

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

На правах рукописи

Стацура Виктория Эдуардовна

**ИНГАЛЯЦИОННАЯ АНЕСТЕЗИЯ И ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**
(клинико-экспериментальное исследование)

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Журавель Сергей Владимирович

Москва — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. История анестезиологической тактики при трансплантации почки.....	10
1.2. Особенности кандидатов на трансплантацию почки.....	13
1.2.1. Характеристика пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации почки. Предоперационный скрининг.....	13
1.2.2. Особенности ведения пациентов в интраоперационном периоде.....	16
1.3. Ингаляционные анестетики: свойства и применение.....	17
1.3.1. Десфлюран. Особенности анестезии.....	18
1.3.2. Севофлюран.....	22
1.3.3. Изофлюран.....	23
1.3.4. Сочетанные методы анестезии.....	25
1.4. Инфузионная терапия при трансплантации почки.....	26
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Материалы и методы клинического исследования	35
2.2. Материалы и методы экспериментальной части.....	38
2.3. Сбор данных и статистический анализ.....	41
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ.....	42
3.1. Общая клиническая характеристика реципиентов почки.....	42
3.2. Характеристика трансплантата.....	43
3.3. Интраоперационный период при трансплантации почки.....	45
3.4. Ранний послеоперационный период при трансплантации почки.....	57
3.5. Отдаленные результаты при трансплантации почки.....	64
3.6. Инфузионная терапия при трансплантации почки.....	67
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ.....	73
4.1. Сравнение различных тактик инфузионной терапии в группе введения 0,9% хлорида натрия.....	76

4.2. Сравнение различных тактик инфузионной терапии в группе введения 6% гидроксиэтилкрахмала.....	78
4.3. Морфологический контроль.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Успехи, достигнутые в области анестезиологического обеспечения при трансплантации почки, не вызывают сомнений: короткие сроки искусственной вентиляции легких (ИВЛ), минимальное количество хирургических осложнений в послеоперационном периоде, ранняя реабилитация и активизация пациентов. Это способствует снижению времени пребывания пациента в стационаре, увеличению выживаемости в раннем и позднем послеоперационном периодах. Годовая выживаемость пациентов после трансплантации почки от посмертного донора в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского составляет более 95%, пятилетняя – более 88 % [1, 5, 10, 40].

Несмотря на улучшение исходов операции, по-прежнему остается проблема выбора ингаляционного анестетика, раствора и тактики инфузионной терапии. Оптимизация последних минимизирует негативное воздействие на трансплантат почки и снижает частоту отсроченной функции трансплантата. Она встречается с частотой от 10% до 50% в различных центрах и в ряде случаев приводит к потере трансплантированной почки. Возникновению отсроченной функции трансплантата способствует множество факторов: орган от субоптимального донора, длительная холодовая ишемия, предрасполагающие HLA-антитела [161]. В связи с этим, особое внимание уделяется поиску лекарственных средств с органопротективным действием на трансплантат почки и устранению причин, приводящих к отсроченной функции трансплантата.

В ряде исследований сравнивались свойства ингаляционных анестетиков при проведении различных хирургических вмешательств, в том числе ингаляционного анестетика десфлюрана. При этом, сравнение ингаляционных анестетиков, в том числе и десфлюрана, при трансплантации почки и их влияние на трансплантат ранее не изучались. В связи с этим,

определение наиболее эффективного анестетика при трансплантации почки является актуальным.

Тактика интраоперационного введения жидкости, как и раствор для инфузии, может повлиять на исход после трансплантации почки. Также существует неоднозначное мнение в отношении коллоидных растворов: одни исследователи считают, что они вызывают необратимые повреждения почек, другие этот факт опровергают [74, 78, 121]. Таким образом, открытым остается вопрос о влиянии различных растворов и вариантов тактики инфузионной терапии на развитие послеоперационных осложнений при трансплантации почки.

Вышеизложенное послужило поводом к формированию целей и задач настоящего исследования.

Цель исследования

Усовершенствование ингаляционной анестезии и инфузионной терапии при трансплантации почки.

Задачи исследования

1. Изучить эффекты различных ингаляционных анестетиков в интраоперационном периоде при трансплантации почки.
2. Сравнить различные тактики инфузионной терапии при трансплантации почки.
3. Изучить влияние различных растворов и вариантов тактики инфузионной терапии на функцию почек в эксперименте.
4. Оптимизировать методику анестезиологического пособия при трансплантации почки.

Научная новизна

Впервые изучены эффекты десфлюрана при трансплантации почки от посмертного донора, проведена сравнительная характеристика современных ингаляционных анестетиков при этой операции.

Изучены эффекты современных анестетиков при трансплантации почки от посмертного донора.

Проведено сравнение различных вариантов тактики инфузионной терапии при трансплантации почки от посмертного донора.

В эксперименте изучено влияние различных растворов и вариантов тактики инфузионной терапии на функцию почек.

Оптимизирована методика анестезиологического пособия при трансплантации почки.

Практическая значимость

Определено, что десфлюран является оптимальным ингаляционным анестетиком при трансплантации почки от посмертного донора.

Проведено сравнительное исследование ингаляционных анестетиков (десфлюрана, севофлюрана и изофлюрана) и их влияние на функцию трансплантата почки.

Выбрана оптимальная тактика инфузионной терапии при трансплантации почки от посмертного донора.

В эксперименте изучено влияние различных растворов и вариантов тактики инфузионной терапии на функцию почек.

Методология и методы исследования

Методология исследования базировалась на оценке влияния современных ингаляционных анестетиков и вариантов тактики инфузионной терапии на трансплантат почки от посмертного донора. С целью оценки влияния инфузионных растворов на почку проведено экспериментальное исследование.

Методы, применявшиеся для реализации поставленных задач: клинический (сбор данных анамнеза, анестезиологического осмотра, изучение карт течения анестезии, оценка послеоперационного периода, сбор данных объективного обследования, результатов лабораторных анализов), экспериментальный, методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Десфлюран обладает преимуществом перед другими ингаляционными анестетиками при трансплантации почки от посмертного донора.
2. Рестриктивная тактика инфузионной терапии является оптимальной при трансплантации почки от посмертного донора.
3. Рестриктивная тактика инфузионной терапии в эксперименте оказывает меньшее влияние на почки, чем либеральная.
4. В эксперименте растворы 0,9% хлорида натрия и 6% гидроксиэтилкрахмала не вызывают необратимых изменений в почках.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертационной работы прошла на совместном заседании ППК №7 «Анестезиология и реаниматология» и ППК №8 «Трансплантация клеток, тканей и органов» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» 27 апреля 2022 г. (Протокол №3).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 3-ей научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы: «Актуальные вопросы неотложной медицины» (Москва, 2020), на 9-ой научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология, пути развития и совершенствования трансплантационных программ» (Москва, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные теоретические и практические аспекты работы используются в отделении анестезиологии №3 при трансплантации почки ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ.

Личный вклад автора

Под руководством заведующего научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» д.м.н. Журавеля С.В. соискатель разработала дизайн исследования, самостоятельно осуществила набор клинического материала. Автор диссертационной работы собственноручно систематизировала полученные данные и провела их статистический анализ, интерпретировала полученные результаты, подготовила публикации. Полученные данные автор представила в виде таблиц и рисунков. На основании полученных результатов сформулировала выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа на тему «Ингаляционная анестезия и инфузионная терапия при трансплантации почки» соответствует специальности 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология» (медицинские науки).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 122 страницах текста, иллюстрирована 25 таблицами, 25 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2-х глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 194 источника (10 отечественных работ и 184 работы зарубежных авторов).

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История анестезиологической тактики при трансплантации почки

Проблемы интра- и послеоперационного ведения реципиентов, которым выполнялась трансплантация почки, исследовали с самых первых трансплантаций [19, 57, 151, 188]. Уже в 1960-х годах обращали внимание на тенденцию к гиперкалиемии у реципиентов почек [52]. В большинстве случаев для индукции в качестве миорелаксанта использовали сукцинилхолин (препарат часто использовали из-за того, что метаболизму подвергается 98%, а лишь 2% выводилось с мочой), в качестве внутривенного анестетика – барбитураты, для поддержания анестезии - закись азота и d-тубокурарин [37]. Описывались случаи, когда миорелаксирующее действие тубокурарина у пациентов с патологией почек сохранялось в течение недели. В качестве ингаляционного анестетика в ряде случаев применялся галотан [37, 52].

При проведении первых оперативных вмешательств зачастую возникала массивная кровопотеря. С целью повышения реологических свойств крови, уменьшения ее вязкости, восстановления микроциркуляторного кровотока, на момент начала оперативного вмешательства пациентам проводили инфузию декстранов [80]. С учетом того, что пациенты исходно приходили на оперативное вмешательство с анемией, анестезиологам 1970-х годов приходилось проводить трансфузию в объемах, превышающих интраоперационную кровопотерю: в среднем переливалось 2000 мл компонентов крови (от 450 мл до 4000 мл) [16].

Некоторые исследователи в те годы предполагали, что ингаляционные анестетики могут снижать частоту возникновения отторжений. Данное предположение было основано на том, что как галотан, так и закись азота снижают количество лимфоцитов и выработку антител. Но, по результатам исследования, никаких различий в экспериментальной и контрольной

группах не наблюдалось. В итоге, идея о поиске плеiotропных эффектов ингаляционных анестетиков на время была оставлена исследователями [53].

В 1980-х годах начали выделять три проблемных звена в стратегии ведения кандидата на трансплантацию почки: анестезиологическое, хирургическое и проблема заместительной почечной терапии.

Наиболее частой анестезиологической проблемой являлась анемия у реципиентов. Основная ее причина – это снижение продукции эритропоэтина из-за терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН). Так как синтез и успешное применение искусственной формы гормона эпогена (эпоэтина альфа) произошло только в январе 1987 года, то корректировать анемию приходилось только лишь трансфузиями больших доз эритроцитарной взвеси. Чаще трансфузии проводили по время диализа с целью более точной коррекции волемического статуса [14, 27, 51].

Так же отмечен интересный факт: в ответ на реперфузию трансплантированной почки у пациентов повышалось артериальное давление. После серий исследований выявили, что это происходит вследствие высвобождения ренина из донорской почки [14, 16, 87, 188].

В то время считалось, что регионарная анестезия является анестезией выбора у реципиентов почки. Выделялись следующие преимущества:

- хорошая анестезия операционного поля;
- отсутствие побочных эффектов от применения миорелаксантов;
- отсутствие необходимости интубации трахеи, минимизация вероятности трудных дыхательных путей;
- снижение вероятности развития побочных эффектов при взаимодействии анестетиков и остальных препаратов, применяемых при трансплантации почки;
- быстрое пробуждение и реабилитация пациентов в раннем послеоперационном периоде;
- отсутствие осложнений, вызванных влиянием ингаляционных анестетиков [87, 188].

Еще одна анестезиологическая задача – сохранение функционирующей артериовенозной фистулы. Для этого руку укладывали сбоку от пациента и не накладывали манжету для неинвазивного измерения артериального давления. Катетеризация периферической вены проводилась на противоположной руке. Использование фистулы для введения лекарственных препаратов категорически исключалось [87, 188].

В 1990-х годах количество средств для проведения и достижения анестезии увеличилось. В качестве миорелаксантов начали применяться панкурония бромид и алкурония хлорид. Закись азота по-прежнему оставалась наиболее распространенным ингаляционным анестетиком, но еще более широкое применение получили галотан и энфлуран. Использовались различные комбинации анестетиков: галотан и энфлуран, галотан и фентанил, энфлуран и фентанил [90, 107].

Широкое распространение получил энфлюран. Исследования показывали, что применение энфлюрана не влияло на частоту отторжения трансплантата, функцию почки. Также, в сравнении с другими анестетиками после применения энфлюрана зернистость и вакуолизация проксимальных отделов канальцев почек происходит реже [53, 60].

После проведения ряда исследований стало известным, что галотан негативно влияет на почечный трансплантат: частота реакций отторжения была выше в группе галотана, чем в группе энфлюрана. Начала применяться нейролептанальгезия. С целью устранения нейромышечного блока в практику вошел неостигмин.

С расширением использования систем для инвазивного измерения параметров системной гемодинамики, начали активно исследоваться параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов, которым выполнялась трансплантация почки. Описываются результаты, в которых инфузия с перегрузкой жидкостью позволяла снижать частоту осложнений (возникновения отека головного мозга, легких). Для этого изучали давление в легочной артерии и давление заклинивания легочной артерии [53, 58, 60].

К началу 21 века сформировалось представление о метаболизме, побочных эффектах большинства лекарственных препаратов, применяемых при трансплантации почки. Но, несмотря на большие достижения в данной области, все равно некоторые вопросы остаются дискуссионными.

1.2. Особенности кандидатов на трансплантацию почки

Аллогенная трансплантация почки от посмертного донора (АТП) - радикальный метод лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности, улучшающий качество и продолжительность жизни пациентов [5].

1.2.1. Характеристика пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации почки. Предоперационный скрининг

Терминальная стадия ХПН является следствием различных, как правило, хронических заболеваний: хронического гломерулонефрита, хронического пиелонефрита, интерстициального нефрита, аутоиммунных заболеваний, наследственных сосудистых аномалий, эндокринных патологий, кистозной болезни и др. С каждым годом количество пациентов с тХПН возрастает. Распространенность терминальной стадии болезни почек в среднем составляет 1738 случаев на 1 миллион человек [23, 36].

По данным российского регистра, на территории нашей страны функционирует 41 центр трансплантации почки. В лист ожидания трансплантации почки в России включено 5600 пациентов, что составляет примерно 13,8% от общего числа больных, находящихся на программном диализе. В листе ожидания НИИ СП им. Н.В. Склифосовского числится около 750 реципиентов. В отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ежегодно выполняется около 200 трансплантаций почек от

посмертных доноров. Среднее время ожидания в листе ожидания почки в Москве достигает 2,7 лет [2, 10].

Пациенты, ожидающие трансплантацию почки, имеют тяжелый физический статус и являются проблемными пациентами для проведения анестезиологического пособия [146].

Комплексная оценка кандидата на трансплантацию почки обязательна, многогранна и включает оценку и ряда физических, психологических и поведенческих параметров. Она должна выполняться многопрофильной командой, включающей в себя врача-трансплантолога, хирурга-трансплантолога, медицинского работника, имеющего опыт психосоциальной оценки. Особенно тщательно при постановке в лист ожидания пациенты должны осматриваться анестезиологом с целью оптимизации терапии сопутствующих заболеваний в рамках подготовки к трансплантации и определения тактики интраоперационного ведения пациента [144, 170].

Основными патологиями, которые встречаются у пациентов с тХПН и могут осложнить течение периоперационного периода, являются:

- Сердечно-сосудистые заболевания. Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 10-30 раз выше у пациентов с тХПН [165]. Следует оценить водный баланс, наличие артериальной гипертензии, анемии. В качестве скрининга следует выполнить электрокардиографию в 12-ти отведениях, ЭхоКГ с целью исключения кардиомиопатии, гипертрофии левого желудочка, которые развиваются как ответ на хронически увеличенный внутрисосудистый объем жидкости. Если у пациента есть три и более факторов риска развития ИБС, то необходимо выполнить стресс-эхокардиографию [28]. Кандидатов с неизлечимой ИБС по классификации NYHA III-IV (дисфункция левого желудочка с фракцией выброса $<30\%$, тяжелая недостаточность клапанов) следует исключить из листа ожидания трансплантации почки [160].

- Дыхательные нарушения. Гипергидратация и застойные явления в легких приводят к гипоксемии и гиперкапнии. Перед операцией назначается рентгенография органов грудной клетки для исключения пневмонии, выявления ателектазов, гипергидратации и других патологий. С целью подбора оптимального режима и объема вентиляции следует выполнить спирометрию [14].
- Патология желудочно-кишечного тракта. Уремия при тХПН часто является причиной гастростаза, парезов ЖКТ. Рекомендуется предоперационное лечение H_2 блокаторами или ингибиторами протонной помпы и метоклопрамидом. В качестве скрининга необходимо выполнение гастроскопии для исключения язвенной болезни желудка в остром периоде [96, 169, 177].
- Патология системы кроветворения. тХБП сопровождается нормохромной, нормоцитарной анемией. Анемия повышает риск отсроченной функции трансплантата, сердечно-сосудистых осложнений, летального исхода [60]. Пациентам необходима коррекция эритропоеза, которая способствует улучшению транспорта кислорода, снижению сердечной нагрузки. Также, пациенты с тХПН могут иметь уремическую тромбоцитопатию. Перед операцией должен осуществляться клинический контроль показателей крови, гемостазиологическое обследование [71].
- Метаболические нарушения. С развитием тХПН и началом перитонеального диализа, либо программного гемодиализа, развиваются электролитные нарушения, такие как гипонатриемия, гиперхлоремия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипермагнемия и метаболический ацидоз. Перед операцией необходимо определить уровень калия в плазме крови и показатели кислотно-основного состояния и оценить показания для заместительной почечной терапии. Абсолютным показанием для проведения гемодиализа перед операцией является уровень калия $>6,5$ ммоль/л [24, 163]. На этапе обследования

реципиента в лист ожидания следует измерять уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови во время обследования реципиента в лист ожидания. Тяжелый гиперпаратиреоз может ухудшить результаты из-за посттрансплантационной гиперкальциемии и дисфункции трансплантата [3, 116, 138].

- Эндокринные нарушения. Сахарный диабет является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с тХПН [180].
- Неврологические, психиатрические нарушения и психосоциальная оценка. Недомогание, усталость, неспособность сосредоточиться, судороги и кома могут наблюдаться у пациентов с уремией. Необходимо проводить психологическую оценку у кандидатов на трансплантацию почки с целью выявить области, требующие лечения или поддержки до или после трансплантации. Трансплантацию следует отложить при наличии тяжелых, продолжающихся психиатрических расстройств, включая злоупотребление психоактивными веществами, инкомплаентность пациента. Эти факторы могут поставить под угрозу результаты трансплантации [131, 132].

1.2.2. Особенности ведения пациентов в интраоперационном периоде

Индукция в анестезию у пациентов, которым выполняется трансплантация почки ничем не отличается от индукции в анестезию у пациентов общего хирургического профиля. Пропофол метаболизируется в печени, его фармакокинетика не изменяется у реципиентов трансплантата почки [41, 100].

Сукцинилхолин не следует использовать у пациентов с патологией почек или применять с осторожностью и только при нормальном содержании калия в сыворотке крови. Он может увеличивать концентрацию калия и приводить к нарушению ритма и остановке сердца [13, 83].

Недеполяризующие миорелаксанты длительного действия кумулируются у пациентов с тяжелой тХПН, что приводит к продолжительной остаточной мышечной блокаде уже после завершения операции [105, 108]. Поэтому, при трансплантации почки предпочтительнее использовать мышечные релаксанты, метаболизм которых не зависит от функции почек – цисатракурия безилат. Это миорелаксант средней продолжительности действия, который подвергается элиминации Хоффмана с образованием двух метаболитов - лауданозина и моноквартернария акрилата. Они не обладают миорелаксирующей активностью [63, 168].

Пациентам следует проводить мониторинг основных гемодинамических показателей: частоты сокращений сердца, уровня артериального давления, центрального венозного давления; основных показателей респираторной функции: концентрации CO_2 в выдыхаемом воздухе пульсоксиметрии, [91]. С целью своевременной коррекции водно-электролитных нарушений требуется определение показателей кислотно-щелочного равновесия в пробе венозной крови, диурез [139, 175].

1.3. Ингаляционные анестетики: свойства и применение

Проблема поиска идеального ингаляционного анестетика является актуальной проблемой для всех областей хирургии и анестезиологии-реаниматологии. По общепринятым правилам, он должен соответствовать следующим критериям:

- обеспечивать быстрое введение в наркоз;
- иметь мощный гипнотический эффект, анальгезию и миорелаксацию;
- быть нетоксичным;
- быть легко управляемым;
- иметь минимальные побочные эффекты;
- обеспечивать быстрый выход из наркоза;
- быть экологически безопасным;

- иметь невысокую стоимость;
- обладать органопротективными свойствами [87, 90].

Последний критерий важен в трансплантологии: орган, который переносит тяжелые ишемически-реперфузионные повреждения, требует защиты от негативного влияния свободных радикалов и метаболитов. Это улучшает функцию и увеличивает выживаемость трансплантата почки. Ингаляционный анестетик, который соответствовал бы всем критериям, до сих пор не существует. Но максимально к этому понятию приближаются ингаляционные анестетики последнего поколения: изофлюран, севофлюран, десфлюран [34, 103, 166, 194].

1.3.1. Десфлюран. Особенности анестезии

Десфлюран (1,2,2,2-тетрафторэтилдифторметилловый эфир) был впервые синтезирован в 1970-х годах. Это фторсодержащий ингаляционный анестетик, который очень устойчив к дефторированию [156]. Так как на момент открытия не было оптимального испарителя, его было трудно синтезировать, это ограничивало его использование. Но, учитывая низкий коэффициент растворимости, быстрое начало действия и быстрый выход из анестезии, он нашел широкое применение [109].

Первое упоминание о применении ингаляционного анестетика десфлюрана у здоровых добровольцев появилось в Британском журнале анестезиологии в 1990 году. В этом исследовании были изучены некоторые кардиореспираторные эффекты. Определено, что минутный объем дыхания и альвеолярная вентиляция уменьшились, а частота дыхания увеличилась. Системное артериальное давление снижалось (диастолическое больше, чем систолическое), частота сердечных сокращений не изменялась. ЧСС осталось неизменным, за исключением одного пациента, у которого возникла единичная наджелудочковая экстрасистола. Запах десфлюрана вызывал

раздражение дыхательных путей. Ранее проводились эксперименты на животных: изучался МАК, фармакокинетика и другие свойства [29, 65, 107].

В дальнейших исследованиях, которые проводились в 1992 году, зарегистрировали, что десфлюран даже во время гипоксии и активации ферментов перекисного окисления липидов не приводил к повреждению печени, легких или почек у лабораторных крыс. Десфлюран подвергается минимальной биотрансформации в сравнении с другими анестетиками [46]. Некоторые авторы уже тогда считали десфлюран анестетиком будущего [159]. Продолжались исследования на людях, в которых оценивалось его влияние на органы и системы [174, 191].

В 1997 году десфлюран с успехом начал использоваться в стоматологии в качестве основного анестетика для операций продолжительностью менее 1 часа [49]. В этом же году анестетик зарегистрировали в США, продолжались клинические испытания [43, 44, 190]. Предприняты попытки сравнения анестетиков при различных хирургических вмешательствах [151].

Десфлюран зарегистрирован в России 12 ноября 2012 года.

В настоящее время десфлюран получил широкое распространение в амбулаторной практике вследствие быстрой индукции и быстрого выхода из анестезии. Он также занял устойчивую позицию при кардиохирургических вмешательствах, так как не оказывает существенного влияния на параметры системной гемодинамики. Также десфлюран имеет преимущества перед севофлюраном и изофлюраном в торакальной хирургии [171]. Но, несмотря на широкое распространение и проведенные клинические испытания остаются неизученными свойства десфлюрана при трансплантации органов, в том числе – почки.

Химическая структура, фармакокинетика, общие свойства

Структура десфлюрана аналогична структуре изофлюрана (см. рисунок 1). Давление паров десфлюрана при 20°C составляет 681 мм рт.ст. Температура кипения 22,8°C. Десфлюран требует использования

специального испарителя с регулируемой температурой и давлением. Молярная масса десфлюрана составляет $168,0378 \pm 0,0028$ г/моль. По сравнению с другими ингаляционными анестетиками метаболизму подвергается очень небольшой процент анестетика (0,02%) [6].

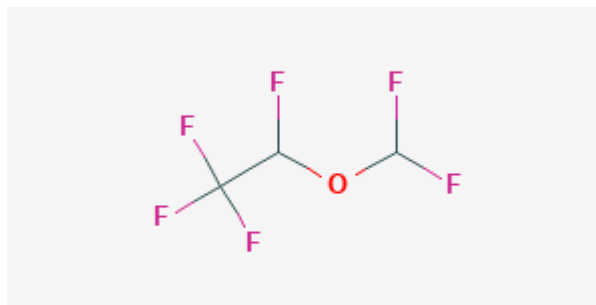


Рисунок 1. Химическая структура десфлюрана

Минимальная альвеолярная концентрация десфлюрана составляет 6,0 об% в возрастной группе 31-65 лет и 7,25 об% в возрастной группе 18-30 лет. Коэффициент распределения кровь/газ десфлюрана составляет 0,42, кровь/жир – 29, кровь/мышцы – 1,73. Из-за низкой растворимости при применении десфлюрана возникает быстрый выход из анестезии. Это качество позволяет альвеолярной концентрации намного быстрее приближаться к вдыхаемой концентрации десфлюрана, обеспечивая быстрое титрование уровней анестетика. Применение десфлюрана требует специального испарителя, который нагревает анестетик до 40°C. Это позволяет оптимально контролировать его концентрацию [128].

Побочные эффекты и токсичность

Десфлюран, наряду с севофлюраном и изофлюраном, является сильнодействующим вазодилататором и может вызывать снижение артериального давления за счет снижения ОПСС. Отмечается развитие сопутствующей тахикардии как компенсаторный механизм для поддержания сердечного выброса. Десфлюран расширяет церебральные артерии и вызывает снижение церебрального метаболизма. Он снижает внутричерепное

давление, которое вызвано гипервентиляцией и гипокапнией вследствие ауторегуляторного поддержания концентрации углекислого газа. Как и в случае со всеми ингаляционными анестетиками, наблюдается снижение респираторной реакции центров продолговатого мозга на CO_2 [32].

Десфлюран – ингаляционный анестетик, который в большей степени, чем севофлюран или изофлюран, вызывает образование окиси углерода (CO). Механизм образования CO заключается в разложении десфлюрана осушенным абсорбентом гидроксидом бария. Вследствие этого, могут производиться клинически значимые уровни CO, что подчеркивает важность замены «отработанного» абсорбента. Десфлюран вызывает дозозависимое снижение активности головного мозга, регистрируемое электроэнцефалограммой [55, 75].

Быстрое повышение концентрации десфлюрана может вызвать временное, но клинически значимое повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления. Наблюдаемые эффекты являются результатом высвобождения катехоламинов. Этот симпатический ответ можно контролировать путем одновременного введения эсмолола, клонидина или использования опиоидов. Медленное увеличение концентрации десфлюрана уменьшает высвобождение катехоламинов, не вызывая вышеописанные побочные эффекты. Десфлюран усиливает эффекты миорелаксантов в большей степени, чем севофлюран, изофлюран или внутривенные анестетики [38].

Десфлюран противопоказан пациентам с предрасположенностью к злокачественной гипертермии. В литературе описываются редкие случаи, при которых анестезия десфлюраном приводила к повреждению печени. [76, 117].

Особенности применения десфлюрана

1. Для поддержания анестезии применяют в дозе 0,5-1,0 МАК (3 – 6 об.%) с одновременным введением кислорода.
2. В качестве вводной анестезии может применяться после

предварительного введения наркотического анальгетика в начальной концентрации 3 об.% с последующим повышением на 0,5-1 об.% через каждые 2-3 вдоха. В концентрации 4-11 об.% приводит к хирургической стадии общей анестезии за 2-4 мин.

3. При быстром повышении концентрации выше 1 МАК (> 6 об.%) десфлюран может вызывать раздражение дыхательных путей. [8, 114, 133].

1.3.2. Севофлюран

Севофлюран (фторметил-2,2,2-три-фтор-1-(трифторметил)этиловый эфир)) – бесцветный летучий анестетик, обеспечивающий амнезию, анальгезию, акинезию и вегетативную блокаду во время хирургических и вмешательств. Впервые синтезирован в 1968 году. С этого начались первые исследования на животных. 1995 – зарегистрирован в Европе и США, а 25 ноября 2004 – зарегистрирован в России [6].

Севофлюран применяется при индукции общей анестезии у взрослых пациентов, которым требуется спонтанное дыхание во время индукции. Так же используется для поддержания общей анестезии у взрослых и детей [62].

Химическая структура, фармакокинетика, общие свойства

Коэффициент распределения кровь/газ 0,62. Низкая растворимость севофлурана в крови и других тканях обеспечивает среднее наступление анестезии. 3% севофлюран подвергается метаболизму в печени с участием изофермента цитохрома Р-450. Основной продукт метаболизма — гексафторизопропанол. Он конъюгирует с глюкуроновой кислотой и выводится почка. Нефротоксичностью не обладает. Севофлюран взаимодействует с натронной известью. Это ведет к образованию субстанции А (пентафторизопропенилфторметилового эфира) и, при определенных условиях, нефротоксичности [6].

Значения МАК зависят от возраста: 2,6 об% - в 25 лет, 2,1 об% - в 40 лет, 1,4 об% - в 80 лет.

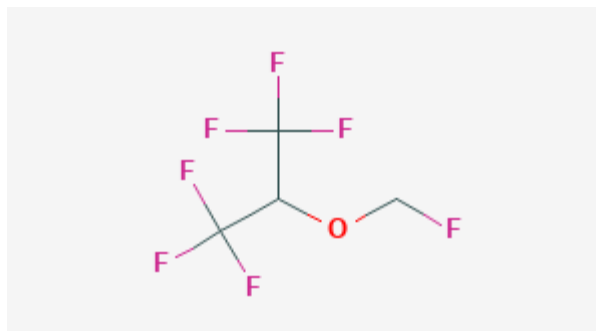


Рисунок 2. Химическая структура севофлюрана

Побочные эффекты и токсичность

Существует несколько точек зрения в отношении токсичности севофлюрана. Некоторые исследования показали, что он уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение почек и обладает противовоспалительным действием, что позволяет снизить частоту возникновения ОПП. Существует ряд исследований, результаты которых подтверждают факт о том, что при взаимодействии севофлюрана с натронной известью образующаяся субстанция А может приводить к дозозависимому повреждению почек [181]. Севофлюран вызывает дозозависимое снижение артериального давления и сердечного выброса [56, 158].

Севофлюран может вызывать бронходилатацию, снижение реакции рецепторов на изменения напряжения углекислого газа в крови, гипоксическую вазоконстрикцию легких [192]. Севофлюран вызывает дозозависимую вазодилатацию сосудов головного мозга, тем самым увеличивая церебральный кровоток и внутричерепное давление, снижает скорость церебрального метаболизма [155, 189].

1.3.3. Изофлюран

Изофлюран - 1-хлор-2,2,2-трифтор-этилдифторметилловый эфир – летучий анестетик, галогенированное эфирное соединение, которое является

структурным изомером своего предшественника энфлюрана (см. рисунок 3). Одобрено для использования в США с 1979 года [6].

Химическая структура, фармакокинетика, общие свойства

Коэффициент распределения кровь/газ 1,4, мышцы/кровь 2,57, жир/кровь – 50. МАК изофлюрана 1,15 об%. Изофлюран вводится через испаритель с регулируемым байпасом. При атмосферном давлении 240 мм рт. ст. изофлюран находится в состоянии газа, при нормальном атмосферном давлении 760 мм рт. ст. анестетик находится в жидкой форме [88].

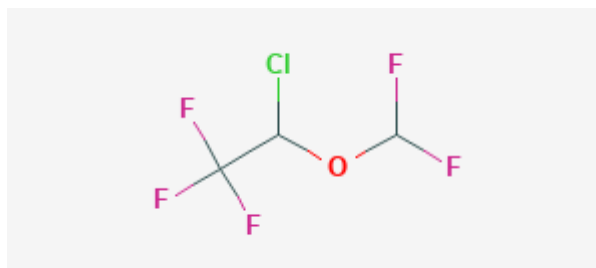


Рисунок 3. Химическая структура изофлюрана

Побочные эффекты и токсичность

Изофлюран оказывает минимальное влияние на функцию левого желудочка, но вызывает дозозависимое снижение ОПСС из-за мягкой бета-адренергической стимуляции. Это приводит к уменьшению преднагрузки и, в свою очередь, уменьшению сердечного выброса, но повышение ЧСС нивелирует снижение сердечного выброса. Помимо вышеперечисленного, он может привести к феномену обкрадывания коронарных артерий. В ряде исследований говорится о защитном действии изофлюрана на миокард. Это помогает снизить степень ишемии и реперфузионного повреждения сердца [28, 66].

Изофлюран также влияет на дыхательную систему, вызывая значительное уменьшение дыхательного объема, но почти не влияет на

частоту дыхания, что приводит к снижению минутной вентиляции. Уменьшение минутной вентиляции ведет за собой повышение PaCO_2 [30].

Изофлюран вызывает повышение церебрального кровотока и внутричерепного давления [15, 136].

Изофлюран также вызывает дозозависимое снижение почечного и печеночного кровотока без клинического воздействия на функцию почек или печени [154].

1.3.4. Сочетанные методы анестезии

Выбор метода анестезии может уменьшить или даже устранить стрессовые реакции на операцию и снизить частоту осложнений, что является важным при трансплантации органов.

В недавнем исследовании сравнивали пациентов, которым для поддержания анестезии при трансплантации почки применялась комбинация общей и эпидуральной анестезии с пациентами, которым проводилась только общая анестезия. В первой группе болевая реакция пациента на хирургический стресс была ниже, чем в первой, а время госпитализации было значительно короче [70, 153].

В другом исследовании у реципиентов почки комбинировали эпидуральную блокаду ропивакаином и общую анестезию. Это обеспечивало более стабильный гемодинамический профиль, чем при применении только общей анестезии [82].

В исследованиях, проведенных в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», сравнивали эффективность сочетанной анестезии при проведении сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Проведенный анализ показал, что при продленной эпидуральной анестезии в комплексе общей многокомпонентной анестезией достигается стабильность сердечного ритма, полная нейровегетативная защита больных, удастся снизить общее количество вводимых анестетиков, что позволяет добиться

ранней активизации и реабилитации пациентов в кратчайшие сроки. Незначительное снижение ЧСС и АД находились в пределах физиологических значений, необходимых для хорошей перфузии трансплантата [9].

1.4. Инфузионная терапия при трансплантации почки

Инфузионная терапия (ИТ) - метод восстановления объема и состава внеклеточного и внутриклеточного водного пространства организма с помощью парентерального введения жидкости [4, 7].

Периоперационная ИТ при АТПП - важный аспект анестезиологического пособия. Введение растворов проводится для поддержания внутрисосудистого объема с целью обеспечения адекватной перфузии и функции трансплантата почки [141]. Несмотря на улучшение результатов у пациентов, перенесших трансплантацию почки, отсроченная функция трансплантата (одной из множества причин возникновения которой является гипоперфузия трансплантата в интраоперационном периоде) все еще остается серьезным осложнением и является предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода [162].

Отсроченная функция трансплантата связана с уменьшением выживаемости трансплантата, нарушением функции в долгосрочной перспективе, увеличением случаев возникновения острого отторжения, снижением качества жизни пациента [18, 86].

Пациенты с тХПН часто имеют дисбаланс электролитов, гипергидратацию и гиперволемию. Гипергидратация в сочетании с повышением калия до 6,5 ммоль/л, является показанием к предоперационному гемодиализу [112, 125]. Поэтому, важно определить тип раствора и тактику его введения при трансплантации почки от посмертного донора.

Инфузия большого объема растворов до момента, когда начинает отсутствовать дальнейшая реакция сердечно-сосудистой системы на ИТ, приводит к перемещению жидкости в интерстициальное пространство [12, 123]. Исходя из вышесказанного, правильно подобранная тактика ИТ необходима для уменьшения осложнений и должна быть частью комплексной стратегии по интраоперационному ведению реципиентов трансплантации почки.

Еще одним важным и до конца неизученным вопросом инфузионной терапии является инфузионная среда, наиболее удачно подходящая трансплантированной почке [53]. Выбор конкретной жидкости должен основываться на понимании свойств растворов. До сих пор продолжаются дискуссии об относительных достоинствах и недостатках кристаллоидных и коллоидных растворов. Инфузия физиологического раствора, увеличивает вероятность развития гиперхлоремического ацидоза, образование отеков; инфузия сбалансированных растворов при трансплантации почки приводит к гиперкалиемии. Инфузия коллоидных растворов также обладает рядом побочных эффектов [113].

На сегодняшний день нет четких доказательств того, что тип вводимой жидкости влияет на смертность. Было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали терапию коллоидными и кристаллоидными растворами в различных клинических условиях. Мета-анализы не выявили увеличения выживаемости в пользу одной из инфузионных сред. Это справедливо как для сравнения кристаллоидов с любым коллоидом, так и для сравнения внутри группы различных коллоидных препаратов, включая альбумин, декстраны, желатины и гидроксипропилкрахмал [129]. Таким образом, в первую очередь нужно сосредоточить внимание на поддержании адекватного уровня объема и только во вторую очередь - на том, какую жидкость использовать для этого [84, 100, 187].

Существуют две тактики инфузионной терапии:

- рестриктивная - тактика, при которой объем жидкости в сосудах достаточен для наполнения сердца и поддержания надлежащего уровня СВ с целью соответствующего обеспечения тканей кислородом;
- либеральная - тактика, при которой возникает избыточное накопление жидкости в сердечно-сосудистой системе. Оно вызвано чрезмерной парентеральной инфузией или снижением почечной регуляции объема жидкости [20, 99, 142].

Кристаллоиды при трансплантации почки

Кристаллоидные растворы – растворы первой линии для коррекции дисбаланса жидкости и электролитов у реципиентов почки [124].

Кристаллоидные растворы подразделяют на:

1. Замещающие растворы – растворы, которые применяют для корректировки баланса жидкости. По своему составу и осмотическому давлению они близки к показателям крови. К ним относятся: 0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера, Хартмана, Стерофундин, Нормофундин Г-5, растворы глюкозы или фруктозы.
2. Корректирующие растворы – растворы, используемые для восполнения дефицита электролитов и коррекции нарушений кислотно-основного состояния.

Изотонические кристаллоидные растворы быстро перераспределяются в интерстиций. Следовательно, только 20% из введенной жидкости будут участвовать в поддержании внутрисосудистого объема [81]. Поэтому для компенсации кровопотери требуется в четыре-пять раз большее количество кристаллоидных растворов, чем коллоидных растворов для восполнения дефицита жидкости. Кристаллоиды сами по себе не способны восстановить

микроциркуляцию в случаях профузного кровотечения при трансплантации почки [97].

Существуют как положительные, так и отрицательные стороны терапии кристаллоидами. Кристаллоиды обеспечивают адекватное осмотическое давление крови. Свободно проходя через полупроницаемые мембраны, растворы кристаллоидов быстро (в течение 1-2 часов) покидают сосудистое русло и переходят в интерстициальное пространство. С помощью этих растворов удовлетворяется потребность в воде и электролитах, проводится коррекция кислотно-основного состояния. Изотонический (5%) раствор глюкозы распределяется как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространствах [39, 79, 98]. Введение большого объема 0,9% раствора натрия хлорида может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу из-за высокого содержания хлоридов [106]. Тем не менее, он является препаратом выбора для восстановления внутрисосудистого объема и коррекции гомеостаза при трансплантации почки от посмертного донора. Согласно рекомендациям ASA, сбалансированные кристаллоидные растворы равны по эффектам 0,9% раствору хлорида натрия [187]. Но, дальнейший обзор литературы показывает, что исследования по применению сбалансированных кристаллоидных растворов и выводы об их благоприятном действии справедливы только для пациентов, которым проводилась трансплантация почки от родственного донора [64, 134]. Поэтому, сбалансированные кристаллоидные растворы при трансплантации почки от посмертного донора не предпочтительнее жидкостей на основе физиологического раствора. Во время трансплантации почек следует избегать сбалансированных кристаллоидных растворов, содержащих калий. Они могут усугубить гиперкалиемию в интра- и послеоперационном периодах. Гиперкалиемия может быть опасной для жизни и требует немедленного проведения гемодиализа [73]. Пациентам с возможностью развития отсроченной функцией трансплантата почки в послеоперационном периоде,

должен проводиться тщательный мониторинг уровня электролитов в крови [148, 135].

Авторы проводили сравнение сбалансированных кристаллоидных растворов с 0,9% раствором хлорида натрия при трансплантации почки от посмертного донора. Они делают вывод о том, что сбалансированные растворы действительно повышают уровень хлоридов в плазме крови, но об уровнях калия после применения сбалансированных растворов не упоминается [35, 61].

Коллоиды при трансплантации почки

У пациентов с тяжелой гиповолемией для достижения достаточной тканевой перфузии, особенно у пациентов с повышенной проницаемостью стенки капилляров, предпочтительнее введение коллоидных растворов, чем кристаллоидных. Помимо восстановления внутрисосудистого объема, коллоиды восстанавливают микроциркуляцию [127].

Коллоиды задерживаются во внутрисосудистом компартменте из-за содержащихся в них макромолекул. Коллоиды не проходят через полупроницаемую мембрану сосудов, и остаются во внутрисосудистом пространстве длительное время. Скорость прохождения кристаллоидов через капиллярный эндотелиальный барьер в интерстициальный компартмент из внутрисосудистого русла и через базальную мембрану почечного клубочка в проксимальный каналец нефрона зависит от размера молекулы и поверхностного заряда [35, 140].

Полусинтетические коллоиды снижают агрегацию эритроцитов, удлиняют коагуляцию. Так как пациенты, перенесшие трансплантацию почки предрасположены к кровотечениям из-за уремической дисфункции тромбоцитов, то применение коллоидных растворов требует определения точных показаний коагулограммы [110, 147, 178].

Коллоидные растворы подразделяют на:

- Декстраны. Они являются высокомолекулярными полимерами глюкозы. К декстранам относится Полиглюкин (Макродекс, Инфукол, Интрадекс) – это 6% раствор декстрана средней молекулярной массы. Молекулы полиглюкина долго удерживаются в сосудистом русле. Выделяется с мочой в неизмененном виде. Реополиглюкин – 10% р-р декстрана. Оказывает антиагрегационное действие, образует молекулярный слой на поверхности форменных элементов крови, эндотелия сосудов, что уменьшает возможность внутрисосудистого свертывания крови. [51, 167].
- Желатины. Механизм действия обусловлен их коллоидными свойствами. Активное действие продолжается всего несколько часов. При введении желатиноля возникает эффект гемодилюции без нарушения свертывания крови. Его показано при гиповолемии, в том числе и с нарушениями в системе гемостаза [59, 77].
- Производные крахмала. Гидроксиэтилированные крахмалы (ГЭК или HES) по своему строению имеют структурное сходство с гликогеном печени. Препараты крахмала не оказывают токсического действия, не аллергенны, не оказывают влияния на коагуляцию крови. В организме человека ГЭК способны расщепляться до глюкозы. Гемодинамические и противошоковые эффекты ГЭК имеют сходство с декстранами и их применяют для восполнения ОЦК. К препаратам этой группы относятся: Венофундин, Волювен, Стабизол, Гемохес, HAES-стерил, Рефортан, Волекам, Плазмастерил и др. [17].

По различным данным, коллоидные растворы оказывают негативное влияние на функцию почек. В связи с этим они были запрещены и их профиль безопасности оставался под вопросом. По данным других исследователей, нефротоксический эффект отсутствовал. Но так и остается неясным, можно ли использовать коллоиды с целью поддержания гемодинамики у пациентов при трансплантации почки [74, 121].

Использование коллоидных растворов при трансплантации почки

Альбумин человека в последние десятилетия широко использовался в качестве коллоида для лечения гиповолемии у пациентов в критических состояниях. [26, 95, 176, 185]. Опубликовано несколько исследований, в которых авторы показывают, что поддержание внутрисосудистого объема с помощью альбумина улучшает краткосрочные и долгосрочные результаты у реципиентов трансплантата почки. В частности, увеличивается диурез после трансплантации, улучшается функция почек и однолетняя выживаемость трансплантата почки [111].

Синтетические коллоидные растворы, которые заменяют альбумин в клинической практике - декстраны и желатины. Исследование, в котором сравнивается интраоперационное введение альбумина и декстрана-40 у реципиентов почки от живого родственного донора, не обнаружило каких-либо различий между двумя группами в отношении объема выделенной мочи и серийных концентраций креатинина в сыворотке после трансплантации [179]. Применение растворов декстрана было связано с такими побочными эффектами, как нарушения коагуляции, тяжелые реакции гиперчувствительности, возникновение почечной недостаточности [50, 58, 68]. Высокое содержание калия и кальция в 3,5% растворе желатина делает невозможным его применение для терапии во время трансплантации почки [68, 126].

Растворы гетакрахмала (ГЭК, HES, гидроксиэтилкрахмал) синтезируются из природных полимеров амилопектина. Оптимальный раствор ГЭК сочетает в себе наименьшую молекулярную массу, превышающую порог элиминации почками, с низкой степенью гидроксиэтильного замещения [150]. В клинической практике они применяются при гиповолемической гемодилюции, когда требуется периперационное восполнение объема [33, 122, 173, 182].

Безопасность применения 6% ГЭК ставилась под сомнение с самого начала его применения. Изначально отрицательные стороны ГЭК

заклю­ча­лись в сни­же­нии свер­ты­ва­ния кро­ви по­сле его при­ме­не­ния. В 1990-х го­дах по­я­ви­лись опасения о вредном воз­дей­ствии на функ­цию почек. В по­сле­дую­щие де­ся­ти­ле­тия про­во­ди­лись ис­сле­до­ва­ния, ко­то­рые по­ка­за­ли вы­со­кую смерт­ность у па­ци­ен­тов в кри­ти­че­ском со­сто­я­нии, по­лу­чав­ших ГЭК. В 1999 го­ду аген­т­ство по бе­зо­пас­но­сти ле­кар­ствен­ных средств и про­дук­тов здо­ро­во­охранения со­об­щи­ло о раз­ви­тии при­об­ре­тен­ной бо­лез­ни фон Вил­ле­бран­да, ино­гда ос­лож­нен­ной смер­тель­ным кро­во­те­че­нием, у па­ци­ен­та, ко­то­ро­го ле­чи­ли ГЭК. Это привело к тому, что в ию­не 2013 го­да по­сле пуб­ли­ка­ции ис­сле­до­ва­ний 6S, и CHEST, ГЭК был за­пре­щен [45, 92]. В ис­сле­до­ва­ниях со­об­ща­лось, что в 80% слу­ча­ев по­сле вве­де­ния ГЭК воз­ни­ка­ли ос­мо­ти­че­ские по­ра­же­ния не­ф­ро­на. Но кли­ни­че­ская зна­чи­мость э­тих по­ра­же­ний была по­став­ле­на под со­м­не­ние, по­сколь­ку каналь­це­вая ва­ку­о­ли­за­ция, ко­то­рая воз­ник­ла в хо­де экс­пе­ри­мен­та, не яв­ля­ет­ся спе­ци­фическим мор­фо­ло­гическим при­зна­ком и так­же на­б­лю­да­лась при при­ме­не­нии дек­с­тра­на, 20% ман­ни­та и внут­ри­вен­но­го им­му­но­гло­бу­ли­на па­ци­ен­там с со­пут­ствующей ОПН и без нее. Учи­ты­вая па­то­ге­нез ги­пер­он­ко­ти­че­ской почеч­ной не­до­статоч­но­сти, можно пред­по­ло­жить, что все кол­ло­иды мо­гут вы­зы­вать та­кое на­ру­ше­ние функ­ции почек [73, 89]. В даль­ней­шем ис­сле­до­ва­ния, из-за ко­то­рых были вве­де­ны ог­ра­ни­че­ния, были при­зна­ны не­до­статоч­но эф­фек­тив­ны­ми [94].

В на­сто­я­щее время, одна часть ис­сле­до­ва­те­лей не на­хо­дят не­га­тив­но­го воз­дей­ствия от вве­де­ния ГЭК при транс­план­та­ции почки, дру­гая часть - при­дер­жи­ва­ет­ся м­не­ния, что он уху­д­ша­ет ис­хо­ды [21, 72, 73, 182].

Ман­ни­тол при транс­план­та­ции почки

Ман­ни­тол – инертный сахар, ко­то­рый может ис­поль­зо­вать­ся при транс­план­та­ции почки не­по­сред­ствен­но перед вос­ста­нов­ле­нием кро­во­то­ка в транс­план­та­те. По дан­ным ис­сле­до­ва­ний, вве­де­ние 250 мл 20% рас­тво­ра, вво­ди­мо­го не­по­сред­ствен­но перед сня­ти­ем за­жи­ма со­су­да, сни­жа­ет частоту ОПН. Об э­том сви­де­тель­ствует низ­кая по­тре­б­ность в ди­а­ли­зе в ран­нем

посттрансплантационном периоде [104, 119]. Он обеспечивает защиту коркового вещества почек от ишемии, увеличивая внутрисосудистый объем, уменьшая вероятность обструкции канальцев. Это происходит за счет увеличения скорости канальцевого кровотока из-за снижения реабсорбции воды в проксимальных канальцах. Кроме того, маннитол усиливает высвобождение вазодилататорных простагландинов в почках и может поглощать свободные радикалы [101, 184].

Ингаляционная анестезия и инфузионная терапия - важные аспекты анестезиологического пособия при трансплантации почки. Несмотря на хорошие результаты от оперативного вмешательства, по-прежнему остается проблема выбора ингаляционного анестетика, типа раствора и тактики инфузионной терапии. Тема диссертационной работы, несомненно, актуальна и требует дальнейших исследований.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и методы включают клиническую и экспериментальную части.

2.1. Материалы и методы клинического исследования

Дизайн исследования

В проспективное одноцентровое рандомизированное исследование, проведенное на базе ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, включено 62 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии (СКФ по формуле MDRD составляла менее 15 мл/мин/173м²). Предварительно получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Пациенты, были распределены на 3 группы, в зависимости от применяемого интраоперационно ингаляционного анестетика: в I группу включено 22 пациента, которым в качестве ИА применяли десфлюран, во II и III группы сравнения вошло по 20 больных, у которых использовались севофлюран или изофлюран соответственно. Всем пациентам была успешно выполнена АТП. При проведении исследовательской работы использовался метод случайного распределения.

Критерии включения в исследование:

- Трансплантация почки от посмертного донора в условиях КЭТА у пациентов с ХБП 5 стадии (СКФ по формуле MDRD составляла менее 15 мл/мин/173м²) вне зависимости от исходной патологии;
- Возраст пациентов от 18 до 65 лет;

Критерии не включения:

- Повторная трансплантация почки с риском потери трансплантата более 50% через 1 год;
- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Декомпенсированные заболевания сердца и сосудов.

Тактика проведения анестезии при трансплантации почки

Индукция в анестезию осуществлялась внутривенным введением пропофола в концентрации 10 мг/мл в дозе 2-2,5 мг/кг вместе с введением фентанила в концентрации 50 мкг/мл - 3-5 мкг/кг. После вводился цисатракуриума безилат в дозировке 150 мкг/кг, проводилась интубация трахи. Далее начинали ИВЛ и подачу выбранного ингаляционного анестетика. Использовали наркозный аппарат фирмы Dräger primus с полузакрытым контуром.

Ингаляционные анестетики применяли в следующих концентрациях: десфлюран - 12,0 об% (поток свежего газа (СГ) в контуре 2 л/мин), севофлюран - 4,0 об% (поток СГ 4 л/мин), изофлюран – 2,4 об% (поток СГ 4 л/мин) до момента насыщения, равного 1,0 МАК. После достижения МАК, ИА в группе десфлюрана подавался по принципу low-flow anesthesia (поток СГ в контуре 0.5 л/мин), в группе севофлюрана поток СГ – 2 л/мин, в группе изофлюрана – 1,5 л/мин.

Проводили катетеризацию центральной вены (во всех случаях – правая внутренняя яремная) для проведения инфузионной терапии. Инфузионная терапия всем пациентам проводилась кристаллоидными растворами (NaCl 0,9%, раствор 5% глюкозы, раствор 4% гидрокарбоната натрия). Введение миорелаксанта прекращали за 30 минут до окончания операции.

По окончании анестезии всем пациентам проводили декураризацию. Вводили атропин в дозировке 0,01 мг/кг и галантамина гидробромид 20 мг. После этого оценивался временной интервал, в течение которого пациент смог открыть глаза, пожать руку, был экстубирован, смог назвать дату рождения.

Мониторинг

Проводили мониторинг основных гемодинамических показателей: частоты сокращений сердца, уровня систолического (САД) и диастолического

(ДАД) артериального давления непрямым методом. Цифры САД и ДАД фиксировались в трех точках: первая – на момент начала индукции, вторая – до реперфузии, третья – на момент окончания оперативного вмешательства (после реперфузии).

Учитывали эпизоды нарушения ритма, тахикардии (ЧСС >90 ударов в мин), гипотонии (САД <80 мм рт. ст.), концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе (EtCO_2), фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) и сатурация (SpO_2)

Интраоперационно исследовали показатели кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса в пробе венозной крови. Первая проба отбиралась после интубации трахеи, вторая – на момент окончания оперативного вмешательства (после реперфузии).

Интраоперационно для оценки функции трансплантата почки измеряли темп почасового диуреза и количество мочи после реперфузии донорской почки. Для этого на момент начала оперативного вмешательства всем пациентам катетеризировался мочевого пузырь.

Для оценки функции трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде оценивали суточный диурез, динамику уровней креатинина и мочевины. Для этого забирали венозную кровь на биохимический анализ перед трансплантацией, на 1-е, 2-е, 3-и сутки после АТП, а также на момент выписки. Исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU 640, Япония.

Оценка влияния инфузионной терапии

С целью сравнения вариантов тактик инфузионной терапии и изучения их влияния на функцию трансплантата почки исследованы данные 56 пациентов (6 из 62 были исключены в связи с отсутствием информации об инфузионной терапии). Их разделили на группы:

- 1 группа - пациенты с рестриктивной тактикой инфузионной терапии;
- 2 группа - пациенты с либеральной тактикой инфузионной терапии.

Всем пациентам измеряли общий объем инфузии, количество мочи за время операции и после оперативного вмешательства (за сутки), длительность оперативного вмешательства и скорость инфузии.

Были оценены исходы по функции трансплантата (первичная, отсроченная, первичная дисфункция трансплантата), наличие или отсутствие ЗПТ в послеоперационном периоде.

Статистически значимо группы по весу, росту, половой принадлежности и характеристиках донора в группах не отличались ($p < 0,05$).

2.2. Материалы и методы экспериментальной части

Дизайн исследования

Проспективный рандомизированный эксперимент без ослепления, который проводился на базе ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, провели на 42 лабораторных крысах самцах чистой линии Wistar. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике.

Рандомизация проводилась случайным методом.

Критерии включения:

- Зрелые, здоровые (возраст 9–12 месяцев) самцы категории SPF (Specific Pathogen Free)

Критерии невключения:

- Животные с исходно большой массой тела (более 550 г);
- Животные с исходно малой массой тела (менее 300 г);
- Больные, раненые животные;
- Животные, ранее принимавшие участие в каком-либо эксперименте.

Все животные содержались в условиях вивария при обычном режиме освещения, со стандартным рационом питания, в одинаковых условиях окружающей среды при температуре 22-24° С, влажность воздуха поддерживалась в диапазоне от 45% до 65%.

Методика проведения эксперимента

Сформировано 6 экспериментальных групп, в каждой по 7 животных:

- I группа – контрольная;
- II группа – лапаротомия без инфузии;
- III группа – 4КР – лапаротомия с инфузией 4 мл 0,9% раствора NaCl (натрия хлорид 0,9% (СОЛО-фарм, Гротекс ООО, Россия));
- IV группа – 6КР – лапаротомия с инфузией 6 мл 0,9% раствора NaCl (натрия хлорид 0,9% (СОЛО-фарм, Гротекс ООО, Россия));
- V группа – 4ГЭК – лапаротомия с инфузией 4 мл 6% гидроксиэтилкрахмала (Тетраспан, Б.Браун Мельзунген АГ, Швейцария);
- VI группа – 6ГЭК – лапаротомия с инфузией 6 мл 6% гидроксиэтилкрахмала (Тетраспан, Б.Браун Мельзунген АГ, Швейцария).

Объемы вводимых растворов взяты с учетом веса животного: 4 мл - 20% от объема циркулирующей крови (ОЦК), 6 мл - 30% от ОЦК. Животные, которым проводилась инфузия 4 мл раствора отнесены к группам с либеральной тактикой инфузионной терапии, 6 мл - с рестриктивной тактикой инфузионной терапии.

Перед началом проведения эксперимента животные взвешивались. Все оперативные вмешательства сопровождалось использованием золетил-ксилазинового наркоза по следующей схеме: золетил 0,2 мг в/м («Virbac» Франция), ксиланит 0,4 мг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов).

Всем крысам со II по VI группы проводилась срединная лапаротомия. Крысам III-VI групп катетеризировали вену катетером 24G и начинали инфузию раствора в течение 30 минут. Через час после окончания инфузии проводили взятие крови из задней полой вены для дальнейшего клинического и биохимического исследования. Также проводили изъятие изолированных

почек для измерения, макро- и микроскопического исследования. На исследование забирали мочу через час после прекращения инфузии.

Вскрытие животных проводилось по следующей методике:

1. Уложить труп крысы на спинку и зафиксировать его на препаровальном столике;
2. Обработать покров шеи, грудной клетки и брюшной стенки антибактериальным раствором;
3. Отсепарировать кожу брюшной стенки ножницами (тупым концом);
4. Разрезать кожу сверху и снизу от средней линии к конечностям, зафиксировать иголками кожные лоскуты;
5. Сделать разрез мышечной стенки от паховой области вдоль средней линии, держа ножницы тупым концом вниз, приподнимая пинцетом брюшную стенку;
6. Вскрыть грудную полость 2 разрезами (слева и справа) по бокам от грудины, перерезать ребра и мягкие ткани;
7. Извлечь почки, перерезая ножку почки, освободить от окружающих тканей. Взвесить органы и отделить их от окружающих тканей

С целью проведения морфологического исследования почки помещались в 10% раствор формалина для фиксации материала. После промывания водой материал проводили в батарее спиртов различной концентрации с целью обезвоживания. Далее заливали материал в парафин с последующим изготовлением блоков и получением с срезов. После депарафинизации проводили окраску гематоксилином и эозином, и PAS-реакцию для выявления щеточной каемки нефротелия.

Морфологическое исследование гистологических препаратов почки проводили при увеличении в 200 раз. Микропрепараты изучали на микроскопе Leica DM1000 (BioLine, Россия, Санкт-Петербург) и фотографировали Цветная цифровая камера Leica Ec3 (BioLine, Россия, Санкт-Петербург).

2.3. Сбор данных и статистический анализ

Для определения нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка ($n < 50$). С целью учета показателей использовали параметрические и непараметрические методы статистики: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), квартили (Q1; Q3).

Сравнения независимых групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий в анализе трех и более групп проводили post-hoc анализ с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

Для сравнения связанных групп проводили анализ с применением парного t-критерия Стьюдента, двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана и post-hoc анализ с поправкой на множественность сравнений, ANOVA с повторными измерениями. Рассчитывали критерий Пирсона с post-hoc анализом.

Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

С целью разделения выборки на группы по типу инфузионной терапии проводили построение дерева решений по методу CHAID.

Сбор данных проводился с использованием пакета программы MS Excel. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы STATISTICA 12.0, SPSS Statistic 26.0.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ

3.1. Общая клиническая характеристика реципиентов почки

При сравнении изучаемых групп по гендерному признаку, росту и весу, статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристика реципиентов по группам

Характеристика	Группа десфлюрана, n = 22	Группа севофлюрана, n = 20	Группа изофлюрана, n = 20	p*
Пол, мужской/женский	7/15	9/11	7/13	0,226
Возраст, годы	50 [45; 58]**	48 [41;53,5]	46 [39;50]	0,557
Рост, см	175,5 [169;180]	173 [170;180]	167 [163;171]	0,065
Вес, кг	80,1 [66;84]	69,5 [4;92,7]	70,5 [65;82]	0,931

*Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;*

*** данные представлены в виде Me [Q1;Q3].*

Этиология конечной стадии заболевания почек у исследуемых пациентов представлена на Рисунке 4. 31 пациент (50%) имели хронический гломерулонефрит без морфологического подтверждения.

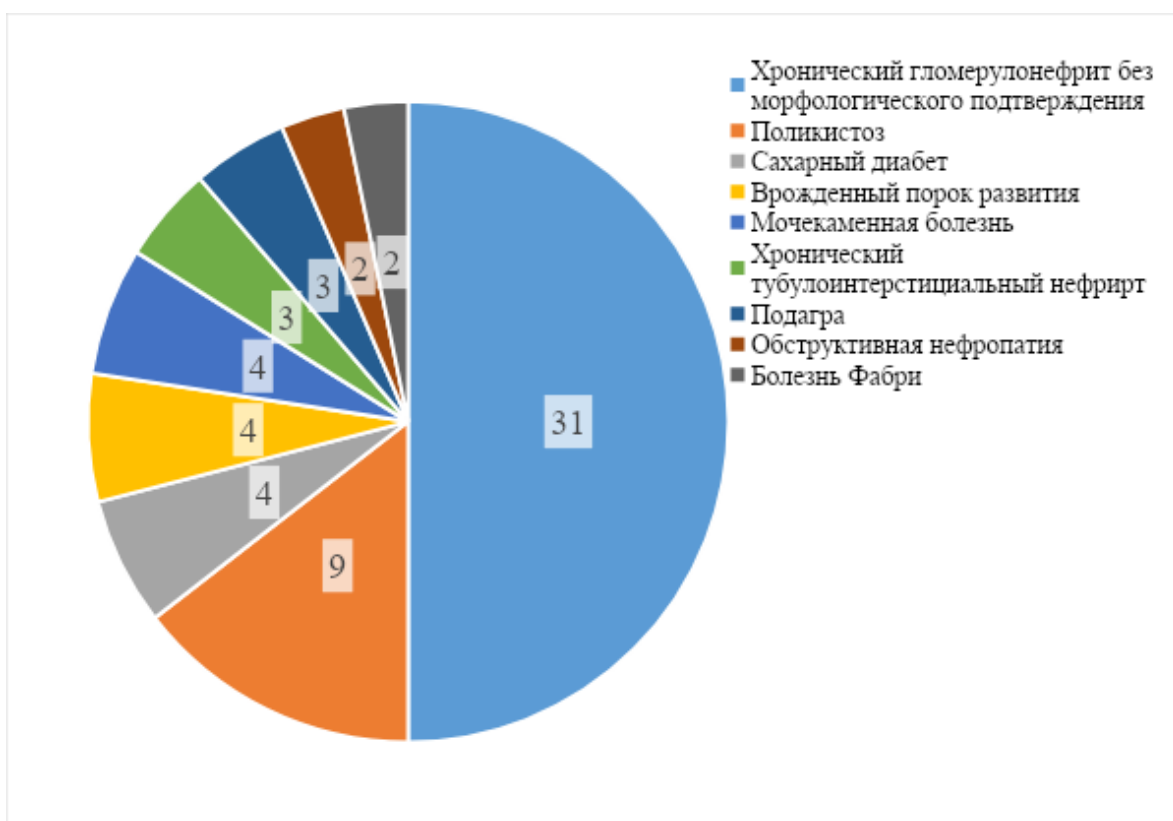


Рисунок 4. Этиология тХПН у исследуемых пациентов

3.2. Характеристика трансплантата

При изучении показателей трансплантата почки от посмертного донора, статистически значимых различий в возрасте донора, артериальном давлении, показателях биохимического анализа крови, диуреза и времени холодовой ишемии не выявлено ($p > 0,05$). Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2 Характеристика донора, трансплантата

Характеристика	Группа десфлюрана, n = 22	Группа севофлюрана, n = 20	Группа изофлюрана, n = 20	p*
Возраст донора, годы	50 [48;57]**	48 [44;51]	42 [29;55]	0,095
Количество дней нахождения в ОРИТ	2 [2;4]	2 [2;3]	3 [2;4]	0,786

Продолжение Таблицы 2

Диурез за последние сутки в ОРИТ, мл	4000 [3800; 6000]	4200 [3000; 5000]	3900 [2800; 6000]	0,911
Диурез за последний час нахождения в ОРИТ, мл	150 [150; 250]	200 [150;250]	200 [100; 250]	0,908
Систолическое АД, мм рт.ст.	143 [132; 150]	138 [137;141]	146 [129; 150]	0,285
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [80;92]	88 [74;90]	90 [79;99]	0,705
Норадреналин, нг/кг/мин	335 [225;600]	300 [100;600]	285 [155; 475]	0,569
Мочевина, ммоль/л	5,5 [4,7;6,7]	5,2 [3,1;6,3]	4,9 [4,04; 8,7]	0,911
Креатинин, мкмоль/л	95 [72,4;107]	95 [67;112]	82 [78;125]	0,996
Глюкоза, ммоль/л	9,8 [8,8;10,5]	9,3 [7,3;11,8]	9,7 [8;11,3]	0,911
Гемоглобин, г/л	132 [116;142]	114 [75;138]	130 [102; 147]	0,190
Время холодовой ишемии донорского органа, мин	885 [760; 930]	780 [722,5; 890]	825 [720; 870]	0,109

Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;

** данные представлены в виде Me [Q1;Q3].

3.3. Интраоперационный период при трансплантации почки

Начало анестезии

В нашем исследовании проанализированы данные, показывающие количество лекарственных препаратов, требуемых для поддержания анестезии, время насыщения ИА до МАК 1,0 об.%. Результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика потребности лекарственных препаратов, времени насыщения ИА

Показатель	Группа десфлюрана, n = 22	Группа севофлюрана, n = 20	Группа изофлюрана, n = 20	p*
Миорелаксант, мг	29,3 [25; 30]***	30,3 [25; 35]	30,7 [25; 32,5]	0,094
Фентанил, мг	0,78 [0,7; 0,9]	0,77 [0,7; 0,4]	0,82 [0,8; 0,9]	0,305
Время насыщения анестетиком до МАК 1,0 об.%, мин	4 [3; 4]	4 [4; 5]	5,25 [5; 8]	0,001** p ₁₋₂ = 0,02** p ₁₋₃ <0,001**

*Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;*

*** изменения показателей статистически значимы (p < 0,05)*

**** данные представлены в виде Me [Q1; Q3].*

Статистически значимых различий между исследуемыми группами в количестве введенного цисатракурия бесилата, фентанила, не было (p > 0,05). Между группами выявлены статистически значимые различия во времени насыщения ИА до МАК 1,0 об% (p = 0,001). При сравнении групп попарно установлено, что время достижения целевой МАК было наименьшим в группе десфлюрана, по сравнению с группами севофлюрана и изофлюрана (p₁₋₂ = 0,02; p₁₋₃ < 0,001). Статистически значимых отличий во времени достижения МАК между группами севофлюрана и изофлюрана получено не было (p > 0,05). Графическое представление результатов на Рисунке 5.

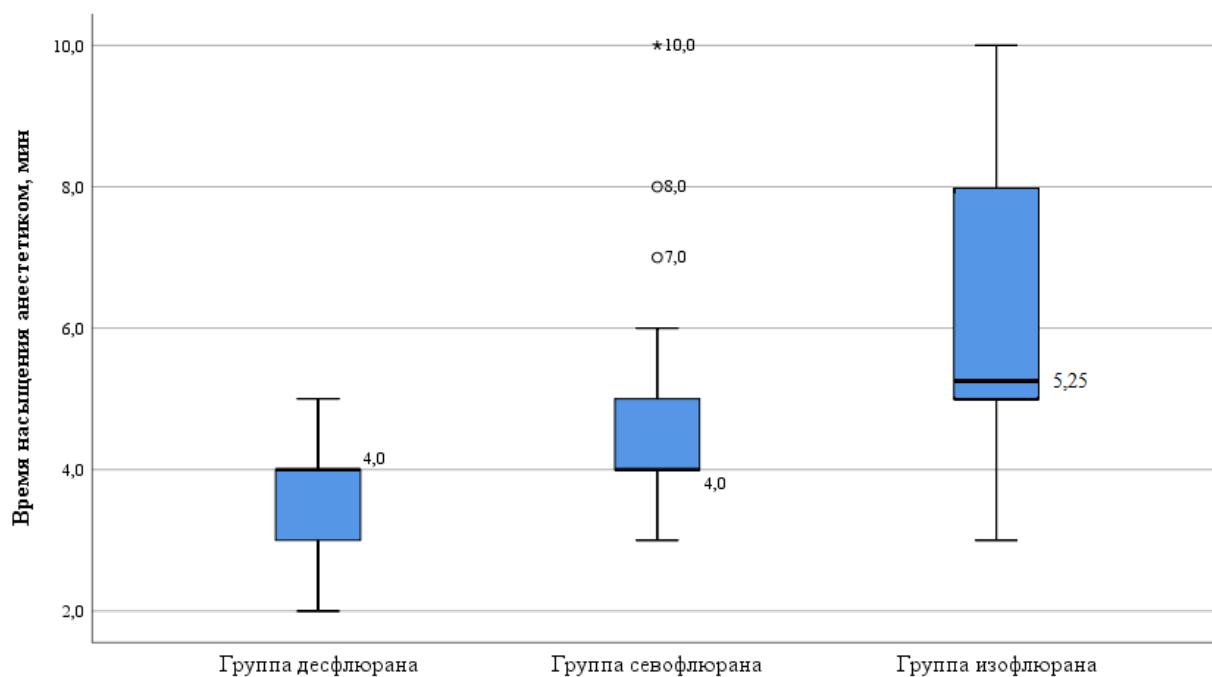


Рисунок 5. Время насыщения до МАК 1,0 об.% в зависимости от ингаляционного анестетика

Показатели сердечно-сосудистой системы

Оценивалась частота встречаемости побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Результаты приведены на Рисунке 6.

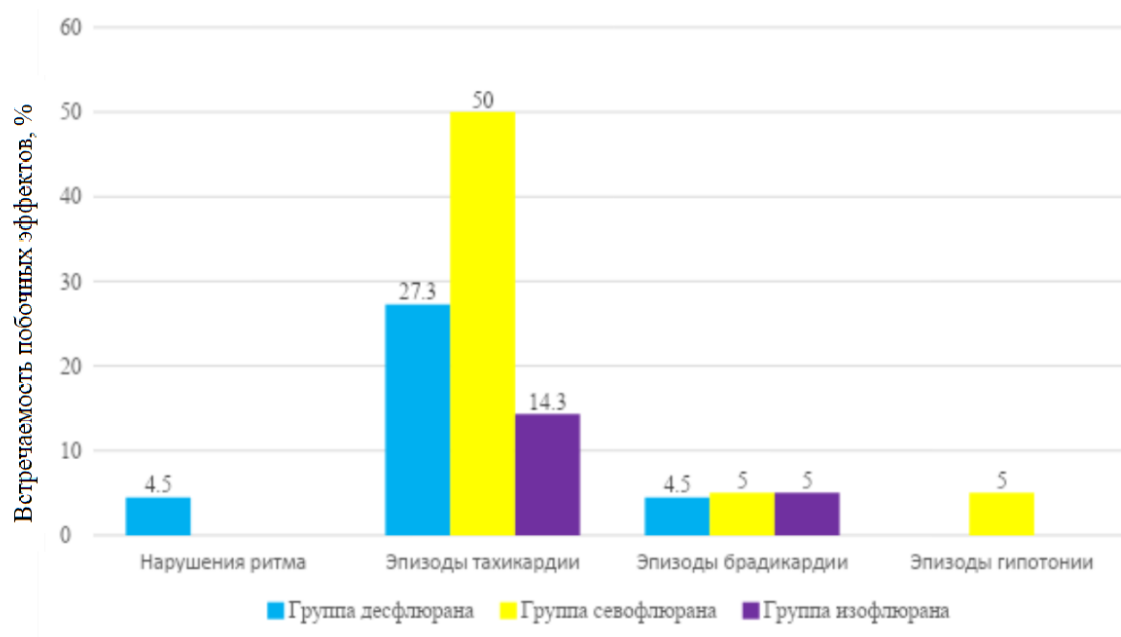


Рисунок 6. Встречаемость побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы

При сравнении частоты нарушения ритма в зависимости от применяемого ингаляционного анестетика были получены статистически значимые различия ($p=0,049$). В группе десфлюрана нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия) встречались в 4,5% (1 пациент из 22 в группе десфлюрана) и отсутствовали при применении других ИА. Связь между показателями слабая (V Крамера = 0,17). Эпизоды тахикардии (50%, 10 пациентов из 20) и гипотонии (5%, 1 пациент из 20) встречались чаще в группе севофлюрана ($p = 0,038$). Связь между показателями средняя (V Крамера = 0,027). Эпизоды брадикардии (5%, 1 пациент из 20) чаще возникали в группе изофлюрана ($p = 0,04$). Связь между показателями незначительная (V Крамера = 0,06).

С целью оценки влияния изучаемых ИА на параметры сердечно-сосудистой системы, сравнивалась динамика САД, ДАД и ЧСС. Результаты представлены в Таблицах 4, 5, 6.

Таблица 4. Динамика систолического артериального давления в исследуемых группах

Группа	Этапы наблюдения			p^*
	САД на момент индукции, мм рт. ст.	САД до реперфузии донорского органа, мм рт. ст.	САД на момент окончания оперативного вмешательства, мм рт. ст.	
Группа десфлюрана	147±17***	115±21	139±13	$p < 0,001^{**}$ $p_{1-2} < 0,001^{**}$ $p_{2-3} = 0,002^{**}$
Группа севофлюрана	139±20	126±18	142±13	$p = 0,009^{**}$ $p_{1-2} = 0,02^{**}$ $p_{2-3} = 0,01^{**}$

Продолжение Таблицы 4

Группа изофлюрана	153±13	118±11	139±14	p <0,001** p ₁₋₂ <0,001** p ₂₋₃ =0,006**
----------------------	--------	--------	--------	--

Примечание: * ANOVA с повторными измерениями;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде $M \pm SE$.

При оценке динамики систолического артериального давления отмечались статистически значимые различия во всех группах. Во всех группах снижение давления в первой половине оперативного вмешательства (от момента индукции до реперфузии) и повышение давления во второй половине (с момента реперфузии до окончания операции) было статистически значимым ($p < 0,05$). Графическое представление результатов на Рисунке 7.

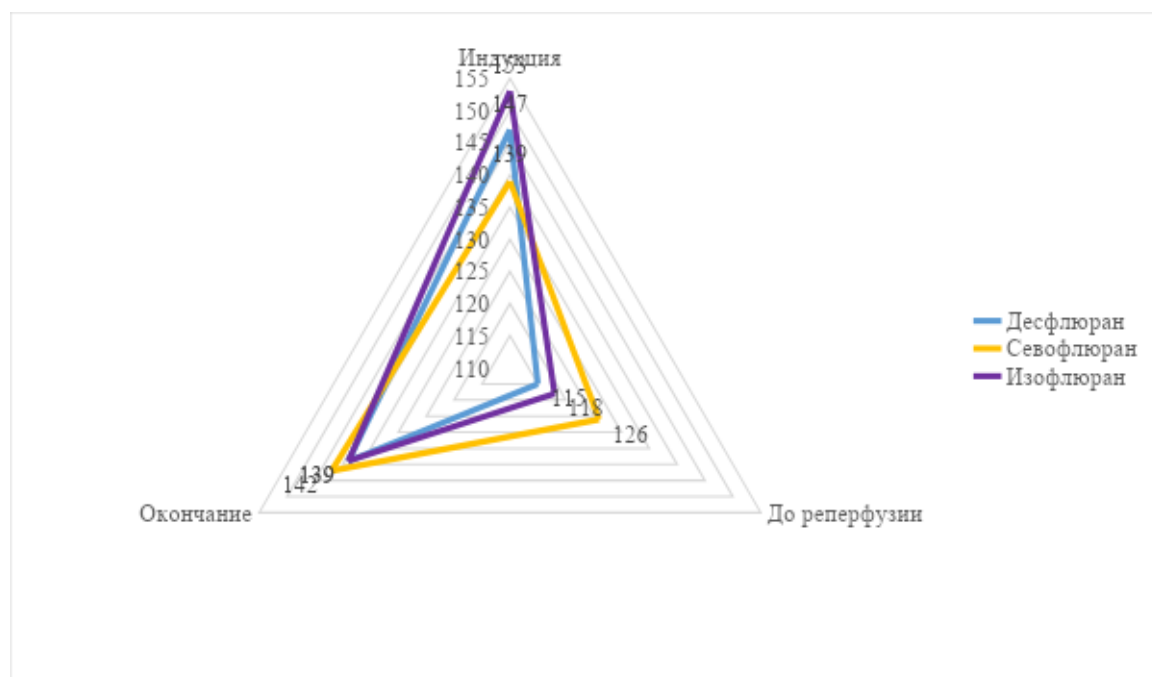


Рисунок 7. Динамика систолического артериального давления

При оценке динамики диастолического артериального давления отмечались статистически значимые различия во всех группах. Во всех группах снижение давления в первой половине оперативного вмешательства (от момента индукции до реперфузии) и повышение давления во второй половине (с момента реперфузии до окончания операции) было статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 5. Динамика диастолического артериального давления в исследуемых группах

Группа	Этапы наблюдения			p*
	ДАД на момент индукции, мм рт. ст.	ДАД до реперфузии и донорского органа, мм рт. ст.	ДАД на момент окончания оперативного вмешательства, мм рт. ст.	
Группа десфлюрана	83±11***	67±15	88±11	p < 0,001** p ₁₋₂ < 0,001** p ₂₋₃ < 0,001**
Группа севофлюрана	85±15	74±17	89±11	p = 0,03** p ₁₋₂ = 0,03** p ₂₋₃ = 0,04**
Группа изофлюрана	89±13	69±11	79±6	p = 0,002** p ₁₋₂ = 0,001** p ₁₋₃ = 0,031** p ₂₋₃ = 0,04**

Примечание: * ANOVA с повторными измерениями;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде $M \pm SE$.

В группе изофлюрана также выявлена статистическая значимость динамики ДАД между началом и окончанием оперативного вмешательства. Графическое представление результатов на Рисунке 8.

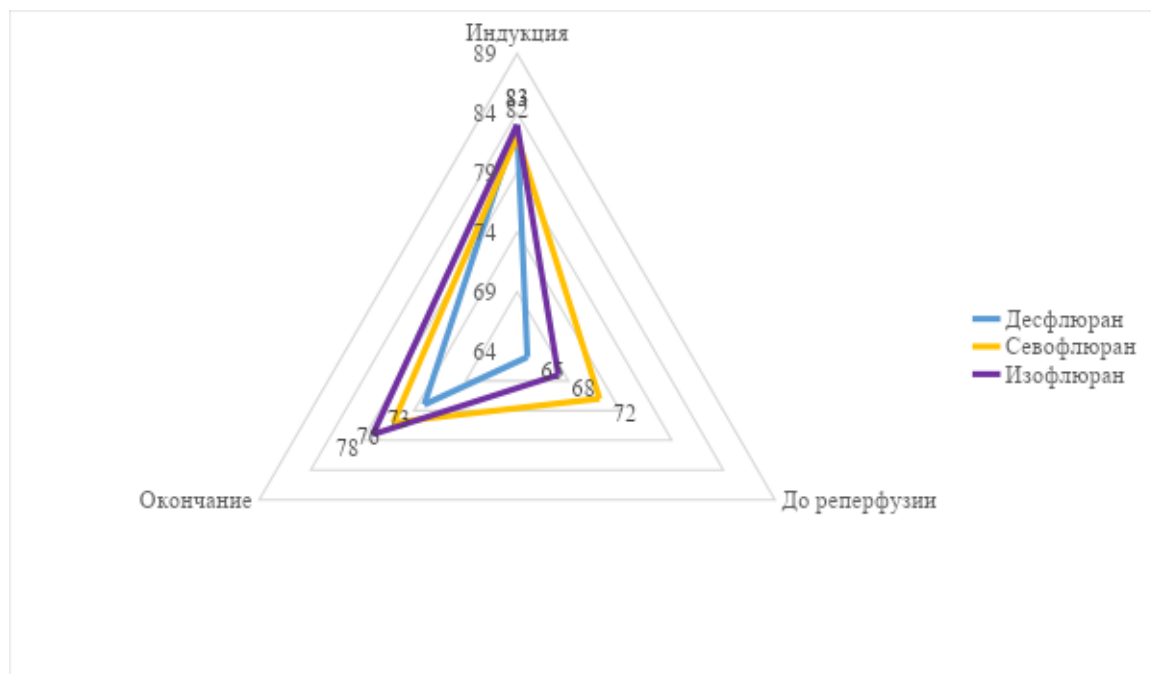


Рисунок 8. Динамика диастолического артериального давления

Наибольшие изменения САД и ДАД наблюдались при использовании изофлюрана, наименьшие – севофлюрана ($p < 0,05$). Десфлюран занял промежуточную позицию.

Таблица 6. Динамика ЧСС в исследуемых группах

Группа	Этапы наблюдения			p*
	ЧСС на момент индукции, мм рт. ст.	ЧСС до реперфузии донорского органа, мм рт. ст.	ЧСС на момент окончания оперативного вмешательства, мм рт. ст.	
Группа десфлюрана	83±11***	65±6	73±11	p < 0,001** p ₁₋₂ < 0,001**

Продолжение Таблицы 6

Группа севofлюрана	82±14	72±13	76±16	p=0,02** p ₁₋₂ =0,01**
Группа изофлюрана	83±13	68±10	78±14	p=0,001** p ₁₋₂ =0,002** p ₂₋₃ =0,02**

Примечание: * ANOVA с повторными измерениями;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде $M \pm SE$.

При оценке динамики ЧСС отмечались статистически значимые различия во всех группах: отмечалось уменьшение ЧСС в первой половине оперативного вмешательства (от момента индукции до реперфузии). Статистически значимое повышение ЧСС во второй половине (с момента реперфузии до окончания операции) было существенным только в группе изофлюрана ($p < 0,05$). Графическое представление результатов на Рисунке 9.

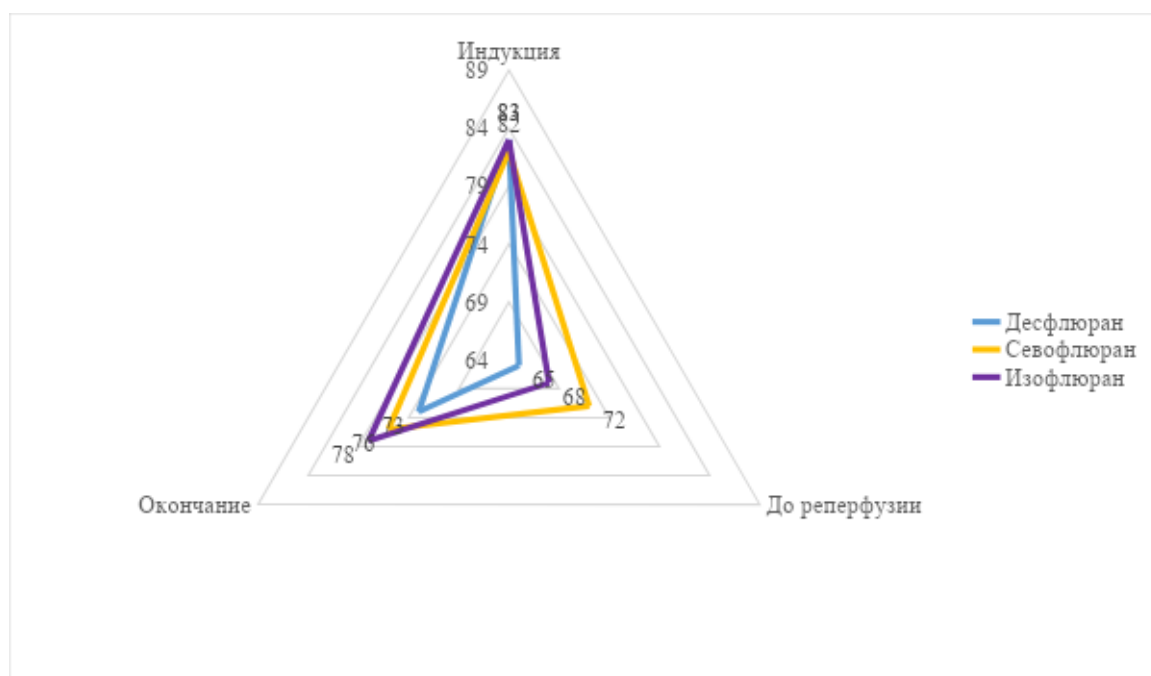


Рисунок 9. Динамика частоты сердечных сокращений

Вариабельность ЧСС была максимальной в группе изофлюрана и была минимальной в группах десфлюрана и севофлюрана ($p < 0,05$).

Концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$), фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) и сатурация (SpO_2)

По результатам, приведенным в Таблице 7, можно заключить, что при сравнении групп по $EtCO_2$, EtO_2 , FiO_2 , SpO_2 статистически значимых различий не выявлено. Всем пациентам проводилась адекватная оксигенация и вентиляция.

Таблица 7. $EtCO_2$, EtO_2 , FiO_2 , SpO_2 в группах

Характеристика	Группа десфлюрана, n = 22	Группа севофлюрана, n = 20	Группа изофлюрана, n = 20	p*
$EtCO_2$, %	29,5 [28;30]**	29 [28;30]	30 [27;30]	0,879
EtO_2 , %	53 [50;56]	52 [50;54]	52 [50;55]	0,809
FiO_2 , %	50 [50;50]	50 [50;50]	50 [50;55]	0,558
SpO_2 , %	100 [100;100]	100 [100;100]	100 [100;100]	1,000

*Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;*

*** данные представлены в виде Me (Q1;Q3).*

Кислотно-основное состояние

Результаты показателей кислотно-щелочного состояния в пробе венозной крови, которые были взяты на момент начала оперативного вмешательства и на момент окончания оперативного вмешательства, представлены в Таблицах 8, 9, 10.

Таблица 8. Сравнение показателей КОС венозной крови в группе десфлюрана

Параметр	На момент начала оперативного вмешательства	На момент окончания оперативного вмешательства	p*
pH	7,37±0,05***	7,36±0,04	0,54
pCO ₂ , мм рт. ст.	37,26±4,82	39,37±3,49	0,11
pO ₂ , мм рт. ст.	62,74±23,25	74,83±27,79	0,09
Hb, г/л	103,63±13,54	103,31±14,23	0,96
Ht, %	32±4,04	31,69±4,4	0,96
K ⁺ , ммоль/л	4,21±0,79	4,42±0,73	0,49
Na ⁺ , ммоль/л	135,69±1,78	134,88±1,71	0,18
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,93±0,16	0,97±0,15	0,70
Cl ⁻ , ммоль/л	105,88±3,44	105,38±2,58	0,70
Glu, ммоль/л	5,2±0,58	7,01±1,63	<0,001**
Lac, ммоль/л	0,68±0,17	0,93±0,24	<0,001**
p50, мм рт. ст.	27,05±1,77	27,99±2,06	0,10
ABE, ммоль/л	-3,09±3,07	-2,71±2,35	0,87
SBE, ммоль/л	-3,18±3,072	-2,63±2,34	0,75
cHCO ³⁻ , ммоль/л	21,92±2,65	21,82±1,83	0,72

Примечание: * парный t-Критерий, ** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$), *** $M \pm SD$.

В результате применения десфлюрана получены статистически значимые различия: к концу оперативного вмешательства повышался уровень глюкозы (с $5,2 \pm 0,58$ до $7,01 \pm 1,63$; $p < 0,001$) и лактата (с $0,68 \pm 0,17$ до $0,93 \pm 0,24$; $p < 0,001$).

*Таблица 9. Сравнение показателей КОС венозной крови в группе
севофлюрана*

Параметр	На момент начала оперативного вмешательства	На момент окончания оперативного вмешательства	p*
pH	7,37±0,05**	7,35±0,06	0,24
pCO ₂ , мм рт. ст.	37,63±4,79	40,63±5,64	0,32
pO ₂ , мм рт. ст.	87,28±69,67	94,05±74,5	0,98
Hb, г/л	112,5±8,91	107,9±10,63	0,44
Ht, %	34,69±2,65	33,26±3,2	0,38
K ⁺ , ммоль/л	8,4±10,11	4,38±0,84	0,80
Na ⁺ , ммоль/л	130,25±10,21	134,63±3,7	0,44
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,97±0,09	0,95±0,11	0,93
Cl ⁻ , ммоль/л	105±5,21	104,25±4,62	0,80
Glu, ммоль/л	7,16±4,45	6,44±2,02	0,80
Lac, ммоль/л	0,75±0,21	1,53±0,88	0,004**
p50, мм рт. ст.	26,9±2,4	28,03±2,79	0,18
ABE, ммоль/л	-2,88±2,27	-3,24±3,16	0,60
SBE, ммоль/л	-2,99±2,18	-3,09±3,09	0,55
cHCO ₃ ⁻ , ммоль/л	21,9±1,85	21,64±2,54	0,59

*Примечание: * парный t-Критерий, ** изменения показателей
статистически значимы (p < 0,05), *** M±SD.*

В результате применения севофлюрана также получены статистически значимые различия: к концу оперативного вмешательства повышался уровень лактата (с 0,75±0,21 до 1,53±0,88; p=0,004).

*Таблица 10. Сравнение показателей КОС венозной крови в группе
изофлюрана*

Параметр	На момент начала оперативного вмешательства	На момент окончания оперативного вмешательства	p*
pH	7,37±0,03*	7,34±0,06	0,14
pCO ₂ , мм рт. ст.	35,87±3,46	39,47±3,57	0,043**
pO ₂ , мм рт. ст.	83,41±78,69	70,18±27,28	0,11
Hb, г/л	108,9±10,89	106,9±13,98	0,68
Ht, %	33,66±3,25	32,97±4,19	0,58
K ⁺ , ммоль/л	4,46±1,3	4,51±1,07	0,85
Na ⁺ , ммоль/л	134,8±1,81	134,7±1,58	0,91
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,95±0,14	0,96±0,13	0,97
Cl ⁻ , ммоль/л	105,6±4,4	95,9±29,23	0,58
Glu, ммоль/л	5,19±0,78	7,12±2,18	0,02**
Lac, ммоль/л	0,75±0,41	1,12±0,53	0,06
p50, мм рт. ст.	30,71±9,51	28,5±2,37	0,58
ABE, ммоль/л	-4,08±2,05	-4,54±3,3	0,68
SBE, ммоль/л	-4,25±2,14	-4,4±3,2	0,74
cHCO ₃ ⁻ , ммоль/л	20,82±1,66	20,6±2,59	0,80

*Примечание: * парный t-Критерий, ** изменения показателей
статистически значимы (p < 0,05), *** M±SD.*

В результате применения изофлюрана статистически значимые различия заключаются в повышении уровня глюкозы (с 5,19±0,78 до 7,12±2,18; p=0,02). Статистически значимо повышался уровень pCO₂ венозной крови (с 35,87±3,46 до 39,47±3,57; p=0,043) при соблюдении адекватных параметров вентиляции.

В группе десфлюрана и севофлюрана статистически достоверно уровень лактата возрастал от начала к концу АТПП больше, чем в группе изофлюрана. Но, несмотря на это, уровень лактата на момент окончания оперативного вмешательства был наименьшим в группе десфлюрана,

наибольшим – в группе изофлюрана ($p < 0,05$). Уровень глюкозы крови оставался стабильным в течение всей операции в группе севофлюрана, в отличие от уровня глюкозы в других группах.

Период пробуждения

В Таблице 11 приведены данные о времени пробуждения, восстановлении сознания и мышечного тонуса.

Таблица 11. Временные показатели восстановления сознания и мышечного тонуса после анестезии

Характеристика	Группа десфлюрана, n = 22	Группа севофлюрана, n = 20	Группа изофлюрана, n = 20	p*
Время, через которое пациент открыл глаза (мин)	3,5 [2;5]***	5,9 [3;7]	8,6 [3;9]	0,045** $p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,013$
Время, через которое пациент пожал руку (мин)	4,7 [3;6]	6,8 [4;9]	9,2 [4;9]	0,02** $p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,047$
Время, через которое пациент был экстубирован (мин)	5,3 [3; 6]	7,9 [4; 10]	10 [5;10]	0,01** $p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,04$
Время, через которое пациент назвал дату рождения (мин)	6,7 [5;8]	8,8 [6;11]	11,3 [6;12]	0,02** $p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,046$

*Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;*

*** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)*

**** данные представлены в виде Me [Q1;Q3].*

Время пробуждения характеризовал такой признак, как открытие глаз, восстановление мышечного тонуса – пожатие руки, восстановление сознания

– способность назвать дату рождения. Наиболее быстрое пробуждение, восстановление сознания и мышечного тонуса происходило в группе десфлюрана по сравнению с группами севофлюрана и изофлюрана ($p < 0.05$), что ускоряло экстубацию. Статистически значимых различий между группой применения севофлюрана и изофлюрана выявлено не было ($p > 0.05$).

3.4. Ранний послеоперационный период при трансплантации почки

Лабораторный контроль

При сравнении уровней мочевины, креатинина сыворотки крови, СКФ выявлены статистически значимые различия ($p < 0.05$).

Уровень мочевины на 2-е сутки после АТПП был наименьшим в группе десфлюрана (15,85 ммоль/л) по сравнению с группами севофлюрана (23,2 ммоль/л) и изофлюрана (20,5 ммоль/л) ($p=0,013$, $p_{1-2}=0,01$). Уровень мочевины на 4-е, 7-е сутки, на момент выписки статистически значимо не отличался. Графически результаты на Рисунке 10.

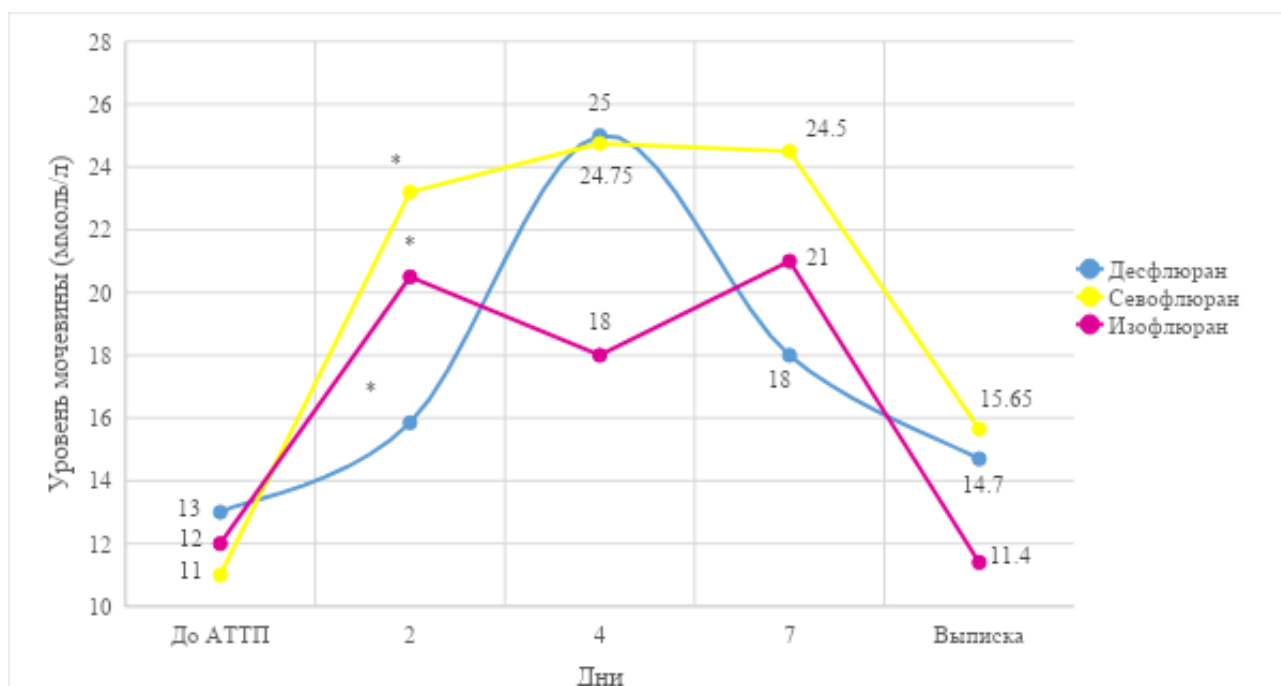


Рисунок 10. Уровень мочевины

Примечание: * изменения показателей статистически значимы ($p < 0.05$)

При сравнении динамики уровня мочевины в группе десфлюрана статистически значимых различий не наблюдалось ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что у пациентов происходили плавные изменения данного показателя. В группе севофлюрана выявлены статистически значимые различия между уровнем мочевины на 2-е, 4-е и 7-е сутки и уровнем мочевины на момент выписки ($p_{2-в}=0,01$, $p_{4-в}<0,001$, $p_{7-в}=0,04$). В группе изофлюрана различия заключались между уровнем мочевины на 7-е сутки и на момент выписки ($p_{7-в}=0,034$). Результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Динамика уровня мочевины

Группа	Этапы наблюдения				p*
	Мочевина на 2-е сутки после АТПП	Мочевина на 4-е сутки после АТПП	Мочевина на 7-е сутки после АТПП	Мочевина на момент выписки	
Группа десфлюрана	15,9 [13,6; 20,3]	25 [13,4; 29,7]	18 [12,8; 30,3]	14,7 [8,2; 23,8]	$p=0,1$
Группа севофлюрана	23,2 [40; 200]	24,8 [22,6; 34]	24,5 [13,6; 36]	15,7 [12; 23])	$p < 0,001^{**}$ $p_{2-в}=0,01^{**}$ $p_{4-в}<0,001^{**}$ $p_{7-в}=0,04^{**}$
Группа изофлюрана	20,5 [18,7; 27]	18 [10; 37,5]	21 [9,8; 39,5]	11,4 [10; 21]	$p=0,03^{**}$ $p_{7-в}=0,034^{**}$

Примечание: * Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ

Фридмана и Post-hoc анализ с поправкой на множественность сравнений;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде Me [Q_1 ; Q_3].

Уровень креатинина на 2-е сутки был наибольшим в группе севофлюрана (709 мкмоль/л) по сравнению с группой десфлюрана (449,75 мкмоль/л) ($p=0,004$, $p_{1-2}=0,003$). Уровень креатинина на 4-е, 7-е сутки и на

момент выписки между группами статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Графически результаты представлены на Рисунке 11.

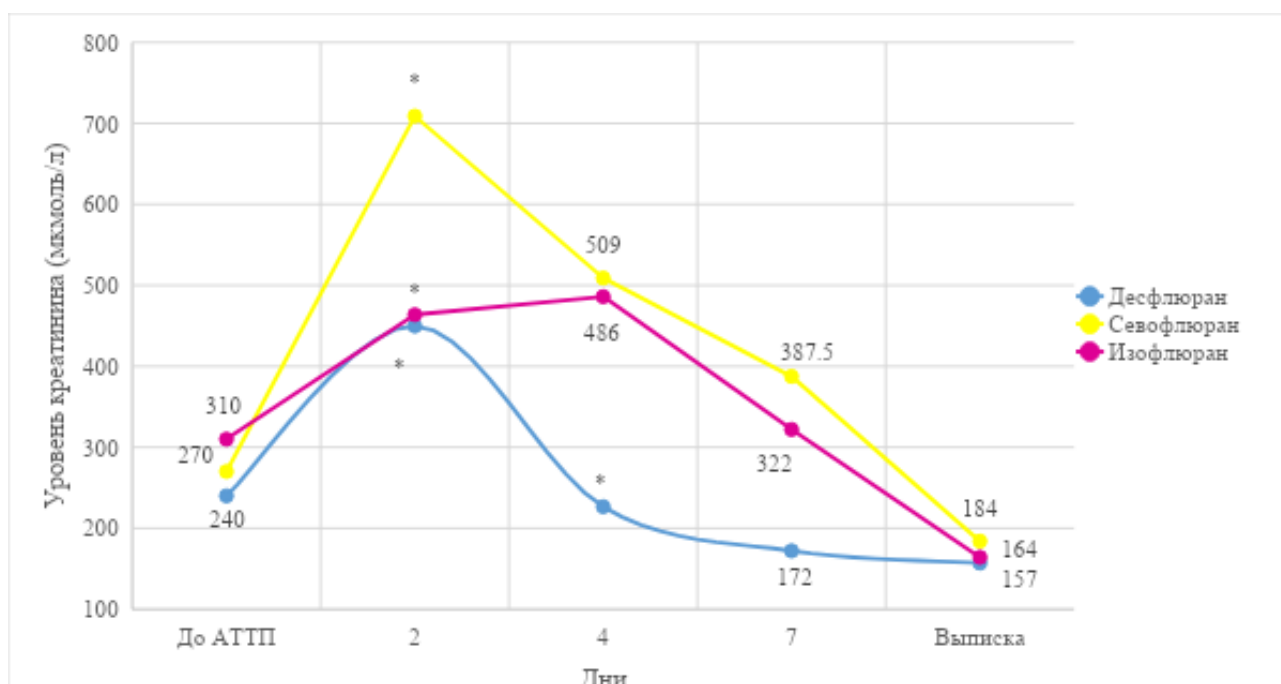


Рисунок 11. Уровень креатинина

Примечание: * изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении динамики уровня креатинина в группе десфлюрана выявлены статистически значимые различия между уровнем между 2-ми и 7-ми сутками и между 2-ми сутками и на момент выписки ($p_{2-7}=0,002$, $p_{2-в}=0,005$). В группе севофлюрана статистически значимые различия выявлены между 2-ми сутками и 7-ми сутками, между 2-ми сутками и на момент выписки, между 2-ми и 7-ми сутками ($p_{2-7}<0,001$, $p_{4-в}<0,001$, $p_{2-7}=0,03$). В группе изофлюрана статистически значимых различий динамики уровня креатинина не выявлено ($p > 0,05$). Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13. Динамика уровня креатинина

Группа	Этапы наблюдения				p*
	Креатинин на 2-е сутки после АТПП	Креатинин на 4-е сутки после АТПП	Креатинин на 7-е сутки после АТПП	Креатинин на момент выписки	
Группа десфлюрана	449,8 [301; 529,9]	226,6 [150; 481,9]	172 [140; 347]	157 [110; 235]	p=0,001 p _{2-в} =0,002** p ₂₋₇ =0,005**
Группа севофлюрана	709 [578; 882]	509 [228; 1045]	387,5 [192; 764,4]	184 [157; 294]	p < 0,001** p _{2-в} < 0,001** p _{4-в} < 0,001** p ₂₋₇ = 0,03**
Группа изофлюрана	463,7 [385; 809]	846 [147; 856]	322 [105; 574]	164 [108; 384]	p=0,09

Примечание: * Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ

Фридмана и Post-hoc анализ с поправкой на множественность сравнений;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃].

На 2-е, 4-е, 7-е сутки и на момент выписки между группами статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Графически результаты представлены на Рисунке 12.

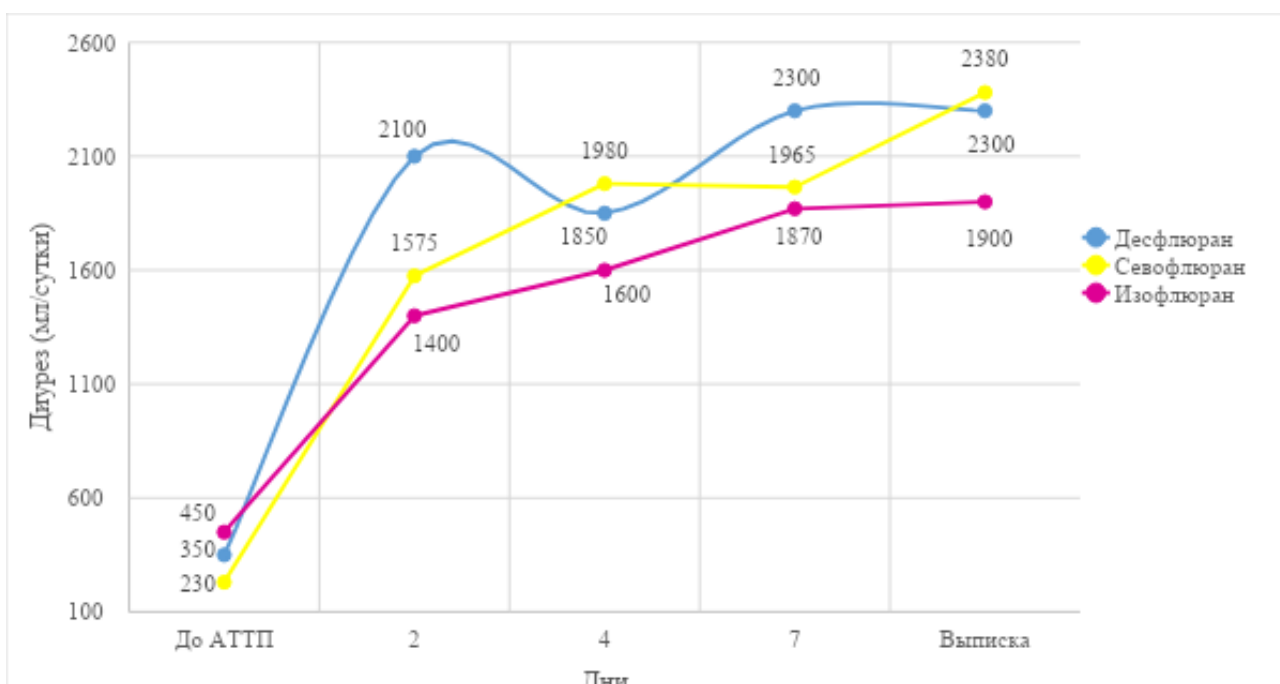


Рисунок 12. Диурез

Примечание: * изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении динамики диуреза во всех группах статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 Динамика диуреза

Группа	Этапы наблюдения				p*
	Диурез на 2-е сутки после АТПП	Диурез на 4-е сутки после АТПП	Диурез на 7-е сутки после АТПП	Диурез на момент выписки	
Группа десфлюрана	2100 [1150; 2680]	1850 [1700; 2500]	2300 [1800; 2450]	2300 [2000; 2800]	p=0,74
Группа севофлюрана	1575 [375; 2550]	1980 (400; 3150)	1965 [1410; 2400]	2380 [2000; 2900]	p=0,55

Продолжение Таблицы 14

Группа изофлюрана	1400 [330; 1750]	1600 (250; 2300)	1870 [450; 2400]	1900 [1600; 2500]	p=0,63
----------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------------------------	--------

Примечание: * Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ

Фридмана и Post-hoc анализ с поправкой на множественность сравнений;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде Me [Q_1 ; Q_3].

При сравнении уровней СКФ в зависимости от группы применяемого ИА выявлены статистические различия ($p=0,013$). На 2-е сутки после оперативного вмешательства СКФ был наибольшим в группе десфлюрана по сравнению с группой севофлюрана ($p_{1-2}=0,01$). СКФ на 4-е, 7-е сутки и на моменты выписки статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Графически результаты представлены на Рисунке 13.

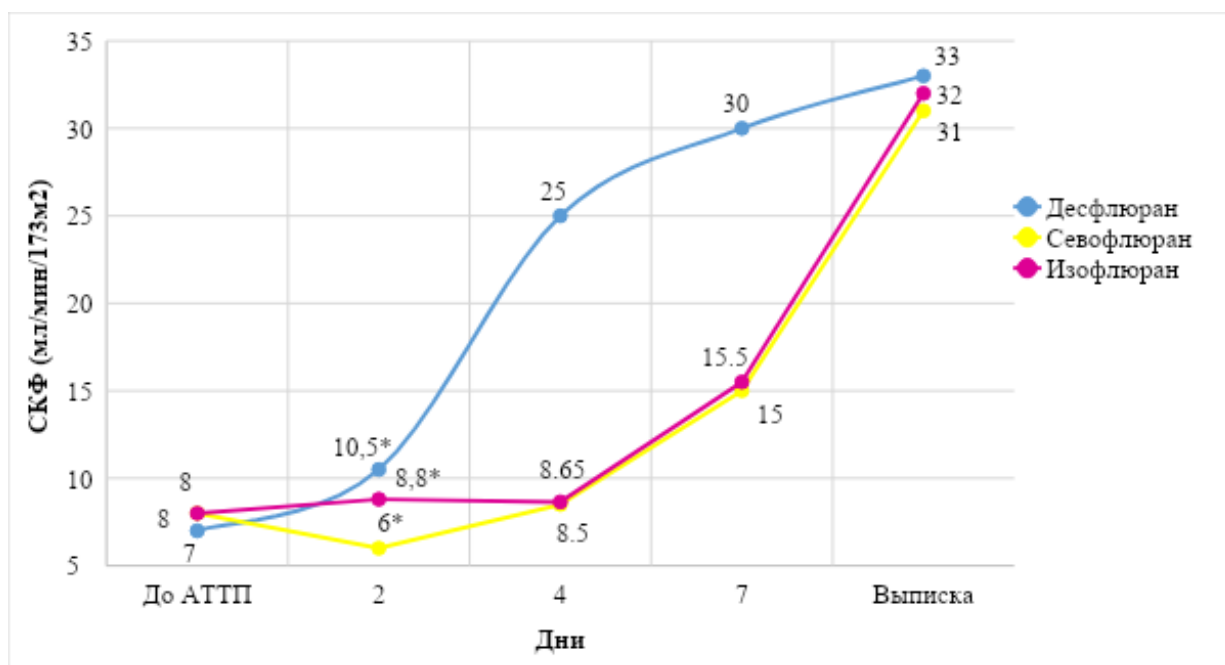


Рисунок 13. Скорость клубочковой фильтрации

Примечание: * изменения показателей статистически значимы

($p < 0,05$)

При сравнении динамики СКФ в группе десфлюрана обнаружены статистически значимые различия между СКФ на 2- сутки и на 7-е сутки, на 2- сутки и на момент выписки ($p_{2-7}=0,008$, $p_{2-в}=0,001$). В группе севофлюрана обнаружены статистически значимые различия между уровнем СКФ на момент выписки и 2-ми и 4-ми сутками ($P_{2-в}<0,001$, $P_{4-в}<0,001$). В группе изофлюрана статистически значимых различий не выявлено. Результаты представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Динамика СКФ

Группа	Этапы наблюдения				p*
	СКФ на 2-е сутки после АТП	СКФ на 4-е сутки после АТП	СКФ на 7-е сутки после АТП	СКФ на момент выписки	
Группа десфлюрана	10,5 [9; 16,5]	25 [10; 38]	30 [12; 44]	33 [21;48]	$p=0,001^{**}$ $p_{2-7}=0,008^{**}$ $p_{2-в}=0,001^{**}$
Группа севофлюрана	6 [5; 9]	8,5 [5; 23]	15 [6; 32]	31 [19; 40]	$P<0,001^{**}$ $P_{2-в}<0,001^{**}$ $P_{4-в}<0,001^{**}$
Группа изофлюрана	8,8 [4,6; 11]	8,7 [6,8; 39]	15,5 [7,2; 57]	32 [18,8; 54,5]	$p=0,19$

Примечание: * Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ

Фридмана и Post-hoc анализ с поправкой на множественность сравнений;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$.

Показатели послеоперационного периода

В группе пациентов, которым применяли десфлюран, выявили статистически значимое ($p=0,007$) меньшее количество сеансов ЗПТ (22,7%), по сравнению с другими группами: 45% в группе севофлюрана ($P_{1-2}=0,005$) и

40% в группе изофлюрана ($P_{1-3}=0,005$). Связь между показателями относительно сильная (V Крамера = 0,42). Количество повторных госпитализаций было наименьшим в группе десфлюрана – 4,5% ($p=0,63$). Результаты представлены в Таблице 16.

Таблица 16. Показатели послеоперационного периода

Характеристика	Группа десфлюрана, n = 22	Группа севофлюрана, n = 20	Группа изофлюрана, n = 20	p*
ЗПТ в послеоперационном периоде, n (%)	5 (22,7)	9 (45)	8 (40)	0,007** $P_{1-2}=0,005$ ** $P_{1-3}=0,005$ **
Повторные госпитализации в течение первого года, n (%)	1 (4,5)	2 (10)	2 (10)	0,63

*Примечание: * по критерию Пирсона с post-hoc анализом при $p < 0,05$,*

*** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).*

Медиана времени нахождения в стационаре в группе десфлюрана 21 (19;34), в группе севофлюрана - 23 (16;32), в группе изофлюрана - 21 (20;28). Статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$).

3.5. Отдаленные результаты при трансплантации почки

Осложнения

Осложнения, возникшие при АТТП в период исследования, не связаны с исследуемыми анестетиками, представлены на Рисунках 14, 15, 16.

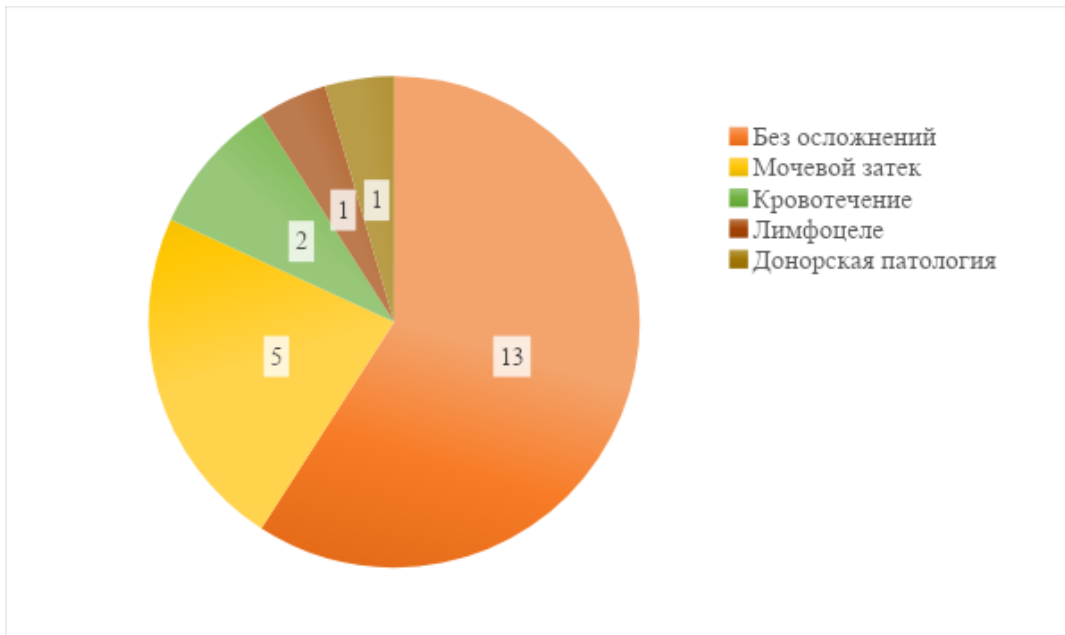


Рисунок 14. Осложнения в группе десфлюрана

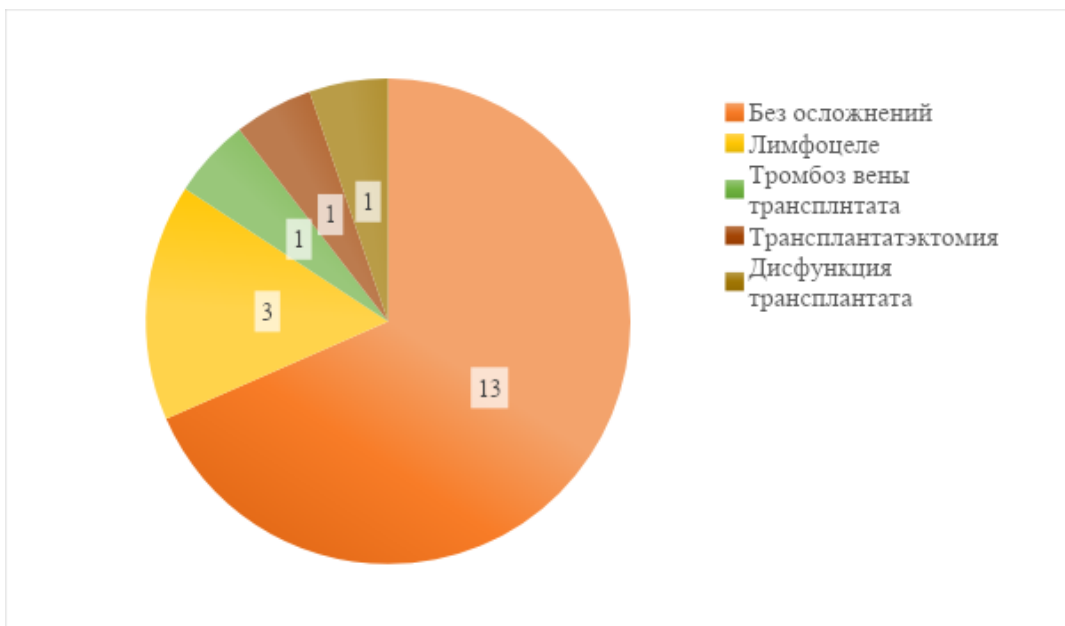


Рисунок 15. Осложнения в группе севофлюрана

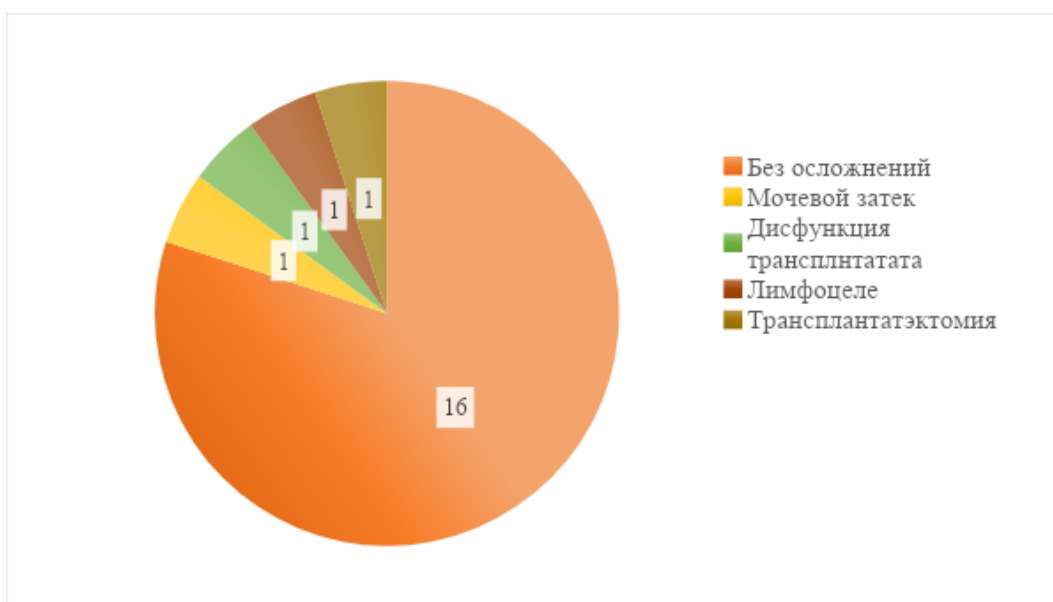


Рисунок 16. Осложнения в группе изофлюрана

При сравнении частоты встречаемости хирургических осложнений в зависимости от применяемого ИА, статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Исходы

Отмечали три варианта исхода после АТПП:

1. Выписан под наблюдение нефролога с удовлетворительной функцией нефротрансплантата;
2. Выписан под наблюдение нефролога с минимальной функцией нефротрансплантата;
3. Трансплантатэктомия (выписан на ЗПТ).

Результаты приведены в Таблице 17.

При сравнении исходов статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Таблица 17. Исходы

Характеристика	Группа десфлюрана, n = 20	Группа севофлюрана, n = 20	Группа изофлюрана, n = 20	p*
Выписан под наблюдение нефролога с удовлетворительной функцией, n (%)	19 (86,4)	16 (80)	17 (85)	0,83
Выписан под наблюдение нефролога с минимальной функцией, n (%)	3 (13,6)	3 (15)	2 (10)	
Трансплантатэктомия (выписан на ЗПТ), n (%)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	

Примечание: * по точному критерию Фишера

3.6. Инфузионная терапия при трансплантации почки

Для сравнения способов инфузионной терапии, определения факторов, повышающих вероятность развития отсроченной функции трансплантата и, как следствие, проведения ЗПТ в послеоперационном периоде после трансплантации почки от посмертного донора, нами было построено дерево решений. В результате была получена модель, представленная на Рисунке 17.

В полученном дереве решений наблюдали 3 терминальных узла. Характеристика каждого представлена в Таблице 18.

Согласно таблице, при объеме инфузии за оперативное вмешательство менее 1200 мл, сеансы ЗПТ в послеоперационном периоде отсутствовали. Риск проведения ЗПТ в послеоперационном периоде возрастал при общем объеме инфузии более 1200 мл за ОТП.

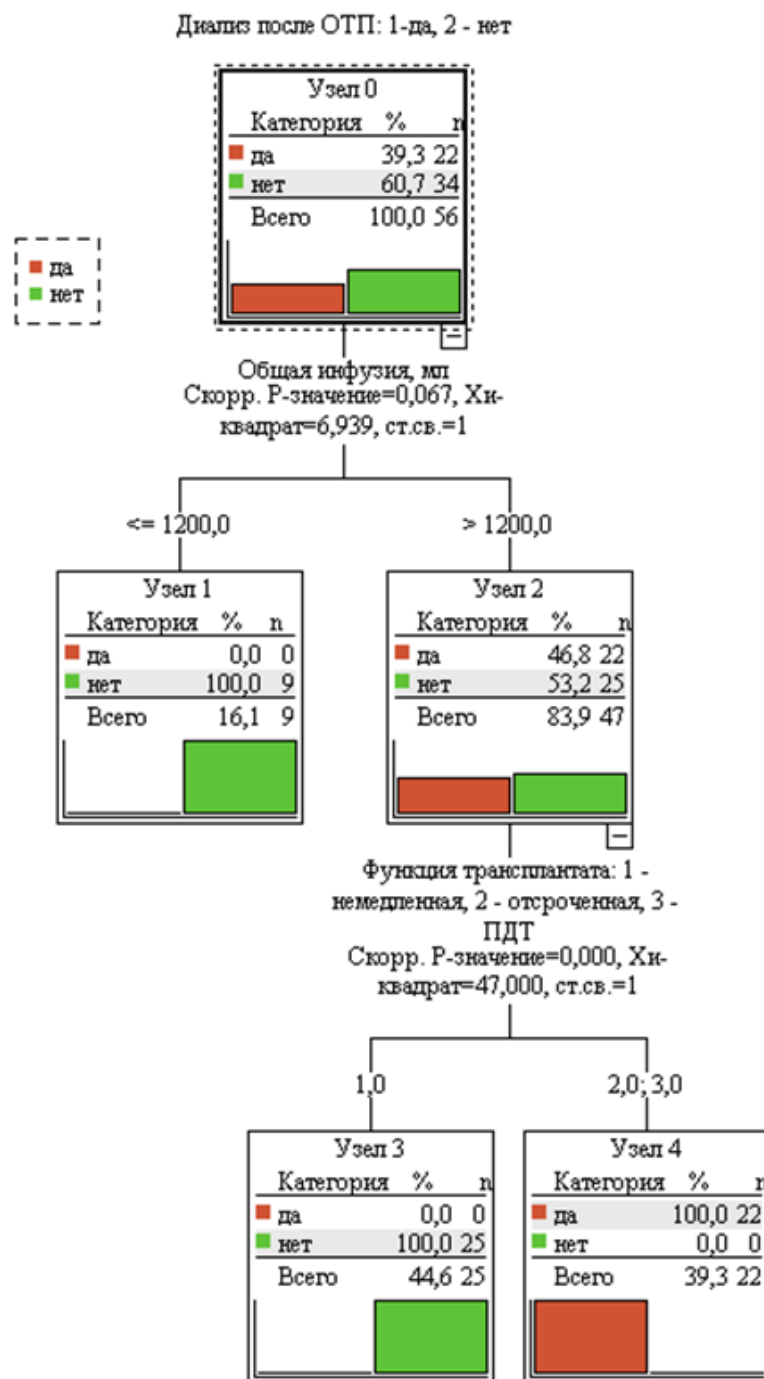


Рисунок 17. Дерево решений, определяющее вероятность проведения ЗПТ в послеоперационном периоде в зависимости от тактики инфузионной терапии

Таблица 18. Характеристика терминальных узлов дерева решений

№ узла	Фактор	Число пациентов		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	С ЗПТ		
1	Объем инфузии за операцию ≤ 1200 мл, функция трансплантата немедленная	9	0	39,3	100,0
3	Объем инфузии за операцию > 1200 мл, функция трансплантата немедленная	25	0	46,8	119,1
4	Объем инфузии за операцию > 1200 мл, функция трансплантата отсроченная или ПДТ	22	22	100,0	254,5

Пациентов, у которых общий объем инфузии составлял до 1200 мл отнесли к группе с рестриктивной тактикой инфузионной терапии, а пациентов, у которых общий объем инфузии составлял более 1200 мл – к группе с либеральной тактикой инфузионной терапии.

При сравнении инфузии определили, что основной инфузионной средой в обеих группах был 0,9% раствор хлорида натрия. С целью профилактики и коррекции гиперкалиемии пациентам проводилась инфузия 5% раствора глюкозы. Для коррекции ацидоза применялся 4% раствор гидрокарбоната натрия. Результаты представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Сравнительная характеристика инфузионной терапии

Параметр	Рестриктивная тактика, n=9	Либеральная тактика, n=47	p*
Объем инфузии за ОТП, мл	1100 [1000; 1200]	2200 [1875; 2500]	<0,001**
Объем NaCl 0,9%, введенного за ОТП, мл	800 [800;900]	1800 [1300; 2000]	<0,001**
Объем глюкозы 5%, введенной за ОТП, мл	0 [0;300]	500 [400; 500]	<0,001**
Объем NaHCO ₃ 4%, введенного за ОТП, мл	0 [0;200]	0 [0;200]	0,896
Объем мочи за время операции, мл	100 [50;200]	50 [0; 100]	0,035**
Объем суточной мочи после ОТП, мл	2350 [1350; 3450]	1300 [275; 2900]	0,181
Время операции, мин	160 [100; 185]	155 [120; 190]	0,867
Скорость инфузии, мл/кг/ч	6,25 [4,98; 9,59]	13,19 [8,72; 16,34]	0,003**

Примечание: * по критерий Манна-Уитни

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$.

При сравнении групп выявлены статистически значимые различия в объеме вводимых растворов ($p < 0,001$). Результаты графически представлены на Рисунке 18. В группе с либеральной тактикой инфузионной терапии определяли статистически значимо меньшее количество мочи, выделенное за время оперативного вмешательства ($p=0,035$). Данный факт может свидетельствовать об отрицательном воздействии большого объема инфузии на трансплантат почки. Также группы статистически значимо различались по скорости инфузии (0,003).

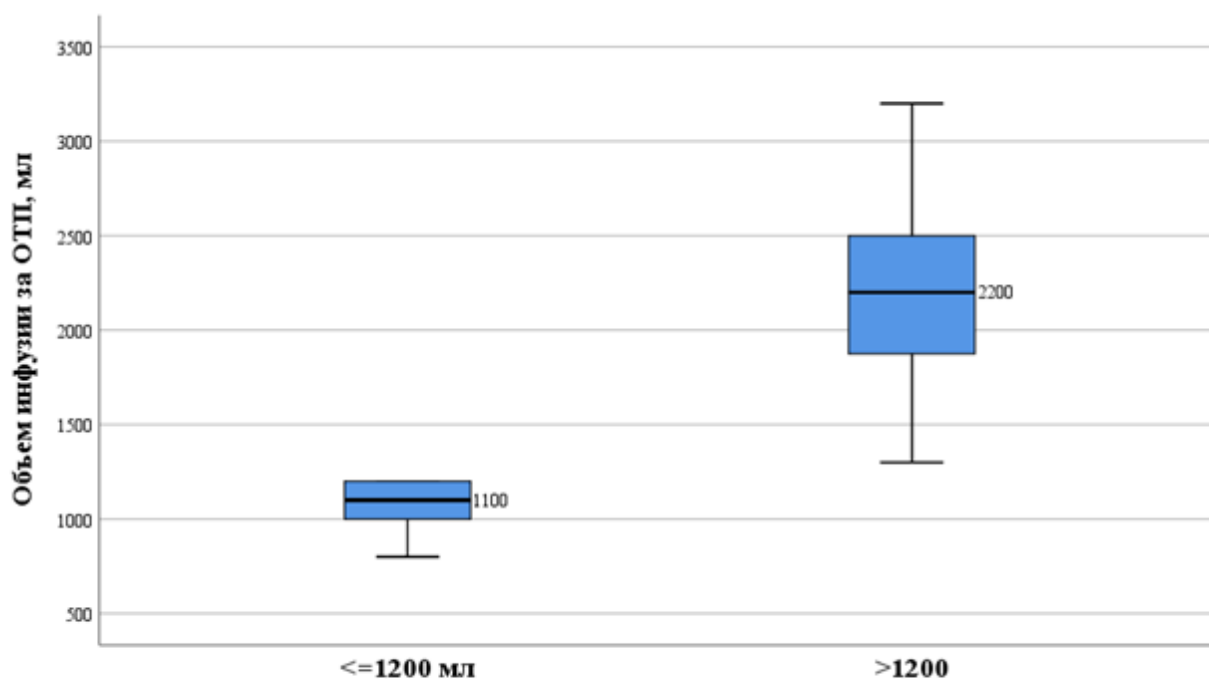


Рисунок 18. Объем общей инфузии в группах

Группы сравнивали по функции трансплантата и частоте применения методов ЗПТ в послеоперационном периоде. Результаты представлены в Таблице 20 и 21.

Таблица 20. Сравнение групп по функции трансплантата почки

Функция трансплантата	Рестриктивная тактика, n=9	Либеральная тактика, n=47	p*
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Первичная	9 (100)	25 (53,2)	0,03**
Отсроченная	0 (0)	20 (42,6)	
Первичная дисфункция трансплантата	0 (0)	2 (4,3)	

Примечание: * по критерию Пирсона

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При сравнении групп по функции трансплантата в зависимости от типа инфузионной терапии были получены статистически значимые различия ($p = 0,03$). Выявленные различия обусловлены более высокой частотой развития отсроченной функции трансплантата в группе, где применялась либеральная тактика инфузионной терапии. Между сопоставляемыми признаками средняя связь (V Крамера 0,352).

Таблица 21. Сравнение групп по наличию или отсутствию ЗПТ в послеоперационном периоде

ЗПТ после ОТП	Рестриктивная тактика, n=9	Либеральная тактика, n=47	p*	ОШ; 95% ДИ
	Абс. (%)	Абс. (%)		
Проводилась	0 (0)	22 (46,8)	0,008**	1,88 (1,44; 2,46)
Не проводилась	9 (100)	25 (53,2)		

*Примечание: * по точному критерию Фишера*

*** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).*

При сравнении наличия или отсутствия ЗПТ в послеоперационном периоде в группах были получены статистически значимые различия ($p = 0,008$). Шансы проведения ЗПТ увеличивались у пациентов, которым применяли либеральную тактику инфузионной терапии в 1,88 раза (95% ДИ 1,44; 2,46). Между сопоставляемыми признаками средняя связь (V Крамера 0,352).

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ

С целью изучения влияния различных тактик инфузионной терапии на функцию почек проводили сравнение групп в зависимости объема инфузии. Для изучения влияния 0,9% раствора хлорида натрия и 6% раствора гидроксиэтилкрахмала на почки проводили морфологическое исследование.

4.1. Сравнение различных тактик инфузионной терапии в группе введения 0,9% хлорида натрия

В группу ведения 4 мл вошли крысы, которым применялась рестриктивная тактика инфузионной терапии (группа 4КР). В группу введения 6 мл вошли крысы, которым проводили либеральную инфузионную терапию (группа 6КР). Рассчитана скорость инфузии: 17,28 [15,74; 17,93] мл/кг/час в группе рестриктивной тактики, 25,81 [23,1; 27,16] мл/кг/час в группе либеральной тактики, данные имеют статистически значимые отличия ($p=0,002$). Графически результаты представлены на Рисунке 19.

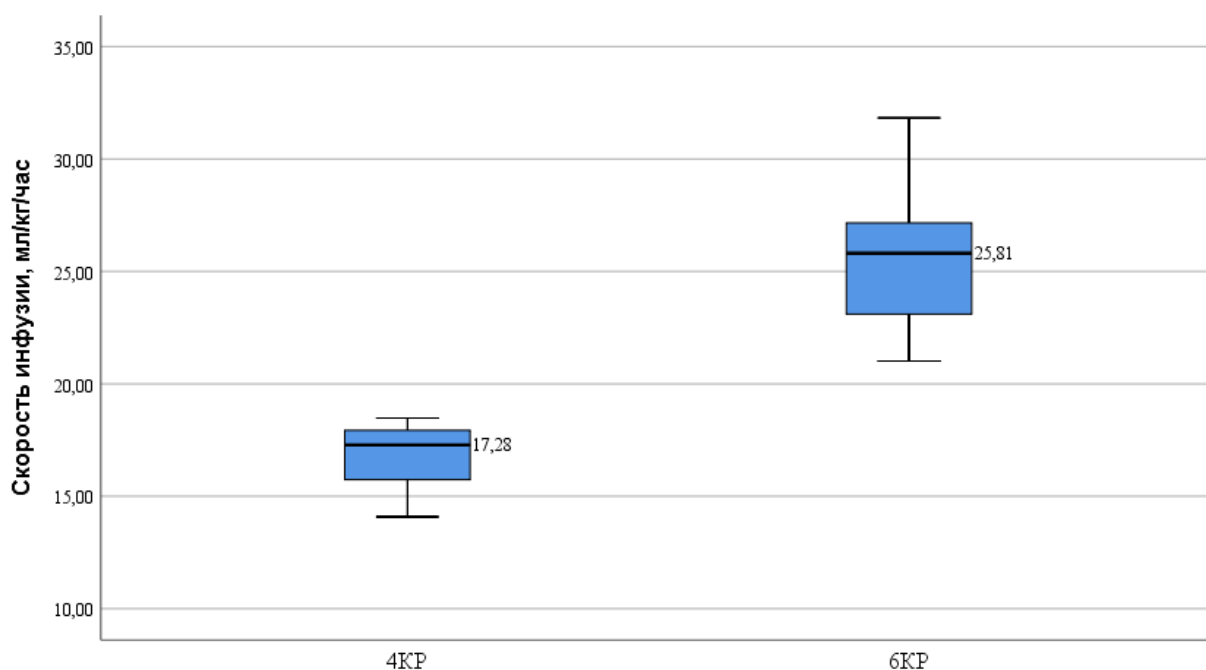


Рисунок 19. Скорость инфузии по группам

Группы сравнивались с контрольной группой и группой, в которой проводилась лапаротомия без инфузии раствора. По результатам общего анализа крови обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Результаты представлены в Таблице 22.

Таблица 22. Сравнение результатов общего анализа крови по группам

Показатель	Контрольная группа (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа с лапаротомией (Me [Q ₁ ; Q ₃])	4KP (Me [Q ₁ ; Q ₃])	6KP (Me [Q ₁ ; Q ₃])	p*
Гемоглобин, г/л	155 [151; 157]	163 [157; 163]	161 [155,5; 164]	151 [149; 161]	0,17
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,35 [8,01; 8,45]	9,38 [8,5; 9,63]	8,88 [8,45; 9,54]	8,81 [8,53; 9,31]	0,009** p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₄ =0,03
Гематокрит, %	40,5 [39,4; 40,9]	47,3 [42,7; 51,7]	44,4 [42,65; 46,5]	45,3 [43,9; 48,5]	0,003** p ₁₋₂ =0,009 p ₁₋₄ =0,009

Продолжение Таблицы 22

Ширина распределения эритроцитов, %	11,4 [10,9; 12,1]	13,9 [11,2; 15,3]	10,5 [10,25; 10,75]	13,9 [13,3; 14,1]	0,002** $p_{2-3}=0,02$ $p_{3-4}=0,003$
Средний объем эритроцита (MCV), фл	48,6 [48,1; 49,3]	50,5 [50,4; 53,6]	49,7 [47,85; 51,1]	50,9 [50,5; 53,1]	0,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	18,8 [19,3; 20]	16,9 [15,8; 19,2]	17,6 [16,2; 18,8]	17,2 [16,9; 17,6]	0,11
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	382 [378; 388]	315 [314; 387]	359,5 [353,5; 372]	331 [328; 337]	0,01** $p_{1-4}=0,007$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,2 [8,3; 12,45]	7,1 [5,18; 8,3]	5,1 [3,9; 6,05]	5,81 [5,12; 5,9]	0,005** $p_{1-3}=0,005$ $p_{1-4}=0,02$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	675 [620; 692]	810 [662; 811]	789 [681; 876]	886 [742; 948]	0,14
Средний объем тромбоцита (MPV), фл	2,6 [2,3; 2,7]	7,7 [3; 7,8]	2,95 [2,7; 3,4]	6,8 [6,6; 7,1]	0,001** $p_{1-2}=0,02$ $p_{1-4}=0,002$
Распределение тромбоцитов по объему (PDW), %	13,4 [13,2; 14,3]	32,7 [13,9; 36,7]	14,15 [13,85; 14,7]	43,7 [41,5; 46,4]	0,001** $p_{1-4}<0,001$
Тромбокрит (PCT), %	0,16 [0,15; 0,19]	0,63 [0,21; 0,63]	0,215 [0,19; 0,26]	0,57 [0,52; 0,63]	0,005** $p_{1-4}=0,004$

Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Уровень эритроцитов ($p_{1-2}=0,03$, $p_{1-4}=0,03$), гематокрит ($p_{1-3}=0,009$, $p_{1-4}=0,009$), ширина распределения эритроцитов ($p_{2-3}=0,02$, $p_{3-4}=0,003$), средний объем тромбоцитов ($p_{1-2}=0,02$, $p_{1-4}=0,002$), распределение тромбоцитов по объему ($p_{1-4}<0,001$), тромбокрит ($p_{1-4}=0,004$) были статистически значимо наибольшими в группе лапаротомии без инфузии. Это свидетельствует о гемоконцентрации в группе лапаротомии и восстановлении баланса жидкости в группе с инфузией 4 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В группе с 6 мл раствора происходили изменения, подобные крысам из группы лапаротомии без инфузии. Этот факт, вероятно, связан с более быстрым перераспределением избыточной жидкости и ее переходом во внесосудистое пространство.

При сравнении групп по результатам общего анализа крови обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Результаты представлены в Таблице 23.

Таблица 23. Сравнение результатов биохимического анализа крови по группам

Показатель	Контрольная группа (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа с лапаротомией (Me [Q ₁ ; Q ₃])	4КР (Me [Q ₁ ; Q ₃])	6КР (Me [Q ₁ ; Q ₃])	p*
Общий белок, г/л	64,08 [63,01; 68,18]	70,96 [62,14; 71,13]	65,9 [64,67; 67,08]	65,74 [64,11; 67,34]	0,72
Альбумин, г/л	28,38 [27,88; 28,89]	29,51 [26,8; 30,28]	24,8 [24,25; 25,54]	24,03 [22,37; 24,30]	<0,001** $p_{1-3}=0,045$ $p_{1-4}=0,002$ $p_{2-3}=0,04$ $p_{2-4}=0,001$
Глобулины, г/л	36,42 [34,3; 39,44]	38,63 [35,41; 41,35]	41,29 [39,19; 42,1]	42,35 [41,97; 42,90]	0,03** $p_{1-4}=0,03$

Продолжение Таблицы 23

A/G коэффициент НТ	0,76 [0,74; 0,83]	0,73 [0,72; 0,82]	0,61 [0,6; 0,62]	0,57 [0,54; 0,59]	<0,001** $p_{1-3}=0,02$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,047$ $p_{2-4}=0,003$
Креатинин, мкмоль/л	42,4 [39,31; 42,4]	39,69 [36,41; 42,77]	43,78 [40,67; 48,58]	44,49 [41,69; 51,21]	0,11
АЛТ, Ед/л	38,98 [38,91; 43,79]	33,54 [28,17; 46,51]	44,66 [37,75; 70,1]	50 [34,75; 52,65]	0,55
АСТ, Ед/л	113,71 [96; 137,01]	112,12 [97,66; 124,49]	131,9 [104,84; 217,53]	114,3 [107,10; 145,75]	0,61
Мочевина, ммоль/л	5,57 [5,2; 5,7]	6,57 [5,9; 6,92]	6,42 [5,54; 7,1]	5,8 [5,22; 6,55]	0,12
Na, ммоль/л	139,4 [138,4; 140,8]	141,3 [140,6; 141,7]	140,45 [139,65; 142,8]	142,6 [142,0; 143,2]	0,1
K, ммоль/л	4,28 [4,09; 4,58]	5,11 [4,77; 5,31]	5,98 [5,32; 6,54]	5,17 [4,89; 5,48]	0,009** $p_{1-3}=0,005$
Cl, ммоль/л	102,5 [101,5; 104,0]	107,4 [106,1; 107,4]	107,85 [106,65; 109,25]	108,3 [105,4; 109,5]	0,02** $p_{1-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,045$
Цистатин С, мг/л	0,29 [0,24; 0,31]	0,3 [0,23;0,34]	0,205 [0,13; 0,23]	0,09 [0,02; 0,1]	<0,001** $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,001$

Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Уровни альбумина ($p_{1-3}=0,045$, $p_{1-4}=0,002$, $p_{2-3}=0,04$, $p_{2-4}=0,001$, а/г коэффициент ($p_{1-3}=0,02$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{2-3}=0,047$, $p_{2-4}=0,003$) были статистически значимо самыми высокими в группе с лапаротомией без инфузии, и убывали

по мере увеличения объема раствора. Это также свидетельствует о закономерной гемодилюции в группах с проведением инфузии.

Уровень калия плазмы крови был повышен в группе инфузии 4 мл 0,9% раствора хлорида натрия ($p_{1-5}=0,005$) и в группе инфузии 6 мл 0,9 % раствора хлорида натрия ($p >0,05$) по сравнению с контрольной группой. Уровень хлоридов плазмы крови ($p_{1-3}=0,04$; $p_{1-4}=0,045$) повышался по мере увеличения вводимого объема. С увеличением объема инфузии происходит изменение электролитного состава крови, роста уровня хлоридов плазмы повышается возможность образования гиперхлоремического ацидоза.

Уровень цистатина С снижался по мере увеличения объема инфузии и был самым минимальным в группе инфузии 6 мл 0,9% раствора хлорида натрия (0,09 (0,1;0) мг/л) по сравнению с контрольной группой и группой лапаротомии. По всей видимости, в связи с увеличением объема раствора происходило увеличение СКФ для выведения из организма избыточной жидкости.

При сравнении групп по диурезу статистически значимых различий не обнаружено ($p >0,05$).

4.2. Сравнение различных тактик инфузионной терапии в группе введения 6% гидроксиэтилкрахмала

Лабораторный контроль

В группу ведения 4 мл вошли крысы, которым применялась рестриктивная тактика инфузионной терапии (группа 4ГЭК). В группу введения 6 мл вошли крысы, которым проводили либеральную инфузионную терапию (группа 6ГЭК). Рассчитана скорость инфузии: 19,95 [18,18; 21,62] мл/кг/час в группе рестриктивной тактики, 30,69 [28,34; 30,85] мл/кг/час в группе либеральной тактики, данные имеют статистически значимые отличия ($p=0,002$). Графически результаты представлены на Рисунке 20.

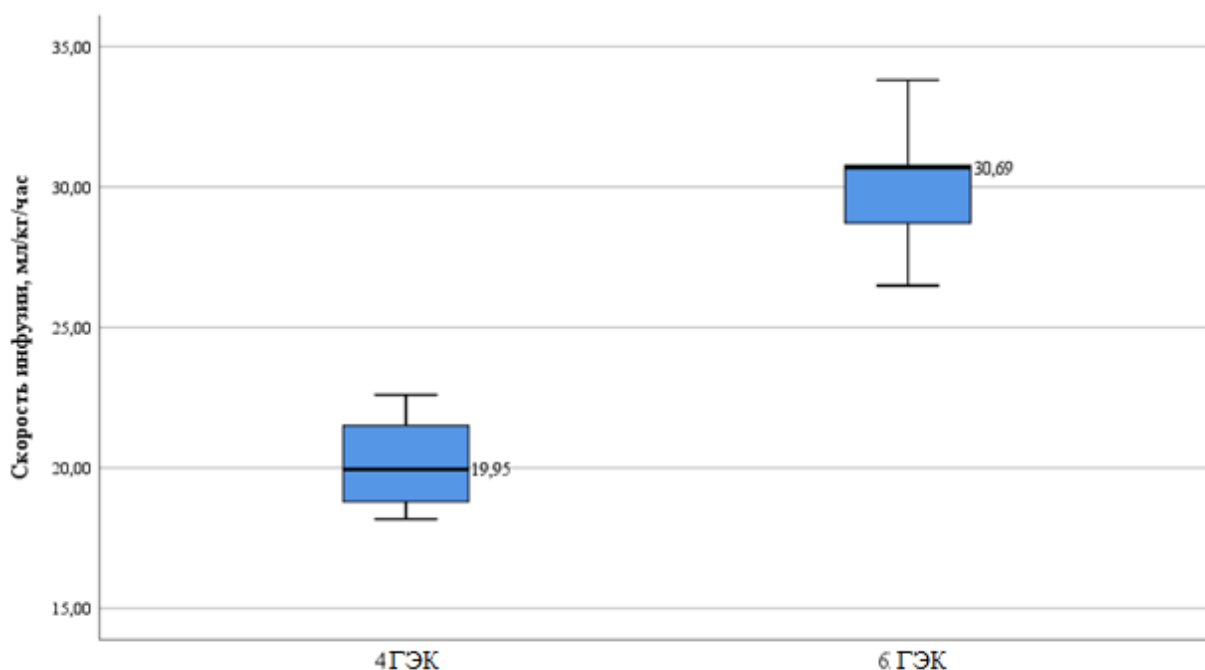


Рисунок 20. Скорость инфузии по группам

Группы сравнивались с контрольной группой и группой, в которой проводилась лапаротомия без инфузии раствора. По результатам общего анализа крови обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24. Сравнение результатов общего анализа крови в группах

Показатель	Контрольная группа (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа с лапаротомией (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа 4ГЭК (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа 6ГЭК (Me [Q ₁ ; Q ₃])	p*
Гемоглобин, г/л	155 [151; 157]	163 [157; 163]	170 [155; 172]	165 [159; 167]	0,12
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,35 [8,01; 8,45]	9,38 [8,5; 9,63]	10,04 [9,35; 10,39]	9,9 [9,57; 10,23]	0,002** p ₁₋₅ =0,007 p ₁₋₆ =0,005
Гематокрит, %	40,5 [39,4; 40,9]	47,3 [42,7; 51,7]	58 [53,5; 59,6]	51,2 [49,6; 52,8]	0,001** p ₁₋₅ =0,001 p ₁₋₆ =0,03

Продолжение Таблицы 24

Ширина распределения эритроцитов, %	11,4 [10,9; 12,1]	13,9 [11,2; 15,3]	15,8 [15,8; 15,8]	15,15 [14,5; 15,6]	0,006** p ₁₋₅ =0,006
Средний объем эритроцита (MCV), фл	48,6 [48,1; 49,3]	50,5 [50,4; 53,6]	57,8 [56,6; 58,2]	52,3 [49,2; 56,3]	0,005** p ₁₋₅ =0,003
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	18,8 [19,3; 20]	16,9 [15,8; 19,2]	16,9 [16,6; 17]	17,05 [16,1; 17,4]	0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	382 [378; 388]	315 [314; 387]	291 [289; 293]	312,5 [309; 315]	0,01** p ₁₋₅ =0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,2 [8,3; 12,45]	7,1 [5,18; 8,3]	8,24 [7,73; 8,53]	6,79 [6,35; 7,94]	0,15
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	675 [620; 692]	810 [662; 811]	756 [744; 866]	826 [732; 877]	0,2
Средний объем тромбоцита (MPV), фл	2,6 [2,3; 2,7]	7,7 [3; 7,8]	9,3 [8,8; 9,5]	7,65 [7,6; 7,8]	0,002** p ₁₋₅ =0,002
Распределение тромбоцитов по объему (PDW), %	13,4 [13,2; 14,3]	32,7 [13,9; 36,7]	33,4 [32,7; 34,7]	34,6 [32,4; 36,1]	0,02** p ₁₋₆ =0,03
Тромбокрит (PCT), %	0,16 [0,15; 0,19]	0,63 [0,21; 0,63]	0,73 [0,72; 0,8]	0,64 [0,49; 0,69]	0,02** p ₁₋₅ =0,02

Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;

** изменения показателей статистически значимы (p < 0,05)

В группах с инфузией 6% гидроксиэтилкрахмала происходило увеличение уровня эритроцитов ($p_{1-5}=0,007$, $p_{1-6}=0,005$), гематокрита ($p_{1-5}=0,001$, $p_{1-6}=0,03$), ширины распределения эритроцитов ($p_{1-5}=0,006$), распределения тромбоцитов по объему ($p_{1-6}=0,03$), тромбокрит ($p_{1-5}=0,02$), снижении средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p_{1-5}=0,001$). Эти показатели сходны с показателями в группе с лапаротомией без инфузии, что свидетельствует о недостаточной гемодилюции в обеих группах.

При сравнении групп по результатам общего анализа крови обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25. Сравнение результатов биохимического анализа крови по группам

Показатель	Контрольная группа (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа с лапаротомией (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа 4ГЭК (Me [Q ₁ ; Q ₃])	Группа 6ГЭК (Me [Q ₁ ; Q ₃])	p*
Общий белок, г/л	64,08 [63,01; 68,18]	70,96 [62,14; 71,13]	61,8 [60,64; 63,07]	66,89 [57,37; 69,46]	0,34
Альбумин, г/л	28,38 [27,88; 28,89]	29,51 [26,8; 30,28]	28,09 [27,69; 29,57]	28,16 [25,27; 29,87]	0,89
Глобулины, г/л	36,42 [34,3; 39,44]	38,63 [35,41; 41,35]	33,5 [32,56; 34,11]	38,07 [32,63; 38,92]	0,22
A/G коэффициент	0,76 [0,74; 0,83]	0,73 [0,72; 0,82]	0,84 [0,81; 0,88]	0,77 [0,74; 0,8]	0,05
Креатинин, мкмоль/л	42,4 [39,31; 42,4]	39,69 [36,41; 42,77]	1,94 [1,7; 2,19]	1,75 [1,66; 2,15]	0,5
АЛТ, Ед/л	38,98 [38,91; 43,79]	33,54 [28,17; 46,51]	40,73 [36,46; 59,87]	40,91 [39,89; 50,68]	0,57

Продолжение Таблицы 25

АСТ, Ед/л	113,71 [96; 137,01]	112,12 [97,66; 124,49]	38,92 [28,54; 56,01]	101,87 (90,85; 125,87)	0,41
Мочевина, ммоль/л	5,57 [5,2; 5,7]	6,57 [5,9; 6,92]	6,93 [5,71; 8,67]	5,98 [5,71; 6,79]	0,02** $p_{1-5}=0,02$
Na, ммоль/л	139,4 [138,4; 140,8]	141,3 [140,6; 141,7]	137,6 [137,6; 137,6]	138,7 [137,2; 140,7]	0,59
K, ммоль/л	4,28 [4,09; 4,58]	5,11 [4,77; 5,31]	5,33 [5,33; 5,33]	5,29 [5,24; 5,55]	0,06
Cl, ммоль/л	102,5 [101,5; 104,0]	107,4 [106,1; 107,4]	102,9 [102,9; 102,9]	103,6 [102,5; 106,3]	0,2
Цистатин С	0,29 [0,24; 0,31]	0,3 [0,23;0,34]	0,27 [0,25; 0,29]	0,26 [0,24; 0,28]	0,73

Примечание: * по критерию Краскела-Уоллиса;

** изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении групп обнаружено повышение уровня мочевины в группе инфузии 4ГЭК ($p_{1-5}=0,02$). В отличие от групп с применением 0,9% раствора хлорида натрия, не было обнаружено изменений в остальных показателях.

При сравнении групп по диурезу статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

4.3. Морфологический контроль

При изъятии органов в группах инфузии 0,9% хлорида натрия исследование почки были отечны. В группе с применением либеральной тактики инфузионной терапии у одной крысы обнаруживали пропотевание жидкости в брюшную полость - асцит. В группах применения 6% гидроксиэтилкрахмала почки не отечны, однако цвет почек был с оливковым оттенком.

Морфологическая картина в контрольной группе и группе с лапаротомией

В контрольной группе и в группе с лапаротомией без инфузии морфологических изменений гистоархитектоники не обнаружено. При проведении PAS-реакции во всех случаях щеточная каемка проксимального канальца нефрона была сохранена. Гистологическая картина представлена на Рисунке 21.

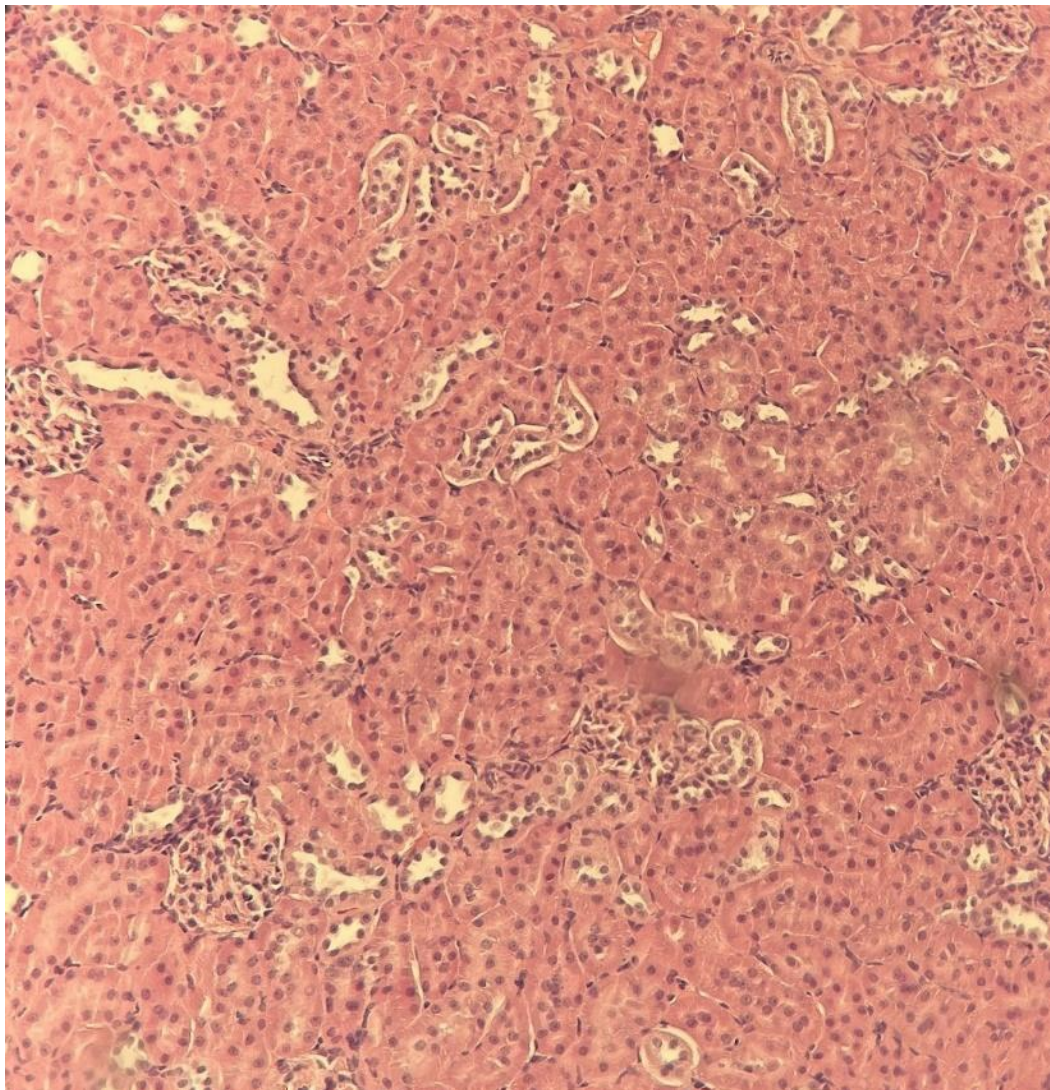


Рисунок 21. Нормальная гистоархитектоника почки в контрольной группе.

Увеличение 200.

Морфологическая картина в группах с инфузией 0,9% раствора хлорида натрия

В группе с инфузией 6 мл 0,9% раствора хлорида натрия наблюдали выраженные морфологические изменения. Отмечалась значительная дилатация капсул части клубочков, с расширением просветов их капилляров, неравномерно выраженным полнокровием, которое также наблюдалось и в межтубулярных капиллярах. Просвет проксимальных канальцев хорошо различим во всех полях зрения. Щеточная каемка проксимальных канальцев нефрона при проведении PAS-реакции истончена, в некоторых из них не визуализируется и имеет аморфное гомогенное содержимое.

В группе с либеральной тактикой инфузионной терапии также отмечалось смещение ядер нефротелия в апикальный полюс клетки, отсутствие гомогенности цитоплазмы с наличием в ней «просветлений». В дистальных канальцах также определялась значительная дилатация просветов, уплощение выстилки. Гистологическая картина представлена на Рисунке 22.

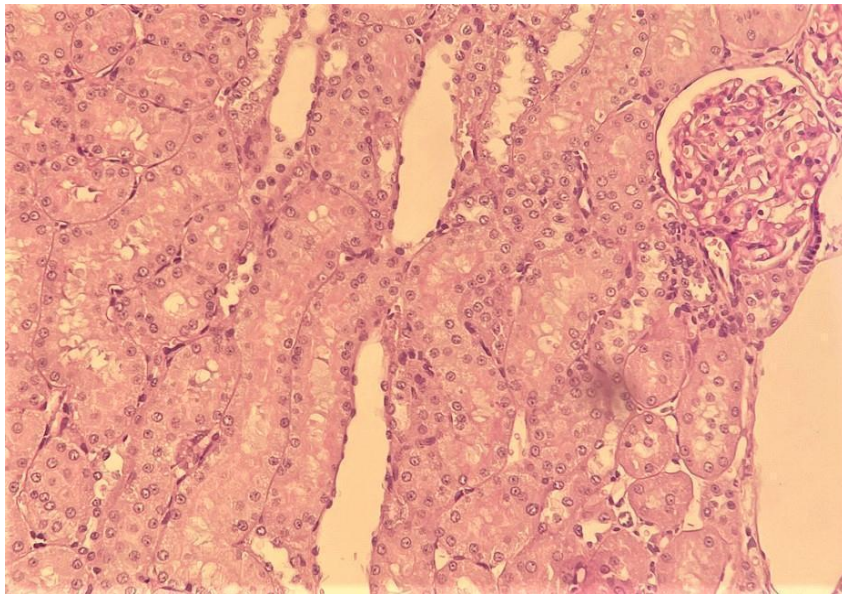


Рисунок 22. Гистоархитектоника почки в группе применения либеральной тактики инфузионной терапии. Увеличение 200.

В группе с инфузией 4 мл 0,9% раствора хлорида натрия морфологические изменения были аналогичными, однако выраженными в меньшей степени. Также была сохранена щеточная каемка эпителия проксимальных канальцев нефрона. Гистологическая картина представлена на Рисунке 23.

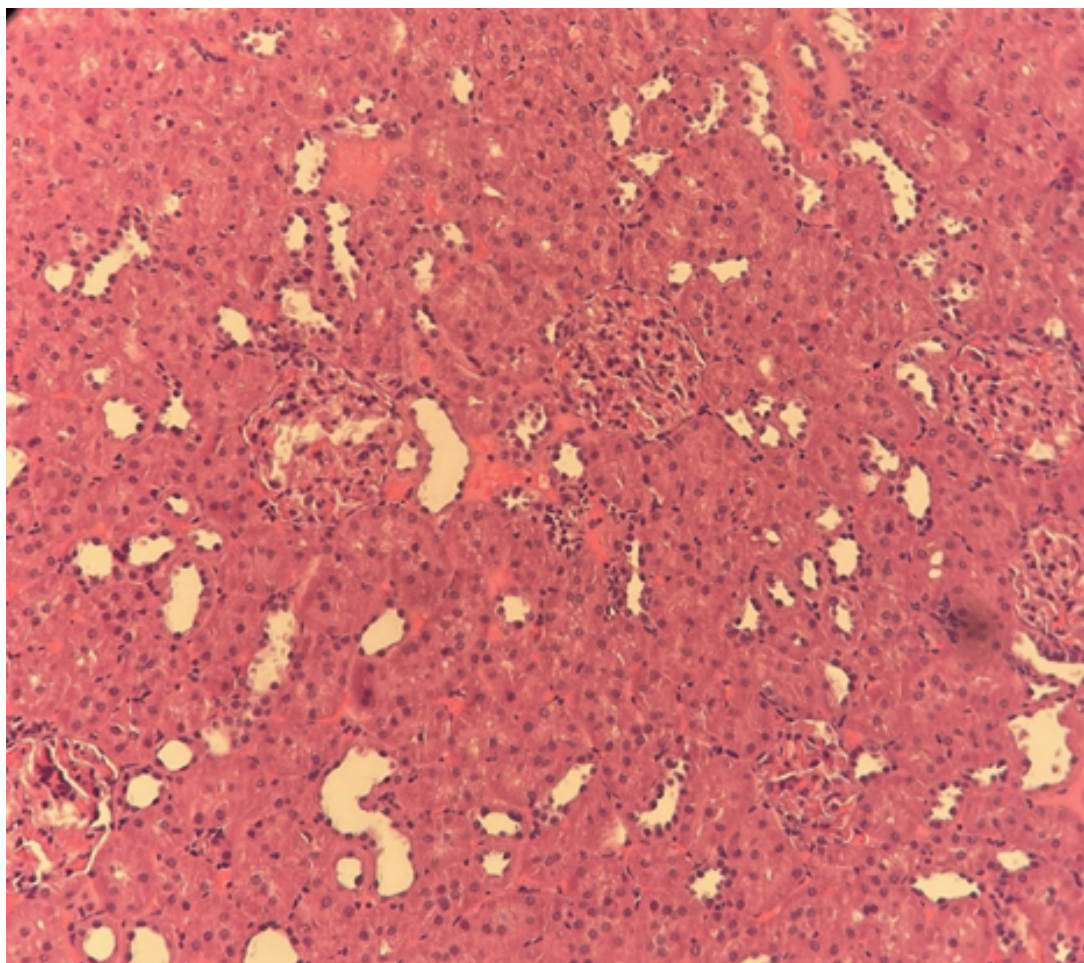


Рисунок 23. Гистоархитектоника почки в группе применения рестриктивной тактики инфузионной терапии. Увеличение 200.

Морфологическая картина в группах с инфузией 06% раствора гидроксиэтилкрахмала

В группе с инфузией 4 мл 6% гидроксиэтилкрахмала отмечалась незначительная дилатация капсул отдельных клубочков. Просвет части дистальных канальцев в большинстве полей зрения расширен. Просвет

проксимальных канальцев различим, с хорошо выраженной щеточной каемкой, сохранным базальным расположением ядер и гомогенной обильной цитоплазмой. Отмечается неравномерно выраженное полнокровие междубулярных капилляров. Гистологическая картина представлена на Рисунке 24.

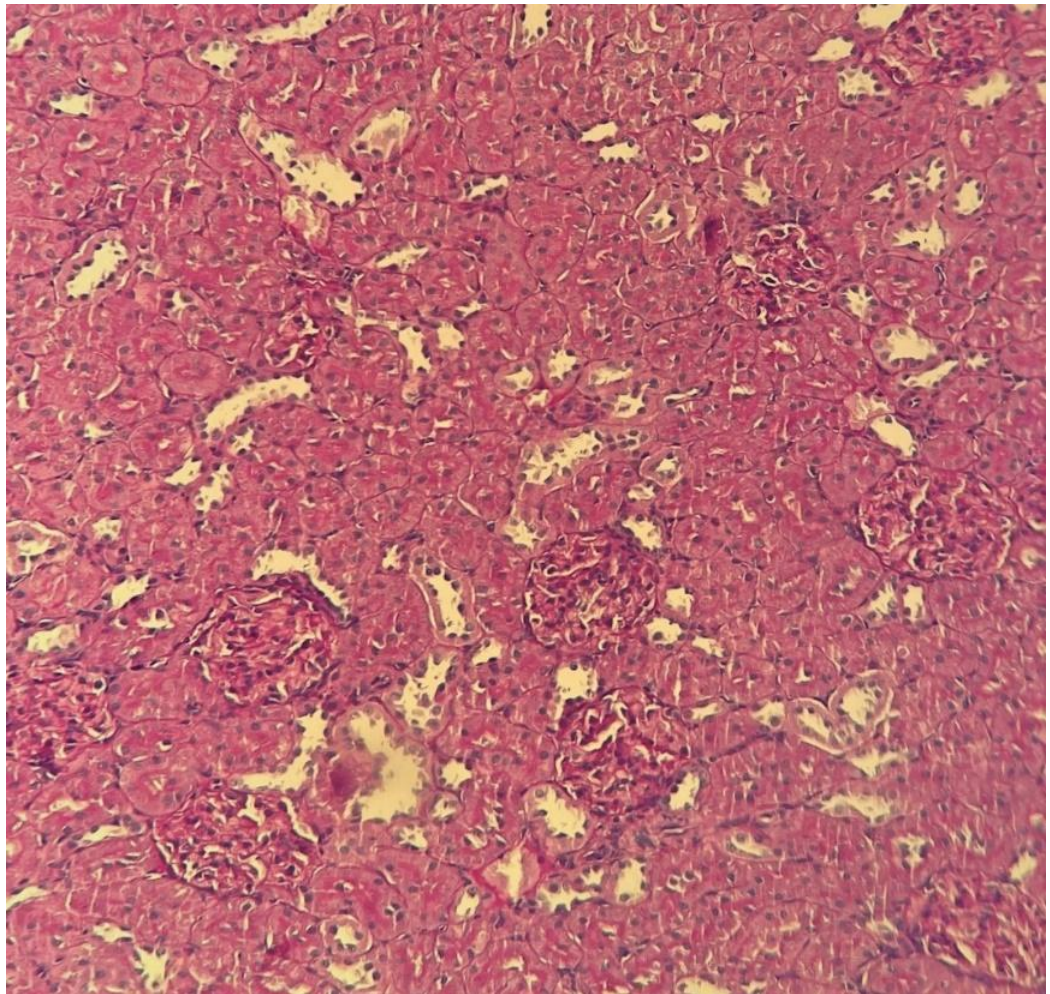


Рисунок 24. Гистоархитектоника почки в группе инфузии 4 мл 6% гидроксиэтилкрахмала. Увеличение 200.

В группе с инфузией 6 мл 6% тетраспана визуализировалась более значимая дилатация капсулы клубочков и просвета дистальных канальцев. Гистологическая картина представлена на Рисунке 25.

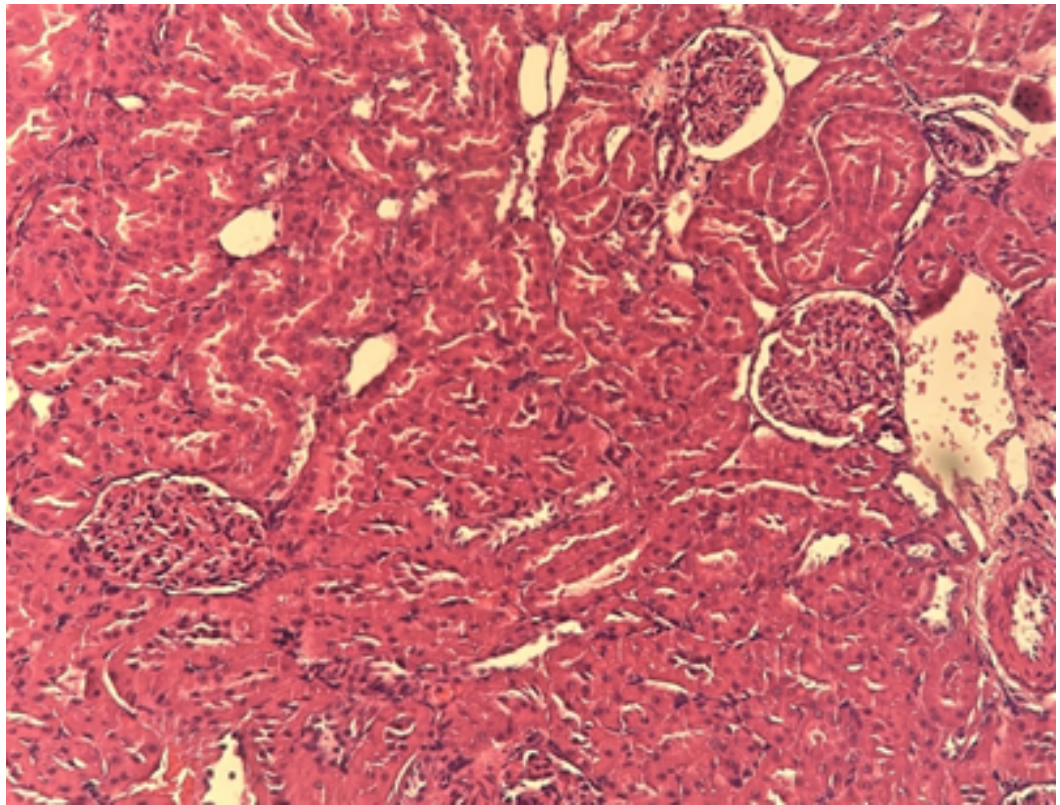


Рисунок 25. Гистоархитектоника почки в группе инфузии 6 мл 6% гидроксиэтилкрахмала. Увеличение 200.

Таким образом, либеральная тактика инфузионной терапии оказывает более выраженное влияния на почки в нашем эксперименте. Более физиологичной, с наименьшим количеством отрицательных эффектов является рестриктивная тактика инфузионной терапии. Инфузия как 0,9% раствора хлорида натрия, как и 6% гидроксиэтилкрахмала не вызывала необратимых изменений в почках. Изменения были более выражены в группе с применением кристаллоидных растворов в однодневном эксперименте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в области анестезиологического обеспечения при трансплантации почки от посмертного донора достигнуты огромные успехи. Несмотря на это, основными проблемами попрежнему остаются выборы: ингаляционного анестетика, тактики инфузионной терапии, раствора для инфузии. Оптимальное сочетание последних позволяет минимизировать негативное влияние лекарственных средств на трансплантат, а также снизить частоту отсроченной функции трансплантата – осложнения, которое определяется как потребность в заместительной почечной терапии в течение первых 7 дней после трансплантации почки [137]. Несомненно, факторы риска развития отсроченной функции трансплантата почки довольно многочисленны и могут возникнуть на всех этапах терапии, начиная с этапа изъятия трансплантата почки у донора и заканчивая лечением в посттрансплантационном периоде [47, 69, 118, 157].

В настоящее время проводится поиск лекарственных средств с минимальным негативным воздействием на трансплантат почки, в том числе и ингаляционных анестетиков, ведь немаловажную роль при трансплантации почки играет фактор стабильной гемодинамики во время оперативного вмешательства, отсутствие интраоперационной гипотонии, минимизация времени анестезии (быстрый вход в анестезию и выход из нее), ранняя экстубация [115, 119].

Инфузионная терапия, проводимая в интраоперационном периоде, также влияет на результаты лечения у пациентов после трансплантации почки [130]. На данный момент, единой тактики, которая отражает оптимальное количество вводимой жидкости, не существует. Также не существует идеальной инфузионной среды для проведения анестезиологического пособия при трансплантации почки [67]. Согласно рекомендациям ASA, сбалансированные кристаллоидные растворы по эффектам сходны с 0,9% раствором хлорида натрия. Однако, эти выводы могут быть справедливы

только для пациентов, которым проводилась трансплантация почки от родственного донора [73]. По мнению зарубежных авторов, применение 6% гидроксиэтилкрахмала отказывает негативное воздействие на функцию почек. Это ограничило его использование в 2010-х годах. В настоящее время, одна часть исследователей не находят негативного воздействия от введения ГЭК при трансплантации почки, другая часть - придерживается мнения, что он ухудшает исходы [21, 72, 73, 182].

Целью настоящего исследования явилась оптимизация ингаляционной анестезии и инфузионной терапии при трансплантации почки.

Для достижения поставленной цели были сформулированы задачи, которые заключались в изучении эффектов десфлюрана, севофлюрана и изофлюрана при трансплантации почки от посмертного донора, сравнении рестриктивной и либеральной тактик инфузионной терапии при трансплантации почки, изучение влияния различных растворов и тактик инфузионной терапии на почки в эксперименте. Также, одной из задач являлось усовершенствование методики анестезиологического пособия при трансплантации почки.

Для решения поставленных задач нами выполнено клинико-экспериментальное исследование. Клиническая часть работы заключается в проведении проспективного одноцентрового исследования, в которое включили 62 пациента. Им была выполнена трансплантация почки от посмертного донора. Анестезиологическое пособие проводилось по общепринятой методике. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от ингаляционного анестетика, который применяли во время анестезиологического пособия: группа десфлюрана (n=22), севофлюрана (n=20) и изофлюрана (n=20). Всем пациентам мониторировали основные гемодинамические показатели, исследовали показатели кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса в пробе венозной крови. С целью оценки функции трансплантата почки в послеоперационном периоде

оценивали суточный диурез, динамику уровней креатинина и мочевины, СКФ, количество сеансов ЗПТ.

Для определения возможных негативных влияний растворов и тактик инфузионной терапии на функцию почек, нами было проведено экспериментальное исследование, в которое включили 42 лабораторных крысы чистой линии Wistar. Сформировано 6 группы в зависимости от применяемого раствора и тактики инфузионной терапии. Оперативные вмешательства сопровождались использованием золетил-ксилазинового наркоза. Проводили контроль показателей общего и биохимического анализ крови, количество диуреза. Для макро- и микроскопической оценки структурных изменений почек проводили изъятие изолированных органов с последующей фиксацией в 10% растворе формалина и приготовлением гистологических препаратов и световой микроскопией.

По данным проведенного нами проспективного исследования выявлено, что ингаляционный анестетик десфлюран, при сравнении с севофлюраном и изофлюраном, способствовал более быстрому пробуждению после анестезии, имел быстрое, чем у остальных, насыщение до МАК 1,0 об.% (4 [3;4] мин, $p = 0,001$), наименьшую частоту сердечно-сосудистых осложнений (нарушения ритма в группе десфлюрана составили 4,5%, связь между показателями слабая (V Крамера = 0,17)), колебаний гемодинамики. Напротив, в исследовании на 65 пациентах Karadeniz et al., в котором сравнивали влияние севофлюрана и десфлюрана на функцию трансплантата почки, результаты показали, что статистически значимых различий по гемодинамическим эффектам между группами не получено [42].

Уровень лактата к концу оперативного вмешательства был наименьшим в группе десфлюрана, в сравнении с остальными анестетиками ($p < 0,05$).

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что ингаляционная анестезия с применением десфлюрана является предпочтительной при трансплантации почки, так как не оказывает негативного влияния на трансплантат. Этот факт подтверждается более быстрым восстановлением

азотовыделительной функции на 2-е сутки, чем в группе севофлюрана (уровень мочевины (15,85 ммоль/л, $p=0,013$), креатинина (449,75 мкмоль/л, $p=0,004$), СКФ (10,5 мл/мин/173м², $p=0,013$)) и наименьшей частотой сеансов ЗПТ в раннем послеоперационном периоде. Результаты статистически значимо ниже в группе с применением десфлюрана, чем в других группах (22,7%, $p=0,007$, V Крамера = 0,42). При этом, в группе с применением десфлюрана мы выявили тенденцию к выписке большего числа пациентов с удовлетворительной функцией трансплантата.

В подтверждение вышеперечисленных фактов, следует отметить научную работу A. Chutipongtanate et al. В ней авторы делают выводы о том, что десфлюран предотвращает отсроченную функцию и отторжение трансплантата почки. Этому способствует повышение уровня регуляторных Т-клеток, которые положительно влияют на орган [60].

Кроме того, в исследовании Y. Zheng et al. в эксперименте на крысах проводили предварительное кондиционирование ишемизированной почки с применением десфлюрана. Авторы заключили, что ингаляционный анестетик ингибировал воспаление, клеточный апоптоз и окислительный стресс у крыс с ишемически-реперфузионным синдромом, который вызывал повреждение почек путем активации сигнального пути [193].

Как и при многих видах оперативных вмешательств, при проведении трансплантации почки с применением десфлюрана после окончания оперативного вмешательства происходило быстрое пробуждение, восстановление сознания и мышечного тонуса по сравнению с группами севофлюрана и изофлюрана [48, 152, 186].

Большое количество исследований посвящено оценке влияния различных стратегий инфузионной терапии на функцию трансплантата почки. В нашем исследовании с помощью дерева решений пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемой тактики инфузионной терапии. При объеме инфузии за оперативное вмешательство менее 1200 мл (группа с рестриктивной тактикой инфузионной терапии),

сеансы ЗПТ в послеоперационном периоде отсутствовали. Риск негативного влияния на трансплантат и проведения сеансов ЗПТ в послеоперационном периоде отмечено в 39,2% случаев при общем объеме инфузии более 1200 мл (либеральная тактика инфузионной терапии) за ОТП. В группе с либеральной тактикой инфузионной терапии определяли статистически значимо меньшее количество мочи, выделенное за время трансплантации ($p=0,035$). Увеличение шансов проведения ЗПТ в послеоперационном периоде в группе с либеральной тактикой было в 1,88 раз (95% ДИ 1,44; 2,46). Между сопоставляемыми признаками средняя связь (V Крамера = 0,352). Основной инфузионной средой в обеих группах был 0,9% раствор хлорида натрия.

Различия, полученные при сравнении групп по функции трансплантата в зависимости от типа инфузионной терапии, обусловлены более высокой частотой развития отсроченной функции трансплантата в группе, где применялась либеральная тактика инфузионной терапии (у 42,6% исследуемых, $p=0,03$). Между сопоставляемыми признаками средняя связь (V Крамера = 0,352).

С одной стороны, в других исследованиях авторы не выявили увеличения частоты отсроченной функции трансплантата между группами применения рестриктивной и либеральной тактики инфузионной терапии и считают, что отсроченная функция трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде обусловлена только увеличением времени холодовой ишемии [99, 102, 141].

С другой стороны, в своем исследовании Н. Jia et al. описывали, что перегрузка жидкостью во время трансплантации почки связана с повышенной частотой возникновения отсроченной функции трансплантата и увеличения сеансов ЗПТ в послеоперационном периоде [54].

По мнению некоторых авторов, для предотвращения тканевой гипоксии, которая является основной причиной органной дисфункции, и поддержания адекватного сердечного выброса требуется оптимизированная инфузионная терапия. Избыток жидкости, который возникает при

применении либеральной тактики инфузионной терапии, повреждает эндотелиальный гликокаликс и приводит к смещению жидкости в интерстициальное пространство [12, 31, 141, 148].

Подобный эффект мы наблюдали в эксперименте: у крыс, которым проводили инфузию 6 мл 0,9% раствора натрия хлорида (скорость введения составила 25,81 [23,1; 27,16] мл/кг/час), во время лапаротомии визуально отмечали отечность внутренних органов, в особенности, почек, пропотевание жидкости в брюшную полость. При проведении морфологического исследования также выявлены характерные изменения: в группе с инфузией 6 мл 0,9% раствора хлорида натрия отмечалась значительная дилатация капсул части клубочков с расширением просветов их капилляров, неравномерно выраженным полнокровием, которое также наблюдалось и в междубулярных капиллярах. В группе с инфузией 4 мл раствора изменения были такими же, но выражены в меньшей степени. В группе инфузии 6% гидроксиэтилкрахмала как лабораторные, так и морфологические изменения были выражены в меньшей степени.

В нашем экспериментальном исследовании при проведении инфузионной терапии раствором хлорида натрия у крыс наблюдали закономерную картину гемодилюции. Данный факт подтвержден клинически. В общем анализе крови происходило изменение уровня эритроцитов ($p=0,009$), гематокрита ($p=0,003$), ширины распределения эритроцитов ($p=0,002$), средний объем тромбоцитов ($p=0,001$), распределение тромбоцитов по объему ($p=0,001$), тромбокрит ($p=0,005$). В биохимическом анализе крови снижение уровня альбумина ($p < 0,001$) также может свидетельствовать о гемодилюции.

В группе с инфузией 6 мл хлорида натрия происходило статистически значимое снижение уровня цистатина С. Мы можем предположить, что в исследуемой группе увеличивалась СКФ с целью выведения избыточной жидкости в качестве компенсаторного механизма. У пациентов с отсроченной функцией трансплантата, вероятно, этот механизм нарушен, вследствие чего

возникает потребность в проведении сеансов ЗПТ [22, 145]. Также вышесказанное предположение подтверждают исследования на животных и на добровольцах прошлых лет, которые показали, что введение жидкостей, богатых хлоридами, таких как физиологический раствор, может продлевать время до нормализации адекватного суточного диуреза [11].

В эксперименте у крыс с увеличением объема вводимого 0,9% раствора хлорида натрия статистически значимо ($p=0,02$) увеличивается содержание хлоридов в крови: 107,85 [106,65; 109,25] ммоль/л в группе инфузии 4 мл раствора, 108,3 [102,5; 109,6] ммоль/л в группе инфузии 6 мл раствора, тогда как в контрольной группе содержание хлоридов составляло 102,5 [101,3; 104,6] ммоль/л. В группе введения коллоидных растворов подобного увеличения не выявили. В исследованиях авторов также описывается о возможном развитии гиперхлоремического ацидоза и отрицательном влиянием на почки [85, 165].

Уровень калия плазмы крови был повышен в группе инфузии 4 мл 0,9% раствора хлорида натрия ($p_{1-5}=0,005$) по сравнению с контрольной группой. Изменения уровня калия в группе с применением гидроксиэтилкрахмала не наблюдалось.

При проведении морфологического исследования необратимых изменений при введении как 0,9% раствора хлорида натрия, так и 6% раствора гидроксиэтилкрахмала выявлено не было.

Таким образом, десфлюран является оптимальным ингаляционным анестетиком при трансплантации почки от посмертного донора. Более физиологичной при трансплантации почки является рестриктивная тактика инфузионной терапии. В эксперименте доказано, что рестриктивная тактика инфузионной терапии оказывает меньшее воздействие на почки. Инфузия как 0,9% раствора хлорида натрия так и 6% раствора гидроксиэтилкрахмала не вызывала необратимых изменений в почках у экспериментальных животных.

ВЫВОДЫ

1. При использовании десфлюрана во время проведения трансплантации почки было обнаружено более быстрое пробуждение реципиентов (экстубация через 5,3 [3; 6] минут), а также снижение частоты дисфункции пересаженной почки с наименьшей частотой сеансов заместительной почечной терапии в раннем послеоперационном периоде - 22,7% ($p=0,007$, V Крамера = 0,42).
2. При сравнении способов инфузионной терапии установлено, что рестриктивная тактика инфузионной терапии (объем вводимой жидкости за оперативно вмешательство составил < 1200 мл) является оптимальной при трансплантации почки и способствует снижению шансов проведения заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде в 1,88 раз (95% (ДИ 1,44; 2,46), V Крамера 0,428).
3. Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что избыточная инфузионная терапия (скорость инфузии $> 25,81$ [23,1; 27,16] мл/кг/час, что составляет $> 30\%$ от ОЦК) приводит макроскопически к отеку почки и выраженным микроскопическим изменениям структур нефрона.
4. В экспериментальном исследовании установлено, что инфузионная терапия 0,9% раствора хлорида натрия и 6% раствора гидроксиэтилкрахмала со скоростью инфузии менее 19,95 [18,18; 21,62] мл/кг/час (что составляет $< 20\%$ ОЦК) приводит к минимальным, сопоставимым и обратимым морфологическим изменениям в почках.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам при трансплантации почки следует проводить анестезию десфлюраном. Это способствует более стабильной гемодинамике (эпизоды тахикардии в 27,3% случаев, эпизоды брадикардии в 4,5% случаев, отсутствие эпизодов гипотонии), меньшему росту уровня лактата ($0,93 \pm 0,24$ ммоль/л по сравнению с $1,53 \pm 0,88$ и $1,12 \pm 0,53$ ммоль/л в группах севофлюрана и изофлюрана соответственно), быстрому достижению МАК (за 4 [3; 4] мин) и восстановлению сознания и самостоятельного дыхания в послеоперационном периоде (экстубация через 5,3 [3; 6] минут).
2. При проведении инфузионной терапии следует придерживаться рестриктивной тактики инфузионной терапии с объемом не более 1200 мл. Это способствует снижению числа сеансов заместительной почечной терапии до нуля. При использовании этой тактики инфузионной терапии первичная функция пересаженной почки была в 100% (53,2% в группе с либеральной тактикой).
3. При инфузии 0,9% раствора хлорида натрия с соблюдением либеральной тактики инфузионной терапии в эксперименте возрастает уровень электролитов плазмы крови (К - 5,17 [4,89; 5,48] ммоль/л, Cl - 108,3 [105,4; 109,5] ммоль/л). В этом случае рекомендуется более тщательный их мониторинг в пробах венозной крови с целью ранней диагностики и предотвращения метаболического ацидоза, гиперкалиемии.
4. Для минимизации выраженных морфологических изменений нефрона и других структур почки в послеоперационном периоде следует придерживаться рестриктивной тактике инфузионной терапии при трансплантации почки от посмертного донора.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АТП - аллотрансплантация трупной почки

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаргатаминотрансфераза

ГЭК - гидроксиэтилкрахмал

ДАД - диастолическое артериальное давление

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИА - ингаляционный анестетик

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИТ - инфузионная терапия

КОС - кислотно-основное состояние

КЭТА - комбинированная эндотрахеальная анестезия

МАК - минимальная альвеолярная концентрация

ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление

ОПП - острое поражение почек

ОЦК - объем циркулирующей крови

САД - систолическое артериальное давление

СГ - свежий газ

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

тХПН - терминальная хроническая почечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

EtCO_2 - концентрацию углекислого газа на выдохе

EtO_2 - концентрация кислорода на выдохе

FiO_2 - концентрация кислорода на вдохе

PaCO_2 - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

SpO_2 - сатурация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора / М. Ш. Хубутя, А. В. Пинчук, Н. В. Шмарина [и др.] // Трансплантология. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 130–140.
2. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 6–28.
3. Ефремова, О. А. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом / О. А. Ефремова, А. И. Головин, Ю. Е. Ходыкина // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 24–29.
4. Лихванцев, В. В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде / В. В. Лихванцев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 66–73.
5. Микродиализ - новый метод мониторинга функции трансплантированной трупной почки / М. Ш. Хубутя, С. В. Журавель, И. А. Козлов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 69–72.
6. Недашковский, Э. В. Базовый курс анестезиолога : учебное пособие / Э. В. Недашковский. – Архангельск : Северный гос. мед. ун-т, 2010. – 224 с.
7. Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии / И. А. Смешной, И. Н. Пасечник, Е. И. Скобелев [и др.] // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 4–15.

8. Преимущества низкопоточной ингаляционной анестезии / П. Тэрэк, П. Чандик, Е. Дрбякова [и др.] // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 5. – С. 57–60.
9. Сравнение комбинированной общей анестезии и сочетанной ингаляционной и эпидуральной анестезии при трансплантации почки и поджелудочной железы / М. Ш. Хубутия, С. В. Журавель, М. В. Лебедев [и др.] // Трансплантология. – 2014. – № 3. – С. 38–44.
10. Хубутия, М. Ш. 11-летний опыт повторной трансплантации почки у пожилых реципиентов в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского / М. Ш. Хубутия, Н. В. Шмарина, И. В. Дмитриев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 31–38.
11. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers / A. H. Chowdhury, E. F. Cox, S. T. Francis [et al.] // Ann. Surg. – 2012. – Jul., vol. 256(1). – P. 18–24.
12. A rational approach to perioperative fluid management / D. Chappell, M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer [et al.] // Anesthesiology. – 2008. – Oct., vol. 109(4). – P. 723–740.
13. Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes conference / G. Lindner, E. A. Burdmann, C. M. Clase [et al.] // Eur. J. Emerg. Med. – 2020. – Oct., vol. 27(5). – P. 329–337.
14. Acute Respiratory Failure in Renal Transplant Recipients: A Single Center Experience / H. E. Bozkurt Yılmaz, E. Küpeli, N. Şen [et al.] // Exp. Clin. Transplant. – 2019. – Jan., vol. 17(Suppl. 1). – P. 172–174.

15. An Overview on the Mechanisms of Neuroprotection and Neurotoxicity of Isoflurane and Sevoflurane in Experimental Studies / M. A. Neag, A. O. Mitre, A. Catinean [et al.] // Brain Res. Bull. – 2020. – Dec., vol. 165. – P. 281–289.
16. Anesthetic aspects of renal homotransplantation in man: With notes on the anesthetic care of the uremic patient / L. D. Vandam, J. H. Harrison, J. E. Murray [et al.] // The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – The American Society of Anesthesiologists. – 1962. – Vol. 23(6). – P. 783–792.
17. Ashogbon, A. O. Dual modification of various starches: Synthesis, properties and applications / A. O. Ashogbon. – Text : electronic // Food Chem. – 2021. – Apr. 16, vol. 342. – 128325. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153808/> (date of access: 09.08.2022).
18. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis / S. G. Yarlagaadda, S. G. Coca, R. N. Jr. Formica [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Mar., vol. 24(3). – P. 1039–1047.
19. Automatic artificial ventilation in anesthesia and resuscitation. Part 1 / L. Aletti, A. E. Paletto, E. Beatrice [et al.] // Minerva Anesthesiol. – 1960. – May, vol. 26. – P. 211–254.
20. Baghirzada, L. Regional anesthesia in Marfan syndrome, not all dural ectasias are the same: a report of two cases / L. Baghirzada, T. Krings, J. C. Carvalho // Can J. Anaesth. – 2012. – Nov., vol. 59(11). – P. 1052–1057.
21. Basora Macaya, M. Hydroxyethyl starch 2020 / M. Basora Macaya, J. L. Jover Pinillos, J. Ripollés-Melchor // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. (Engl. Ed.). – 2021. – Jan., vol. 68(1). – P. 1–4.
22. Biomarkers as diagnostic tests for delayed graft function in kidney transplantation / C. Lai, S. Y. Yee, T. Ying [et al.] // Transpl. Int. – 2021. – Dec., vol. 34(12). – P. 2431–2441.

23. Borisov, V. V. Chronic renal failure / V. V. Borisov, E. M. Shilov // *Urologiia* (Moscow, Russia: 1999). – 2017. – Vol. 1, suppl 1. – P. 11–18.
24. Brunet, P. Treatment of chronic kidney failure by haemodialysis / P. Brunet // *Soins; la Revue de Reference Infirmiere*. – 2018. – Vol. 63(826). – P. 21–23.
25. Can stroke volume variation be an alternative to central venous pressure in patients undergoing kidney transplantation? / J. H. Chin, I. G. Jun, J. Lee [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Dec., vol. 46(10). – P. 3363–3366.
26. Capillary leak syndrome and disseminated intravascular coagulation after kidney transplantation in a patient with hereditary angioedema - A case report / J. W. Park, J. Seo, S. H. Kim [et al.] // *Anesth. Pain Med. (Seoul)*. – 2021. – Jan., vol. 16(1). – P. 75–80.
27. Cardiac Risk Assessment in Kidney Transplant Candidates: Clinical Usefulness of Different Guidelines / S. Mehdiyev, A. Velioglu, H. Arikan [et al.] // *Transplant Proc.* – 2019. – May, vol. 51(4). – P. 1058–1063.
28. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine, with and without vatinoxan, in isoflurane-anesthetized cats / A. T. Jaeger, B. H. Pypendop, H. Ahokoivu [et al.] // *Vet. Anaesth. Analg.* – 2019. – Nov., vol. 46(6). – P. 753–764.
29. Cardiovascular actions of common anesthetic adjuvants during desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia in swine / R. B. Weiskopf, E. I. Eger, M. A. Holmes [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1990. – Aug., vol. 71(2). – P. 144–148.
30. Cardiovascular and respiratory effects of two doses of fentanyl in the presence or absence of bradycardia in isoflurane-anesthetized dogs / A. J. Williamson, J. H. Soares, N. Henao-Guerrero [et al.] // *Vet. Anaesth. Analg.* – 2018. – Jul., vol. 45(4). – P. 423–431.
31. Cavoli, G. L. Dialysis Modality towards Kidney Transplant Outcomes / G. L. Cavoli, B. Oliva, F. Caputo // *Nephron*. – 2018. – Vol. 139(4). – P. 332–333.
32. Cerebrovascular reactivity to hypercapnia during sevoflurane or desflurane anesthesia in rats / K. Sakata, K. Kito, N. Fukuoka [et al.] // *Korean J. Anesthesiol.* – 2019. – Jun., vol. 72(3). – P. 260–264.

- 33.Chang, R. Choice of Fluid Therapy in the Initial Management of Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock / R. Chang, J. B. Holcomb // Shock. – 2016. – Jul., vol. 46(1). – P. 17–26.
- 34.Chen, C. C. Ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation / C. C. Chen, W. C. Chapman, D. W. Hanto // Front Biosci (Elite Ed). – 2015. – Vol. 7. – P. 117–134.
- 35.Choice of fluids in the perioperative period of kidney transplantation / A. Gonzalez-Castro, M. Ortiz-Lasa, Y. Peñasco [et al.] // Nefrologia. – 2017. – Nov.-Dec., vol. 37(6). – P. 572–578.
- 36.Chronic renal failure: An autopsy study / A. Padmanabhan, S. Gohil, N. M. Gadgil [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2017. – May-Jun., vol. 28(3). – P. 545–551.
- 37.Churchill-Davidson, H. C. The muscle relaxants and renal excretion / H. C. Churchill-Davidson, W. L. Way, R. H. De Jong // Anesthesiology. –1967. – May-Jun., vol. 28(3). – P. 540–546.
- 38.Clar, D. T. Anesthetic Gases. 2022 Sep 12 / D. T. Clar, S. Patel, J. R. Richards. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022 Jan. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725698/> (date of access: 09.10.2022).
- 39.Cold non-ischemic heart preservation with continuous perfusion prevents early graft failure in orthotopic pig-to-baboon xenotransplantation / M. Längin, B. Reichart, S. Steen // Xenotransplantation. – 2021. – Jan., vol. 28(1). – e12636.
- 40.Comparison of the analgesic properties of sevoflurane and desflurane using surgical pleth index at equi-minimum alveolar concentration / K. Ryu, K. Song, J. Kim [et al.] // International Journal of Medical Sciences. – 2017. – Vol. 14, N 10. – P. 994–1001.

41. Comparison of the Effects of Target-Controlled Infusion of Propofol and Sevoflurane as Maintenance of Anesthesia on Hemodynamic Profile in Kidney Transplantation / D. Aditjaningsih, B. Sukmono, T. A. Agung [et al.]. – Text : electronic // *Anesthesiol. Res. Pract.* – 2019. – Nov. 29, vol. 2019. – 5629371. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925739/> (date of access: 09.10.2022).
42. Comparison of Two Different Inhalation Anesthetics on Grafted Kidney Function in Patients Undergoing Renal Transplantation Surgery: Desflurane or Sevoflurane? / M. S. Karadeniz, H. S. Ciftci, T. Tefik [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2017. – Apr., vol. 49(3). – P. 448–453.
43. Conzen, P. Neue Inhalationsanästhetika [New inhalation anesthetics] / P. Conzen, M. Nuscheler // *Anaesthesist.* – 1996. – Aug., vol. 45(8). – P. 674–693.
44. Coriat, P. Circulatory effects of desflurane / P. Coriat // *Anaesthesia.* – 1995. – Oct., vol. 50, suppl. – P. 18–21.
45. Crystalloids vs. colloids: KO at the twelfth round? / D. P. Phillips, A. M. Kaynar, J. A. Kellum [et al.]. – Text : electronic // *Crit. Care.* – 2013. – May 29, vol. 17(3). – 319. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23731998/> (date of access: 09.10.2022).
46. Debaene, B. Desflurane (I. 653) et sévoflurane: halogénés de l'avenir? [Desflurane (I 653) and sevoflurane: halogenated anesthetics of the future?] / B. Debaene, A. Lienhart // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 1992. – Vol. 11(1). – P. 48–56.
47. Delayed graft function in kidney transplantation / D. Bahl, Z. Haddad, A. Dato [et al.] // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2019. – Feb., vol. 24(1). – P. 82–86.

- 48.Desflurane for ambulatory anaesthesia: A comparison with sevoflurane for recovery profile and airway responses / K. S. Dalal, M. V. Choudhary, A. J. Palasania [et al.]. – Text : electronic // Indian journal of anaesthesia. – 2017. – Vol. 61(4). – 315. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/315918765> (date of access: 09.10.2022).
- 49.Desflurane for outpatient general anesthesia in third molar extraction cases / T. Bandrowsky, F. E. Orr, A. A. Vorono // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1997. – Feb., vol. 55(2). – P. 129–132.
- 50.Detection of right ventricular insufficiency and guidance of volume therapy are facilitated by simultaneous monitoring of static and functional preload parameters / H. P. Richter, C. Petersen, A. E. Goetz [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2011. – Dec., vol. 25(6). – P. 1051–1055.
- 51.Dextran-Coated Iron Oxide Nanoparticles as Biomimetic Catalysts for Localized and pH-Activated Biofilm Disruption / P. C. Naha, Y. Liu, G. Hwang [et al.] // ACS Nano. – 2019. – May 28, vol. 13(5). – P. 4960–4971.
- 52.Dhunér, K. G. Anesthesia in renal transplantation. Observations at 142 anesthetics in 50 patients / K. G. Dhunér, H. Lundberg, V. Peterhoff // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1968. – Vol. 2(1). – P. 31–35.
- 53.Do intraoperative hemodynamic factors of the recipient influence renal graft function? / L. Campos, B. Parada, F. Furriel [et al.] // Transplant. Proc. – 2012. – Jul.-Aug., vol. 44(6). – P. 1800–1803.
- 54.Early perioperative fluid overload is associated with adverse outcomes in deceased donor kidney transplantation / H. Jia, F. Huang, X. Zhang [et al.] // Transpl. Int. – 2021. – Oct., vol. 34(10). – P. 1862–1874.
- 55.Early postoperative recovery in operating room after desflurane anesthesia combined with Bispectral index (BIS) monitoring and warming in lengthy abdominal surgery: a randomized controlled study / H. Yu, L. Zhang, Y. Ma [et al.]. – Text : electronic // BMC Anesthesiol. – 2018. – Aug. 17, vol. 18(1). – 110. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115007/> (date of access: 09.10.2022).

56. Ebert, T. J. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review / T. J. Ebert, C. P. Harkin, M. Muzi // *Anesthesia & Analgesia*. – 1995. – Vol. 81(6S). – P. 11S–22S.
57. Eckart, J. Anaesthesie bei der homoioplastischen Nierentransplantation [Anesthesia in homologous kidney transplantation] / J. Eckart, M. Perazic, R. Nagel // *Anaesthesist*. – 1966. – Mar., vol. 15(3). – P. 93–96.
58. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review / R. M. Pearse, D. A. Harrison, N. MacDonald [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Jun. 4, vol. 311(21). – P. 2181–2190.
59. Effect of extraction methods on the structural characteristics, functional properties, and emulsion stabilization ability of Tilapia skin gelatins / T. Zhang, R. Sun, M. Ding [et al.]. – Text : electronic // *Food Chem*. – 2020. – Oct. 30, vol. 328. – 127114. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473491/> (date of access: 09.10.2022).
60. Effects of Desflurane and Sevoflurane anesthesia on regulatory T cells in patients undergoing living donor kidney transplantation: a randomized intervention trial / A. Chutipongtanate, S. Prukviwat, N. Pongsakul [et al.]. – Text : electronic // *BMC Anesthesiol*. – 2020. – Aug. 27, vol. 20(1). – 215. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7450591/> (date of access: 09.10.2022).
61. Effects of intravenous solutions on acid-base equilibrium: from crystalloids to colloids and blood components / T. Langer, M. Ferrari, L. Zazzeron [et al.] // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2014. – Nov.-Dec., vol. 46(5). – P. 350–360.
62. Effects of Sevoflurane Exposure During Late Pregnancy on Brain Development and Beneficial Effects of Enriched Environment on Offspring Cognition / Z. Yu, J. Wang, H. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2020. – Nov., vol. 40(8). – P. 1339–1352.

63. Effects of Sugammadex Plus Rocuronium vs Neostigmine Plus Cisatracurium During Renal Transplantation on Graft Function: A Retrospective, Case-Control Study / M. Vargas, P. Buonanno, A. Sica [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2021. – Apr., vol. 53(3). – P. 818–824.
64. Effects of the Type of Intraoperative Fluid in Living Donor Kidney Transplantation: A Single-Center Retrospective Cohort Study / S. Jung, J. Kim, J. Lee [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2022. – Apr., vol. 63(4). – P. 380–388.
65. Eger 2nd, E. I. MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration / E. I. Eger 2nd, B. H. Johnson // *Anesthesia and analgesia.* – 1987. – Vol. 66(10). – P. 974–976.
66. Eis, S. Anesthesia Inhalation Agents Cardiovascular Effects. 2022 Jun 4. / S. Eis, J. Kramer. – Text : electronic // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022 Jan. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082134/> (date of access: 09.10.2022).
67. Elección de fluidos en el periodo perioperatorio del trasplante renal / A. Gonzales–Castro, M. Ortiz–Lasa, Y. Penasco [et al.] // *Nefrología (Madrid).* – 2017. – Vol. 37(6). – P. 572–578.
68. Embryonic Stem Cells-loaded Gelatin Microcryogels Slow Progression of Chronic Kidney Disease / X. D. Geng, W. Zheng, C. M. Wu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2016. – Feb. 20, vol. 129(4). – P. 392–398.
69. Emerging biomarkers of delayed graft function in kidney transplantation / V. Mezzolla, P. Pontrelli, M. Fiorentino [et al.]. – Text : electronic // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2021. – Dec., vol. 35(4). – 100629. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118742/> (date of access: 09.10.2022).
70. Epidural analgesia for renal transplant surgery / D. López-Herrera-Rodríguez, R. Guerrero-Domínguez, J. Acosta Martínez [et al.] // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2015. – Jan., vol. 62(1). – P. 54–55.

71. Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease / A. Gäckler, H. Rohn, T. Lisman [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2019. – Feb. 20, vol. 14(2). – e0212237. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785941/> (date of access: 09.10.2022).
72. Evaluation of postoperative kidney function after administration of 6% hydroxyethyl starch during living-donor nephrectomy for transplantation / K. Shirozu, K. Umehara, M. Watanabe [et al.] // J. Anesth. – 2021. – Feb., vol. 35(1). – P. 59–67.
73. Fluid Management During Kidney Transplantation: A Consensus Statement of the Committee on Transplant Anesthesia of the American Society of Anesthesiologists / G. Wagener, D. Bezinover, C. Wang [et al.] // Transplantation. – 2021. – Aug. 1, vol. 105(8). – P. 1677–1684.
74. Fluid Therapy with Gelatin May Have Deleterious Effects on Kidney Function: An Observational Trial / M. Heringlake, A. E. Berggreen, E. Reemts [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2020. – Oct., vol. 34(10). – P. 2674–2681.
75. Frontal EEG Temporal and Spectral Dynamics Similarity Analysis between Propofol and Desflurane Induced Anesthesia Using Hilbert-Huang Transform / Q. Liu, L. Ma, S. Z. Fan [et al.]. – Text : electronic // Biomed. Res. Int. – 2018. – Jul. 15, vol. 2018. – 4939480. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112395/> (date of access: 09.10.2022).
76. Gabellini, G. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia in a morbidly obese patient / G. Gabellini, A. Graziano, M. Carron // Journal of Clinical Anesthesia. – 2018. – Vol. 51. – P. 55–56.
77. Gelatin as Biomaterial for Tissue Engineering / M. C. Echave, L. Saenz del Burgo, J. L. Pedraz [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2017. – Vol. 23(24). – P. 3567–3584.
78. Glassford, N. J. Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? / N. J. Glassford, R. Bellomo // Crit. Care Clin. – 2018. – Apr., vol. 34(2). – P. 279–298.

79. Goldberg, R. J. Acute and chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients / R. J. Goldberg, F. L. Weng, P. Kandula // Medical Clinics. – 2016. – Vol. 100(3). – P. 487–503.
80. Goulian, D. Jr. The use of bromphenol blue in the assay of rheomacrodex effects on flap viability / D. Jr. Goulian // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1967. – Vol. 39(3). – P. 227–233.
81. Gurgel, S. T. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials / S. T. Gurgel, P. Jr. do Nascimento // Anesth Analg. – 2011. – Jun., vol. 112(6). – P. 1384–1391.
82. Haemodynamics during kidney transplantation and general anaesthesia in combination with epidural block and without it in pediatric patients / V. V. Lazarev, K. G. Salmasi, L. E. Tsypin [et al.] // Anesteziol. Reanimatol. – 2013. – Jan.-Feb., vol. (1). – P. 42–45.
83. Hager, H. H. Succinylcholine Chloride / H. H. Hager, B. Burns. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – Jan. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499984/> (Last Update : May 4, 2022).
84. Hahn, R. G. Adverse effects of crystalloid and colloid fluids / R. G. Hahn // Anaesthesiol. Intensive Ther. – 2017. – Vol. 49(4). – P. 303–308.
85. Haines, R. W. Managing chloride and bicarbonate in the prevention and treatment of acute kidney injury / R. W. Haines, C. J. Kirwan, J. R. Prowle // Seminars in Nephrology. – WB Saunders, 2019. – Vol. 39(5). – P. 473–483.
86. Halloran, P. F. Delayed graft function: state of the art, November 10-11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA / P. F. Halloran, L. G. Hunsicker // Am. J. Transplant. – 2001. – Jul., vol. 1(2). – P. 115–120.
87. Halogenation and anesthetic potency / A. G. Targ, N. Yasuda, E. I. Eger [et al.] // Anesth Analg. – 1989. – May, vol. 68(5). – P. 599–602.

- 88.Hawkley, T. F. Isoflurane / T. F. Hawkley, M. Preston, C. V. Maani. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – Jan. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532957/> (Last Update : August 15, 2022).
- 89.He, H. Colloids and the Microcirculation / H. He, D. Liu, C. Ince // Anesthesia & Analgesia. – 2018. – Vol. 126(5). – P. 1747–1754.
- 90.Heijke, S. Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent / S. Heijke, G. Smith // BJA: British Journal of Anaesthesia. – 1990. – Vol. 64(1). – P. 3–6.
- 91.Hemodynamic Management During Kidney Transplantation: A French Survey / O. Collange, C. Tacquard, W. Oulehri [et al.] // Transplant. Proc. – 2021. – Jun., vol. 53(5). – P. 1450–1453.
- 92.Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis (6S Trial) / A. Perner, N. Haase, A. B. Guttormsen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367(2). – P. 124–134.
- 93.Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care (CHEST trial) / J. A. Myburgh, S. Finfer, R. Bellomo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367(20). – P. 1901–1911.
- 94.Hydroxyethyl starch: A half-century enigma / F. Bilotta, G. Giordano, F. Caroletti [et al.] // Acta Anaesthesiol Scand. – 2019. – Jan., vol. 63(1). – P. 128–130.
- 95.Hypoalbuminaemia at time of surgery is associated with an increased risk for overall graft loss after kidney transplantation / B. Anderson, K. Khalil, F. Evison [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2019. – Aug., vol. 24(8). – P. 841–848.
- 96.Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression / E. Castillo-Rodriguez, R. Fernandez-Prado, R. Esteras. – Text : electronic // Toxins (Basel). – 2018. – Jul. 19, vol. 10(7). – 300. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6070989/> (date of access: 09.10.2022).

97. Ince, C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy / C. Ince // Current opinion in critical care. – 2014. – Vol. 20(3). – P. 301–308.
98. Influence of enteral feeding and anemia on tissue oxygen extraction after red blood cell transfusion in preterm infants / G. P. Goldstein, A. Rao, A. Y. Ling [et al.] // Transfusion. – 2020. – Mar., vol. 60(3). – P. 466–472.
99. Intraoperative fluid management and kidney transplantation outcomes: A retrospective cohort study / M. W. Harbell, M. B. Kraus, S. A. Bucker-Petty [et al.]. – Text : electronic // Clin. Transplant. – 2021. – Dec., vol. 35(12). – e14489. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34546602/> (date of access: 09.10.2022).
100. Intraoperative Fluid Restriction is Associated with Functional Delayed Graft Function in Living Donor Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Analysis / G. J. Nieuwenhuijs-Moeke, T. M. Huijink, R. A. Pol [et al.]. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2019. – Oct. 2, vol. 8(10). – 1587. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31581669/> (date of access: 09.10.2022).
101. Intraoperative management and early postoperative outcomes of pediatric renal transplants / K. Taylor, W. T. Kim, M. Maharramova [et al.] // Paediatr. Anaesth. – 2016. – Oct., vol. 26(10). – P. 987–991.
102. Intravenous fluid management practices in kidney transplant patients: A multicenter observational cohort pilot study / G. E. Efune, J. Zerillo, G. Zhou [et al.] // Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2020. – Vol. 24(3). – P. 256–264.
103. Ischemia reperfusion injury in kidney transplantation: A case report / C. Philipponnet, J. Aniort, C. Garrouste [et al.]. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2018. – Dec., vol. 97(52). – e13650. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593134/> (date of access: 09.10.2022).
104. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults) / B. Cullis, A. K. Al-Hwiesh, K. G. Kilonzo [et al.] // Peritoneal Dialysis International. – 2020. – Dec., vol. 41(1). – P. 15–31.

105. Jacknin, G. Succinylcholine in ED patients with unanticipated hyperkalemia: the authors respond / G. Jacknin, M. C. Overbeck // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 8(34). – P. 1706–1707.
106. Jacob, M. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation / M. Jacob, D. Chappell, B. F. Becker // *Critical care*. – 2016. – Vol. 20(1). – P. 1–13.
107. Jones, R. M. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (1–653), in volunteers / R. M. Jones, J. N. Cashman, T. G. K. Mant // *British journal of anaesthesia*. – 1990. – Vol. 64(1). – P. 11–15.
108. Katz, J. A. Anesthetic consideration for neuromuscular diseases / J. A. Katz, G. S. Murphy // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2017. – Jun., vol. 30(3). – P. 435–440.
109. Khan, J. Desflurane / J. Khan, M. Liu. – Text : electronic // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – Jan. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725791/> (date of access: 09.10.2022).
110. Kidney Transplant in a Patient with Factor VII Deficiency: Case Report / K. Abdeltawab, J. Yagan, M. Megahed [et al.] // *Exp. Clin. Transplant*. – 2019. – Jan., vol. 17(Suppl 1). – P. 142–144.
111. Kidney Transplant Recipients Requiring Critical Care Admission Within One Year of Transplant / O. O. Okidi, D. Van Dellen, C. Sobajo [et al.] // *Exp. Clin. Transplant*. – 2017. – Feb., vol. 15(1). – P. 40–46.
112. Krüger, B. Nierentransplantation und Dialyse–Update 2018 / B. Krüger, W. Riegel, B. Schröppel // *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 2018. – Vol. 43(07). – P. 488–492.
113. Lewington, A. J. P. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer / A. J. P. Lewington, J. Cerdá, R. L. Mehta // *Kidney international*. – 2013. – Vol. 84, vol. 3. – P. 457–467.

114. Low-flow anaesthesia with a fixed fresh gas flow rate / S. Bahar, M. Arslan, A. Urfalioglu [et al.] // J. Clin. Monit. Comput. – 2019. – Feb., vol. 33(1). – P. 115–121.
115. Magder, S. How to use central venous pressure measurements / S. Magder // Curr. Opin. Crit. Care. – 2005. – Jun., vol. 11(3). – P. 264–270.
116. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease / R. Delos Santos, A. Rossi, D. Coyne [et al.] // Drugs. – 2019. – Apr., vol. 79(5). – P. 501–513.
117. Manatpon, P. Toxicity of inhaled agents after prolonged administration / P. Manatpon, W. A. Kofke // J. Clin. Monit. Comput. – 2018. – Aug., vol. 32(4). – P. 651–666.
118. Mannon, R. B. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation / R. B. Mannon // Nephron. – 2018. – Vol. 140(2). – P. 94–98.
119. Marik, P. E. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares / P. E. Marik, M. Baram, B. Vahid // Chest. – 2008. – Jul., vol. 134(1). – P. 172–178.
120. Marik, P. E. Surviving sepsis / P. E. Marik // Crit. Care Med. – 2013. – Oct., vol. 4(10). – P. e292–e293.
121. Mårtensson, J. Are all fluids bad for the kidney? / J. Mårtensson, R. Bellomo // Curr. Opin. Crit. Care. – 2015. – Aug., vol. 21(4). – P. 292–301.
122. Martin, G. S. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis / G. S. Martin, P. Bassett // J. Crit. Care. – 2019. – Apr., vol. 50. – P. 144–154.
123. Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants / M. Carlier, J. P. Squifflet, Y. Pirson [et al.] // Transplantation. – 1982. – Oct., vol. 34(4). – P. 201–204.

124. McCluskey, S. A. The chloride horse and normal saline cart: the association of crystalloid choice with acid base status and patient outcomes in kidney transplant recipients / S. A. McCluskey, J. Bartoszko // *Can. J. Anaesth.* – 2020. – Apr., vol. 67(4). – P. 403–407.
125. Mechanisms and management of drug-induced hyperkalemia in kidney transplant patients / J. G. Rizk, J. G. Jr. Lazo, D. Quan [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2021. – Dec., vol. 22(4). – P. 1157–1170.
126. Mesenchymal Stem Cells Loaded with Gelatin Microcryogels Attenuate Renal Fibrosis / X. Geng, Q. Hong, K. Chi [et al.]. – Text : electronic // *Biomed. Res. Int.* – 2019. – Oct. 31, vol. 2019. – 6749326. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781634/> (date of access: 09.10.2022).
127. Microvascular dysfunction and kidney disease: Challenges and opportunities? / S. Krishnan, A. D. Suarez-Martinez, P. Bagher [et al.]. – Text : electronic // *Microcirculation.* – 2021. – Apr., vol. 28(3). – e12661. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025626/> (date of access: 09.10.2022).
128. Miller, A. L. Inhalational Anesthetic. [Updated 2022 Sep 6] / A. L. Miller, D. Theodore, J. Widrich. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – Jan. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/> (date of access: 09.10.2022).
129. Mittel, A. M. Anesthesia for Kidney and Pancreas Transplantation / A. M. Mittel, G. Wagener // *Anesthesiol. Clin.* – 2017. – Sep., vol. 35(3). – P. 439–452.
130. Modifiable Risk Factors for Delayed Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation / K. B. Kaufmann, W. Baar, K. Silbach [et al.] // *Prog. Transplant.* – 2019. – Sep., vol. 29(3). – P. 269–274.
131. Neurological and Psychological Changes in Hemodialysis Patients Before and After the Treatment / S. Lai, A. Molfino, O. Mecarelli // *Ther. Apher. Dial.* – 2018. – Oct., vol. 22(5). – P. 530–538.

132. Neurological, psychological, and cognitive disorders in patients with chronic kidney disease on conservative and replacement therapy / S. Lai, O. Mecarelli, P. Pulitano [et al.]. – Text : electronic // *Medicine* (Baltimore). – 2016. – Nov., vol. 95(48). – e5191. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27902586/> (date of access: 09.10.2022).
133. Niedrigflußnarkosen mit Desfluran / J. Baum, M. Berghoff, H. G. Stanke [et al.] // *Anaesthesist*. – 1997. – Vol. 46. – P. 287–293.
134. Normal Saline Versus Balanced Crystalloids in Renal Transplant Surgery: A Double-Blind Randomized Controlled Study / V. Saini, T. Samra, B. N. Naik [et al.]. – Text : electronic // *Cureus*. – 2021. – Sep. 24. – vol. 13(9). – e18247. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34722040/> (date of access: 09.10.2022).
135. Novel approaches to management of hyperkalaemia in kidney transplantation / J. Rizk, D. Quan, S. Gabardi [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. – 2021. – Jan., vol. 30(1). – P. 27–37.
136. Orser, B. A. SmartTots Update Regarding Anesthetic Neurotoxicity in the Developing Brain / B. A. Orser, S. Suresh, A. S. Evers // *Anesth. Analg*. – 2018. – Apr., vol. 126(4). – P. 1393–1396.
137. Outcomes of Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients Stratified by Histologic Biopsy Findings / S. Rolak, A. Djamali, D. A. Mandelbrot [et al.] // *Transplant. Proc*. – 2021. – Jun., vol. 53(5). – P. 1462–1469.
138. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after second kidney transplantation: a case report / C. Masaki, S. Ogawa, H. Shima [et al.] // *CEN Case Rep*. – 2021. – May, vol. 10(2). – P. 208–213.
139. Perioperative antibiotics for preventing post-surgical site infections in solid organ transplant recipients / S. Chan, S. Ng, H. P. Chan [et al.]. – Text : electronic // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2020. – Aug. 4, vol. 8(8). – CD013209. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437398/> (date of access: 09.10.2022).

140. Perioperative Comparison of Preemptive and Non-Preemptive Renal Transplant Recipients / S. Aytekin, B. Dinç, Z. Ertuğ [et al.] // Turk J. Anaesthesiol. Reanim. – 2020. – Apr., vol. 48(2). – P. 102–107.
141. Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box / M. H. Calixto Fernandes, T. Schricker, S. Magder [et al.]. – Text : electronic // Crit. Care. – 2018. – Jan. 25, vol. 22(1). – 14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784708/> (date of access: 09.10.2022).
142. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group / L. H. Navarro, J. A. Bloomstone, J. O. Jr. Auler, M. Cannesson [et al.]. – Text : electronic // Perioper. Med. (Lond). – 2015. – Apr. 10, vol. 4. – 3. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897397/> (date of access: 09.10.2022).
143. Perioperative hemoglobin decrement as an independent risk of poor early graft function in kidney transplantation / A. Chutipongtanate, A. Kantain, A. Inksathit [et al.]. – Text : electronic // BMC research notes. – 2020. – Vol. 13. – 417. – URL: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-020-05262-4#citeas> (date of access: 09.10.2022).
144. Perioperative Management of Patients with End-Stage Renal Disease / H. Kanda, Y. Hirasaki, T. Iida [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2017. – Dec., vol. 31(6). – P. 2251–2267.
145. Perioperative Normal Saline Administration and Delayed Graft Function in Patients Undergoing Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study / K. Kolodzie, O. S. Cakmakkaya, E. S. Boparai [et al.] // Anesthesiology. – 2021. – Oct. 1, vol. 135(4). – P. 621–632.
146. Physical Exercise and Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis / Z. Qiu, K. Zheng, H. Zhang [et al.]. – Text : electronic // Biomed. Res. Int. – 2017. – Vol. 2017. – 7191826. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316986/> (date of access: 09.10.2022).

147. Poli, D. Hemostatic complications in renal transplantation / D. Poli, E. Antonucci, M. Zanazzi // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – Thieme Medical Publishers, 2017. – Vol. 43(07). – P. 742–749.
148. Pre-Transplant Plasma Potassium as a Potential Risk Factor for the Need of Early Hyperkalaemia Treatment after Kidney Transplantation: A Cohort Study / B. C. S. de Vries, S. P. Berger, S. J. L. Bakker [et al.] // *Nephron. – Physiology*. – 2020. – Vol. 145(1). – P. 1–8.
149. Propofol-based anaesthesia versus sevoflurane-based anaesthesia for living donor kidney transplantation: results of the VAPOR-1 randomized controlled trial / G. J. Nieuwenhuijs-Moeke, V. B. Nieuwenhuijs, M. A. J. Seelen [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – May 1, vol. 118(5). – P. 720–732.
150. Raman-based detection of hydroxyethyl starch in kidney allograft biopsies as a potential marker of allograft quality in kidney transplant recipients / V. Vuiblet, M. Fere, E. Bankole [et al.]. – Text : electronic // *Sci Rep*. – 2016. – Sep. 9, vol. 6. – 33045. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608775/> (date of access: 09.10.2022).
151. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane / J. Dupont, B. Tavernier, Y. Ghosez [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1999. – Mar., vol. 82(3). – P. 355–359.
152. Recovery profiles of sevoflurane and desflurane with or without M-Entropy guidance in obese patients: A randomized controlled trial / Y. M. Wu, Y. H. Su, S. Y. Huang [et al.]. – Text : electronic // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11(1). – 162. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/1/162> (date of access: 09.10.2022).
153. Religious and Cultural Aspects of Organ Donation in the Turkish Population / O. Demirkiran, S. Bozbay, M. Elmaagac [et al.] // *Transplant Proc.* – 2019. – Sep., vol. 51(7). – P. 2158–2162.

154. Renal perfusion, oxygenation, and sympathetic nerve activity during volatile or intravenous general anaesthesia in sheep / N. Iguchi, J. Kosaks, L. C. Booth [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2019. – Vol. 122(3). – P. 342–349.
155. Resting state networks of the canine brain under sevoflurane anaesthesia / K. M. Beckmann, A. Wang-Leandro, M. Dennler [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2020. – Apr. 17, vol. 15(4). – e0231955. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164650/> (date of access: 09.10.2022).
156. Retrospective evaluation of patients who underwent laparoscopic bariatric surgery / B. Tuncali, Y. Özvardar Pekcan, A. Ayhan [et al.] // *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. – 2018. – Vol. 46(4). – P. 297–304.
157. Risk factors and outcomes for delayed kidney graft function in simultaneous heart and kidney transplant recipients: A UNOS/OPTN database analysis / S. Parajuli, A. S. Karim, B. L. Muth [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2021. – Sep., vol. 21(9). – P. 3005–3013.
158. Rolf, N. Kardiovaskuläre Effekte von Sevofluran [Cardiovascular effects of sevoflurane] / N. Rolf, H. Van Aken // *Anaesthesist*. – 1998. – Nov., 47 Suppl. 1. – P. S11–S18.
159. Saidman, L. J. The role of desflurane in the practice of anesthesia / L. J. Saidman // *Anesthesiology*. – 1991. – Mar., vol. 74(3). – P. 399–401.
160. Sandal, S. The challenges with the cardiac evaluation of liver and kidney transplant candidates / S. Sandal, T. Chen, M. Cantarovich // *Transplantation*. – 2020. – Vol. 104(2). – P. 251–258.
161. Schmid, S. Anaesthesia for renal transplant surgery: an update / S. Schmid, B. Jungwirth // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2012. – Dec., vol. 29(12). – P. 552–528.
162. Schnuelle, P. Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature / P. Schnuelle, F. Johannes van der Woude // *Transpl. Int.* – 2006. – Dec., vol. 19(12). – P. 947–959.

163. Seliger, S. L. Hyperkalemia in patients with chronic renal failure / S. L. Seliger // *Nephrol Dial. Transplant.* – 2019. – Dec. 1, vol. 34(Suppl 3). – P. iii12–iii18.
164. Sharif, A. The Argument for Abolishing Cardiac Screening of Asymptomatic Kidney Transplant Candidates / A. Sharif // *Am. J. Kidney Dis.* – 2020. – Jun., vol. 75(6). – P. 946–954.
165. Sharma, S. Hyperchloremic Acidosis / S. Sharma, M. F. Hashmi, S. Aggarwal. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – Jan. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482340/> (Last Update : August 18, 2022).
166. Smith, S. F. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation: 3 key signaling pathways in tubular epithelial cells / S. F. Smith, S. A. Hosgood, M. L. Nicholson // *Kidney international.* – 2019. – Vol. 95(1). – P. 50–56.
167. Stradner, A. Potential and limits of a colloid approach to protein solutions / A. Stradner, P. Schurtenberger // *Soft Matter.* – 2020. – Vol. 16(2). – P. 307–323.
168. Strawbridge, A. D. Cisatracurium / A. D. Strawbridge, N. R. Khanna, J. M. Hauser. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – Jan. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539842/> (Last Update : July 11, 2022).
169. Stremke, E. R. Intestinal Phosphorus Absorption in Chronic Kidney Disease / E. R. Stremke, K. M. Hill Gallant. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2018. – Sep. 23, vol. 10(10). – 1364. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30249044/> (date of access: 09.10.2022).
170. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation / S. J. Chadban, C. Ahn, D. A. Axelrod // *Transplantation.* – 2020. – Apr., vol. 104(4). – P. 708–714.

171. Tasker, R. C. Anesthesia and concussion / R. C. Tasker // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2017. – Jun., vol. 30(3). – P. 343–348.
172. Tavernier, M. Problems of anesthesia and peroperative resuscitation posed by renal transplantation in man / M. Tavernier, N. Dubouchet, M. J. Vaysse // *Anesthesie, analgesie, reanimation.* – 1965. – Jan.-Mar., vol. 22. – P. 129–137.
173. The dose of hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 for fluid therapy and the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: A retrospective matched study / M. Momeni, L. Nkoy Ena, M. Van Dyck [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2017. – Oct. 18, vol. 12(10). – e0186403. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045467/> (date of access: 09.10.2022).
174. The electroencephalographic effects of desflurane in humans / I. J. Rampil, S. H. Lockhart, E. I. 2nd Eger, N. Yasuda [et al.] // *Anesthesiology.* – 1991. – Mar., vol. 74(3). – P. 434–439.
175. The patient with metabolic alkalosis / V. Gillion, M. Jadoul, O. Devuyst [et al.] // *Acta Clin. Belg.* – 2019. – Feb., vol. 74(1). – P. 34–40.
176. The prevalence and outcome of children with failure to thrive after pediatric kidney transplantation / K. Sgambat, Y. I. Cheng, O. Charnaya [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2019. – Feb., vol. 23(1). – e13321.
177. The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development / D. Briskey, P. Tucker, D. W. Johnson [et al.] // *Clinical and experimental nephrology.* – 2017. – Vol. 21(1). – P. 7–15.
178. The use of thromboelastography to assess post-operative changes in coagulation and predict graft function in renal transplantation / C. B. Walker, H. B. Moore, T. L. Nydam [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2020. – Dec., vol. 220(6). – P. 1511–1517.
179. Thiel, S. W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study / S. W. Thiel, M. H. Kollef, W. Isakow // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13(4). – P. 1–9.

180. Transplantatsiia podzheludochnoï zhelezy s izolirovannym krovosnabzheniem po selezenochnoï arterii [Pancreas transplantation with isolated blood supply through the splenic artery] / A. V. Pinchuk, I. A. Anisimov, I. V. Dmitriev [et al.] // *Angiol. Sosud. Khir.* – 2019. – Vol. 25(1). – P. 125–129.
181. Učinak inhalacijskih anestetika na akutno oštećenje bubrega / M. Miklić, D. Tonković, S. Sakan [et al.] // *Acta clinica Croatica.* – 2016. – Vol. 55(3). – P. 468–468.
182. Use of hydroxyethyl starch in sepsis research: A systematic review with meta-analysis / J. R. Johansen, A. Perner, J. H. Brodtkorb [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2021. – Nov., vol. 65(10). – P. 1355–1364.
183. Use of hydroxyethyl starch in sepsis research: Protocol for a systematic review / J. R. Johansen, A. Perner, J. H. Brodtkorb [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2019. – Jul., vol. 63(6). – P. 814–818.
184. Use of Mannitol for Ischemia Reperfusion Injury in Kidney Transplant and Partial Nephrectomies-Review of Literature / J. A. Lugo-Baruqui, R. Ayyathurai, A. Sriram [et al.]. – Text : electronic // *Curr. Urol. Rep.* – 2019. – Jan. 26, vol. 20(1). – 6. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685826/> (date of access: 09.10.2022).
185. Vincent, J. L. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin / J. L. Vincent, D. De Backer, C. J. Wiedermann // *Journal of critical care.* – 2016. – Vol. 35. – P. 161–167.
186. Washout and Awakening Times after Inhaled Sedation of Critically Ill Patients: Desflurane Versus Isoflurane / P. Daume, J. Weis, H. Bomberg [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Clinical Medicine.* – 2021. – Vol. 10(4). – 665. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/349242875> (date of access: 09.10.2022).

187. Weinberg, L. Urine the Right Direction: The Consensus Statement from the Committee on Transplant Anesthesia of the American Society of Anesthesiologists on Fluid Management During Kidney Transplantation / L. Weinberg, M. G. Collins, P. Peyton // Transplantation. – 2021. – Aug. 1, vol. 105(8). – P. 1655–1657.
188. Wyant, G. M. The anaesthetist looks at tissue transplantation: three years' experience with kidney transplants / G. M. Wyant // Can Anaesth. Soc. J. – 1967. – Jul., vol. 14(4). – P. 255–275.
189. Xu, Z. Sevoflurane anesthesia-mediated oxidative stress and cognitive impairment in hippocampal neurons of old rats can be ameliorated by expression of brain derived neurotrophic factor / Z. Xu, B. Qian. – Text : electronic // Neurosci Lett. – 2020. – Mar. 16, vol. 721. – 134785. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027953/> (date of access: 09.10.2022).
190. Young, C. J. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane / C. J. Young, J. L. Apfelbaum // J. Clin. Anesth. – 1995. – Nov., vol. 7(7). – P. 564–577.
191. Young, W. L. Effects of desflurane on the central nervous system / W. L. Young // Anesth. Analg. – 1992. – Oct., vol. 75(4 Suppl). – P. S32–S37.
192. Yuan, J. Sevoflurane reduces inflammatory factor expression, increases viability and inhibits apoptosis of lung cells in acute lung injury by microRNA-34a-3p upregulation and STAT1 downregulation / J. Yuan, Y. Zhang. – Text : electronic // Chem. Biol. Interact. – 2020. – May 1, vol. 322. – 109027. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147387/> (date of access: 09.10.2022).
193. Zheng, Y. Desflurane Preconditioning Protects Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Inhibits Inflammation and Oxidative Stress in Rats Through Regulating the Nrf2-Keap1-ARE Signaling Pathway / Y. Zheng, H. Lu, H. Huang // Drug. Des. Devel. Ther. – 2020. – Apr. 3, vol. 14. – P. 1351–1362.

194. Zsila, F. The Un(f)told Story of General Anesthesia / F. Zsila // Chembiochem. – 2018. – May 4, vol. 19(9). – P. 895–901.