лёгочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 1. – С. 78-124.
16. Чучалин, А.Г. Успешная двусторонняя трансплантация легких у больной с лимфангиолейомиоматозом / А.Г. Чучалин, М.М. Абакумов, С.Н. Авдеев [и др.] // Практическая пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 62-66.
17. Яблонский, П.К. Первая в России успешная двусторонняя трансплантация легких / П.К. Яблонский, А.Г. Чучалин, Ж. Массард // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 1. – С. 88-95.
18. Ackland, G.L. POM-O (PostOperative Morbidity-Oxygen delivery) study group. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial / G.L. Ackland, S. Iqbal, L.G. Paredes [et al.] // Lancet Respir Med. – 2015. – Vol. 3. – P. 33-41.
19. Adatia, I. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation / I. Adatia, C. Lillehei, J..H Arnold [et al.] // Ann Thorac Surg. –1994. – Vol. 57. – P. 1311.
20. Allaouchiche, B. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane / B. Allaouchiche, R. Debon, J. Goudable [et al.] // Anesth Analg. –2001. – Vol. 93. – P. 981-985.
21. Ardehali, A. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation / A. Ardehali, H. Laks, M. Levine [et al.] // Transplantation. –2001. – Vol. 72(1). – P. 112-115. –doi: 10.1097/00007890-200107150-00022.
22. Arif, S.K. Hypoproteinemia as a marker of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with pulmonary edema / S.K. Arif, J. Verheij, A.B. Groeneveld [et al.] // Intensive Care Med. –2002. – Vol. 28(3). – P. 310-317. – doi: [10.1007/s00134-002-1220-y](https://doi.org/10.1007/s00134-002-1220-y).
23. Armstrong, F. Is it time to stop using desflurane? / F. Armstrong, J. Sebastian // Br J Hosp Med (Lond). –2020 Apr 2. – Vol. 81(4). – P. 1-2. –doi: 10.12968/hmed.2019.0411.

24. Assaad, S. Lung Transplantation: Can PiCCO2 Navigate Perioperative Safe Harbor / S. Assaad, A.C. Perrino Jr // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* –2018. – Vol. 32(4). – P. 1736-1738. –doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.030.
25. Ball, C. Isoflurane / C. Ball, R.N. Westhorpe // *Anaesth Intensive Care.* –2007. – Vol. 35(4). – P. 467. –doi: 10.1177/0310057X0703500401.
26. Barac, Y.D. Anticoagulation strategies in the perioperative period for lung transplant / Y.D. Barac, J. Klapper, A. Pollack [et al.] // *Ann Thorac Surg.* –2020. – Vol. 110(1). – P. e23-e25. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.11.056.
27. Barnes, L. Mechanical ventilation for the lung transplant recipient / L. Barnes, R.M. Reed, K.R. Parekh [et al.] // *Curr Pulmonol Rep.* –2015. – Vol. 4(2). – P. 88-96.
28. Bartolome, S.D. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation / S.D. Bartolome, F. Torres // *Heart Fail Rev.* –2016. – Vol. 21(3). – P. 347-56. –doi: 10.1007/s10741-016-9562-7.
29. Batchelor, T.J.P. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) / T.J.P. Batchelor, N.J. Rasburn, E. Abdelnour-Berchtold [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* –2019. – Vol. 55(1). – P. 91-115. –doi: 10.1093/ejcts/ezy301.
30. Benazzo, A. Donor ventilation parameters as predictors for length of mechanical ventilation after lung transplantation: Results of a prospective multicenter study / A. Benazzo, S. Schwarz, F. Frommlet [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* –2021. – Vol. 40(1). – P. 33-41. –doi: 10.1016/j.healun.2020.10.008.
31. Bermudez, C.A. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival / C.A. Bermudez, P.S. Adusumilli, K.R. McCurry [et al.] // *Ann Thorac Surg.* –2009. – Vol. 87 (03). – P. 854-860.
32. Bhaskar, B. Use of recombinant activated Factor VII for refractory after lung transplant bleeding as an effective strategy to restrict blood transfusion and associ-

ated complications / B. Bhaskar, M. Zeigenfuss, J. Choudhary [et al.] // *Transfusion*. –2013. – Vol. 53(4). – P. 798-804. – doi: [10.1111/j.1537-2995.2012.03801.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03801.x).

33. Björkbom, E. Effects of Perioperative Fluid Replacement Therapy in Lung Transplant Patients / E. Björkbom, P. Hämmäinen, A. Schramko // *Exp Clin Transplant*. –2017. – Vol. 15(1). – P. 78-81. –doi: [10.6002/ect.2016.0033](https://doi.org/10.6002/ect.2016.0033).

34. Bracken, C.A. Lung transplantation: historical perspective, current concepts, and anesthetic considerations / C.A. Bracken, M.A. Gurkowski, J.J. Naples // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. –1997. – Vol. 11(2). – P. 220-241. –doi: [10.1016/s1053-0770\(97\)90220-2](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(97)90220-2).

35. Brandstrup, B. Finding the right balance / B. Brandstrup [et al.] // *N Engl J Med*. –2018. – Vol. 378. – P. 2335-2336.

36. Brock, H. Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy / H. Brock, C. Gabriel, D. Bibl [et al.] // *Eur J Anaesthesiol*. –2002. – Vol. 19(4). – P. 288-294. –doi: [10.1017/s0265021502000467](https://doi.org/10.1017/s0265021502000467).

37. Buckwell, E. Anaesthesia for lung transplantation / E. Buckwell, B. Vickery, D. Sidebotham [et al.] // *BJA Educ*. –2020. – Vol. 20(11). – P. 368-376. –doi: [10.1016/j.bjae.2020.07.001](https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.07.001).

38. Carré, P. Balloon dilatation and self-expanding metal Wallstent insertion. For management of bronchostenosis following lung transplantation / P. Carré, H. Rousseau, L. Lombart [et al.] // *The Toulouse Lung Transplantation Group*. *Chest*. –1994. – Vol. 105(2). – P. 343-348. –doi: [10.1378/chest.105.2.343](https://doi.org/10.1378/chest.105.2.343).

39. Casanova, J. Sevoflurane anesthetic preconditioning protects the lung endothelial glycocalyx from ischemia reperfusion injury in an experimental lung auto-transplant model / J. Casanova, C. Simon, E. Vara [et al.] // *J Anesth*. –2016. – Vol. 30(5). – P. 755-762. –doi: [10.1007/s00540-016-2195-0](https://doi.org/10.1007/s00540-016-2195-0).

40. Castera, M.R. Fluid Management / M.R. Castera, M.B. Borhade. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

41. Castillo, M. Anesthetic management for lung transplantation / M. Castillo // *Curr Opin Anaesthesiol*. –2011. – Vol. 24(1). – P. 32-36. – doi: [10.1097/aco.0b013e328341881b](https://doi.org/10.1097/aco.0b013e328341881b).

42. Chambers, D.C. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-sixth adult lung and heartlung transplantation reportd2019; focus theme: donor and recipient size match / D.C. Chambers, W.S. Cherikh, M.O. Harhay [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* –2019. – Vol. 38. – P. 1042e55.
43. Christiansen, D. Pulmonary Arterial Hypertension: A Palliative Medicine Review of the Disease, Its Therapies, and Drug Interactions / D. Christiansen, S. Porter, L. Hurlburt [et al.] // *J Pain Symptom Manage.* –2020. – Vol. 59(4). – P. 932-943. –doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.11.023.
44. Conacher, I.D. Anaesthesia for isolated lung transplantation / I.D. Conacher, B. McNally, A.K. Choudhry [et al.] // *Br J Anaesth.* –1988. – Vol. 60(5). – P. 588-591. –doi: 10.1093/bja/60.5.588.
45. Conacher, I.D. Isolated lung transplantation: a review of problems and guide to anaesthesia / I.D. Conacher // *Br J Anaesth.* –1988. – Vol. 61(4). – P. 468-474. –doi: 10.1093/bja/61.4.468.
46. Cooper, J.D. Technique of successful lung transplantation in humans / J.D. Cooper, F.G. Pearson, G.A. Patterson [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* –1987. – Vol. 93(2). – P. 173-181.
47. Date, H. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction / H. Date, N.T. Anastosios, E.P. Trulock [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* –1996. – Vol. 111. – P. 913.
48. DeLima, N.F. Euro-Collins solution exacerbates lung injury in the setting of high-flow reperfusion / N.F. DeLima, O.A. Binns, S.A. Buchanan [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* –1996. – Vol. 112(1). – P. 111-116. –doi: 10.1016/s0022-5223(96)70184-8.
49. Della Rocca, G. Inhaled nitric oxide during anesthesia for bilateral single lung transplantation / G. Della Rocca, F. Pugliese, M. Antonini [et al.] // *Case report. Minerva Anesthesiol.* –1998. – Vol. 64(6). – P. 297-301.

50. Diamond, J.M. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation / J.M. Diamond, J.C. Lee, S.M. Kawut [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. –2013. – Vol. 187(5). – P. 527-534. –doi: [10.1164/rccm.201210-1865OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1865OC).

51. Drugs and Lactation Database (LactMed). –Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Desflurane, 2020.

52. Eger, E.I. Isoflurane: a review / E.I. Eger // *Anesthesiology*. –1981. – Vol. 55(5). – P. 559-576. –doi: [10.1097/00000542-198111000-00014](https://doi.org/10.1097/00000542-198111000-00014).

53. Felton, M.L. Transesophageal and contact ultrasound echographic assessments of pulmonary vessels in bilateral lung transplantation / M.L. Felton, M. Michel-Cherqui, E. Sage [et al.] // *Ann Thorac Surg*. –2012. – Vol. 93(4). – P. 1094-1100. –doi: [10.1016/j.athoracsur.2012.01.070](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.070).

54. Fessler, J. Inhaled nitric oxide dependency at the end of double-lung transplantation: a boosted propensity score cohort analysis / J. Fessler, M. Godement, R. Pirracchio [et al.] // *Transpl Int*. – 2019. –Vol. 32. – P. 244-256. – doi: [10.1111/tri.13381](https://doi.org/10.1111/tri.13381).

55. Fessler, J. Is Extracorporeal Membrane Oxygenation Withdrawal a Safe Option After Double-Lung Transplantation? / J. Fessler, E. Sage, A. Roux [et al.] // *Ann Thorac Surg*. –2020. – Vol. 110(4). – P. 1167-1174. –doi: [10.1016/j.athoracsur.2020.03.077](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.077).

56. Flecknell, P.A. Long-term anaesthesia with alfentanil and midazolam for lung transplantation in the dog / P.A. Flecknell, T.L. Hooper, G. Fetherstony [et al.] // *Lab Anim*. –1989. – Vol. 23(3). – P. 278-284. –doi: [10.1258/002367789780810563](https://doi.org/10.1258/002367789780810563).

57. Fujimura, S. Canine bilateral lung autotransplantation--postoperative ventilatory and hemodynamic responses to carbon dioxide / S. Fujimura, W.W. Parmley, H. Tomoda [et al.] // *J Surg Res*. –1973. – Vol. 15(2). – P. 105-111. –doi: [10.1016/0022-4804\(73\)90150-9](https://doi.org/10.1016/0022-4804(73)90150-9).

58. Fujiwara, Y. Effects of isoflurane anesthesia on pulmonary vascular response to K⁺ ATP channel activation and circulatory hypotension in chronically instrumented dogs / Y. Fujiwara, P.A. Murray // *Anesthesiology*. –1999. – Vol. 90(3). – P. 799-811. –doi: [10.1097/00000542-199903000-00023](https://doi.org/10.1097/00000542-199903000-00023).

59. Galie, N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) / N. Galie, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur Respir J.* –2015. – Vol. 46(4). – P. 903-975.
60. Gammie, J.S. Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass / J.S. Gammie, J.S. Lee, S.M. Pham [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* –2012. – Vol. 144. – P. 1510-1516.
61. Garijo, J.M. The evolving role of extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: implications for anesthetic management / J.M. Garijo, M. Cypel, K. McRae [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2019. – Vol. 33, № 7. – P. 1995-2006. doi: 10.1053/j.jvca.2018.10.007..
62. Gayes, J.M. Anesthetic considerations for patients undergoing double-lung transplantation / J.M. Gayes, L. Giron, M.D. Nisse, [et al.] // *J Cardiothorac Anesth.* – 1990. – Vol. 4(4). – P. 486-498. – doi: 10.1016/0888-6296(90)90298-t.
63. Geube, M.A. Increased Intraoperative Fluid Administration Is Associated with Severe Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation / M.A. Geube, S.E. Perez-Protto, T.L. McGrath [et al.] // *Anesth Analg.* – 2016. – Vol. 122(4). – P. 1081-8. – doi: 10.1213/ANE.0000000000001163.
64. Giesen, L.A. Comparison of the effect of inhaled anaesthetic with intravenous anaesthetic on pulmonary vascular resistance measurement during cardiac catheterization / L.A. Giesen, M. White, R.M. Tulloh [et al.] // *Cardiol Young.* – 2015. – Vol. 25(2). – P. 368-372. – doi: 10.1017/S1047951114000195.
65. Gotti, M. Inflammation and primary graft dysfunction after lung transplantation: CT-PET findings / M. Gotti, D. Chiumello, M. Cressoni [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 84(10). – P. 1169-1177. – doi: 10.23736/S0375-9393.18.12651-4.
66. Griscom, N.T. Lung transplantation / N.T. Griscom // *JAMA.* – 1963. – Vol. 186. – P. 1088. – doi: 10.1001/jama.1963.03710120070015.

67. Groeneveld, A.B. Radionuclide assessment of pulmonary microvascular permeability / A.B. Groeneveld // *Eur J Nucl Med.* – 1997. – Vol. 24(4). – P. 449-461. – doi: 10.1007/BF00881821.
68. Haddow, G.R. Anaesthesia for patients after lung transplantation / G.R. Haddow // *Can J Anaesth.* – 1997. – Vol. 44(2). – P. 182-97. – doi: 10.1007/BF03013008.
69. Hamilton, B.C. Improved survival after lung transplantation for adults requiring preoperative invasive mechanical ventilation: A national cohort study / B.C. Hamilton, G.R. Dincheva, M.A. Matthay [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 160(5). – P. 1385-1395.e6. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.080.
70. Hardin, C.A. Experiences with transplantation of the lung / C.A. Hardin, C.F. Kittle // *Science.* – 1954. – Vol. 119(3081). – P. 97-98. – doi: 10.1126/science.119.3081.97.
71. Hardy, J.D. Lung homotransplantation in man / J.D. Hardy, W.R. Webb, M.L. Dalton [et al.] // *JAMA.* – 1963. – Vol. 186. – P. 1065-1074. – doi: 10.1001/jama.1963.63710120001010.
72. Hardy, J.D. Transplantation of the lung / J.D. Hardy, S. Eraslan, W.R. Webb // *Ann Surg.* – 1964. – Vol. 160(3). – P. 440-448. – doi: 10.1097/00000658-196409000-00008.
73. Hayanga, J.W. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Perioperative Care of the Lung Transplant Patient / J.W. Hayanga, E.G. Chan, K. Musgrove [et al.] // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 24(1). – P. 45-53. – doi: 10.1177/1089253219896123.
74. Hayanga, J.W. Mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: Closing the gap / J.W. Hayanga, H.K. Hayanga, S.D. Holmes [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2019. – Vol. 38(10). – P. 1104-1111. – doi: 10.1016/j.healun.2019.06.026.
75. Headley, J.M. Narrative History of the Swan-Ganz Catheter: Development, Education, Controversies, and Clinician Acumen / J.M. Headley, T. Ahrens // *AACN Adv Crit Care.* – 2020. – Vol. 31(1). – P. 25-33. – doi: 10.4037/aacnacc2020992.

76. Heming, N. Perioperative fluid management for major elective surgery / N. Heming, P. Moine, R. Coscas [et al.] // *Br J Surg.* – 2020. – Vol. 107(2). – P. e56-e62. – doi: 10.1002/bjs.11457.

77. Herner, A. Comparison of global end-diastolic volume index derived from jugular and femoral indicator injection: a prospective observational study in patients equipped with both a PiCCO-2 and an EV-1000-device / A. Herner, M. Heilmaier, U. Mayr [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 20773. – doi: 10.1038/s41598-020-76286-w.

78. Hoeper, M.M. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension / M.M. Hoeper, R.L. Benza, P. Corris [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53(1). – P. 1801906. – doi: 10.1183/13993003.01906-2018.

79. Hoetzenecker, K. Vienna Lung Transplant Group. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study / K. Hoetzenecker, A. Benazzo, T. Stork [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 160(1). – P. 320-327.e1. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.155.

80. Hofer, C.K. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography / C.K. Hofer, L. Furrer, S. Matter-Ensner [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2005. – Vol. 94(6). – P. 748-755. – doi: [10.1093/bja/aei123](https://doi.org/10.1093/bja/aei123).

81. Höhn, L. Circulatory failure after anesthesia induction in a patient with severe primary pulmonary hypertension / L. Höhn, A. Schweizer, D.R. Morel [et al.] // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 91(6). – P. 1943-1945. – doi: 10.1097/00000542-199912000-00048.

82. Huddleston, S.J. Separate effect of perioperative recombinant human factor viia administration and packed red blood cell transfusions on midterm survival in lung transplantation recipients / S.J. Huddleston, S. Jackson, K. Kane [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34(11). – P. 3013-3020. – doi: 10.1053/j.jvca.2020.05.038.

83. Hudetz, A.G. Desflurane Anesthesia Alters Cortical Layer-specific Hierarchical Interactions in Rat Cerebral Cortex / A.G. Hudetz, S. Pillay, S. Wang [et al.] //

Anesthesiology. – 2020. – Vol. 132(5). – P. 1080-1090. – doi: 10.1097/ALN.0000000000003179.

84. Ius, F. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: indications and midterm results / F. Ius, W. Sommer, I. Tudorache [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2016. – Vol. 35. – P. 49-58.

85. Iyer, M.H. Airway Management During Anesthesia for Lung Transplantation: Double-Lumen Tube or Endobronchial Blocker? / M.H. Iyer, N. Kumar, N. Hussain [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35(5). – P. 1286-1291. – doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.094.

86. Iyer, M.H. Transesophageal Echocardiography for Lung Transplantation: A New Standard of Care? / M.H. Iyer, A. Bhatt, N. Kumar [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34(3). – P. 741-743. – doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.025.

87. Jahangirifard, A. Right Ventricular Perforation with the Body of Swan-Ganz Catheter during Lung Transplantation by ECMO Support: A Case Report / A. Jahangirifard, Z.H. Ahmadi, A. Khalili [et al.] // *Tanaffos.* – 2017. – Vol. 16(3). – P. 240-244.

88. Jellinek, H. Arterial to end-tidal CO₂ tension difference after bilateral lung transplantation / H. Jellinek, M. Hiesmayr, P. Simon [et al.] // *Crit Care Med.* – 1993. – Vol. 21(7). – P. 1035-1040. – doi: 10.1097/00003246-199307000-00019.

89. Jiang, N.N. [Clinical significance of pulse contour cardiac output monitoring technology in guiding fluid replacement during shock stage of extensive burn] / N.N. Jiang, D.Y. Wang, F. Li [et al.] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2019. – Vol. 35(6). – P. 434-440. – doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.007.

90. Jiang, Z. Effects of PICCO in the guidance of goal-directed fluid therapy for gastrointestinal function after cytoreductive surgery for ovarian cancer / Z. Jiang, J. Chen, C. Gao [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2021. – Vol. 13(5). – P. 4852-4859.

91. Jones, R.S. Isoflurane shortage in veterinary practices / R.S. Jones // *Vet Rec.* – 2019. – Vol. 184(1). – P. 30. – doi: 10.1136/vr.114.

92. Kang, D. Fluid management in perioperative and critically ill patients / D. Kang, K.Y. Yoo // *Acute Crit Care*. 2019 Nov. – Vol. 34(4). – P. 235-245. doi: 10.4266/acc.2019.00717.
93. Kawashima, M. Cytoprotective effects of nitroglycerin in ischemia-reperfusion-induced lung injury / M. Kawashima, T. Bando, T. Nakamura [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 161. – P. 935-943.
94. Kawut, S.M. Outcomes after lung retransplantation in the modern era / S.M. Kawut, D.J. Lederer, S. Keshavjee [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2008. – Vol. 177(01). – P. 114-120.
95. Khan, J. Desflurane / J. Khan, M. Liu. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
96. Kieler-Jensen, N. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside / N. Kieler-Jensen, S. Lundin, S.E. Ricksten [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 1995. – Vol. 14(3). – P. 436-443.
97. Kim, J.E. Right ventricle perforation after Swan-Ganz catheterization in a patient undergoing CABG surgery-A case report / J.E. Kim, D.G. Kim, M.S. Koo [et al.] // *Anesth Pain Med*. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 68-70.
98. Kiziltug, H. Circulatory support during lung transplantation / H. Kiziltug, F. Falter // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2020. – Vol. 33(1). – P. 37-42. – doi: 10.1097/ACO.0000000000000806.
99. Klapper, J.A. Blood product transfusion and lung transplant outcomes: A systematic review / J.A. Klapper, A.C. Hicks, L. Ledbetter [et al.] // *Clin Transplant*. – 2021. – P. e14404. – doi: 10.1111/ctr.14404.
100. Koster, A. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: an update / A. Koster, D. Faraoni, J.H. Levy // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 123. – P. 214-221.
101. Kucewicz-Czech, E. Pulmonary hypertension – intra- and early postoperative management in patients undergoing lung transplantation / E. Kucewicz-Czech, J. Wojarski, S. Zegleń [et al.] // *Kardiol Pol*. – 2009. – Vol. 67(9). – P. 989-94.

102. Lafont, D. Anesthésie et réanimation pour transplantation coeur-poumons [Anesthesia and intensive care for heart-lung transplantation] / D. Lafont, E. Bavoux, J. Cerrina [et al.] // *Ann Fr Anesth Reanim.* – 1991. – Vol. 10(2). – P. 137-150. – doi: 10.1016/s0750-7658(05)80454-x.

103. Lee, J.C. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes / J.C. Lee, J.D. Christie, S. Keshavjee // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 31(2). – P. 161-171. – doi.org/10.1055/s-0030-1249111.

104. Lenihan, M. Anesthesia for Lung Transplantation in Cystic Fibrosis: Retrospective Review from the Irish National Transplantation Centre / M. Lenihan, D. Mul-lane, D. Buggy [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2018. – Vol. 32(5). – P. 2372-2380. – doi: 10.1053/j.jvca.2017.11.041.

105. Levi, M. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials / M. Levi, J.H. Levy, H.F. Andersen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1791-1800.

106. Litton, E. The PiCCO monitor: a review / E. Litton, M. Morgan // *Anaesth Intensive Care.* – 2012. – Vol. 40(3). – P. 393-409. – doi: 10.1177/0310057X1204000304.

107. Liu, M. Alterations of nitric oxide synthase expression and activity during rat lung transplantation / M. Liu, L. Tremblay, S.D. Cassivi [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. L1071-L1081.

108. Liu, Y. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis / Y. Liu, Y. Liu, L. Su // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(3). – P. e92773. – doi: [10.1371/journal.pone.0092773](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092773).

109. Lodewyks, C. Point-of-care viscoelastic hemostatic testing in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis / C. Lodewyks, J. Heinrichs, H.P. Grocott [et al.] // *Can J Anaesth.* – 2018. – Vol. 65(12). – P. 1333-1347. – doi: 10.1007/s12630-018-1217-9.

110. Lu, Y. Sevoflurane prevents hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by inhibiting PI3KC3-mediated autophagy / Y. Lu, M. Bu, H. Yun // *Hum Cell.* – 2019. – Vol. 32(2). – P. 150-159. – doi: 10.1007/s13577-018-00230-4.

111. Luo, X. Effects of isoflurane, sevoflurane and desflurane on expression of ICAM-1 and VCAM-1 in LPS-induced rat lung microvascular endothelial cells / X. Luo, C.H. Miao, B.X. Ge [et al.] // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2010. – Vol. 39(5). – P. 464-469.

112. Machuca, T.N. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation / T.N. Machuca, S. Collaud, O. Mercier [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2015. – Vol. 149. – P. 1152-1157.

113. Magouliotis, D.E. Extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation: a meta-analysis / D.E. Magouliotis, V.S. Tasiopoulou, A.A. Svokos [et al.] // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2018. – Vol. 66. – P. 38-47.

114. Martin, A.K. Anesthetic management of lung transplantation: impact of presenting disease / A.K. Martin, A.V. Fritz, B.J. Wilkey // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 33(1). – P. 43-49. – doi: 10.1097/ACO.0000000000000805.

115. Martin, A.K. The Impact of Anesthetic Management on Perioperative Outcomes in Lung Transplantation / A.K. Martin, S.M. Yalamuri, B.J. Wilkey [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34(6). – P. 1669-1680. – doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.037.

116. McIlroy, D.R. Does anaesthetic management affect early outcomes after lung transplant? An exploratory analysis / D.R. McIlroy, D.V. Pilcher, G.I. Snell // *Br J Anaesth.* – 2009. – Vol. 102(4). – P. 506-514. – doi: 10.1093/bja/aep008.

117. Meade, M.O. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia–reperfusion injury after lung transplantation / M.O. Meade, J.T. Granton, A. Matte-Martyn [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2003. – Vol. 167(11). – P. 1483-1489. – doi: 10.1164/rccm.2203034.

118. Menger, J. Initial postoperative hemoglobin values are independently associated with one-year mortality in patients undergoing double-lung transplantation requiring intraoperative transfusion / J. Menger, S. Koch, M. Mouhieddine [et al.] // *J*

Cardiothorac Vasc Anesth. – 2021 Oct. – Vol. 35(10). – P. 2961-2968. – doi: 10.1053/j.jvca.2020.12.040.

119. Mierzweska-Schmidt, M. Intraoperative fluid management in children – a comparison of three fluid regimes / M. Mierzweska-Schmidt // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2015. – Vol. 47(2). – P. 125-130. – doi: 10.5603/AIT.2015.0012.

120. Mohamed, M.M. Cysteine cathepsins: multifunctional enzymes in cancer / M.M. Mohamed, B.F. Sloane // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6(10). – P. 764-775.

121. Morbidity and Mortality Weekly Report // *Mass Med Soc.* – 1989. – Vol. 38. – P. 189-191.

122. Morrell, M.R. Organ Transplantation for Cystic Fibrosis / M.R. Morrell, S.C. Kiel, J.M. Pilewski // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 40(6). – P. 842-856. – doi: 10.1055/s-0039-3399554.

123. Myles, P.S. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery / P.S. Myles, R. Bellomo, T. Corcoran [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 2263-2274.

124. Navarro, L.H. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group / L.H. Navarro, J.A. Bloomstone, J.O. Auler [et al.] // *Perioper Med (Lond).* – 2015. – Vol. 4. – P. 3. – doi: 10.1186/s13741-015-0014-z.

125. Nelems, J. Human lung transplantation / J. Nelems, A. Rebeck, J. Cooper [et al.]. // *Chest.* – 1980. – Vol. 186(12). – P. 569-573.

126. Nicoara, A. Anesthesia for Lung Transplantation / A. Nicoara, J. Anderson-Dam // *Anesthesiol Clin.* – 2017. – Vol. 35(3). – P. 473-489. – doi: 10.1016/j.anclin.2017.05.003.

127. Nielsen, V.G. Desflurane increases pulmonary alveolar-capillary membrane permeability after aortic occlusion-reperfusion in rabbits: evidence of oxidant-mediated lung injury / V.G. Nielsen, M.S. Baird, M.L. McAdams [et al.] // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 88. – P. 1524-1534.

128. Oechslin, P. Established and potential predictors of blood loss during lung transplant surgery / P. Oechslin, M.P. Zalunardo, I. Inci [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10(6). – P. 3845-3848. – doi: 10.21037/jtd.2018.05.165.

129. Ohsumi, A. Perioperative circulatory support for lung transplantation / A. Ohsumi, H. Date // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2021. – Vol. 69(4). – P. 631-637. – doi: 10.1007/s11748-021-01610-8.

130. Osho, A. Clinical predictors and outcome implications of early readmission in lung transplant recipients / A. Osho, A. Castleberry, B. Yerokun [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* – 2017. – Vol. 36(5). – P. 546-553.

131. Pascoe, P.J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia / P.J. Pascoe // *Vet Anaesth Analg.* – 2015. – Vol. 42(4). – P. 360-368. – doi: 10.1111/vaa.12220.

132. Peltracco, P. Anesthetic considerations for nontransplant procedures in lung transplant patients / P. Peltracco, G. Falasco, S. Barbieri [et al.] // *J Clin Anesth.* – 2011. – Vol. 23(6). – P. 508–516. – doi: 10.1016/j.jclinane.2011.05.002.

133. Pena, J.J. Perioperative Management of Bleeding and Transfusion for Lung Transplantation / J.J. Pena, B.A. Bottiger, A.N. Miltiades // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 24(1). – P. 74-83. – doi: 10.1177/1089253219869030.

134. Perez-Protto, S. The effect of inhalational anaesthesia during deceased donor organ procurement on post-transplantation graft survival / S. Perez-Protto, R. Nazemian, M. Matta [et al.] // *Anaesth Intensive Care.* – 2018. – Vol. 46. – P. 178-184.

135. Pestaña, D. Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: A prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery) / D. Pestaña, E. Espinosa, A. Eden [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 119. – P. 579-587.

136. Pottecher, J. Increased extravascular biomarkers of lung water and plasma of acute lung injury precede oxygenation failure in primary graft dysfunction after lung transplantation / J. Pottecher, A.-C. Roche, T. Dégot [et al.] // *Transplantation.* – 2017. – Vol. 101(1). – P. 112-121. – doi: 10.1097/TP.0000000000001434.

137. Pottecher, J. Quantifying physical and biochemical factors that contribute to primary graft dysfunction after lung transplantation / J. Pottecher, A.C. Roche, T. Degot [et al.] / – Washington, 2012.

138. Raffin, L. Anesthesia for bilateral lung transplantation without cardiopulmonary bypass: initial experience and review of intraoperative problems / L. Raffin, M. Michel-Cherqui, M. Sperandio [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 1992. – Vol. 6(4). – P. 409-17. – doi: 10.1016/1053-0770(92)90005-r.

139. Rancan, L. Sevoflurane prevents liver inflammatory response induced by lung ischemia-reperfusion / L. Rancan, L. Huerta, G. Cusati [et al.] // *Transplantation.* – 2014. – Vol. 98(11). – P. 1151-1157. – doi: 10.1097/TP.0000000000000408.

140. Reitz, B.A. Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease / B.A. Reitz, J.L. Wallwork, S.A. Hunt [et al.] // *N Engl J Med.* – 1983. – Vol. 306. – P. 557.

141. Rhodes, A. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: A 15-year follow-up study / A. Rhodes, M. Cecconi, M. Hamilton [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1327-1332.

142. Rocca, GD. Intraoperative hemodynamic monitoring during organ transplantation: What is new? / G.D. Rocca, A. Brondani, M.G. Costa [et al.] // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2009. – Vol. 14(3). – P. 291-296. – doi: 10.1097/MOT.0b013e32832d927d.

143. Rolly, G. Anesthesia during human lung transplantation and early postoperative respiratory treatment / G. Rolly, B. Malcolm-Thomas, R. Verschraegen [et al.] // *Int Anesthesiol Clin.* – 1972. – Vol. 10(4). – P. 79-92. – doi: 10.1097/00004311-197201040-00007.

144. Sale, J.P. Anaesthesia for combined heart and lung transplantation / J.P. Sale, D. Patel, B. Duncan [et al.] // *Anaesthesia.* – 1987. – Vol. 42(3). – P. 249-258. – doi: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb03035.x.

145. Sankar, N.M. Anaesthetic and perioperative management of lung transplantation / N.M. Sankar, S.S. Ramani, K. Vaidyanathan [et al.] // *Indian J Anaesth.* – 2017. – Vol. 61(2). – P. 173-175. – doi: 10.4103/ija.IJA_512_16.

146. Schultze, B.S. Fluid Management in Lung Transplant Patients / B.S. Schultze // *Nurs Clin North Am.* – 2017. – Vol. 52(2). – P. 301-308. – doi: 10.1016/j.cnur.2017.01.007.

147. Schutte, H. Short-term “preconditioning” with inhaled nitric oxide protects rabbit lungs against ischemia-reperfusion injury / H. Schutte, M. Witzenrath, K. Mayer [et al.] // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 72. – P. 1363-1370.
148. Sellers, D. Response: The Evolution of Lung Transplant Anesthesia / D. Sellers, W. Cassar-DeMajo, S. Keshavjee [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2018 Feb. – Vol. 32(1). – P. e1. – doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.028.
149. Shah, R.J. Primary Graft Dysfunction (PGD) Following Lung Transplantation / R.J. Shah, J.M. Diamond // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 39(2). – P. 148-154. – doi: 10.1055/s-0037-1615797.
150. Shargall, Y. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part VI: treatment / Y. Shargall, G. Guenther, V.N. Ahya [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 2005. – Vol. 24(10). – P. 1489-1500. – doi: 10.1016/j.healun.2005.03.011.
151. Simonneau, G. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, D. Montani, D.S. Celermajer [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2019. – Vol. 53(1). – P. 1801913.
152. Simonneau, G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, M.A. Gatzoulis, I. Adatia [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62(25). – P. D34-41.
153. Smith, I. Targeted bleeding management reduces the requirements for blood component therapy in lung transplant recipients / I. Smith, B.L. Pearse, D.J. Faulke [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2017. – Vol. 31(2). – P. 426–433. – doi: 10.1053/j.jvca.2016.06.027
154. Sondekoppam, R.V. The impact of sevoflurane anesthesia on postoperative renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials / R.V. Sondekoppam, K.H. Narsingani, T.A. Schimmel [et al.] // *Can J Anaesth*. – 2020 Nov. – Vol. 67(11). – P. 1595-1623. – doi: 10.1007/s12630-020-01791-5.
155. Stevens, P.M. Regional ventilation and perfusion after lung transplantation in patients with emphysema / P.M. Stevens, P.C. Johnson, R.L. Bell [et al.] // *New Eng. Med*. – 1970. – Vol. 29. – P.245.

156. Subramaniam, K. Anesthetic management of lung transplantation: Results from a multicenter, cross-sectional survey by the society for advancement of transplant anesthesia / K. Subramaniam, J.M.D. Rio, B.J. Wilkey [et al.] // *Clin Transplant.* – 2020. – Vol. 34(8). – P. e13996. – doi: 10.1111/ctr.13996.

157. Sugita, M. Alveolar liquid clearance and sodium channel expression are decreased in transplanted canine lungs / M. Sugita, P. Ferraro, A. Dagenais [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 167(10). – P. 1440-1450. – doi: [10.1164/rccm.200204-312OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200204-312OC).

158. Sun, M. [Research progress in lung transplantation] / M. Sun, Z. Wen // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2019. – Vol. 31(3). – P. 375-377. – doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.024.

159. Suraci, N. Right Atrial, Right Ventricular, Superior Vena Cava Dissection Caused by Swan-Ganz Catheter Placement / N. Suraci, P. Garcia, C. Mihos [et al.] // *J Invasive Cardiol.* – 2019. – Vol. 31(5). – P. E95.

160. Swan, I. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter / I. Swan, W. Ganz, J. Forrester [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1970. – Vol. 282. – P. 447.

161. Tagawa, T. Low-dose endobronchial gene transfer to ameliorate lung graft ischemia-reperfusion injury / T. Tagawa, T. Suda, N. Daddi [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2002. – Vol. 123. – P. 795-802.

162. Thabut, G. Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation / G. Thabut, O. Brugiere, G. Leseche [et al.] // *Transplantation.* – 2001. – Vol. 71. – P. 1295-1300.

163. Thakkar, A.B. Swan, Ganz, and Their Catheter: Its Evolution Over the Past Half Century / A.B. Thakkar, S.P. Desai // *Ann Intern Med.* – 2018. – Vol. 169(9). – P. 636-642. – doi: 10.7326/M17-2145.

164. Thomas, M. Lung Transplantation Using a Hybrid Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit / M. Thomas, A.K. Martin, W.L. Allen [et al.] // *ASAIO J.* – 2020. – Vol. 66(10). – P. e123-e125. – doi: 10.1097/MAT.0000000000001157.

165. Tomasi, R. Intraoperative Anesthetic Management of Lung Transplantation: Center-Specific Practices and Geographic and Centers Size Differences / R. Tomasi, D. Betz, S. Schlager [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2018. – Vol. 32(1). – P. 62-69. – doi: 10.1053/j.jvca.2017.05.025.

166. Trebbia, G. Assessment of lung edema during ex-vivo lung perfusion by single transpulmonary thermodilution: A preliminary study in humans / G. Trebbia, E. Sage, M. Le Guen [et al.] // *J Heart Lung Transplantat.* – 2019. – Vol. 38(1). – P. 83-91. – doi: 10.1016/j.healun.2018.09.019.

167. Tudorache, I. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodeling / I. Tudorache, W. Sommer, C. Kühn [et al.] // *Transplantation.* – 2015. – Vol. 99(2). – P. 451-458. – doi: 10.1097/TP.0000000000000348.

168. Ungerman, E. The Year in Cardiothoracic Transplantation Anesthesia: Selected Highlights from 2019 / E. Ungerman, S. Khoche, S. Subramani [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34(11). – P. 2889-2905. – doi: 10.1053/j.jvca.2020.06.026.

169. Vetrugno, L. Transesophageal ultrasonography during orthotopic liver transplantation: Show me more / L. Vetrugno, F. Barnariol, E. Bignami [et al.] // *Echocardiography.* – 2018. – Vol. 35(8). – P. 1204-1215. – doi: 10.1111/echo.14037.

170. Wang, F. The fluid management and hemodynamic characteristics of PiC-CO employed on young children with severe hand, foot, and mouth disease-a retrospective study / F. Wang, X. Qiang, S. Jiang [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 208. – doi: 10.1186/s12879-021-05889-z.

171. Wang, W. [Effect of different fluid resuscitation strategies on renal function in patients with septic shock induced acute kidney injury] / W. Wang, Q. Feng, W. Yang [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2020. – Vol. 32(9). – P. 1080-1084. – doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200717-00529.

172. Weill, D. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International

Society for Heart and Lung Transplantation / D. Weill, C. Benden, P.A. Corris [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2015. – Vol. 34(1). – P. 1-15

173. Wellge, B.E. Perioperatives Volumenmanagement [Perioperative fluid management] / B.E. Wellge, C.J. Trepte, C. Zöllner [et al.] // *Chirurg.* – 2020. – Vol. 91(2). – P. 121-127. – doi: 10.1007/s00104-020-01134-6.

174. Whitford, H. A donor PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg does not determine graft function or survival after lung transplantation / H. Whitford, C.E. Kure, A. Henriksen [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2020. – Vol. 39(1). – P. 53-61. – doi: 10.1016/j.healun.2019.08.021.

175. Wildevuur, J. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons / J. Wildevuur, J.R. Benfield // *Ann. Thorac. Surg.* – 1970. – Vol. 9. – P. 489.

176. Yang, L. Sevoflurane induces neuronal activation and behavioral hyperactivity in young mice / L. Yang, H. Ton, R. Zhao [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 11226. – doi: 10.1038/s41598-020-66959-x.

177. Yerebakan, C. Effects of Inhaled Nitric Oxide Following Lung Transplantation / C. Yerebakan, M. Ugurlucan, S. Bayraktar [et al.] // *Journal of Cardiac Surgery.* – 2009. – Vol. 24. – P. 269-274. – doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00833.x.

178. Yoon, J. Effect of left ventricular diastolic dysfunction on development of primary graft dysfunction after lung transplant / J. Yoon, Y. Salamanca-Padilla // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 33(1). – P. 10-16. – doi: 10.1097/ACO.0000000000000811.

179. Yu, Y. Tau Contributes to Sevoflurane-induced Neurocognitive Impairment in Neonatal Mice / Y. Yu, Y. Yang, H. Tan [et al.] // *Anesthesiology.* – 2020. – Vol. 133(3). – P. 595-610. – doi: 10.1097/ALN.00000000000003452.

180. Zeillemaker-Hoekstra, M. Anesthesia for combined liver-thoracic transplantation / M. Zeillemaker-Hoekstra, C.I. Buis, V. Cernak [et al.] // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 34(1). – P. 101-108. – doi: 10.1016/j.bpa.2020.01.001.