

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

На правах рукописи

Лебедев Максим Владимирович

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ СОЧЕТАННОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Журавель Сергей Владимирович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология сахарного диабета. Актуальность сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.....	12
1.2 История развития сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы в мире и в России.....	13
1.3 Анестезиологическое обеспечение при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы: от прошлого к настоящему	15
1.4 Показания для СТПиПЖ.....	18
1.5 Общая характеристика реципиентов	20
1.6 Особенности анестезии при СТПиПЖ.....	27
1.6.1 Особенности обследования реципиентов в лист ожидания	27
1.6.2 Особенности предоперационного осмотра в день операции	31
1.6.3 Анестезия при СТПиПЖ	33
1.7 Другие анестезиологические аспекты.....	39
1.8 Факторы, влияющие на исходы при СТПиПЖ.....	40
1.8.1 Влияние реципиент-зависимых факторов на исходы при СТПиПЖ.....	40
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
2.1 Общая клиническая характеристика пациентов и критерии отбора.....	45
2.2 Дизайн исследования	46
2.2.1 Сравнение эффективности анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента у реципиентов при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы	47

2.2.2 Изучение влияния интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы	50
2.2.3 Определение диагностической и прогностической значимости интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы	52
2.2.4 Разработка и обоснование прогностической модели возможности успешной экстубации пациентов в операционной после операции сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы при наличии реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов	56
2.3 Анестезиологическое обеспечение при СТПиПЖ	58
2.4 Общая характеристика иммуносупрессивной терапии.....	60
2.5 Статистические методы анализа.....	60
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1 Сравнение эффективности анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента у реципиентов при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы	62
3.2 Влияние интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы	71
3.3 Диагностическая и прогностическая значимость интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.....	81
3.4 Прогностическая модель возможности успешной экстубации пациентов в операционной после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы при наличии реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов	88

Глава IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время сахарный диабет (СД) и его осложнения представляют глобальную проблему в системе здравоохранения по всему миру. По данным отчета Всемирной Федерации Диабета 10,5% взрослого населения земного шара в возрасте от 20 до 79 лет страдает СД, при этом более половины не знают о наличии у них данного заболевания [70].

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) наиболее эффективный в настоящее время метод хирургического лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД 1) в сочетании с хронической болезнью почек 5 стадии, развившейся в результате прогрессирования диабетической нефропатии. Данная операция приводит к стойкому повышению качества жизни пациентов, путем достижения стойкой эугликемии, замедления или остановки прогрессирования вторичных диабетических осложнений [4,26]. Современная медицина совершила прорыв в анестезиологии, что несомненно отразилось на успешности проведения трансплантационных операций и, в частности, СТПиПЖ. Тем не менее, сохранялись основные проблемы, связанные с крайне тяжелым состоянием реципиентов, страдающих СД 1 и его осложнениями, неудовлетворительным гликемическим профилем, нарушениями метаболизма, трудностями интраоперационного контроля гемодинамики, побочными эффектами большинства лекарственных препаратов, частыми отторжениями и инфекционными осложнениями на фоне иммуносупрессии [29,33,92,170].

Учитывая тяжесть и декомпенсацию СД, неустойчивый уровень гликемии, выраженные нарушения со стороны других органов и систем необходимо обеспечить безопасность анестезии путем повышения ее эффективности и снижения отрицательного медикаментозного воздействия на почечный трансплантат [16]. Учитывая длительность операции и ее травматичность, необходимо достичь оптимальной глубины анестезии, надежной симпатической и нейровегетативной блокады, а также отличного антиноцицептивного воздействия

при минимально возможном воздействии препаратов на почечный трансплантат. Для минимизации фармакологического воздействия общей анестезии и адекватного обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде в некоторых клиниках и центрах используется регионарная анестезия, как один из компонентов анестезиологического обеспечения [15,99].

Показано, что поддержание интраоперационной адекватной перфузии трансплантатов почки и поджелудочной железы имеет благоприятное прогностическое значение в отношении исходов [3,30,32,86]. Одним из основных показателей перфузии паренхиматозных органов, используемый в клинической практике, является среднее артериальное давление (СрАД). Влияние показателей СрАД на функцию трансплантатов почки и поджелудочной железы, особенно на этапах реперфузии все еще мало изучено и нуждается в дополнительных исследованиях [86].

Неотъемлемым условием при проведении СТПиПЖ является интраоперационный мониторинг уровня гликемии. Особое значение этот показатель приобретает после реперфузии трансплантата поджелудочной железы, т.к. отражает начальную функцию пересаженного органа [93]. Ряд исследований подтверждают, что интраоперационный гликемический мониторинг при трансплантации поджелудочной железы необходим для достижения эффективного гликемического профиля пациента, снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде [173,188]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы более комплексно оценить значимость интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при СТПиПЖ.

Многочисленные исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии ранней экстубации по окончании операции на послеоперационное восстановление пациентов [64,176]. Однако, наличие реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов не всегда позволяют безопасно выполнить процедуру ранней экстубации, что может быть связано с высокими рисками развития послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов у

пациентов [33,66,180]. Влияние данной группы факторов на возможность успешной экстубации в операционной после СТПиПЖ на данный момент не изучено.

Цель исследования: улучшение результатов сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы путем оптимизации анестезиологического обеспечения.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента у реципиентов при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.
2. Изучить влияние интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.
3. Определить диагностическую и прогностическую значимость интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы
4. Разработать и обосновать прогностическую модель возможности успешной экстубации пациентов в операционной после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Научная новизна исследования

Проанализированы анестезии при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, выполненные в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 1.01.2008 г. по 31.12.2024 г.

В исследовании показана эффективность и безопасность применения эпидурального компонента обезболивания в составе общей многокомпонентной анестезии при СТПиПЖ.

Изучено влияния интраоперационных изменений показателей гемодинамики и их влияние на ранние результаты СТПиПЖ.

Определена диагностическая и прогностическая значимость интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при СТПиПЖ.

Разработана и успешно применяется в клинической практике прогностическая модель возможности успешной экстубации пациентов в операционной после СТПиПЖ, доказана ее высокая диагностическая эффективность.

Практическая значимость исследования

Применение эпидурального компонента обезболивания в составе общей многокомпонентной анестезии позволило оптимизировать анестезиологическое обеспечение при СТПиПЖ за счет создания оптимального антиноцицептивного воздействия при минимально возможном фармакологическом воздействии анестезиологических препаратов на почечный трансплантат, создания условий для ранней экстубации пациентов после операции, ранней функциональной активности кишечника.

На основании результатов исследования определены оптимальные интраоперационные показатели СрАД, необходимые для успешного раннего функционирования трансплантатов почки и поджелудочной железы.

Изучена динамика уровня гликемии на основных этапах операции СТПиПЖ, особенно после реперфузии трансплантата поджелудочной железы, что позволило определить диапазон оптимальных показателей интраоперационной гликемии и их влияние на ранние исходы у пациентов.

Прогностическая модель вероятности успешной экстубации пациентов в операционной, учитывающая реципиент-зависимые факторы и интраоперационные клинические факторы, позволяет оптимизировать стратегию анестезиологического обеспечения и определить тактику интраоперационного ведения пациентов с целью возможной успешной экстубации пациентов по окончании операции.

Разработанная прогностическая модель вероятности успешной экстубации пациентов в операционной после СТПиПЖ внедрена в клиническую практику ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» г.Москвы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование эпидурального компонента в составе общей многокомпонентной анестезии обеспечивает дополнительную антиноцицептивную защиту при минимально возможном фармакологическом воздействии анестезиологических препаратов на почечный трансплантат, позволяет чаще выполнять экстубацию по окончании операции в операционной, а также ускорить сроки восстановления перистальтики кишечника реципиентов после СТПиПЖ.
2. $\text{CrAD} \geq 90$ мм.рт.ст. на этапе реперфузии нефротрансплантата является фактором, благоприятно влияющим на ранние результаты при СТПиПЖ.
3. Применение интраоперационного мониторинга гликемии позволяет оценить раннюю функцию трансплантата поджелудочной железы.
4. Разработанная прогностическая модель позволяет оптимизировать стратегию анестезиологического обеспечения и определить тактику интраоперационного ведения пациентов с целью возможной успешной экстубации пациентов по окончании операции.

Апробация результатов

Материалы диссертации были представлены на:

- Юбилейном XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 30 сентября – 2 октября 2024 г.);
- 6-м Международном Конгрессе «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 27-29 ноября 2024г.);

Экспертиза материалов диссертации проведена на научной конференции в рамках заседания проблемно-плановой комиссии № 7 «Анестезиология и реаниматология» ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с участием

научных сотрудников и врачей отделений анестезиологии, трансплантации почки и поджелудочной железы, трансплантации печени. Протокол заседания №1 от 26.03.2025 года.

Возможные области применения и формы внедрения

Результаты проведенных исследований могут быть использованы в клинической практике врачей анестезиологов-реаниматологов при проведении сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и основные рекомендации могут быть внедрены в практику работы отделения анестезиологии №3 ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ г. Москвы». Основные положения диссертации могут быть рекомендованы для применения в отделениях анестезиологии и реанимации, занимающихся сочетанной трансплантацией почки и поджелудочной железы, а также в отделениях, занимающихся лечением больных сахарным диабетом, получивших хирургическое лечение методом сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор участвовал в выборе направления исследования, формулировке цели исследования, постановке задач для её достижения, планировании дизайна исследования и его проведения в соответствии с принципами доказательной медицины. Автором самостоятельно выполнен анализ имеющихся литературных

источников по теме диссертационной работы, определены объем и состав изучаемой выборки, методы для обработки полученных результатов. Осуществлен анализ и систематизация полученных данных, проведен статистический анализ результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. При непосредственном участии автора в ГБУЗ НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ выполнили большинство сочетанных трансплантаций почки и поджелудочной железы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы» с общей характеристикой клинических наблюдений и методов исследования, нескольких глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 18 таблиц, иллюстрирована 11 рисунками. Список использованной литературы включает 190 источников, из которых 18 отечественных, 172 зарубежных.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология сахарного диабета. Актуальность сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

В настоящее время сахарный диабет (СД) и его осложнения представляют глобальную проблему в системе здравоохранения по всему миру. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, СД является одной из ведущих причин почечной недостаточности, слепоты, заболеваний сосудов и сердца, инсульта и ампутации нижних конечностей. В 2017 г. насчитывалось 9 миллионов человек с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1); большинство из них проживали в странах с высоким уровнем дохода [186]. По данным Международной Федерации Диабета к началу 20-х годов XXI века каждый десятый житель планеты в возрасте 20 – 79 лет страдает СД 1-го или 2-го типа [98]. При этом, прогнозируется увеличение заболеваемости населения Земли данным недугом. Расчеты показывают, что к 2030 году количество людей, болеющих СД может составить 643 млн. человек (каждый девятый житель планеты), а к 2045 году – 783 млн. человек (каждый восьмой житель планеты) [70,98].

По данным регистра сахарного диабета за 2021 год в нашей стране на учете стояло более 5 млн. человек, из которых 279,3 тыс. страдали СД 1. Средняя продолжительность жизни пациентов с СД 1 составила 52,3 года, средняя продолжительность течения заболевания до момента смерти составила 19,1 года [18].

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) по мнению ряда авторов является операцией выбора и самым эффективным на сегодняшний день методом хирургического лечения пациентов, страдающих СД 1 в сочетании с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) в исходе диабетической нефропатии [4,26,120]. Данная операция приводит к стойкому повышению качества жизни пациентов путем достижения состояния эугликемии,

замедления или остановки прогрессирования вторичных диабетических осложнений [11]. Стабилизируется и не прогрессирует хроническая почечная недостаточность, периферическая сенсорная нейропатия, диабетическая ретинопатия, увеличивается продолжительность и качество жизни пациентов за счет отлучения от методов заместительной почечной терапии [4,26]. Несмотря на почти 60-летнюю историю, связанную с сочетанной трансплантацией почки и поджелудочной железы, данная операция по-прежнему сложна и крайне энергозатратна, ввиду наличия как хирургических, так и анестезиологических трудностей.

1.2 История развития сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы в мире и в России

История развития данной отрасли в хирургии и трансплантологии неразрывно связана с развитием научной экспериментальной работы, клинической деятельности, появлением новых препаратов и методов лечения СД. В первой половине двадцатого века усилиями ученых были внедрены различные экспериментальные хирургические методы трансплантации изолированной аллогенной поджелудочной железы (ПЖ), которые в дальнейшем применялись в клинической практике [14].

Первая сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы была выполнена учеными, врачами – трансплантологами R. Lillihai и W.Kelly 16 декабря 1966 г. в Университете Миннесоты пациентке, страдающей СД I в сочетании с терминальной почечной недостаточностью (тПН) в исходе диабетической нефропатии. Была отмечена начальная первичная функция пересаженного трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ). К глубокому сожалению, пациентка скончалась через 2 месяца после трансплантации от развившегося сепсиса на фоне хирургических и инфекционных осложнений [164]. Период с 1967 по 1973 гг. был отмечен неоднократными попытками СТПиПЖ, которые, к глубокому сожалению, заканчивались неблагоприятными исходами. Менялись хирургические техники,

пробовались различные способы анастомозов, однако, уровень осложнений и летальность оставались крайне высокими [6-8]. Помимо исходной тяжести состояния пациентов, страдающих СД 1 этому также способствовало дефицит опыта и знаний в области иммуносупрессии [165]. В связи с неудовлетворительными результатами, к концу семидесятых годов было проведено лишь несколько операций, главным образом, специалистами - трансплантологами из университета штата Миннесота под руководством хирурга David Sutherland [95]. По мере улучшения иммуносупрессивной терапии и хирургической техники, развития анестезиологического оборудования и накопления опыта с 1980-го года начался новый период в развитии трансплантации ПЖ [162]. Всего в период с 1966 г. по 2017 г. было выполнено около 30 тыс. трансплантаций ПЖ по данным, собранным в единой информационной базе International Pancreas Transplant Registry [73,75]. При этом с 1988 по 2020 гг. выполнили около 40 тыс. трансплантаций ПЖ, более 35 тыс. из них в виде СТПиПЖ [71,182].

В настоящее время операция по пересадке ПЖ в виде СТПиПЖ составляет около 90% мировой трансплантационной активности, благодаря отличным результатам, полученным при сочетанной процедуре. Достижения в области иммуносупрессии, отбор пациентов, улучшение хирургической техники с внедрением новых методик последовательно улучшали результаты последних трех десятилетий [17,74,76].

Однако, за последние два десятилетия отмечается тенденция к снижению общего количества данного типа операций. Отрицательная статистика фиксируется во всех странах, занимающихся данной проблематикой. Важно отметить, что снижение активности данного вида трансплантаций происходит даже несмотря на расширение критериев, как со стороны реципиентов, так и со стороны донорского материала [143]. Например, в 15 – летний период с 2001 по 2016 годы ежегодно было зафиксировано снижение количества выполненных трансплантаций поджелудочной железы, как изолированных, так и в сочетании с почечным аллотрансплантатом более, чем на 30% [72].

В нашей стране первая изолированная трансплантация аллогенной ПЖ была выполнена лишь в 2005 году [2]. К началу 2024 года общее количество трансплантаций ПЖ в России составило 205, из них 83 (41%) было выполнено в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», исключительно в сочетании с трансплантацией почки [5]. В отделении были разработаны уникальные хирургические [116,145,157] и диагностические методики [45,126].

1.3 Анестезиологическое обеспечение при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы: от прошлого к настоящему

История анестезии при СТППЖ уходит своими корнями в прошлое, к первым операциям по пересадке солидных органов. Она неразрывно связана с развитием самой науки трансплантологии, хирургии и иммуносупрессии [152,187]. С момента появления первых трансплантологических операций в конце 50-х годов XX века были определены основные периоперационные проблемы. Они были связаны с небольшим количеством знаний и опыта в новой отрасли хирургии, слабым развитием анестезиологии, как самостоятельной специальности в медицине [162]. Препаратами выбора для проведения анестезии в конце 60-х – начале 70-х годов были тиопентал натрия и барбитураты для индукции в анестезию, сукцинилхолин для интубации трахеи, закись азота и фторотан в умеренных концентрациях (до 1 об/%) для поддержания анестезии [39,187]. При этом, использование сукцинилхолина в качестве базового релаксанта приводило к повышению калия в сыворотке крови у реципиентов, которые исходно имели тенденцию к гиперкалиемии в связи с наличием тПН. Если при изолированной трансплантации почки основными целями были борьба с гиперкалиемией, выбор адекватного миорелаксанта и ингаляционного агента, то при трансплантации ПЖ на первый план выходили более серьезные проблемы [49]. Одной из них являлась анемия,

обусловленная снижением продукции эритропоэтина в поврежденных почках пациентов, страдающих СД 1 в сочетании с терминальной стадией диабетической нефропатии [170]. Кроме того, длительные по времени и изнуряющие операции, большой объем гемотрансфузий, связанный с исходной анемией и с интраоперационной кровопотерей, в связи с несовершенством хирургической техники, недостаточный мониторинг состояния пациента, сложность периоперационного контроля функции пересаженных органов, отсутствие необходимых анестезиологических препаратов для обезболивания и длительной релаксации приводили к неблагоприятным исходам. Это требовало изменения подходов периоперационного ведения пациентов, совершенствования знаний и опыта. В середине 70-х годов в клиниках, занимающихся проблемами трансплантации, стали появляться отдельные анестезиологические бригады с более глубоким изучением вопросов анестезиологии и послеоперационного ведения пациентов [152,170]. К счастью, в этот же период произошли открытия в области хирургической техники, появились новые консервирующие растворы, удалось повлиять на клеточный иммунитет реципиентов, тем самым уменьшив осложнения, связанные с отторжением трансплантатов. Тем не менее, эти достижения сами по себе не могли бы привести к улучшению результатов трансплантации без параллельных достижений в области анестезии и интенсивной терапии [28,152,170]. В 1980-х годах вместе с появлением циклоспорина А, внедрением в практику галотана, широким применением наркотических анальгетиков наступает время недеполяризующих релаксантов [159]. В эти же годы активно развивается регионарная анестезия, хотя и используется в основном, как компонент при изолированной трансплантации почки [44]. Возможность проведения методик заместительной почечной терапии (ЗПТ), совершенствование аппаратов для проведения гемодиализа и перитонеального диализа привели к оптимизации инфузионной терапии, что сказалось на улучшении результатов операции [60]. Новое поколение релаксантов недеполяризующего действия, подвергающихся механизму элиминации Хоффмана – атракурий (тракриум), а

позднее, его правовращающий цисизомер (R-цисизомер) облегчили проведение общей анестезии при длительных операциях при СТПиПЖ [89].

В дальнейшем, улучшение оснащения операционных, развитие технологий и появление современных препаратов, совершенствования умений и навыков и закрепления ранее полученного опыта позволили вывести анестезиологическое обеспечение при СТПиПЖ на новый уровень.

В настоящее время современный уровень медицины диктует новые тенденции и в трансплантологической хирургии. Усовершенствуется анестезиологическое обеспечение данного вида операций. Сохраняя свое традиционное содержание, методы общей анестезии приобретают значительные специфические особенности [33,92]. Современное «анестезиологическое обеспечение должно обеспечить эффективную защиту организма реципиента от хирургической травмы, не нарушая предельно напряженных механизмов поддержания жизненно важных функций» [16]. Адекватный мониторинг и своевременная коррекция гемодинамических показателей, устойчивые показатели гомеостаза являются основным условием для успешного выполнения сложной и высокотравматичной операции у данной категории реципиентов, учитывая исходную тяжесть и декомпенсацию сахарного диабета, нестабильные показатели гликемии, выраженную сопутствующую патологию [29].

С целью постоянства гемодинамики, особенно в периоды реперфузии, необходим непрерывный интраоперационный мониторинг артериального давления (АД). Особо важным, по мнению ряда авторов является постоянство показателей АД, без гемодинамических сдвигов на всех этапах операции [33,86,92,101,171]. Согласно публикациям, нестабильная интраоперационная гемодинамика повышает риск развития первичной дисфункции трансплантата как почки, так и ПЖ [86].

Неотъемлемым условием при проведении СТПиПЖ является интраоперационный мониторинг уровня гликемии. Особое значение этот показатель приобретает после реперфузии трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ), т.к. отражает раннюю функцию пересаженного органа [93].

Учитывая особенности хирургических методик при СТПиПЖ, их высокую травматичность, длительность операции необходимо достичь оптимальной глубины анестезии, надежной симпатической и нейровегетативной блокады, а также отличного антиноцицептивного воздействия при минимально возможном влиянии препаратов на почечный трансплантат. Для минимизации фармакологического воздействия общей анестезии и адекватного обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде в некоторых клиниках и центрах используется регионарная анестезия, как один из компонентов анестезиологического обеспечения [99].

Важно оптимизировать стратегию инфузионной терапии, учитывая наличие тПН, но вместе с тем и серьезные метаболические и электролитные расстройства [89].

Оптимизация интраоперационной тактики необходима для сохранения баланса между мерами по коррекции различных звеньев гомеостаза реципиента и мерами, облегчающими восстановление функциональной активности трансплантированных почки и поджелудочной железы. [16,33,171].

Современная медицина совершила прорыв в анестезиологии, что несомненно отразилось на успешности проведения трансплантационных операций и, в частности, СТПиПЖ. Тем не менее, сохранялись основные проблемы, связанные с крайне тяжелым состоянием реципиентов, страдающих СД 1 и его осложнениями, неудовлетворительным гликемическим профилем, нарушениями метаболизма, трудностями интраоперационного контроля гемодинамики, побочными эффектами большинства лекарственных препаратов, частыми отторжениями и инфекционными осложнениями на фоне иммуносупрессии [29,33,92,118,170].

1.4 Показания для СТПиПЖ

Основной контингент пациентов, которым показана СТПиПЖ – это лица, страдающие СД I, осложненным тПН в исходе диабетической нефропатии [5,158,180]. В отличие от реципиентов на трансплантацию почки, у которых

поражение почек вызвано такими заболеваниями, как хронический гломерулонефрит, врожденные аномалии развития мочеполовой системы, хронический пиелонефрит, аутоиммунные поражения почек, поликистоз и др., реципиенты на СТПиПЖ первично страдают СД 1 типа тяжелого течения, а развитие почечных осложнений являются его осложнением [154]. Именно диабетическая нефропатия, по мнению ряда авторов, приводит к летальному исходу в течении 10 - 15 лет у данной категории пациентов [121,122,156]. По данным Американской Ассоциации диабета эти пациенты в 25 раз чаще слепнут, в 5 раз чаще поражаются гангреной, в 2 раза чаще страдают болезнями сердца по сравнению с пациентами, не страдающими сахарным диабетом [79,96].

Среди потенциальных реципиентов, кому может быть показана СТПиПЖ также выделяют следующие группы:

- пациенты с тяжелым течением СД 1, ранее перенесшие неудачную трансплантацию почки;
- пациенты с IV стадией диабетической нефропатии и сопутствующими диабетическими осложнениями;
- планируемая билатеральная нефрэктомия у пациентов с СД 1 [12,16,180].

Редко СТПиПЖ выполняют пациентам с СД 2 типа (СД 2), которые имеют потребность в инсулине и страдающих тПН [115,155]. Данная категория пациентов должна соответствовать определенным критериям отбора – индекс массы тела менее 30 кг/м², ХБП 4 или 5 стадии, уровень С-пептида в плазме менее 10 нг/мл [20,115,155].

Важно отметить, пациенты могут иметь нефропатию в результате других сопутствующих заболеваний, а не только в исходе длительно имеющегося СД. Таким образом, ХБП или тПН, имеющаяся у пациента, не обязательно должны быть результатом диабетической нефропатии, чтобы претендовать на трансплантацию СТПиПЖ, если пациент страдает инсулинозависимым СД [155].

1.5 Общая характеристика реципиентов

Исходное общее состояние пациентов, которым предстоит СТПиПЖ, расценивается как тяжелое. Данная степень тяжести обусловлена сочетанием длительного декомпенсированного СД 1, вторичных осложнений, главным образом, ХБП 5 в исходе диабетической нефропатии, а также поражением органов-мишеней и наличием сопутствующей патологии [17,120,180].

Диабетическая нефропатия – одно из самых частых осложнений, встречаемое у пациентов с СД I. По оценкам ученых, более чем у 40% пациентов, страдающих СД, развивается хроническая болезнь почек [53,55]. При этом, если для поражения мелких кровеносных сосудов в таких органах, как почки, глаза, нервная система требуется в среднем 15 лет, то диабетическая нефропатия начинает развиваться в первые 10 лет после манифестации диабета, со средним приростом частоты заболевания до 3% в год [54]. Гипергликемия играет ключевую роль в развитии диабетической нефропатии, вызывая повреждения нефронов в результате окислительных процессов и нарушения процесса метаболизма белков матрикса [123]. Это приводит к тубулоинтерстициальным изменениям и фиброзу, нарушению работы клубочкового аппарата, хроническому воспалению с последующим развитием хронического гломерулосклероза [91,123]. Конечные продукты гликирования глюкозы активируют киназы, в частности, протеинкиназы C и альдозоредуктазы, что способствуют дальнейшему повреждению почечной паренхимы, прогрессированию нефропатии. Наряду с нарушением функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием артериальной гипертензии происходит дальнейшее прогрессирование вплоть до тПН [138]. Многими исследователями признается влияние генетического фактора в развитии диабетической нефропатии. Такие эпигенетические механизмы, как метилирование ДНК, некодирующие РНК и модификации гистонов играют немаловажную роль в патогенезе развития диабетической нефропатии. Была показана взаимосвязь между полиморфизмами промоторов генов цитокинов TNF-альфа, IL-6 и IL-1 бета, модуляцией экспрессии и восприимчивостью пациентов к

диабетической нефропатии [167]. Данные генетические механизмы могут запускать воспалительную реакцию, активируя окислительные процессы и инициировать повреждение почек на фоне избытка внутриклеточной глюкозы [189].

Таким образом, патогенез развития диабетической нефропатии с дальнейшим формированием почечной недостаточности довольно сложен, сочетает в себе механизмы ультраструктурного повреждения клеток и интерстиция и генетически-детерминированные процессы. Это приводит к дисфункции эндотелия, избыточной продукции мезангиального межклеточного матрикса, развитию тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза, с исходом в тПН [107,124,138]. Несмотря на довольно большой прорыв в изучении данной патологии, полностью патогенез развития диабетической нефропатии до сих пор не ясен [107,124].

До недавнего времени так называемая «устойчивая протеинурия», т.е. протеинурия ≥ 300 мг/сутки в течении длительного времени у пациента, страдающего сахарным диабетом, была основным маркером для постановки диагноза диабетической нефропатии [12,106,167]. Хотя альбуминурия считается ранним маркером диабетической нефропатии, при появлении альбумина в моче происходит уже значительное повреждение клубочкового аппарата. В настоящее время выявлено несколько предполагаемых ранних биомаркеров, таких как α -1 микроглобулин, β -1 микроглобулин, нефрин, цистатин С [27]. Еще один предполагаемый биомаркер кининоген – 1, участвующий в калликреин-кининовой системе, также может служить чувствительным ранним индикатором повреждения канальцев [59]. К сожалению, они не получили широкого применения ввиду трудностей их внедрения и диагностики в практической медицине. Тем не менее, в последнее время было проведено несколько исследований с целью оптимизации и создания всесторонней стратификации диабетической нефропатии. В 2010 году Tervaert et al. разработали новую классификации поражения почек, в которой отражается степень повреждения канальцев, интерстиция и / или сосудов [125]. Такая классификация была необходима, поскольку у значительного процента пациентов с СД и нарушением почечной фильтрации не наблюдается

повышенной экскреции белка. Кроме того, у многих пациентов с СД 1 наблюдается протеинурия без сопутствующих изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Совсем недавно Gheith O. et al. предложили пять стадий диабетической нефропатии, частично переработав существовавшую до этого классификацию диабетической нефропатии, разработанную С.Е.Могensen в 1983 году [52,103]. Вместе с классификацией Tervaert et al. она применяется, как современная стратификация диабетической нефропатии, заменив и доработав широко используемую классификацию С.Е.Могensen. Данные стратификации представлены в таблице 1.

Таблица 1. Стадии диабетической нефропатии по Tervaert et al. и Gheith O. et al. [52,125].

Стадия	Патоморфологические изменения (Tervaert et al.)	Стадии диабетической нефропатии (Gheith O. et al.)
I	Утолщение базальной мембраны клубочков	От начала заболевания до 5 лет. Пограничная СКФ, альбуминурия отсутствует, артериальная гипертензия. Размер почек увеличился на 20% вместе с увеличением почечного кровотока в плазме крови.
II	Легкое или тяжелое мезангиальное расширение	Через 2 года после начала заболевания с утолщением базальной мембраны и мезангиальным разрастанием, нормальной СКФ и отсутствием клинических симптомов
III	Узловой склероз	через 5-10 лет после начала заболевания с артериальной гипертензией

		или без нее, с повреждением клубочков и микроальбуминурией (30-300 мг / сут)
IV	Прогрессирующий диабетический гломерулосклероз, включающий тубулоинтерстициальные поражения и сосудистые поражения	Необратимая протеинурия, устойчивая артериальная гипертензия и СКФ ниже 60 мл / мин / 1,73 м ²
V	-	Терминальная стадия заболевания почек со СКФ < 15 мл / мин / 1,73 м ²

Диабетическая ретинопатия – второе по распространенности микрососудистое осложнение СД после диабетической нефропатии, являющееся ведущей причиной слепоты у взрослых пациентов трудоспособного возраста [105]. Распространенность заболевания увеличивается с увеличением продолжительности СД, поражая до 90% пациентов с СД 1 типа и 60% пациентов с СД 2 типа после 20 лет [67]. Ключевыми факторами риска являются длительная продолжительность СД, плохой гликемический контроль и гипертония [136]. Недавние исследования показали, что диабетическая ретинопатия поражает примерно треть пациентов с диабетом, причем более высокая распространенность наблюдается у мужчин [104,136].

Патология сердечно-сосудистой системы. По данным многочисленных источников СД является основным фактором, связанным с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы пациентов [23,33,38,133]. Большинство авторов сходятся во мнении, что кардиальная патология больше всего оказывает влияние на тяжесть состояния реципиентов и, как следствие, значительно влияет на исходы после операции [25,38,148]. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний приобретает большое значение в связи с расширением критериев

включения кандидатов на СТПиПЖ, а, соответственно, и увеличением числа реципиентов более старшего возраста с более высоким риском наличия сердечно-сосудистых заболеваний [37,113,164]. По данным ряда авторов до 60% неблагоприятных исходов и периоперационных осложнений после СТПиПЖ связано с наличием таких кардиальных заболеваний, как гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [131,163]. Отдельного внимания заслуживает, выделяемая в последнее время, нейропатия сердечно-сосудистой системы. В частности, у пациентов с длительным анамнезом СД 1 нозологически отдельно рассматривается кардиальная автономная нейропатия, которая по данным мировой литературы может способствовать риску развития интраоперационной артериальной гипотензии и сердечной недостаточности, особенно в случаях перегрузки жидкостью молодых реципиентов, еще не страдающих ИБС [34,63].

Цереброваскулярные заболевания. СД является значимым фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний, способствуя повышению заболеваемости и смертности [50]. У пациентов с СД 1 распространенность цереброваскулярных поражений составляет 20-40%, проявляющихся в виде бессимптомного церебрального атеросклероза, инсульта и заболевания мелких сосудов головного мозга [190]. Острое нарушение мозгового кровообращения – вторая по частоте причина смерти пациентов с диабетической нефропатией и ХБП 5 [16,80]. Если пациент ранее переносил нарушения мозгового кровообращения, крайне высок риск послеоперационных кровоизлияний в мозг [50].

Недавние исследования подтверждают участие негликемических факторов и медиаторов в сосудистых и нейродегенеративных механизмах повреждения церебральной ткани у пациентов с СД. Это приводит к неврологическим, психологическим и когнитивным нарушениям, что осложняет течение основного заболевания [144]. Распространенность пограничных расстройств среди пациентов, стоящих в листе ожидания на СТПиПЖ, колеблется от 10 до 27%, а среди больных СД, в целом, достигает 45% [48].

Диабетическая нейропатия. Периферическая и вегетативная нейропатия характерна в первую очередь для пациентов, длительно страдающих СД I, в сочетании с неудовлетворительным гликемическим профилем. В тяжелых случаях у пациентов может развиваться энцефалопатия [9,16,80]. Периферическая нейропатия может проявляться в виде моторной или сенсорной формы, а также в виде их комбинации. Дистальные отделы нижних конечностей поражаются, как правило, в виде наиболее распространенной смешанной формы [1,9,13]. Кардиоваскулярные проявления в виде наиболее часто встречающейся формы – кардиальной автономной нейропатии описаны в разделе сердечно-сосудистой патологии. Гастроинтестинальную форму рассмотрим в разделе патологии желудочно-кишечного тракта. Урогенитальная форма наиболее часто проявляется в виде нейропатии мочевого пузыря с возможными рисками развития атонии мочевого пузыря в раннем послеоперационном периоде [13].

Патология желудочно-кишечного тракта. Как острая, так и хроническая гипергликемия могут влиять на моторику желудочно-кишечного тракта и способствовать нейропатическим изменениям [9]. Гастроинтестинальная форма нейропатии проявляется в виде атонической формы энтеропатии и диабетического гастропареза. Эти патологии наиболее важны с позиции анестезиолога-реаниматолога. Такие осложнения, как развитие паралитического илеуса, послеоперационная тошнота и рвота, повышение риска аспирации вызываются замедлением эвакуации желудочного содержимого и нарушением моторики желудочно-кишечного тракта [13,118].

Патология системы дыхания. Ряд пациентов, находящихся на ЗПТ, подвержены возникновению венозного полнокровия в легких, что может быть обусловлено хроническими застойными явлениями на фоне тПН [134]. Неправильный образ жизни, объемная перегрузка в междиализные интервалы может приводить к гиперволемии, что в свою очередь способствует возникновению гипоксии и гипосксемии по смешанному типу [82]. У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, часто диагностируют ателектазы нижнедолевых сегментов легких. Кроме того, известно, что несмотря на регулярные методы ЗПТ

(перитонеальный или гемодиализ), у ряда пациентов может сохраняться выпот в плевральных полостях, что может влиять на длительность госпитализации и исходы при СТПиПЖ [60,92]. Все эти факторы создают неблагоприятные условия и связаны с повышенными рисками интраоперационных дыхательных нарушений при проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [129].

Патология системы крови. Наиболее распространенной патологией системы крови, встречающейся у реципиентов, является хроническая анемия. Хроническая анемия - результат снижения продукции почкой эритропоэтина, токсической депрессии костного мозга, алюминиевой интоксикации, укорочения длительности жизни эритроцитов, гиповитаминозов В₆ и В₁₂, а также нарушения всасывания железа в кишечнике [29]. При концентрации гемоглобина 60-80 г/л кислородная емкость крови составляет около 50% от нормальной. Это уменьшение компенсируется повышением тканевого кровотока (снижение вязкости крови и увеличение сердечного выброса) и облегчением отдачи кислорода тканям (смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо при метаболическом ацидозе и повышение уровня эритроцитарного 2,3-дифосфоглицерата). Анемия повышает риск отсроченной начальной функции трансплантата, сердечно-сосудистых осложнений, летального исхода [12,153,180]. Пациенты с СД 1 и ХБП 5, как правило, переносят анемию хорошо. В последние годы для коррекции предоперационной анемии будущим реципиентам начали назначать биосинтетический эритропоэтин. На фоне такой терапии концентрацию гемоглобина следует поддерживать в пределах 100-110 г/л [143].

Патология костной системы. Для данной группы реципиентов «характерны нарушение всасываемости кальция, гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз. При этом особенно на фоне метаболического ацидоза проявляется тенденция к дегенерации костей. Наиболее частой формой поражения костей является фиброзная остеодистрофия, вызванная избытком паратиреоидного гормона» [16].

Происходит отложение солей кальция и фосфата в мягких тканях, а также в сердце и стенках сосудов [135]. Зачастую поражается суставная поверхность

сначала мелких, а затем и крупных суставов, в процесс вовлекаются кости и сухожилия. Описаны случаи разрастания костей лицевого скелета и резкая деформация тканей полости рта, исключающая возможность оротрахеальной интубации трахеи [51]. В исследованиях было показано, что у пациентов с длительным СД 1 чаще встречается трудная интубация из-за скованности в атлантозатылочном суставе [10].

1.6 Особенности анестезии при СТПиПЖ

Описывая особенности анестезиологического обеспечения при СТПиПЖ, целесообразно разделить данный раздел на три составляющих:

- особенности обследования реципиентов в лист ожидания;
- особенности предоперационного осмотра реципиентов непосредственно в день операции;
- особенности анестезии при СТПиПЖ.

1.6.1 Особенности обследования реципиентов в лист ожидания

Обследование реципиента при постановке в лист ожидания осуществляется многопрофильной командой специалистов в составе хирурга-трансплантолога, нефролога, эндокринолога и врача анестезиолога-реаниматолога. Основной задачей анестезиологического осмотра является определение тяжести основного заболевания, степени выраженности сопутствующей патологии, плана обследования и стабилизации состояния с целью подготовки к трансплантации и выработки оптимальной интраоперационной тактики ведения пациента.

Оценка кандидатов должна включать обследование систем органов-мишеней, страдающих при СД1. Кроме того, следует тщательно выявлять другие сопутствующие хронические заболевания, которые могут повлиять на течение и исход операции. Немаловажное внимание стоит уделить обследованию сердечно-сосудистой системы, оценке неврологического статуса, дыхательных путей и сосудистым доступам [33,92].

Кардиологическим заболеваниям, в основном ИБС и ХСН подвержены до 80% больных СД1 [142]. Данная патология является ведущей в структуре сопутствующих заболеваний, приводящих к летальному исходу реципиентов, стоящих в листе ожидания на СТПиПЖ [37]. В этой связи потенциальным реципиентам показано детальное обследование сердечно-сосудистой системы. Электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭХО-КГ) являются рутинными методами диагностики при постановке в лист ожидания [23,37,142,134]. Пациентам со сниженным сердечным выбросом показано выполнение различных стресс-тестов, а также коронароангиографии [88,177]. При выявлении значимых стенозов коронарных артерий рекомендуют выполнять коронарную ангиопластику со стентированием [177].

Совершенствование диализных технологий привело к значимому уменьшению числа пациентов, нуждающихся в гипотензивной терапии. Тем не менее, будущие реципиенты нередко получают различные гипотензивные средства и их комбинации. На фоне активной гипотензивной терапии могут усиливаться депрессивные эффекты общих анестетиков на сердечно-сосудистую систему. Вместе с тем, для данной группы пациентов характерна выраженная гипертензивная реакция в ответ на ларингоскопию, интубацию и экстубацию трахеи. По данным ряда авторов показано, что в 50-70% наблюдений во время индукции и поддержания общей анестезии не удастся избежать значительных колебаний АД, что крайне нежелательно при сопутствующей ИБС [92,132].

С момента постановки в лист ожидания реципиентам следует проходить регулярное обследование у кардиолога по месту жительства, с целью коррекции препаратов и контроля состояния сердечно-сосудистой системы.

Острое нарушение мозгового кровообращения – вторая по частоте причина неблагоприятного исхода реципиентов, страдающих СД 1 с диабетической нефропатией и ХБП 5 [16,190]. Оценка неврологического статуса при постановке в лист ожидания, тщательный сбор анамнеза, консультация невролога с необходимым дообследованием позволяет минимизировать развитие подобных осложнений. Необходимо также принимать во внимание системную

гепаринизацию при проведении ЗПТ, а также риск интраоперационного развития геморрагического кровоизлияния на фоне введения гепарина в момент реперфузии трансплантатов. Если пациент ранее переносил нарушения мозгового кровообращения, крайне высок повторный риск кровоизлияний [12].

Диабетическая полинейропатия увеличивает частоту периоперационных осложнений у реципиентов. «Диабетическая вегетативная нейропатия может приводить к денервационной гиперчувствительности ацетилхолиновых рецепторов сердца. У рассматриваемой категории пациентов описаны случаи выраженной брадикардии при введении неостигмина, тяжело поддающиеся коррекции. Нарушение вегетативной регуляции сопровождается отсутствием компенсаторной тахикардии в ответ на снижение ударного объема сердца и артериальную гипотензию» [16]. Поэтому любые жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, изменения на ЭКГ, в т.ч. связанные с нарушением сердечного ритма являются поводом для назначения дообследования, консультации кардиолога с последующим наблюдением по месту жительства.

Во время первого визита пациента необходимо выявление предикторов трудных дыхательных путей. «Наличие тугоподвижности межфаланговых соединений кистей рук (кисть диабетика, контрактура Дюпюитрена, синдром запястного канала), может указывать на аналогичные изменения в височно-нижнечелюстном суставе и атлантозатылочном соединении» [16].

Рекомендуется оценка дыхательных путей реципиентов по шкале Маллампати, выявление остеохондроза шейного отдела позвоночника с нарушением разгибания головы, измерение тироментальной дистанции с последующей фиксацией результатов в протоколе индивидуального осмотра [178]. В исследованиях было показано, что у пациентов с длительным СД 1 чаще встречается трудная интубация из-за скованности в атлантозатылочном суставе [23,51]. У значимой части (30-40%) пациентов с длительным тяжелым СД подобные нарушения резко затрудняют прямую ларингоскопию и интубацию трахеи во время операции. Известны случаи, когда единственной возможностью интубировать трахею было проведение трубки по бронхоскопу через нос [10,12].

Анестезиологический осмотр с выявлением предикторов трудных дыхательных путей и тщательный сбор анамнеза помогают вовремя распознать данную патологию.

Ожирение является частым сопутствующим заболеванием, ассоциированным с сахарным диабетом, и, хотя оно не является независимым фактором риска трудной интубации, может быть связано с анатомическими и физиологическими особенностями, которые затрудняют обеспечение безопасности дыхательных путей [10,112]. За последнее десятилетие распространенность ожирения среди пациентов с СД 1 неуклонно растет [109,174].

Выявление предоперационной анемии при первичном осмотре позволяет вовремя назначить соответствующую терапию, пока есть время в листе ожидания. С целью коррекции данного параметра будущим реципиентам назначают соответствующую диету и/или медикаментозное лечение. Например, на фоне терапии биосинтетическим эритропоэтином концентрацию гемоглобина удастся поддерживать в пределах 100-110 г/л [12].

Необходимо выяснить вид и продолжительность ЗПТ при первом визите реципиентов. Если пациент находится на перитонеальном диализе целесообразно уточнить кратность проведения процедуры, объем заполняемого раствора и переносимость данной процедуры. При проведении ЗПТ программным гемодиализом выясняют длительность нахождения реципиента на данном типе диализа, переносимость, кратность, сухой вес, а также обратить внимание на сосудистый доступ, через который осуществляют данный вид процедуры [12,16,60].

Сосудистый доступ имеет ключевое значение для реципиента. Длительный интраоперационный период, технически сложная операция, связанная с возможной кровопотерей, необходимость коррекции водно-электролитных нарушений требуют постановки центрального венозного катетера в день операции [23,33,180]. Необходимо обратить внимание на возможные трудности с катетеризацией центральных вен, при необходимости назначить дообследование в виде ультразвуковой доплерографии вен верхних и нижних конечностей [149].

1.6.2 Особенности предоперационного осмотра в день операции

Реципиентов, как правило, вызывают на предполагаемую операцию за несколько часов до донорского изъятия органов. Это время необходимо для оценки динамики общего состояния пациента с момента постановки его в лист ожидания, взятия необходимых анализов, тщательного сбора анамнеза дежурным анестезиологом, а также проведения необходимых инструментальных исследований.

При сборе анамнеза в день операции необходимо обратить внимание на схему приема, типы и количество суточной дозы инсулина; «время последнего приема пищи; жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе. У большинства пациентов повышена кислотность желудочного содержимого, замедлена эвакуация и, как следствие, увеличен объем желудка. Поэтому в качестве премедикации целесообразно назначение блокаторов H₂-рецепторов гистамина. Время эвакуации пищи из желудка у потенциальных реципиентов может достигать 12 часов, что следует учитывать при вводимой анестезии» [12,16]. Это повышает риск аспирации желудочного содержимого во время индукции в анестезию и интубации трахеи.

Также при сборе анамнеза уточняется наличие сопутствующей патологии, особо уточняется наличие сердечно-сосудистых заболеваний: гипертензии, аритмии, острого инфаркта миокарда, стенокардии, болезней артерий в анамнезе, оперативных вмешательств на сердце, аорте или артериях [23,134]. Осуществляется контроль приема кардиальных лекарственных средств, данные результатов ЭХО-КГ, ЭКГ [63,164].

«Необходимо обратить внимание на возможное наличие запаха ацетона при дыхании. Если при осмотре уровень глюкозы в крови превышает 25 ммоль/л, а pH артериальной крови менее 7,35, следует провести анализ крови и мочи на наличие кетоновых тел. Если выявлен диабетический кетоацидоз, показана госпитализация и отмена операции с целью коррекции состояния пациента» [16]. После стабилизации состояния, проведенной терапии и выписки пациента рекомендовано обязательное повторное обследование в лист ожидания.

Если при осмотре выявлены предикторы трудных дыхательных путей или есть отметки об особенностях интубации в индивидуальном листе при постановке в лист ожидания следует привлечь специалистов с эндоскопическим оборудованием, проработать тактику интубации с минимальными осложнениями для пациента.

Обязательно выполнение контрольной ЭКГ в день операции. Особо следует обратить внимание на признаки гиперкалиемии и гиперволемии. Нарушения электролитов и кислотно-щелочного баланса должны быть тщательно оценены и скорректированы в предоперационный период.

«Ранний инструментальный признак гиперкалиемии на ЭКГ – это заострение и увеличение амплитуды зубца Т. При более тяжелой гиперкалиемии уплощается зубец Р, удлиняется интервал PR, расширяется комплекс QRS. Если у реципиента уровень калия плазмы более 5,5 ммоль/л необходима безотлагательная терапия до начала анестезиологического пособия. «Наиболее эффективной и патофизиологически обоснованной лечебной мерой в этой клинической ситуации является экстренный гемодиализ до начала анестезии» [16].

Волемический статус реципиента может варьироваться от гиповолемии до тяжелой гиперволемии в зависимости от частоты и сроков проведения диализа [150]. Если в день операции необходим гемодиализ, желательно проводить диализ без гепарина, т.к. остаточная гепаринизация, несомненно, может повлиять на исходы операции, увеличив риск кровотечения в периоперационном периоде [180].

На ранних этапах становления хирургических методик СТПиПЖ, в связи с высоким риском интраоперационной кровопотери, выполнялись катетеризации центральных вен с использованием катетеров большого диаметра. Катетеризация центральной вены по-прежнему имеет важное значение для проведения адекватной инфузионной терапии при СТПиПЖ, а методы ультразвукового контроля при пункции и катетеризации улучшают показатели успеха и уменьшают вероятность развития интраоперационных осложнений [149]. Тем не менее, имеется тенденция к снижению просвета устанавливаемых катетеров в пользу двухпросветных, но с

меньшим диаметром, в связи с улучшением хирургических техник и снижением риска интраоперационных кровотечений.

При осмотре в день операции необходимо обратить внимание на артериовенозный шунт или фистулу. Они должны быть тщательно защищены от случайной травмы или сдавления в течение последующей операции. Манжету для неинвазивного измерения артериального давления необходимо размещать только на руке, не имеющей шунта или фистулы.

При осмотре пациента непосредственно перед операцией, помимо сбора анамнеза и необходимых данных на анестезиолога ложится дополнительная задача - обеспечение доверительной беседы, с целью создания благоприятных психоэмоциональных условий со стороны реципиента, его психологической поддержки. Это во многом создает благоприятные условия для проведения такой сложной и длительной операции, как СТПиПЖ.

1.6.3 Анестезия при СТПиПЖ

ИНДУКЦИЯ В АНЕСТЕЗИЮ. СТПиПЖ традиционно проводится под общим обезболиванием. Индукцию осуществляют комбинированным введением пропофола, мидазолама, наркотического анальгетика фентанила и недеполяризующего мышечного релаксанта [23,33]. Мидазолам может использоваться как альтернатива пропофолу у реципиентов, отягощенных сопутствующими сердечными заболеваниями из-за его меньшего воздействия на сердечно-сосудистую систему и вегетативную нервную систему [68,161]. В литературе указывается на возможное использование бета-блокаторов короткого действия (в частности, эсмолола) во время индукции с целью предотвращения тахиаритмий, связанных с интубацией трахеи [22,101]. С целью релаксации скелетной мускулатуры рекомендуется использовать препараты, подвергающиеся элиминации Хоффмана (цисатракурий, тракриум). При этом рекомендовано применять быструю последовательную индукцию в связи с возможными явлениями гастростаза у данной категории пациентов [13,23,161]. Применение

сукцинилхолина противопоказано в связи с возможной гиперкалиемией на фоне тПН. Если при сборе анамнеза и при физикальном осмотре есть подозрение на трудные дыхательные пути рекомендуется рассмотреть эндоскопически-ассистированную интубацию трахеи в сознании с применением бронхоскопа [22,23,33,101,112]. В наблюдениях неоднократно указывалось на возможные причины трудных дыхательных путей в связи с длительным анамнезом СД 1 [10,38,178]. В последние годы прямая видеоларингоскопия становится хорошей альтернативой интраоперационному применению бронхоскопу, что позволяет выполнить интубацию трахеи более эффективно и безопасно по сравнению со стандартными методиками.

ПОДДЕРЖАНИЕ АНЕСТЕЗИИ. Общая анестезия поддерживается ингаляционными агентами. В последнее время отдается предпочтение десфлурану, который благодаря своей фармакокинетике быстрее выводится из организма, минимально метаболизируется и не влияет на функцию почек [61]. Севофлуран используется реже, как альтернатива десфлурану, однако, исторически существовало опасение перед применением севофлурана у пациентов с почечной недостаточностью. Дело в том, что в исследованиях на животных была продемонстрирована нефротоксичность вещества под названием «субстанция А», образующегося в результате реакции севофлурана с абсорбентом углекислого газа, применяемых в наркозных аппаратах [35,151]. Однако это не было клинически доказано [175]. Также с целью поддержания анестезии и системного обезболивания реципиентов применяются наркотические анальгетики короткого действия – фентанил в дозе 2-3 мкг/кг/час [92,101].

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ.

Исходная тяжесть пациентов, длительность оперативного вмешательства, метаболические расстройства гомеостаза диктуют анестезиологу особые требования к проведению интраоперационного мониторинга. Помимо стандартных методов, таких как непрерывная кардиография во 2-м стандартном отведении, контроль АД неинвазивным способом, пульсоксиметрия, а также анализ газов, капнография и капнометрия в конце выдоха рекомендовано проведение

инвазивного гемодинамического мониторинга. Это имеет особенное значение в моменты реперфузии трансплантированных почки и поджелудочной железы [23,92,101,161,171]. В литературе рекомендовано использование не менее двух сосудистых доступов, одним из которых должен быть центральный доступ с целью интраоперационного введения значительных объемов лекарственных препаратов, многие из которых вводятся длительно через инфузоматы или перфузионные помпы [22,33]. Значения интраоперационного артериального давления должны контролироваться постоянно с момента индукции в анестезию, и особенно в моменты реперфузии. Как правило, это достигается адекватной инфузионной терапией под контролем ЦВД и введением умеренных доз кардиотоников [22,101,146]. В исключительных случаях у реципиентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями используются вазопрессоры, но их использование всегда должно обсуждаться с хирургической бригадой, ввиду возможного развития нарушения перфузии трансплантатов [146,161].

РЕПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ.

Реперфузия трансплантатов почки и ПЖ являются важнейшими этапами операции СТПиПЖ. Интраоперационная гипотензия, низкий сердечный выброс в момент реперфузии могут приводить к ишемическому повреждению нефротрансплантата и трансплантата поджелудочной железы, а также к развитию тромбозов трансплантированных органов [32,102,111]. В свою очередь, гипотензия и системная воспалительная реакция могут возникнуть после неадекватной реперфузии в результате высвобождения побочных продуктов ишемии, цитокинов и медиаторов воспаления в центральный кровоток, что также может приводить к тромбозам и повреждениям трансплантированных органов, вызывая порочный круг [100]. Кроме того, исследователями показано, что поддержание интраоперационной адекватной перфузии трансплантатов почки и поджелудочной железы имеет благоприятное прогностическое значение в отношении исходов [86]. Поэтому важно поддерживать оптимальные значения гемодинамики интраоперационно и особенно в моменты реперфузии трансплантатов. Одним из основных показателей перфузии паренхиматозных органов, используемый в

клинической практике является среднее артериальное давление (СрАД) [3,94,86]. Cagliani, J. et al. указывают, что для обеспечения адекватной перфузии и профилактики гипотензии при трансплантации почки и поджелудочной железы реципиентам следует поддерживать СрАД не ниже 80 мм.рт.ст. [33]. Поддержанию СрАД в данных пределах уделяется особое внимание у реципиентов ввиду отсутствия механизма ауторегуляции кровотока в трансплантатах почки и поджелудочной железы [33,86,102,111]. Влияние показателей СрАД на функцию трансплантатов почки и поджелудочной железы все еще мало изучено и нуждается в дополнительных исследованиях.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ.

В исследованиях было показано, что гипергликемия может вызывать дисфункцию клеток островков Лангерганса и структурные поражения в трансплантате поджелудочной железы, поэтому интраоперационный мониторинг уровня гликемии чрезвычайно важен [78]. Сложность интраоперационного гликемического контроля обусловлена метаболической реакцией на стресс, гипергликемическим эффектом кортикостероидов в комплексной нагрузочной иммуносупрессивной терапии в сочетании со сниженным действием экзогенно вводимого инсулина во время оперативного вмешательства [1,13,188]. Поэтому, важное значение имеет тщательный и непрерывный интраоперационный мониторинг уровня глюкозы [46].

ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ В СОСТАВЕ ОБЩЕЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНЕСТЕЗИИ.

В источниках литературы встречаются разнонаправленные мнения относительно эпидурального компонента в составе общего обезболивания при СТПиПЖ. В своих исследованиях Philips B.L. et al. не рекомендуют использование эпидурального компонента ввиду развития гипотонии во время операции [160]. В работе Year YL et al. подчеркивают важность мультимодального подхода в периоперационном обезболивании при трансплантациях поджелудочной железы ввиду более высокой эффективности и снижения использования опиоидов. Однако, авторами подчеркивается большая эффективность блокады поперечной мышцы

живота по сравнению с эпидуральным обезболиванием [43]. С целью минимизации осложнений при пункции и установке эпидурального катетера на фоне гипокоагуляции ввиду использования заместительной почечной терапии и системной гепаринизации взамен данной методики авторы предпочитают использование межфасциальной блокады поперечной мышцы живота под УЗИ наведением [24,43]. Однако, данная методика не всегда эффективна, не обладает выраженным вегетативным эффектом и требует дополнительных специальных навыков [24,127]. С другой стороны, использование эпидурального обезбоживания улучшает перфузию ПЖ и уменьшает тяжесть послеоперационного панкреатита [62]. Кроме того, Nadimioğlu et al. было показано, что комбинация эпидуральной и общей анестезии ослабляет стрессовые реакции в ответ на хирургические вмешательства, снижая маркеры воспаления и резистентность к инсулину. Этими же исследователями была продемонстрирована связь использования эпидурального компонента в составе общего обезбоживания с более короткими сроками пребывания в стационаре [42]. В нашем раннем исследовании, где проводилась оценка эффективности использования эпидуральной анестезии в составе общей многокомпонентной анестезии было показано, что использование данной методики снижает расход опиоидов, гипнотиков и релаксантов во время операции, что несомненно уменьшает лекарственную нагрузку на трансплантированные органы с одной стороны, а с другой способствует экстубации пациента в операционной по окончании вмешательства и быстрой активизации в послеоперационном периоде [15]. В исследованиях подчеркивается эффективность и безопасность эпидуральной анестезии в трансплантационной хирургии при правильной предоперационной подготовке реципиентов, исключающей проведение гемодиализа в день операции, а также при стабильных показателях гемодинамики и компенсированных значениях гликемии [31]. В целом, вопрос эпидурального компонента в составе общего обезбоживания требует более глубокого анализа и дальнейшего изучения у реципиентов при СТППЖ.

РАННЯЯ ЭКСТУБАЦИЯ В ОПЕРАЦИОННОЙ.

Многочисленные исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии ранней экстубации по окончании операции на послеоперационное восстановление пациентов [58,64,65,176,183]. По данным ряда авторов, это способствовало снижению количества неблагоприятных исходов, связанных с длительным проведением ИВЛ, уменьшению количества койко-дней, проведенных в отделениях интенсивной терапии и сокращению расходов, связанных с длительностью госпитализации пациентов [64,65,141]. Однако, исходно тяжелое состояние реципиентов, обусловленное длительным течением СД I, вторичные диабетические осложнения, выраженная сопутствующая патология, сниженные компенсаторные возможности организма не всегда позволяют безопасно выполнить раннюю экстубацию по окончании операции [33,171]. Кроме того, учитывая факторы длительности оперативного вмешательства, адекватной антиноцицептивной и вегетативной защиты организма от обширной хирургической травмы создаются предпосылки для введения большого количества анестезиологических препаратов. На фоне замедленной функции почек это создает дополнительные трудности для ранней экстубации пациентов.

У ряда пациентов возникают трудности с обеспечением проходимости дыхательных путей [69,129,183]. Синдром “тугоподвижных суставов”, встречающийся у 50% больных СД I, наряду с более высокой частотой ожирения, снижает вероятность ранней экстубации [19,77]. Такие пациенты нуждаются в более детальной предоперационной диагностике, с целью выявления предикторов трудных дыхательных путей, оптимизации анестезиологического обеспечения и, по возможности, ранней экстубации [21].

Тщательное обследование пациентов, компенсированная сопутствующая патология, своевременное выявление предикторов трудных дыхательных путей имеют важное значение для успешного внедрения протоколов ранней экстубации [66].

1.7 Другие анестезиологические аспекты

МОНИТОРИНГ КОАГУЛЯЦИИ. У большинства реципиентов, перенесших СТПиПЖ не было показаний для специального мониторинга коагуляции. Однако, в некоторых исследованиях, у ряда пациентов сразу после реперфузии ТПЖ развивалась гиперкоагуляция, требовавшая введения повышенных доз гепарина. Однако, это не приводило к каким-либо серьезным нарушениям свертывающей системы крови в дальнейшем [33]. Тем не менее, реперфузионная гиперкоагуляция, как и интраоперационный тромбоз трансплантата являются осложнениями, которые нуждаются в профилактике. С целью предотвращения подобных осложнений гепарин вводится через дозаторы или перфузионные помпы сразу после реперфузии в дозировках 10 – 15 тыс.единиц в сутки [166].

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ.

Стратегия интраоперационной инфузионной терапии должна быть оптимизирована с учетом тПН и серьезных метаболических и электролитных расстройств [158,172]. Проведение гемодиализа пациентам с исходной гиперкалиемией в предоперационном периоде с одной стороны нормализует показатели калия и устраняет гипергидратацию, но с другой способствует гиповолемии пациента, что негативно влияет на гемодинамические реакции, в. т.ч. во время реперфузии [184]. В литературе подчеркивается, что этапы реперфузии у ряда пациентов после процедуры гемодиализа требуют особого внимания, т.к. способствуют развитию эпизодов нестабильной гемодинамики, требующей контроля инфузионной терапии с целью минимизации вазопрессорной поддержки [60,128]. Nadimioglu et al. рекомендуют учитывать статус потерянного объема, восполнив его к моменту реперфузии [150,172]. Использование инотропных препаратов с целью поддержания оптимального АД в умеренных дозировках считается допустимым, однако, применение вазоконстрикторов, таких как фенилэфрин или адреналин не рекомендовано, в связи с возможным эффектом гипоперфузии в трансплантированных органах [146,161]. Также, в исследованиях была показана взаимосвязь между развитием реперфузионной ишемии

трансплантатов и чрезмерной инфузионной терапии у реципиентов с исходной анемией [72,114,169]. Поэтому своевременная инфузионная терапия важна для создания адекватного внутрисосудистого объёма, т.к. это минимизирует риски развития ранней дисфункции трансплантата [150,171].

1.8 Факторы, влияющие на исходы при СТПиПЖ

Среди факторов, которые значимо влияют на ранние и отдаленные исходы при СТПиПЖ выделяют три группы [154,168]. Принято выделять донор – зависимую группу, реципиент – зависимую группу и группу факторов трансплантации. Донор – ассоциированными факторами считаются пол, возраст, индекс массы тела донора, причина его смерти, а также тип донора (с небьющимся сердцем или с констатированной смертью головного мозга) [47,117,130]. К реципиент-зависимым факторам относятся возраст, пол, индекс массы тела, тип и продолжительность СД, вид и продолжительность ЗПТ, наличие коморбидной патологии [83,85,119,137]. Среди факторов трансплантации наиболее значимыми являются иммунологическая несовместимость по системе антигенов HLA в паре «донор-реципиент», способ отведения панкреатического сока трансплантата поджелудочной железы, сроки консервации трансплантатов, особенности иммуносупрессивной терапии, характер начальной функции трансплантатов, развитие хирургических и иммунологических осложнений [80,97,181]. Безусловно, все перечисленные группы факторов в той или иной степени имеют значение и влияние на исходы при СТПиПЖ, однако, в практике врача анестезиолога – реаниматолога наибольшее значение имеют реципиент – зависимые факторы.

1.8.1 Влияние реципиент-зависимых факторов на исходы при СТПиПЖ

ВОЗРАСТ РЕЦИПИЕНТОВ. Во II-м издании “Transplantation of the Pancreas” 2023 года Rainer W. G. Gruessner и Angelika C. Gruessner указывают, что возраст реципиентов статистически значимо влиял на отдаленные результаты и выживаемость реципиентов, а также являлся независимым предиктором развития

осложнений в раннем послеоперационном периоде. При этом, если в более ранних своих работах, статистически значимо влиявшим на исходы, признавался возраст после 45 лет, то в последнем издании таковым признали возраст после 50 лет [74,180].

F.Messner et al. в своих работах также продемонстрировали зависимость возраста реципиента от выживаемости. Так, реципиенты старше 50 лет демонстрировали худшую выживаемость по сравнению с более молодыми реципиентами, при этом выживаемость трансплантатов почки и поджелудочной железы статистически не различались в обеих группах [139].

В свою очередь Sharda et al. показали, что возраст реципиентов не оказывал существенного влияния на ранние исходы после СТПиПЖ, однако восьмилетняя выживаемость трансплантатов в младшей и старшей возрастных группах была сопоставима и статистически значимо уступала показателям выживаемости в средних возрастных группах (30-39 лет и 40-49 лет соответственно) [140].

Наконец, Cao et al. сообщали в своих исследованиях об отсутствии статистически значимых взаимосвязей между возрастом реципиентов и 5-летней выживаемостью и потерей трансплантатов [41].

ПОЛ РЕЦИПИЕНТОВ. В недавних исследованиях изучалось влияние пола реципиентов на исходы при СТПиПЖ. Множественные статистические исследования не выявили существенных различий в выживаемости реципиентов, трансплантатов почки и поджелудочной железы и ранних послеоперационных осложнений [84].

В единичных исследованиях было показано, что мужской пол статистически значимо был связан с лучшей ранней выживаемостью трансплантата поджелудочной железы, при этом никак не влиял на отдаленные результаты [56].

В издании II “Transplantation of the Pancreas” 2023 года Rainer W. G. Gruessner и Angelika C. Gruessner, основываясь на своих предыдущих работах и публикациях, также резюмируют, что пол реципиентов не является статистически значимым показателем, влияющим на исходы и выживаемость реципиентов после СТПиПЖ [180].

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА. В 2014 году организация the Organ Procurement Transplant Network (OPTN) установила нижние границы отбора реципиентов в лист ожидания на основе уровня с-пептида и индекса массы тела (ИМТ). Порог ИМТ был впервые снижен до 30 кг/м^2 [137].

У реципиентов с $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ наблюдалось увеличение посттрансплантационных осложнений, в т.ч. наблюдали отсроченную функцию нефротрансплантата и острое отторжение и тромбоз трансплантата поджелудочной железы по данным исследования Sampaio et al. [110].

Другие исследователи выявили взаимосвязь более высокого ИМТ со снижением функции трансплантата поджелудочной железы и снижением выживаемости реципиентов [108,179]. В работах Kopp et al. было показано, что пациенты с ожирением, находящиеся на гемодиализе, имели особенно плохие результаты, связанные с высоким риском утраты ТПЖ, что позволило предположить авторам, что такие пациенты нуждаются в трансплантации в додиализной стадии почечной недостаточности [36].

Тем не менее, в некоторых исследованиях не было обнаружено существенного влияния ИМТ на исходы в связи с неоднородностью выборок и недостаточным количеством популяционных исследований [147]. Безусловно, ИМТ оказывает влияние на исходы и выживаемость трансплантатов и реципиентов, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

ТИП И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА. Известно, что СД классифицируется на 2 типа. Отличиями СД1 является наличие аутоиммунного механизма повреждения бета-клеток поджелудочной железы при абсолютной недостаточности инсулина. СД 2 проявляется различной степенью дисфункции бета-клеток островков Лангерганса на фоне системной резистентности рецепторов к инсулину [137]. С 2019 года Всемирной Организацией Здравоохранения отдельно выделяются гибридные и иные специфические формы сахарного диабета, но их количество невелико и они не рассматриваются, как показание для операции [40]. Исторически сложилось, что пациентов с СД 2 не рассматривали как кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы, однако, в последнее время

наблюдается растущее признание трансплантации поджелудочной железы при СД 2 [155]. Поскольку пациенты с СД 2, как правило, не имеют проблем с почками в виде диабетической нефропатии из-за особенностей заболевания, данный тип диабета не будет рассматриваться в рамках данной работы.

Что касается СД1, в доступной литературе описывается отсутствие статистически значимого влияния длительности заболевания на выживаемость трансплантатов, однако, выживаемость реципиентов была выше с продолжительностью сахарного диабета менее 30 лет [81].

Другими исследователями, изучавшими влияние СД1 на исходы при СТПиПЖ путем регрессионного анализа, был получен результат более лучшей отдаленной выживаемости ТПЖ у пациентов с длительностью сахарного диабета более 20 лет при неизменной выживаемости пациентов вне зависимости от длительности сахарного диабета [85].

ВИД И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ.

Вопрос влияния метода и продолжительности диализа на исходы и выживаемость после СТПиПЖ остается неопределенным. Исследования показали, что трансплантация в додиализную стадию тПН статистически значимо влияет на снижение количества осложнений и уменьшает время госпитализации [185].

Тем не менее, тип диализа (перитонеальный или гемодиализ) существенно не влияет на долгосрочную выживаемость трансплантата, выживаемость пациента или показатели смертности [87].

Другими исследователями было выявлено увеличение риска неблагоприятного исхода реципиентов в 5,5 раз при проведении ЗПТ в виде перитонеального диализа по сравнению с гемодиализом [119].

В литературе отмечается, что какая бы длительная заместительная почечная терапия не была, она не должны рассматриваться специалистами, как противопоказание для трансплантации [87]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью выяснить влияние типа и продолжительности ЗПТ на исходы при СТПиПЖ [57,82].

СОПУТСТВУЮЩАЯ КАРДИАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ. Большинство авторов сходятся во мнении, что кардиальная патология больше всего оказывает влияние на тяжесть состояния реципиентов и, как следствие, значительно влияет на исходы после операции [25,38,148]. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний имеет особое значение, в связи с расширением критериев включения кандидатов на СТПиПЖ, а соответственно и увеличением числа реципиентов более старшего возраста с более высоким риском наличия сердечно-сосудистых заболеваний [37,113,164].

Подводя итоги первой главы данной работы хочется отметить, что разнонаправленные взгляды и недостаточное количество исследований по ряду направлений в рамках интраоперационного периода при СТПиПЖ побудило нас выполнить данную работу.

В частности, вопрос эпидурального компонента в составе общего обезболивания требует более глубокого анализа и дальнейшего исследования при СТПиПЖ.

Влияние показателей СрАД в момент реперфузии на функцию трансплантатов почки и поджелудочной железы, а также на результаты операции мало изучено и нуждается в дополнительном детальном изучении.

Также, к настоящему моменту недостаточно данных, позволяющих развернуто ответить на вопрос о влиянии изменений интраоперационной гликемии на исходы при СТПиПЖ. Необходимы дополнительные исследования, чтобы более комплексно оценить значимость интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции ТПЖ.

Разнонаправленные взгляды и недостаточное количество исследований в области влияния реципиент-зависимых факторов в интраоперационном периоде на исходы при СТПиПЖ явилось основанием для изучения данного вопроса.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая клиническая характеристика пациентов и критерии отбора

В исследование включены 85 пациентов, кому в период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2024 г. выполнили СТПИПЖ в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «Научно – исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Все реципиенты страдали СД 1 типа, осложненным ХБП 5 в исходе диабетической нефропатии. Следует отметить, что всех пациентов отличало тяжелое течение СД 1 типа с развитием вторичных диабетических осложнений. Получено одобрение локального этического комитета по биомедицинской этике в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» на проведение исследования. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Данное исследование является спланированным проспективным одноцентровым нерандомизированным исследованием с ретроспективным контролем.

Характеристика реципиентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Общая характеристика реципиентов

Параметр	Показатель
Пол: мужской/женский n(%) / n(%)	52(61%) / 33(39%)
Возраст, полных лет Me[Q1;Q3]	35 [31;39]
ИМТ, кг/м ² Me[Q1;Q3]	20,82[19,54;22,58]
Продолжительность СД 1 к моменту операции, полных лет Me[Q1;Q3]	25[20;29]
Срок ЗПТ, полных лет Me[Q1;Q3]	2,5[1;4]

Критериями включения в исследование являлись:

- пациенты, страдающие сахарным диабетом 1 типа, осложненным 5 стадией хронической болезни почек в исходе диабетической нефропатии, находящиеся в листе ожидания на сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы;
- возраст пациентов от 18 лет;
- подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании.

Критериями невключения в исследование являлись:

- изолированная трансплантация почки;
- отказ пациента от участия в исследовании.

2.2 Дизайн исследования

С целью решения поставленных задач были проведены четыре исследования:

1-е исследование – сравнение эффективности анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента у реципиентов при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы;

2-е исследование – изучение влияния интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы;

3-е исследование – определение диагностической и прогностической значимости интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы;

4-е исследование – разработка и обоснование прогностической модели возможности успешной экстубации пациентов в операционной после операции

сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы при наличии реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов.

2.2.1 Сравнение эффективности анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента у реципиентов при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

В зависимости от метода анестезиологического обеспечения при СТПиПЖ все реципиенты были разделены на II группы. В группу I_{э+} вошли пациенты, прооперированные в условиях общей комбинированной анестезии с эпидуральным компонентом интраоперационного обезболивания. Во группу II_{э-} вошли пациенты, кому операция выполнялась в условиях общей комбинированной анестезии без эпидурального компонента обезболивания.

Эпидуральный компонент в составе общей анестезии не применялся у пациентов по следующим причинам:

- 1) отказ пациентов от методики;
- 2) наличие одного или нескольких противопоказаний;
- 3) проведение процедуры гемодиализа менее, чем за 6 ч. до операции;
- 4) прием в качестве основной терапии антиагрегантов или антикоагулянтов;
- 5) технические неудачи при попытке пункции и/или катетеризации эпидурального пространства.

Клинико-демографические характеристики пациентов в обеих группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметры	Группа I _{э+} (n=36)	Группа II _{э-} (n=49)	p
Возраст, полных лет Me[Q1;Q3]	36[30,5-38,5]	34[31-39]	0,982*

Пол, мужчины/женщины n(%)/n(%)	16(44,4%)/20(55,6%)	17(34,7%)/32(65,3%)	0,362**
ИМТ, кг/м ² Me[Q1;Q3]	21,38[20,1-22,66]	20,55[19,19-22,4]	0,204*
Продолжительность СД, полных лет Me[Q1;Q3]	25[20-29,5]	24[20-28,5]	0,853*
Продолжительность ЗПТ, полных лет Me[Q1;Q3]	2[1-4]	2,5[1-4]	0,584*
<i>Сопутствующая кардиальная патология:</i> Гипертоническая болезнь, n(%)	14(38,9%)	14(28,6%)	0,317**
Ишемическая болезнь сердца, n(%)	14(39%)	11(22,5%)	0,100**

Различия статистически значимы при $p < 0,05$

*- U – критерий Манна-Уитни

** - Хи-квадрат Пирсона

В качестве эпидурального анестетика использовался 0,75% раствор ропивакаина. Катетеризацию эпидурального пространства пациентам выполняли в операционной до индукции в анестезию на уровне Th8–Th9 в положении лежа на боку. Осложнений при пункции эпидурального пространства не было. Схема индукции в анестезию, релаксация и поддержание анестезии были одинаковыми в обеих группах. Поддержание проходимости дыхательных путей в обеих группах

осуществляли стандартной оротрахеальной интубацией. Проводили ИВЛ (Drager Primus) в режиме Volume Control с использованием низкого потока свежего газа (1 л/мин). Пациентам I группы после стабилизации параметров вентиляции и гемодинамики начинали введение 0,375% раствора ропивакаина в эпидуральное пространство (официальный 0,75% раствор местного анестетика ропивакаина разводили 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:1). Ропивакаин вводили через дозатор лекарственных веществ со скоростью от 3 до 10 мл/ч (от 0,16 до 0,54 мг/ кг/ч). Выбранную дозировку ропивакаина подбирали для создания симпатической и анальгетической сегментарной блокады на уровне, где располагались подвздошные сосуды, а также участок тонкой кишки, необходимые для создания анастомозов с трансплантированными органами. Суммарная доза ропивакаина не превышала максимально допустимую.

Были выделены следующие этапы интраоперационного наблюдения: I – начало оперативного вмешательства; II – реперфузия почечного аллотрансплантата (ПАТ); III – реперфузия трансплантата поджелудочной железы; IV – наложение межкишечного анастомоза; V – окончание операции.

Первичными точками исследования являлось изучение интраоперационных показателей гемодинамики, включающих показатели центрального венозного давления (ЦВД), СрАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на данных этапах операции; сравнение показателей кислотно-основного состояния и электролитов на данных этапах операции; сравнение интраоперационного расхода анестезиологических препаратов – фентанила, пропофола и цисатракурия по окончании операции; сравнение частоты экстубации пациентов в операционной по окончании операции, а также частоты развития послеоперационной тошноты и/или рвоты (ПОТР) по окончании операции в обеих группах.

Вторичными конечными точками являлись сроки восстановления перистальтики желудочно-кишечного тракта, определяемые аускультативно и по данным ультразвукового исследования брюшной полости; длительность нахождения в стационаре.

Также анализировали интраоперационные данные пациентов в обеих группах, включающие продолжительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, объем внутривенной инфузионной терапии, скорость введения вазопрессоров, объем диуреза по окончании операции.

2.2.2 Изучение влияния интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

Первоначально, для оценки прогностической точности и определения оптимальных значений СрАД в момент реперфузии, позволяющих классифицировать реципиентов на две группы в зависимости от первичной функции трансплантатов был выполнен «receiver operating characteristic analysis» (ROC – анализ). В соответствии с результатами, реципиенты были разделены на 2 группы: группа $I_{<90}$ – реципиенты со СрАД < 90 мм.рт.ст на момент реперфузии, группа $II_{\geq 90}$ – реципиенты со СрАД ≥ 90 мм.рт.ст на момент реперфузии.

Демографические и клинико – патологические характеристики реципиентов включали такие показатели, как возраст, пол, ИМТ, продолжительность ЗПТ, продолжительность СД 1, наличие сопутствующей кардиальной патологии.

Характеристика реципиентов в обеих группах представлена в таблице 4.

Таблица 4. Демографические и клинико-патологические характеристики пациентов в обеих группах.

Параметры	Группа $I_{<90}$ (n=22)	Группа $II_{\geq 90}$ (n=63)	p
Возраст, полных лет Me[Q1;Q3]	37,5[31-38]	34[31-38]	0,488*
Пол, мужчины/женщины n(%)/n(%)	10(45,5%)/12(54,5%)	23(36,5%)/40(63,5%)	0,461**

ИМТ, кг/м ² Me[Q1;Q3]	21,5[20,1-22,65]	20,7[19,34-22,23]	0,130*
Продолжительность СД, полных лет Me[Q1;Q3]	28[19-31]	24[20-28]	0,198*
Продолжительность ЗПТ, полных лет Me[Q1;Q3]	4[1-6]	2[1-4]	0,182*
<i>Сопутствующая кардиальная патология:</i> Гипертоническая болезнь, n(%)	8(36,4%)	17(27%)	0,425**
Ишемическая болезнь сердца, n(%)	3(13,6%)	11(17,5%)	1,000**

* - U – критерий Манна – Уитни

** - точный критерий Фишера

Для оценки гемодинамических параметров при СТПиПЖ были собраны и проанализированы следующие данные: показатели ЦВД, СрАД и ЧСС в начале операции, в момент реперфузии ПАТ, в момент реперфузии ТПЖ, в момент завершения кишечного анастомоза и в конце операции.

Интраоперационные данные включали продолжительность оперативного вмешательства, вид обезболивания (комбинированная эндотрахеальная анестезия (КЭТА) или комбинированная эндотрахеальная анестезия в сочетании с эпидуральной анестезией (КЭТА+ЭА)), объем кровопотери, время тепловой ишемии ПАТ и ТПЖ, объем внутривенной инфузионно-трансфузионной терапии, скорость введения вазопрессоров.

Анализировали частоту возникновения отсроченной начальной функции ПАТ, острого криза отторжения ПАТ и ТПЖ, возникшие послеоперационные

хирургические и инфекционные осложнения, повторные операции, койко – дни, проведенные в стационаре.

При возникновении необходимости в проведении сеанса гемодиализа в первую неделю после трансплантации и отсроченном восстановлении водо- и азотовыделительной функций, регистрировали отсроченную начальную функцию трансплантированной почки.

Криз отторжения ПАТ и ТПЖ регистрировался клинически по снижению индексов кровотока трансплантатов по данным УЗИ исследования, вместе со снижением функции ПАТ и/или ТПЖ.

Конечными точками исследования служили госпитальная выживаемость ТПЖ и ПАТ, а также госпитальная выживаемость реципиентов. Потерей функции ТПЖ считалось возобновление инсулинотерапии, удаление трансплантата поджелудочной железы, повторная трансплантация или смерть пациента на госпитальном этапе. Потерей функции ПАТ считалось необходимость диализа (возвращение на диализ), удаление почечного трансплантата, повторная трансплантация или смерть пациента на госпитальном этапе.

2.2.3 Определение диагностической и прогностической значимости интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе с целью оценки динамики интраоперационного уровня гликемии были собраны и проанализированы значения гликемии у всех реципиентов на следующих ключевых точках операции: 1) при подаче в операционную, 2) за час до реперфузии ТПЖ, 3) непосредственно после реперфузии ТПЖ, 4) в конце операции.

На втором этапе на основании полученных данных на предыдущем этапе исследования все реципиенты были разделены на 2 группы. В группу I₅₋₁₀ вошли те

пациенты, уровень гликемии которых в конце операции был в диапазоне 5 – 10 ммоль/л. В группе II_{вд} были пациенты, уровень гликемии которых по окончании операции находился вне заданного диапазона, ниже 5 ммоль/л, либо выше 10 ммоль/л.

Анализировали частоту возникновения начальной отсроченной функции ТПЖ, возникшие послеоперационные хирургические и инфекционные осложнения у пациентов в обеих группах, а также количество койко - дней, проведенных в стационаре.

Эндокринную функцию трансплантата поджелудочной железы и ее влияние на углеводный обмен в обеих группах оценивали с помощью определения уровня глюкозы, С-пептида и гликированного гемоглобина в крови. Экзокринную функцию панкреатодуоденального комплекса в группах оценивали по уровню общей и панкреатической амилазы в крови.

Конечная точка исследования – госпитальная выживаемость ТПЖ после СТПиПЖ.

Среди включенных в исследование реципиентов было 52 мужчины (61%) и 33 женщины (39%), медиана возраста составила 35 [31;39] полных лет, медиана ИМТ – 20,82[19,54;22,58] м/кг², продолжительность СД 1 к моменту СТПиПЖ составила 2,5 [1;4] года.

Клинико-демографические характеристики пациентов в обеих группах представлены в таблице 5.

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах.

Параметры	Группа I ₅₋₁₀ (n=66)	Группа II _{вд} (n=19)	p
Возраст, полных лет Me[Q1;Q3]	34[31-38,5]	38[30,5-39]	0,552*
Пол, мужчины/женщины n(%)/n(%)	25(37,9%)/41(62,1%)	8(42,1%)/11(57,9%)	0,793**

ИМТ, кг/м ² Me[Q1;Q3]	20,79[19,39-22,36]	20,86[20,08-22,63]	0,514*
Продолжительность СД, полных лет Me[Q1;Q3]	24[20-28]	27[20-30]	0,267*
Продолжительность ЗПТ, полных лет Me[Q1;Q3]	2[1-4]	4[1,5-5,25]	0,124*
<i>Сопутствующая кардиальная патология:</i> Гипертоническая болезнь, n(%)	19(28,8%)	9(47,4%)	0,168**
Ишемическая болезнь сердца, n(%)	18(27,3%)	7(36,8%)	0,410**

* - U – критерий Манна – Уитни ** - точный критерий Фишера

Всем реципиентам при поступлении в операционную после вводной анестезии и постановки центрального венозного катетера начиналась инфузия инсулина через дозатор или инфузионную помпу в соответствии с алгоритмом в зависимости от исходного значения гликемии (таблица 6).

Таблица 6. Алгоритм скорости введения инсулина в зависимости от уровня гликемии [1,13]

Алгоритм 1		Алгоритм 2		Алгоритм 3		Алгоритм 4	
Гликемия, ммоль/л, плазма	СВИ*, Ед/ч	Гликемия, ммоль/л, плазма	СВИ, Ед/ч	Гликемия, ммоль/л, плазма	СВИ, Ед/ч	Гликемия, ммоль/л, плазма	СВИ, Ед/ч
3,9**–6,1	0,2	3,9–6,1	0,5	3,9–6,1	1	3,9–6,1	1,5
6,2–6,6	0,5	6,2–6,6	1	6,2–6,6	2	6,2–6,6	3
6,7–8,3	1	6,7–8,3	1,5	6,7–8,3	3	6,7–8,3	5
8,4–9,9	1,5	8,4–9,9	2	8,4–9,9	4	8,4–9,9	7

10,0–11,6	2	10,0–11,6	3	10,0–11,6	5	10,0–11,6	9
11,7–13,3	2	11,7–13,3	4	11,7–13,3	6	11,7–13,3	12
13,4–14,9	3	13,4–14,9	5	13,4–14,9	8	13,4–14,9	16
15,0–16,6	3	15,0–16,6	6	15,0–16,6	10	15,0–16,6	20
16,7–18,3	4	16,7–18,3	7	16,7–18,3	12	16,7–18,3	24
18,4–19,9	4	18,4–19,9	8	18,4–19,9	14	18,4–19,9	28
Более 20,0	6	Более 20,0	12	Более 20,0	16	Более 20,0	32

*СВИ – скорость введения инсулина

** $\leq 3,9$ (пороговое значение глюкозы в крови как предвестник тяжелой гипогликемии) — инсулинотерапию прекратить, контроль гликемии каждые 30 минут, необходимые мероприятия, как при гипогликемии и гипогликемической коме [1,13].

В связи с тем, что СТПиПЖ выполнялась пациентам с терминальными осложнениями в исходе СД 1 инсулинотерапию начинали согласно вышеописанным рекомендациям с алгоритма 2; переходили на следующий этап при безуспешности функционирования предыдущего алгоритма (если глюкоза плазмы не попадала в целевой диапазон и не снижалась хотя бы на 3,3 ммоль/ч); переходили на более низкий, если гликемия определялась ниже 3,9 ммоль/л при двукратном определении [1,13].

Целевым интраоперационным гликемическим диапазоном для реципиентов при СТПиПЖ считали уровень 5 – 10 ммоль/л [13,33,90].

Для дозатора смесь готовили следующим образом: 50 ЕД инсулина короткого действия разводили до 50 мл 0,9% раствором натрия хлорида.

Одновременно с непрерывной внутривенной инфузией инсулина параллельно осуществляли введение 5% раствора глюкозы в начальной дозе 1,5 - 2 мл/кг/час. Если исходная гликемия у пациента превышала 14 ммоль/л, инфузию глюкозы не проводили.

После реперфузии ТПЖ, при снижении уровня гликемии менее 10 ммоль/л, непрерывную инфузию инсулина останавливали. Если уровень глюкозы снижался менее 3,9 ммоль/л вводили 30–60 мл 40% глюкозы, при отсутствии эффекта, введение глюкозы повторяли каждые 20 минут.

Интраоперационный гликемический мониторинг осуществлялся каждый час с момента подачи пациентов в операционную и до окончания операции. Взятие пробы на анализ осуществлялось забором 2 мл венозной крови в стерильный шприц из центрального венозного катетера. Анализ проводился на аппарате Radiometer ABL 800 FLEX.

При нормализации уровня глюкозы крови в течение первых суток после трансплантации без введения экзогенного инсулина, функция ТПЖ оценивалась как немедленная. В случае необходимости введения экзогенного инсулина в первую неделю после трансплантации в количестве >30 Ед/сут, начальную функцию ТПЖ считали отсроченной.

Функция ТПЖ признавалась утраченной при возвращении пациента на экзогенную инсулинотерапию, при удалении ТПЖ, повторной трансплантации или при возникновении летального исхода реципиента на госпитальном этапе.

2.2.4 Разработка и обоснование прогностической модели возможности успешной экстубации пациентов в операционной после операции сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы при наличии реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов

С помощью метода бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности успешной экстубации в операционной пациентов в зависимости от наличия реципиент-зависимых факторов и интраоперационных факторов с пошаговым исключением по Вальду. Полученная модель описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0 \quad (1),$$

где P – вероятность успешной экстубации в операционной в %, z – показатель степени в логистической функции, x – независимые факторы, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – константа, e – число Эйлера, математическая

константа ($\approx 2,718$). Пороговое значение логистической функции Р определялось с помощью метода анализа ROC-кривых.

Среди реципиент-зависимых факторов, включенных в модель, были: возраст реципиентов на момент операции, пол, индекс массы тела, продолжительность сахарного диабета, вид заместительной почечной терапии, продолжительность заместительной почечной терапии, наличие сопутствующей кардиальной патологии. Из сопутствующей кардиальной патологии включены в модель 2 нозологические единицы: гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. К интраоперационным факторам отнесены: $\text{CrAD} \geq 90$ мм.рт.ст. на момент реперфузии ПАТ, использование в качестве метода анестезии комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом, уровень гликемии у реципиентов в диапазоне 5-10 ммоль/л на момент окончания операции, длительность оперативного вмешательства, уровень кровопотери, объем инфузионно-трансфузионной терапии, дозы вазопрессорной поддержки, объем диуреза, суммарные дозы фентанила и цисатракурия. Результаты многофакторного влияния на возможность успешной экстубации в операционной представлены в виде таблицы со скорректированным отношением шансов (Adjusted Odds Ratio), т.е. при условии отсутствия изменения других факторов, включенных в модель, с 95% доверительным интервалом и соответствующим p – значением.

Критериями успешной экстубации в операционной являлась экстубация пациента по окончании операции при наличии спонтанного самостоятельного дыхания с сохранением адекватной оксигенации ($\text{SpO}_2 > 95\%$, при $\text{FiO}_2 \leq 0,5$); при стабильной гемодинамической картине с минимальными дозами вазопрессорной поддержки; при полном клиническом прекращении мышечной релаксации, определяемой подъемом головы в течении 5 секунд и сжиманием руки исследователя; способности выполнять простые устные команды; при наличии соответствующего метаболического статуса и нормотермии.

2.3 Анестезиологическое обеспечение при СТПиПЖ

В день операции, после предоперационной подготовки пациента, сдачи необходимых анализов и лабораторных исследований проводился предварительный анестезиологический осмотр и взятие информированного согласия на проведение анестезиологического обеспечения. Затем пациент подавался в операционную. Тем пациентам, кому проводили общую комбинированную анестезию с эпидуральным компонентом обезболивания, до начала индукции в анестезию осуществляли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства. Индукцию в анестезию осуществляли последовательным введением пропофола (1,5 – 2 мг/кг), фентанила (3-5 мкг/кг) и цисатракурия безилата (0,15 – 0,2 мг/кг). После достижения оптимального уровня миоплегии на фоне масочной вентиляции 100% кислородом выполнялась процедура оротрахеальной интубации. Пациентам проводили ИВЛ (Drager Primus) в режиме Volume Control с использованием низкого потока свежего газа (2 л/мин). Поддержание анестезии выполняли введением фентанила в дозе 1,5–3 мкг/кг/час, а также ингаляционным анестетиком севофлураном с целевой минимальной альвеолярной концентрацией 0,7–1,0 в зависимости от этапа операции, уровня контролируемых показателей и адекватности анестезиологического пособия. Поддержание миоплегии осуществляли болюсным введением цисатракурия бромида в дозе 0,03-0,05 мг/кг/час.

Всем пациентам с целью проведения инфузионной терапии под контролем ЦВД в асептических условиях под общей анестезией выполнялась пункция и катетеризация центральной вены (внутренняя яремная или подключичная). Также в дополнение к стандартному мониторингу выполнялась установка артериального катетера в лучевую артерию на верхней конечности, противоположной конечности с наличием артериовенозной фистулы, с целью непрерывного контроля артериального давления, измеряемого инвазивным путем.

Всем пациентам проводили инфузию допмина через перфузионный насос в отдельный порт центрального венозного катетера. Использовался 4% раствор

допмина в дозе 200 мг, разведенный в 50 мл физиологического раствора NaCl.

Скорость введения допмина зависела от показателей гемодинамики – систолическое АД не менее 100 мм рт.ст, СрАД не менее 70 мм.рт.ст. на реперфузию ПАТ и ТПЖ, и составляла в среднем 2 – 9 мкг/кг/мин.

В качестве инфузионной терапии использовали кристаллоидные растворы, в т.ч. сбалансированные (при уровне калия в плазме крови менее 5,5 ммоль/л). Объем и скорость введения зависели от исходного уровня гидратации реципиентов, гемодинамических показателей, уровня ЦВД, наличия собственной мочевыделительной функции. При интраоперационных кровотечениях объемом более 500 мл проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы, при уровне гемоглобина ниже 70 г/л - трансфузия отмытых эритроцитов.

На протяжении всей операции проводился мониторинг центральной температуры тела пациента. Согревание пациента проводилось с момента индукции анестезии до окончания операции комплексно с помощью термоодеяла WarmTouch Nellcor и системы для подогревания инфузионных сред Barkey S-line.

По окончании операции при наличии спонтанного самостоятельного дыхания с сохранением адекватной оксигенации ($SpO_2 > 95\%$, при $FiO_2 \leq 0,5$); при стабильной гемодинамической картине с минимальными дозами вазопрессорной поддержки; при полном клиническом прекращении мышечной релаксации, определяемой подъемом головы в течении 5 секунд и сжиманием руки исследователя; при способности выполнять простые устные команды; при наличии соответствующего метаболического статуса и нормотермии пациенты были экстубированы. Пациенты, не соответствующие вышеописанным критериям, переводились в реанимацию на продленную ИВЛ.

Интраоперационный мониторинг включал: термометрию, мониторинг оксигенации (пульсоксиметрия, анализ содержания FiO_2), мониторинг вентиляции (капно- и волюмометрия, исследование $PaCO_2$ в крови, исследование ЧДД), мониторинг гемодинамики (непрерывное исследование ЭКГ, ЧСС, проведение инвазивного гемодинамического мониторинга с помощью системы Drager Infinity Delta XL) мониторинг функции мочевыделительной системы (исследование

почасового диуреза), мониторинг кислотно-основного состояния, уровня гликемии, водно-электролитного баланса, определения SvO₂ и лактата при помощи автоматического анализатора Radiometer ABL800 Flex (Дания).

2.4 Общая характеристика иммуносупрессивной терапии

Все пациенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию, включающую ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты и глюкокортикостероиды. Индукция иммуносупрессии осуществлялась введением поли- или моноклональных антилимфоцитарных антител. Ингибиторы кальциневрина и препараты микофеноловой кислоты вводились реципиентам за 1 час до подачи в операционную, глюкокортикостероиды вводились пациентам в операционной перед реперфузией трансплантатов. Следует отметить, что в абсолютном большинстве наблюдений в качестве ингибитора кальциневрина в составе базисной терапии назначали такролимус. По основным компонентам схем иммуносупрессивной терапии группы пациентов достоверно не различались ($p>0,05$).

2.5 Статистические методы анализа

Накопление, корректировка, систематизация исходных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office 365. Статистический анализ исследований в работе проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 27 (IBM, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при количестве исследуемых менее 50) и с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при количестве исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me[Q1;Q3]$). Для сравнения связанных

совокупностей для трех и более этапов сравнения количественных данных, распределенных нормально использовался критерий ANOVA с повторными измерениями с поправкой Шидака для множественных сравнений. В случае ненормального распределения для апостериорного сравнения использовался критерий Фридмана с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей ($n(\%)$). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10) и с помощью критерия Хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала. Для построения прогностической модели вероятности успешной экстубации в операционной в зависимости от реципиент-зависимых и интраоперационных факторов использовался метод бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением по Вальду. Результаты многофакторного влияния на возможность успешной экстубации в операционной представлены в виде таблицы со скорректированным отношением шансов (Adjusted Odds Ratio), т.е. при условии отсутствия изменения других факторов, включенных в модель, с 95% доверительным интервалом и соответствующим p – значением.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Сравнение эффективности анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента у реципиентов при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

Были выделены следующие этапы интраоперационного наблюдения: I – начало оперативного вмешательства; II – реперфузия ПАТ; III – реперфузия ТПЖ; IV – наложение межкишечного анастомоза; V – окончание операции.

В таблице 7 представлены интраоперационные гемодинамические показатели: ЦВД, СрАД и ЧСС на основных выделенных этапах операции.

Таблица 7. Интраоперационные гемодинамические показатели в исследуемых группах.

Этапы операции	Показатели								
	<i>ЦВД, мм рт.ст.</i>			<i>СрАД, мм рт.ст.</i>			<i>ЧСС, уд. в мин</i>		
	Группа I _э + (n=36)	Группа II _э - (n=49)	p*	Группа I _э + (n=36)	Группа II _э - (n=49)	p*	Группа I _э + (n=36)	Группа II _э - (n=49)	p*
Начало операции Me[Q1;Q3]	8[5-9]	8[6-9]	0,833	106[88-113]	113[105-120]	0,016*	72[66-80]	72[66-82]	0,947
Реперфузия ПАТ Me[Q1;Q3]	9[7-10]	8[6-9]	0,290	98[91-103]	97[89-103]	0,366	72[63,5-82]	73[66-82]	0,643
Реперфузия ТПЖ Me[Q1;Q3]	8[6,5-10]	7[6-9]	0,100	96[92-102]	95[91-100]	0,337	74[69-85]	74[68-88]	0,549
Кишечный анастомоз Me[Q1;Q3]	8[7-10]	7[7-10]	0,341	94[89-99]	94[89-98]	0,890	80,5[68,5-90,5]	88[75-91]	0,078
Конец операции Me[Q1;Q3]	7[6-9]	7[6-8]	0,949	103[90-116]	94[84-110]	0,105	84[74-97]	88[81-95]	0,449

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ * - U – критерий Манна – Уитни

По данным таблицы 7 можно сделать вывод: показатели СрАД статистически значимо различались лишь на первом этапе – в начале операции, что больше объясняется не столько функционированием эпидурального компонента анестезии, сколько исходным состоянием пациентов. На этом этапе сравнения эффективность эпидурального компонента еще не достигала требуемой анальгетической и симпатической эффективности. Показатели ЧСС и ЦВД на всех этапах наблюдения статистически значимо не различались между группами, однако, показатели ЧСС на этапах наложения межкишечного анастомоза и в конце операции в первой группе были ниже, по сравнению со второй, что можно объяснить анальгетическим и симпатическим эффектом эпидурального компонента в составе общей комбинированной анестезии.

Оценка электролитных показателей и данных кислотно-основного состояния приведены в таблице 8.

Таблица 8. Показатели кислотно-основного состояния и электролиты в обеих группах

Этапы операции	Показатели								
	<i>pH</i>			<i>Лактат, ммоль/л</i>			<i>Глюкоза, ммоль/л</i>		
	Группа I ₃ + (n=36)	Группа II ₃ - (n=49)	p*	Группа I ₃ + (n=36)	Группа II ₃ - (n=49)	p*	Группа I ₃ + (n=36)	Группа II ₃ - (n=49)	p*
Начало операции Me[Q1;Q3]	7,34[7,33-7,37]	7,36[7,34-7,41]	0,157	0,9[0,8-1,6]	0,9[0,7-1,6]	0,580	10,5[8,45-13,7]	10,6[8,4-14,0]	0,862
Реперфузия ПАТ Me[Q1;Q3]	7,33[7,31-7,35]	7,34[7,31-7,35]	0,487	1,6[1,2-2,1]	1,4[1,2-2,0]	0,445	9,35[7,55-11,0]	11,1[8,9-13,4]	0,008*
Реперфузия ТПЖ Me[Q1;Q3]	7,34[7,33-7,39]	7,35[7,33-7,39]	0,918	1,1[1,0-1,6]	1,2[1,0-1,5]	0,775	7,35[5,0-8,9]	7,6[6,3-10,1]	0,203
Кишечный анастомоз Me[Q1;Q3]	7,37[7,34-7,41]	7,39[7,34-7,42]	0,961	1,1[0,9-1,3]	1,3[1,0-1,5]	0,035*	7,4[5,85-8,95]	8,2[6,5-9,9]	0,150
Конец операции Me[Q1;Q3]	7,38 [7,34-7,44]	7,38[7,33-7,44]	0,792	1,25[1,1-1,7]	1,5[1,1-1,7]	0,497	7,25[6,05-9,35]	7,3[6,6-9,7]	0,644

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ * - U – критерий Манна – Уитни

Таблица 8. Показатели кислотно-основного состояния и электролиты в обеих группах (*продолжение*)

Этапы операции	Показатели								
	<i>K⁺</i>			<i>Cl⁻</i>			<i>HCO₃⁻</i>		
	Группа I ₉₊ (n=36)	Группа II ₉₋ (n=49)	p*	Группа I ₉₊ (n=36)	Группа II ₉₋ (n=49)	p*	Группа I ₉₊ (n=36)	Группа II ₉₋ (n=49)	p*
Начало операции Me[Q1;Q3]	4,2[3,7-5,3]	4,3[3,8-5,3]	0,721	105[101-107]	106[101-107]	0,774	22,7[21,5-23,9]	22,7[20,9-23,9]	0,583
Реперфузия ПАТ Me[Q1;Q3]	4,0[3,6-4,8]	4,0[3,5-4,7]	0,812	107,5[104-109]	106[104-108]	0,088	22,3[21,7-23,7]	22,5[21,9-22,8]	0,982
Реперфузия ТПЖ Me[Q1;Q3]	3,7[3,6-4,0]	3,8[3,6-4,2]	0,473	105[102,5-109]	106[102-109]	0,774	22,1[21-24,3]	22,1[20,7-23,8]	0,583
Кишечный анастомоз Me[Q1;Q3]	3,9[3,6-4,1]	3,9[3,7-4,1]	0,489	104[101-110]	104[101-107]	0,975	23,7[22,4-25]	24,1[22,4-24,9]	0,954
Конец операции Me[Q1;Q3]	3,9[3,7-4,0]	4,0[3,7-4,3]	0,366	104[101,5-108]	105[101-107]	0,950	25,4[22,85-26,15]	24,6[22,9-25,6]	0,714

Различия показателей статистически значимы при p<0,05 * - U – критерий Манна – Уитни

Анализ полученных данных показал статистически значимые различия показателей уровня лактата в крови на этапе формирования межкишечного анастомоза ($p=0,035$). В группе I этот показатель составил $1,1[0,9-1,3]$ ммоль/л, тогда как в группе II - $1,3[1,0-1,5]$ ммоль/л.

Также статистически значимые различия отмечались в показателях уровня гликемии на этапе почечной реперфузии между группами I и II - $9,35[7,55-11,0]$ и $11,1[8,9-13,4]$ ммоль/л соответственно ($p=0,008$).

Данные различия могут свидетельствовать о более глубоком уровне анальгезии и достигнутом симпатическом блоке. На этих этапах эпидуральный компонент обезболивания достигает необходимой глубины и эффекта. Остальные сравниваемые параметры не показали статистически значимых различий, при этом их изменения между группами были незначительными. Электролитные показатели в обеих группах находятся в пределах допустимых значений, что может свидетельствовать об адекватности объема и состава проведенной инфузионной терапии у пациентов в обеих группах.

В таблице 9 представлены результаты интраоперационного использования основных анестезиологических препаратов: фентанила, пропофола и цисатракурия в обеих группах.

Таблица 9. Интраоперационный расход анестезиологических препаратов в исследуемых группах

Название препарата	Группа I ₊ (n=36)	Группа II ₋ (n=49)	p
Фентанил, мг Me[Q1;Q3]	0,9[0,75;1,1]	1,3[1,1;1,5]	<0,001*
Пропофол, мг Me[Q1;Q3]	150[110;200]	200[200;300]	<0,001*
Цисатракурий, мг Me[Q1;Q3]	45[40;70]	80[60;100]	<0,001*

* - различия статистически значимы при $p<0,05$

В ходе исследования была проанализирована и сопоставлена частота экстубаций в операционной и частота развития послеоперационной тошноты и/или рвоты (ПОТР) в операционной у пациентов обеих групп по окончании операции (таблица 10).

Таблица 10. Частота экстубаций в операционной и частота развития ПОТР в операционной у пациентов обеих групп по окончании операции

Событие	Группа I ₃₊ (n=36)		Группа II ₃₋ (n=49)		p	ОШ; 95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Экстубации в операционной	26	72,2	17	34,7	<0,001*	4,89; 1,92-12,49
ПОТР	4	11,1	14	28,6	0,063**	0,31; 0,09-1,05

*- Хи-квадрат Пирсона

** - точный критерий Фишера

В соответствии с полученными данными, частота экстубаций в операционной была статистически значимо выше в группе I₃₊ по сравнению с группой II₃₋ (p<0,001). Шансы быть экстубированными у пациентов в I₃₊ группе были в 4,89 раза выше, чем у пациентов во группе II₃₋ (95% ДИ: 1,92-12,49). Между данным событием и группой I₃₊ (пациентов с эпидуральными компонентом интраоперационного обезболивания) прослеживалась средняя связь по Крамеру (V = 0,371).

При сравнении частоты возникновения ПОТР между группами I₃₊ и II₃₋ статистически значимые различия отсутствовали.

Проанализировав основные интраоперационные данные реципиентов в обеих группах, результаты и их статистическую значимость представили в таблице 11.

Таблица 11. Общие интраоперационные данные в исследуемых группах

Параметр	Группа I ₃₊ (n=36)	Группа II ₃₋ (n=49)	p
Продолжительность оперативного вмешательства, минут Me[Q1;Q3]	530[490;602]	530[445;610]	0,689

Объем кровопотери, мл Me[Q1;Q3]	350[250;500]	300[200;450]	0,203
Общий объем инфузии, мл Me[Q1;Q3]	3500[3000;4100]	3440[2500;4290)	0,447
Объем диуреза, мл Me[Q1;Q3]	300[175-500]	200[100-300]	0,029*
Скорость инфузии допмина, мкг/кг/мин Me[Q1;Q3]	3[2;4,5]	4[2;5]	0,259

* - различия статистически значимы при $p < 0,05$

Из таблицы 11 следует, что общий объем диуреза в группе I_{9+} был статистически значимо больше, чем в группе II_{9-} (300 [175-500] мл и 200 [100-300] мл соответственно) ($p=0,029$). Остальные интраоперационные показатели в обеих группах статистически значимо не различались.

Был выполнен анализ времени восстановления перистальтики кишечника в раннем послеоперационном периоде в обеих группах. Медиана срока восстановления перистальтики кишечника, который определялся по началу энтерального питания в отделении реанимации на фоне аускультативной активности в группе I_{9+} составила 42 [38-46] часа, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой II_{9-} , где данный показатель составил 49 [46-54] часов ($p < 0,001$). Наглядно медианы времени восстановления перистальтики кишечника у пациентов между группами I_{9+} и II_{9-} представлены на рисунке 1.

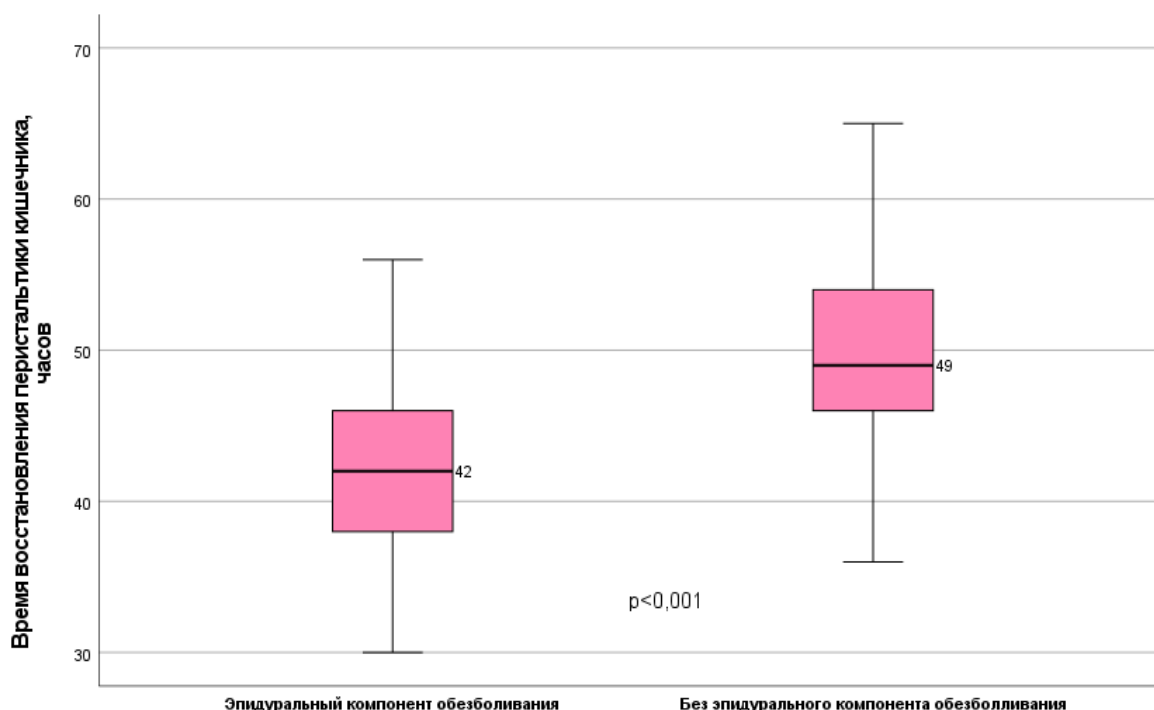


Рисунок 1. Время восстановления перистальтики кишечника после операции в обеих группах

Из исследования по поводу длительности нахождения пациентов в стационаре были исключены реципиенты с госпитальным летальным исходом. В группе I_{9+} таких пациентов было 4 (11,1%), минимальный срок до летального исхода составил 3-е суток, максимальный – 27 суток. В группе II_{9-} отмечено 5 пациентов с госпитальным летальным исходом (10,2%). Минимальный срок до летального исхода в этой группе составил 4 суток, максимальный – 77 суток. Статистически значимой разницы между госпитальным летальным исходом в группах I_{9+} и II_{9-} не было ($p=1,000$).

Проведенный анализ длительности нахождения пациентов в стационаре не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p=0,395$). Однако, медиана длительности госпитализации реципиентов из группы I_{9+} составила 35[26-58] дней, тогда как в группе II_{9-} – 38,5[28-68] дней. Длительность нахождения реципиентов в группах I_{9+} и II_{9-} в стационаре после операции наглядно продемонстрирована на рисунке 2.

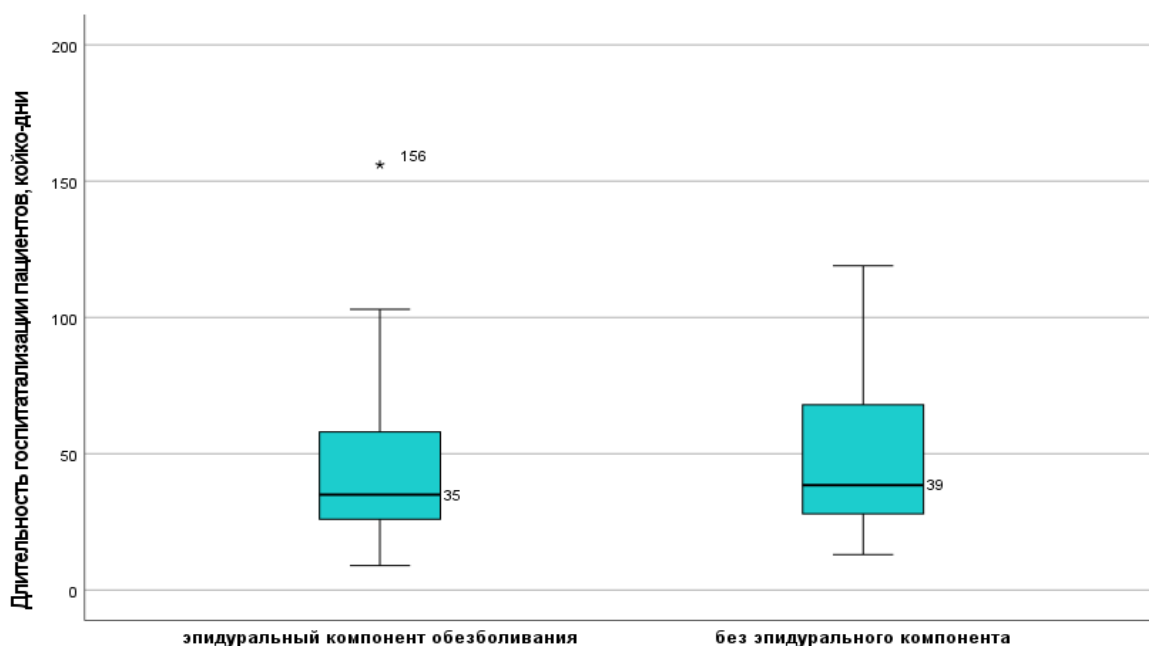


Рисунок 2. Длительность нахождения реципиентов в сравниваемых группах в стационаре после операции

Таким образом, использование эпидурального компонента в составе общей многокомпонентной анестезии обеспечивает дополнительную антиноцицептивную защиту, позволяя статистически значимо снизить использование анестезиологических препаратов, фармакологическую нагрузку на почечный аллотрансплантат, при этом не ухудшая показатели интраоперационной гемодинамики. Статистически значимо увеличивается частота экстубаций пациентов в операционной по окончании операции и время восстановления перистальтики кишечника в раннем послеоперационном периоде.

3.2 Влияние интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

Первично выполненный ROC – анализ показал зависимость первичной функции трансплантата почки от значений СрАД при реперфузии. Полученная ROC – кривая представлена на рисунке 3.

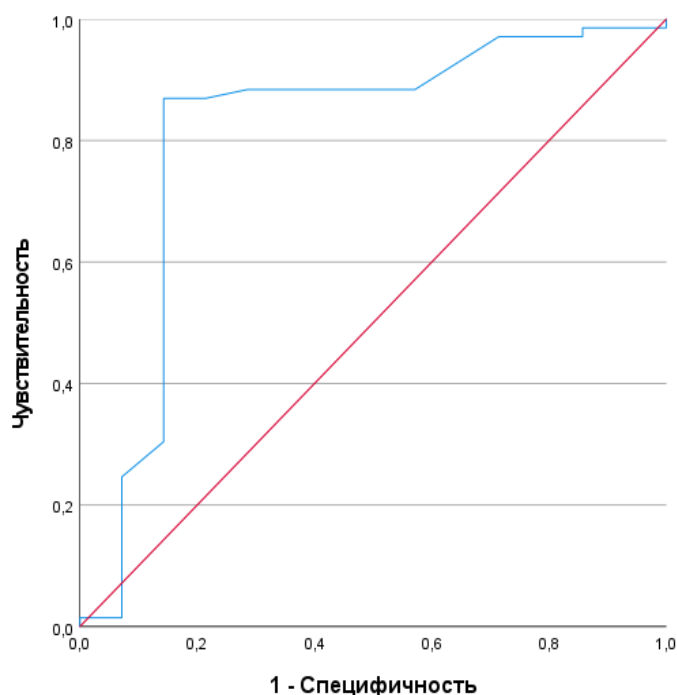


Рисунок 3. ROC – кривая, характеризующая зависимость первичной функции нефротрансплантата от значений среднего артериального давления (СрАД)

Полученная ROC – кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,81 \pm 0,08$; 95% ДИ $[0,66 - 0,96]$. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значение СрАД в точке cut – off составило 90 мм рт.ст.: при значениях СрАД при реперфузии до 90 мм рт.ст. отмечался более высокий риск развития отсроченной функции трансплантата почки, тогда как при значениях СрАД от 90 мм рт.ст и выше риск развития отсроченной функции нефротрансплантата признавался низким. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении СрАД составила 85,5% и 85,7% соответственно. Поскольку в нашем исследовании была получена 100% первичная функция ТПЖ у всех реципиентов, для модели построения ROC – кривой были взяты только значения СрАД при реперфузии нефротрансплантата.

Таким образом, реципиенты были разделены на 2 группы в зависимости от показателей СрАД на момент реперфузии нефротрансплантата: группа $I_{<90}$ – реципиенты со СрАД < 90 мм рт.ст и группа $II_{\geq 90}$ – реципиенты со СрАД ≥ 90 мм рт.ст.

В таблице 12 приведены общие интраоперационные данные в двух сравниваемых группах и их статистическая значимость.

Таблица 12. Общие интраоперационные данные в исследуемых группах

Параметр	Группа I _{<90} (n=22)	Группа II _{≥90} (n=63)	p
-продолжительность оперативного вмешательства, минут M±SD	581,2±111,8	531,8±97,3	0,056*
-вид обезболивания, КЭТН/КЭТН+ЭА n(%)	12(57,1%)/9(42,9%)	36(58,1%)/26(41,9%)	1,000**
- объем кровопотери, мл Me[Q1-Q3]	400[300-500]	300[200-500]	0,204***
-время тепловой ишемии, минут: <i>почечный аллотрансплантат</i> M±SD	37,5±7,3	35,9±8,1	0,321*
<i>трансплантат поджелудочной железы</i> M±SD	42,5±8,7	46,1±5,2	0,441*
-общий объем инфузии, мл			

Me[Q1-Q3]	3500[2700-4500]	3305[2550-4050]	0,540***
-свежезамороженная плазма, мл M±SD	715±119,6	580±216,8	0,552*
-Отмытые эритроциты, мл M±SD	295±37,0	298±27,8	0,893*
-скорость инфузии допмина, мкг/кг/мин Me[Q1-Q3]	4[2-5]	3[2-5]	0,144***

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

* - t – критерий Стьюдента

** - точный критерий Фишера

*** - U – критерий Манна – Уитни

Из таблицы 12 следует, что продолжительность оперативного вмешательства в группе $I_{<90}$ была больше, чем в группе $II_{\geq 90}$ ($581,2 \pm 111,8$ минут и $531,8 \pm 97,3$ минут соответственно), однако, данные различия были статистически незначимы ($p=0,056$). Остальные интраоперационные показатели в обеих группах также статистически не различались.

На рисунках 4-6 наглядно представлены интраоперационные гемодинамические показатели: ЦВД, СрАД и ЧСС в начале операции, в момент реперфузии трансплантатов, в момент формирования кишечного анастомоза и в конце операции.

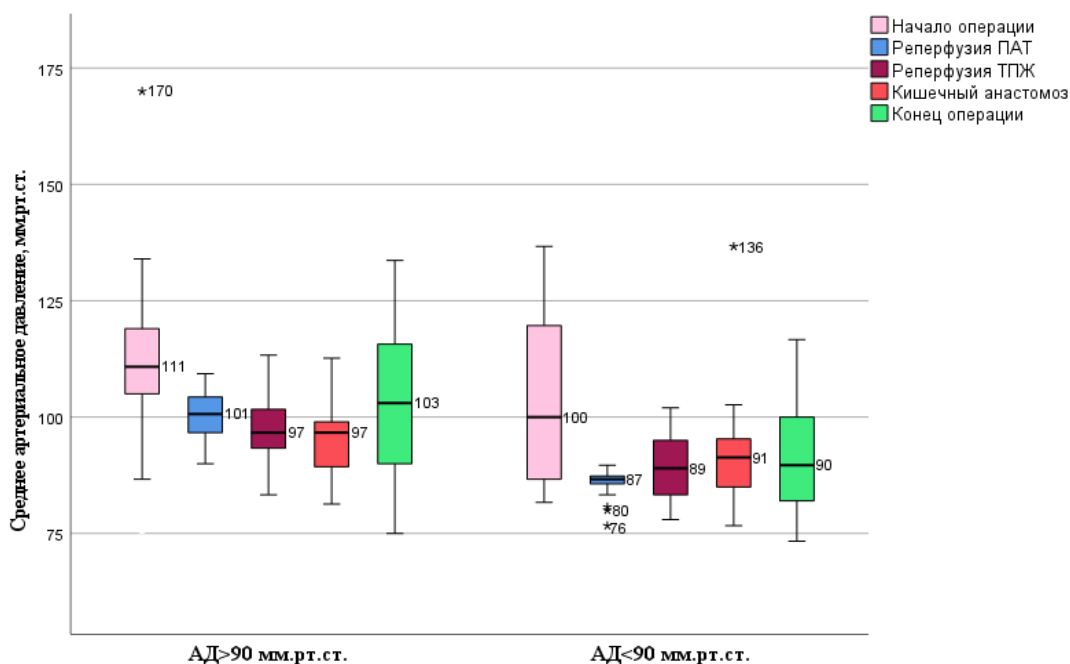


Рисунок 4. Показатели среднего артериального давления (СрАД) на этапах операции в исследуемых группах

Медиана значений СрАД у реципиентов в группе $I_{<90}$ на всех этапах операции кроме первого статистически значимо была ниже по сравнению с пациентами группы $II_{\geq 90}$: в момент реперфузии ПАТ - 87[86-87] мм.рт.ст. и 101[97-104] мм.рт.ст. соответственно ($p < 0,001$), в момент реперфузии ТПЖ - 89[83-95] мм.рт.ст. и 97[93-102] мм.рт.ст. соответственно ($p < 0,001$), на этапе формирования кишечного анастомоза - 91[85-95] мм.рт.ст. и 97[89-99] мм.рт.ст. соответственно ($p = 0,021$) и в момент окончания операции – 90 [82-100] мм.рт.ст. и 103 [90-116] мм.рт.ст. соответственно ($p = 0,003$). На первом этапе данные значения были сопоставимы между группами.

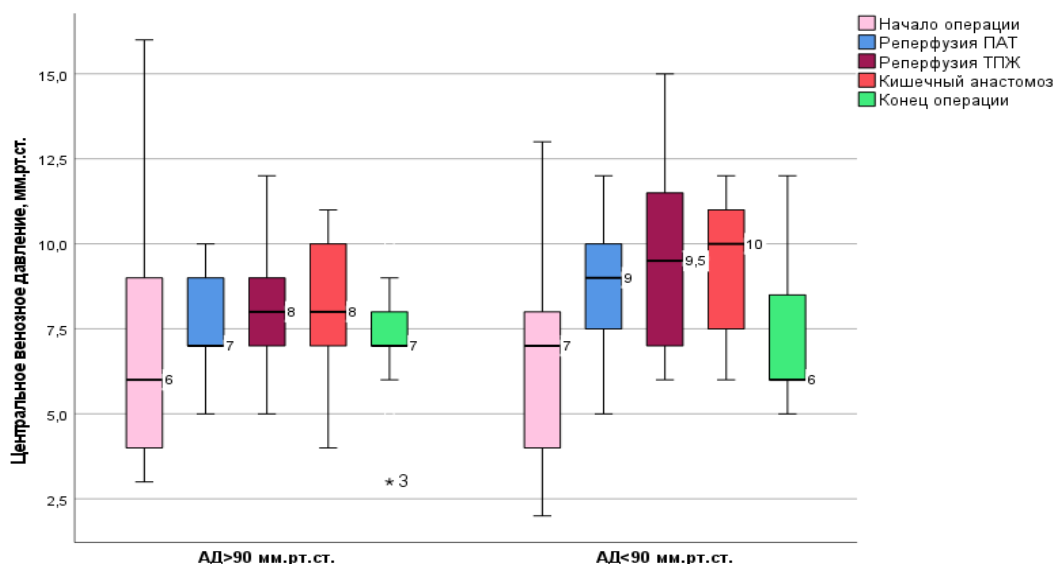


Рисунок 5. Показатели центрального венозного давления (ЦВД) на этапах операции в исследуемых группах

На рисунке 5, демонстрирующего показатели ЦВД в виде ящичных диаграмм с медианами и квартилями в двух группах в зависимости от этапа операции, можно проследить, что показатели в обеих группах были сопоставимы и статистически значимо не различались между собой.

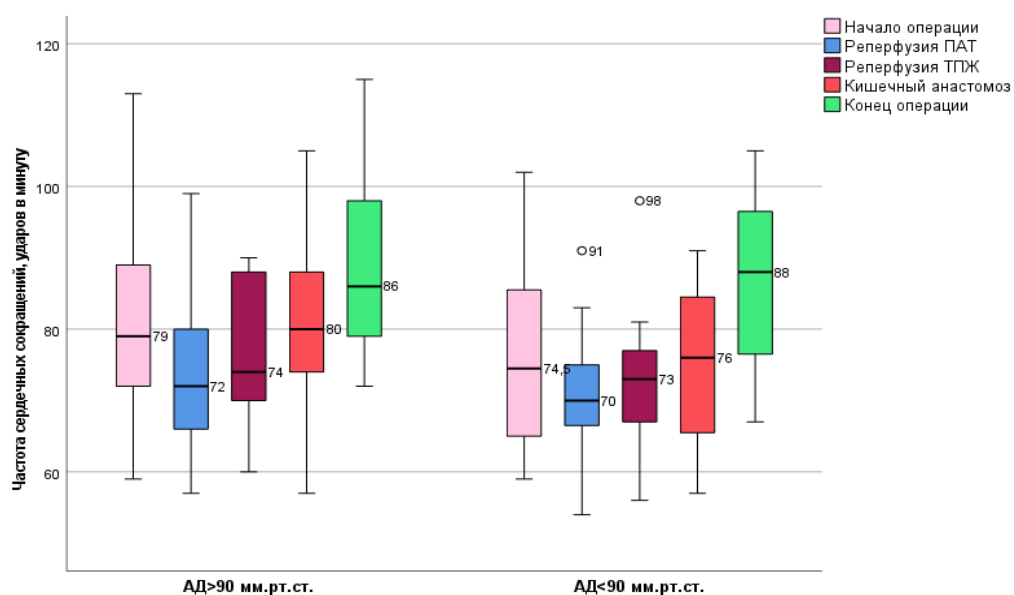


Рисунок 6. Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) на этапах операции в исследуемых группах

На основании графического изображения динамики ЧСС между группами на всех этапах операции, изображенных на рисунке 6, медиана значений в группе

пациентов с АД<90 мм рт.ст. ниже, по сравнению с аналогичными показателями сравниваемой группы. Однако, данные различия были статистически незначимы.

Послеоперационные осложнения, исследуемые в обеих группах представлены в таблице 13.

Таблица 13. Послеоперационные осложнения реципиентов после СТПиПЖ

Параметр	Группа I<90 (n=22)	Группа II≥90 (n=63)	p
Отсроченная функция почечного аллотрансплантата, n(%)	12(54,5%)	2(3,2%)	<0,001*
Острый криз отторжения: <i>Почечного аллотрансплантата</i> n(%)	3(13,6%)	16(25,4%)	0,436*
<i>трансплантата поджелудочной железы, n (%)</i>	5(22,7%)	18(28,6%)	0,781*
Хирургические осложнения: <i>окклюзионный артериальный тромбоз, n(%)</i>	1(4,5%)	2(3,2%)	1,000*
<i>окклюзионный тромбоз верхней брыжеечной артерии, n(%)</i>	2(9,1%)	14(22,2%)	0,210*

<i>Жидкостное парапанкреатическое скопление, n(%)</i>	3(13,6%)	14(22,2%)	0,537*
<i>Несостоятельность межкишечного анастомоза, n(%)</i>	1(4,5%)	7(11,1%)	0,437*
<i>Кровотечение n(%)</i>	2(9,1%)	7(11,1%)	0,103*
<i>Панкреонекроз, n(%)</i>	2(9,1%)	4(6,3%)	0,650*
<i>Инфекционные осложнения, n(%)</i>	6(27,3%)	7(11,1%)	0,100*
<i>Повторные операции, n(%)</i>	5(22,7%)	6(9,5%)	0,150*
<i>Койко-дни, проведенные в стационаре, дни Me[Q1-Q3]</i>	45[28,5-72]	35[25-60]	0,029**

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

* - точный критерий Фишера

** - U – критерий Манна – Уитни

Отсроченная функция почечных аллотрансплантатов у реципиентов в группе $I_{<90}$ встречалась в 12 случаях с частотой 54,5% по сравнению с реципиентами в группе $II_{\geq 90}$, где было зафиксировано 2 случая (3,2%). Данные различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Первично-нефункционирующих почечных

трансплантатов в обеих группах не было. Также у всех пациентов в обеих группах наблюдалась первичная функция трансплантата поджелудочной железы.

Медиана койко-дней нахождения реципиентов в стационаре в группе $I_{<90}$ была статистически значимо больше, по сравнению с медианой койко-дней группы $II_{\geq 90}$: 45[28,5-72] и 35[25-60] дней соответственно ($p=0,029$). По остальным параметрам послеоперационных осложнений статистически значимой разницы получено не было.

На рисунке 7 наглядно изображена длительность госпитализации реципиентов в стационаре в зависимости от уровня СрАД

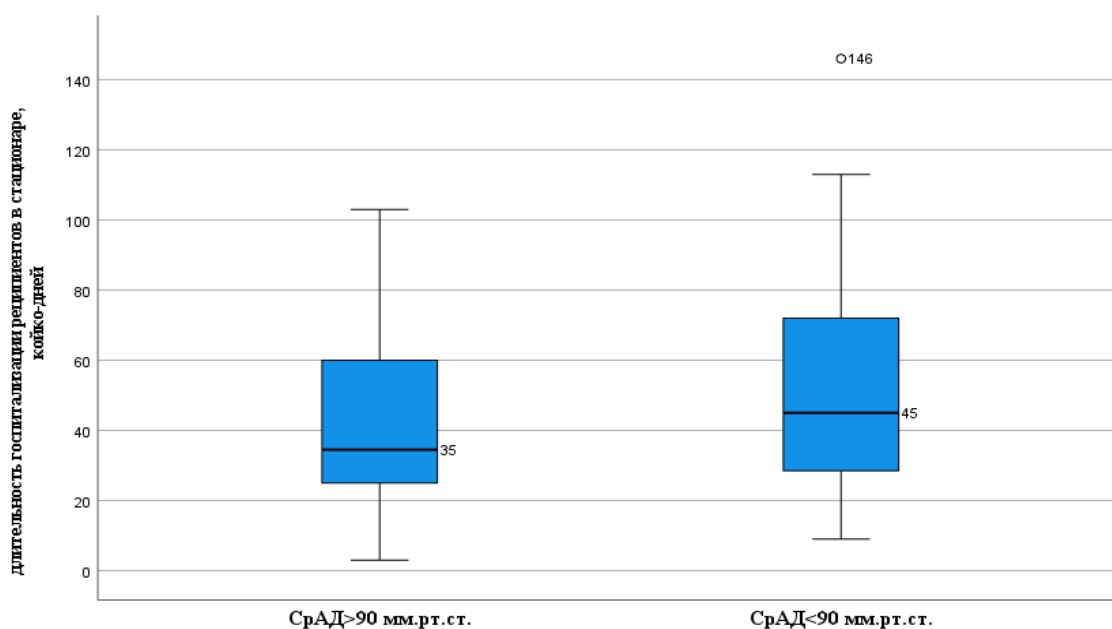


Рисунок 7. Длительность госпитализации реципиентов в стационаре после операции в зависимости от уровня среднего артериального давления (СрАД) на реперфузии

Конечная точка исследования - госпитальная выживаемость трансплантатов поджелудочной железы и почки, а также реципиентов после СТПиПЖ отражена в таблице 14.

Таблица 14. Госпитальная выживаемость ТПЖ, ПАТ и реципиентов после СТПиПЖ

Параметр	Группа I _{<90} (n=22)	Группа II _{≥90} (n=63)	p	ОШ; 95% ДИ
Госпитальная выживаемость: почечного аллотрансплантата, n(%)	12(54,5%)	58(92,1%)	<0,001*	10,9; 2,87-41,2
трансплантата поджелудочной железы, n(%)	12(54,5%)	54(85,7%)	0,009*	5,1; 1,62-15,8
Госпитальная выживаемость: реципиентов, n(%)	14(63,6%)	60(95,2%)	<0,001*	15; 2,8-80,1

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

* - точный критерий Фишера

При сравнении частоты госпитальной выживаемости ПАТ в зависимости от СрАД у реципиентов были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Из таблицы 14 можно проследить, что госпитальная выживаемость ПАТ у реципиентов группы II_{≥90} составила 58 случаев (92,1%) из 63 наблюдений, тогда как у реципиентов группы I_{<90} – 12 случаев (54,5%) из 22 наблюдения. Шансы функционирования ПАТ при выписке в группе II_{≥90} увеличивались в 10,9 раза (95% ДИ: 2,87-41,2). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь V-Крамера ($V = 0,435$).

При сравнении частоты госпитальной выживаемости ТПЖ в зависимости от СрАД у реципиентов также были получены статистически значимые различия ($p = 0,009$). Госпитальная выживаемость ТПЖ у реципиентов группы II_{≥90} составила

54 случая (85,7%), тогда как у реципиентов в группе $I_{<90}$ – 12 случаев (54,5%). Шансы функционирования ТПЖ при выписке из стационара увеличивались в 5,1 раза (95% ДИ: 1,62-15,8) у реципиентов, если СрАД было более 90 мм.рт.ст. на момент реперфузии. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь V-Крамера ($V = 0,323$).

Госпитальная выживаемость пациентов в группе со $\text{СрАД} \geq 90$ мм.рт.ст. также была статистически значимо выше, по сравнению со сравниваемой группой реципиентов: 60 случаев (95,2%) и 14 случаев (63,6%) соответственно. Шансы выживаемости пациентов на момент окончания срока госпитализации были в 15 раз выше (95% ДИ: 2,8 – 80,1) при условии, если СрАД было более 90 мм.рт.ст. на реперфузии. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь V-Крамера ($V = 0,421$).

Таким образом, поддержание оптимального уровня интраоперационного артериального давления имеет важное значение для успешного функционирования трансплантатов почки и поджелудочной железы в раннем послеоперационном периоде. Среднее артериальное давление 90 мм рт.ст. и выше на реперфузии является фактором, статистически значимо увеличивающим частоту первичной функции ПАТ у пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также статистически значимо увеличивающим госпитальную выживаемость ПАТ, ТПЖ и реципиентов в целом после СТПиПЖ.

3.3 Диагностическая и прогностическая значимость интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

На первом этапе исследования для оценки динамики интраоперационного уровня гликемии были собраны и проанализированы данные на следующих ключевых точках: исходные значения гликемии при подаче в операционную, за час

до реперфузии ТПЖ, непосредственно после реперфузии ТПЖ, в конце операции. Результаты полученных данных представлены в таблице 15.

Таблица 15. Оценка изменений интраоперационного уровня гликемии на 4 этапах наблюдения (n=85)

Этапы наблюдения	Уровень гликемии, ммоль/л (n=85)		p
	Me [IQR]	min-max	
1. Исходные значения (при подаче в операционную)	10,5 [8,4;13,8]	4,5-29,0	p<0,001* p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
2. За час до реперфузии ТПЖ	10,4 [8,2;12,8]	2,0-20,8	
3. После реперфузии ТПЖ	7,6 [6,2;9,5]	2,4-19,7	
4. В конце операции	7,3[6,3;9,4]	3,3-18,2	

Различия показателей статистически значимы при p<0,05

* - критерий Фридмана при оценке уровня значимости на всех этапах

Согласно результатам проведенного анализа было выявлено статистически значимое снижение интраоперационного уровня гликемии на этапах наблюдения (p<0,001). Апостериорные сравнения показали статистически значимую динамику при сопоставлении исходных значений уровня гликемии и уровня гликемии после реперфузии ТПЖ (p₁₋₃<0,001), а также исходных значений и значений гликемии в конце операции (p₁₋₄<0,001). Кроме того, статистически значимая динамика изменения уровня интраоперационной гликемии отмечалась при сопоставлении данных между вторым и третьим этапами (p₂₋₃<0,001), а также между вторым и четвертым этапами наблюдения (p₂₋₄<0,001). После реперфузии ТПЖ уровень гликемии снизился у 70 из 85 пациентов, или в 82,0%, при этом к концу операции снижение отмечалось у 66 из 85 пациентов, или в 77,6% случаев.

На втором этапе исследования на основании полученных данных на предыдущем этапе исследования все реципиенты были разделены на 2 группы:

группа I₅₋₁₀ - пациенты, уровень гликемии которых в конце операции был в диапазоне 5 – 10 ммоль/л; группа II_{вд} - пациенты, уровень гликемии которых по окончании операции находился вне заданного диапазона, ниже 5 ммоль/л, либо выше 10 ммоль/л.

В таблице 16 представлены послеоперационные исходы у пациентов в обеих группах, включающие хирургические и инфекционные осложнения, а также возникновение отсроченной функции ТПЖ и количество койко - дней, проведенных в стационаре.

Таблица 16. Послеоперационные осложнения, количество койко-дней в стационаре и уровень гликемии в конце операции

Параметр	Группа I ₅₋₁₀ (n=66)	Группа II _{вд} (n=19)	p
Отсроченная функция ТПЖ, n(%)	0	0	-
Хирургические осложнения:			
<i>окклюзионный артериальный тромбоз, n(%)</i>	1(1,5%)	4(21,1%)	0,008*
<i>окклюзионный венозный тромбоз, n(%)</i>	2(3%)	3(15,8%)	0,072*
<i>Жидкостное парапанкреатическое скопление, n(%)</i>	14(21,2%)	4(21,1%)	1,000*

<i>Несостоятельность межкишечного анастомоза, n(%)</i>	1(1,5%)	5(26,3%)	0,005*
<i>Кровотечения, n(%)</i>	2(3%)	1(5,3%)	0,811*
<i>Панкреонекроз, n(%)</i>	5(7,6%)	1(5,3%)	0,619*
Инфекционные осложнения, n(%)	6(9,1%)	7(36,8%)	0,007*
Койко-дни, проведенные в стационаре, дни Me[Q1;Q3]	34,5[25;48]	63[33;84]	0,022**

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

* - точный критерий Фишера

** - U – критерий Манна – Уитни

В нашем исследовании была получена 100% первичная функция ТПЖ у всех реципиентов. Соответственно, и по данным таблицы, отсроченной функции ТПЖ не наблюдалось в обеих группах. Среди частоты встречаемости хирургических осложнений в группах были получены следующие результаты. Оклюзионный артериальный тромбоз в группе I_{5-10} был зафиксирован в одном случае (1,5%), тогда как в группе $II_{вд}$ – в 4 случаях с частотой 21,1%. Данные различия были статистически значимы ($p=0,008$). Несостоятельность межкишечного анастомоза была выявлена в группе I_{5-10} также в 1 случае (1,5%), в группе $II_{вд}$ – в 5 случаях наблюдений с частотой 26,3%, что также оказалось статистически значимо ($p=0,005$). Среди частоты встречаемости инфекционных осложнений в группах

также были получены статистически значимые различия ($p=0,007$). В группе I_{5-10} инфекционные осложнения были зафиксированы в 6 случаях наблюдений (9,1%), тогда как в группе $II_{вд}$ – в 7 (36,8%).

Медиана койко-дней госпитализации реципиентов в группе I_{5-10} была статистически значимо меньше по сравнению с медианой госпитализации реципиентов группы $II_{вд}$: 34,5[25;48] и 63[33;84] дней соответственно ($p=0,022$).

По остальным параметрам статистически значимой разницы получено не было.

На рисунке 8 наглядно изображена длительность госпитализации реципиентов в стационаре в зависимости от уровня гликемии.

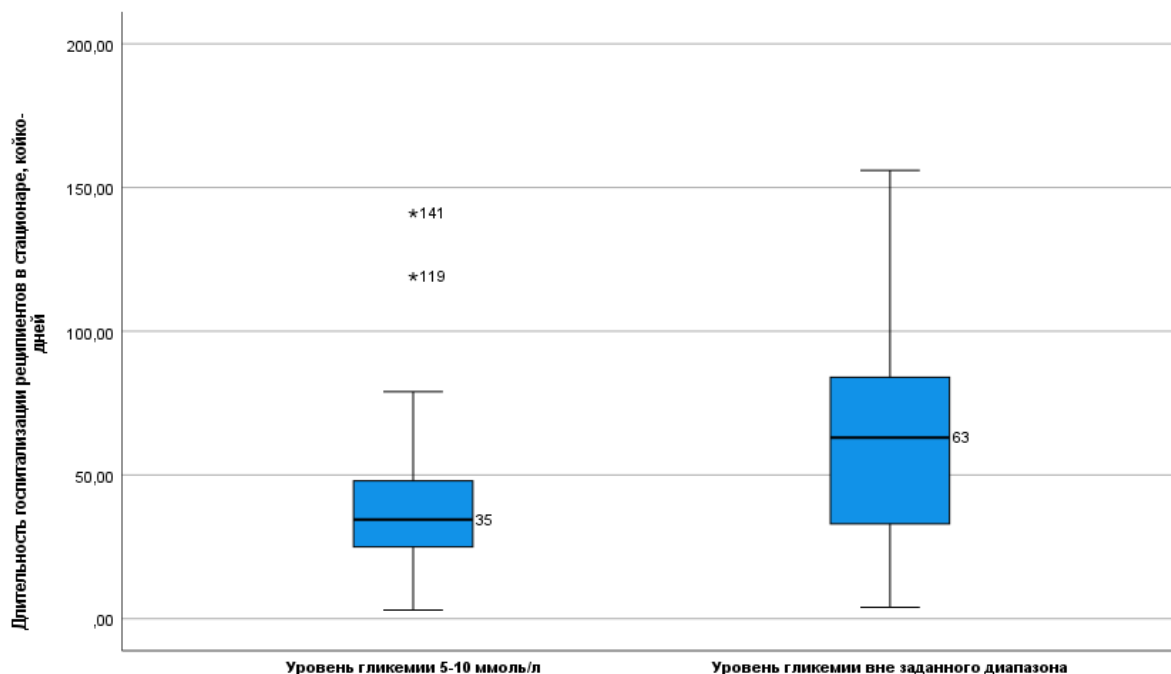


Рисунок 8. Длительность госпитализации реципиентов в стационаре в зависимости от уровня гликемии в конце операции

В таблице 17 представлен сравнительный анализ биохимических маркеров экзокринной и эндокринной функции ТПЖ на момент выписки реципиентов.

Таблица 17. Биохимические маркеры экзокринной и эндокринной функции ТПЖ в группах сравнения на момент выписки реципиентов

Показатель	Группа I_{5-10} (n=66)	Группа $II_{вд}$ (n=19)	p
------------	-----------------------------	----------------------------	---

Панкреатическая амилаза, ед/л Me[Q1-Q3]	100[46,25;136]	98[70;153]	0,766*
Общая амилаза, ед/л Me[Q1;Q3]	116[89;182]	122[87,2;161]	0,841*
Липаза, ед/л Me[Q1;Q3]	76,5[44,7;124]	141[91;181]	0,129*
Гликозилированный гемоглобин, ммоль/л Me[Q1;Q3]	6,7[6,0-7,0]	6,2[5,1-7,5]	0,911*
Свободный инсулин, мкЕд/мл M±SD (95% ДИ)	14,8±8,1 (95% ДИ [11,5 – 18,2])	11,5±5,9 (95% ДИ [7,1 – 16,8])	0,390**
С-пептид, нг/мл M±SD (95% ДИ)	4,1 ±1,8 (95% ДИ [3,4 – 4,8])	4,2±1,2 (95% ДИ [3,0 – 5,4])	0,889**

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

* - U – критерий Манна – Уитни

** - t – критерий Стьюдента

По результатам таблицы 17 можно сделать вывод, что на момент выписки экзокринная и эндокринная функция ТПЖ в обеих группах была удовлетворительная, сравниваемые показатели статистически не различались.

Конечная точка исследования - госпитальная выживаемость ТПЖ после СТПиПЖ.

Госпитальная выживаемость ТПЖ у реципиентов группы I₅₋₁₀ составила 92,4%, тогда как у реципиентов в группе II_{вд} – 36,8%. Данные различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Шансы функционирования ТПЖ при выписке из стационара увеличивались в 20,91 раза (95% ДИ: 5,68-77,04) у реципиентов, если

уровень гликемии по окончании операции находился в пределах 5-10 ммоль/л. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь V-Крамера ($V = 0,579$).

На рисунке 9 наглядно изображена госпитальная выживаемость ТПЖ

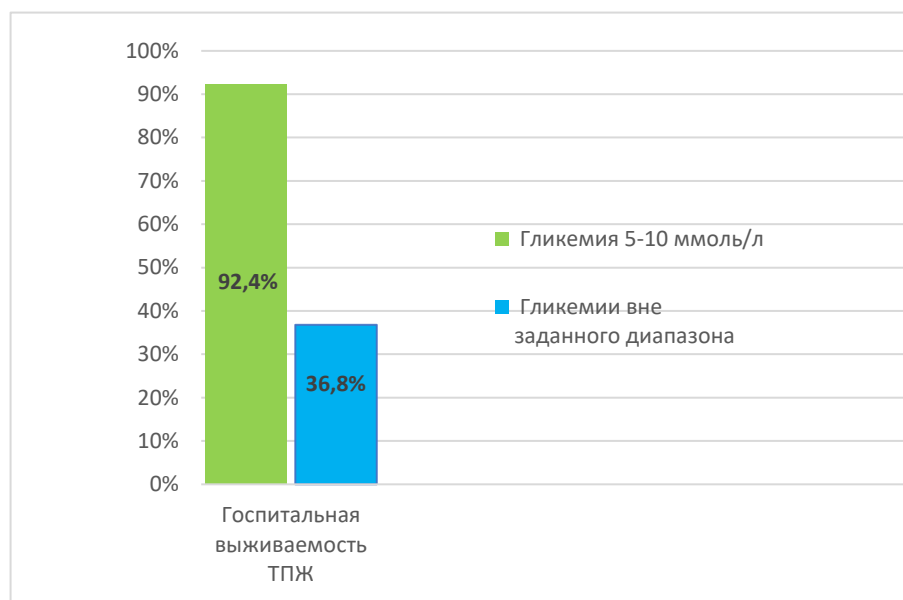


Рисунок 9. Госпитальная выживаемость трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ) в зависимости от уровня гликемии в конце операции

Таким образом, интраоперационный динамический мониторинг гликемии на основных этапах операции показал статистически значимое снижение уровня гликемии после реперфузии ТПЖ и к концу операции по сравнению с исходными значениями. Полученные в нашем исследовании результаты наглядно продемонстрировали статистически значимое снижение хирургических и инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде, уменьшение сроков пребывания пациентов в стационаре после операции, а также увеличение госпитальной выживаемости в группе пациентов со значениями гликемии в пределах 5-10 ммоль/л, что, безусловно, улучшает исходы при СТПиПЖ.

3.4 Прогностическая модель возможности успешной экстубации пациентов в операционной после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы при наличии реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности успешной экстубации в операционной пациентов в зависимости от наличия реципиент-зависимых факторов и интраоперационных факторов. К реципиент – зависимым факторам были отнесены: пол, возраст, ИМТ, продолжительность СД 1, срок ЗПТ, сопутствующая кардиальная патология. К интраоперационным факторам отнесены: СрАД $\geq$ 90 мм.рт.ст., использование в качестве метода анестезии комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом, уровень гликемии у реципиентов в диапазоне 5-10 ммоль/л на момент окончания операции, длительность оперативного вмешательства, уровень кровопотери, объем инфузионно-трансфузионной терапии, дозы вазопрессорной поддержки, объем диуреза, суммарная дозы фентанила и цисатракурия. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где}$$

$$z = 1,33 + 1,68 * X_{\text{эпид}} + 0,46 * X_{\text{срад}} + 0,11 * X_{\text{имт}} - 0,22 * X_{\text{зпт}} - 0,11 * X_{\text{опер}} - 1,11 * X_{\text{фент}} - 0,16 * X_{\text{цисат}} \quad (1)$$

(1), где P – вероятность успешной экстубации в операционной (%), X_{эпид} – эпидуральный компонент обезболивания (0 – отсутствие, 1 – наличие), X_{срад} – среднее артериальное давление на реперфузии более 90 мм.рт.ст. (0 – отсутствие, 1 – наличие), X_{имт} – индекс массы тела (кг/м²), X_{зпт} – срок заместительной почечной терапии (полных лет), X_{опер} – длительность операции (часов), X_{фент} – количество введенного за операцию фентанила (мг), X_{цисат} – количество введенного за операцию цисатракурия (мг).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения псевдо-R² коэффициента детерминации

Найджелкерка, 36,3% дисперсии вероятности успешной экстубации пациентов в операционной определяются факторами, включенными в модель.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, фактор эпидурального компонента обезболивания, среднее АД на реперфузии, индекс массы тела имели прямую связь с вероятностью успешной экстубации в операционной. Такие факторы, как срок заместительной почечной терапии, длительность оперативного вмешательства, суммарная доза фентанила и суммарная доза цисатракурия отличались обратной связью с вероятностью успешной экстубации в операционной. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 18.

Таблица 18. Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью успешной экстубации пациентов в операционной

Предикторы	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
Эпидуральный компонент	3,63; 0,98-5,67	0,047*	5,36; 1,14-25,2	<0,001*
СрАД $\geq$ 90 мм.рт.ст.	1,63; 0,63-4,53	0,294	3,59; 1,43-16,83	0,048*
ИМТ	1,09; 0,93-3,26	0,181	3,34; 1,51-6,38	0,003*
Длительность ЗПТ	0,83; 0,73-0,91	0,045*	0,81; 0,66-0,98	0,037*
Длительность операции	0,99; 0,91-1,01	0,138	0,84; 0,69-0,95	0,029*
Количество фентанила	0,74; 0,14-0,38	0,002*	0,33; 0,23-0,74	<0,001*
Количество цисатракурия	0,97; 0,95-1,45	0,178	0,53; 0,16-0,72	0,044*

* - влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

Исходя из представленной таблицы следует, что при наличии эпидурального компонента обезболивания шансы успешной экстубации в операционной увеличивались в 5,36 раза; если на реперфузии было зафиксировано СрАД $\geq$ 90 мм.рт.ст., вероятность успешной экстубации увеличивалась в 3,59 раза, при увеличении ИМТ на 1 кг/м² шансы успешной экстубации увеличивались в 3,34 раза, при увеличении длительности ЗПТ на 1 год шансы успешной экстубации в операционной снижались в 1,23 раза (при условии отсутствия изменений других факторов, включенных в модель). При увеличении длительности операции на каждый час шансы экстубации в операционной снижались в 1,2 раза. Увеличение количества фентанила на 1 мг сопровождалось снижением шансов успешной

экстубации в операционной в 3,03 раза, при увеличении количества цисатракурия на каждый 1 мг к концу операции шансы успешной экстубации снижались в 1,89 раза (при условии отсутствия изменений других факторов, включенных в модель).

На рисунке 10 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1)

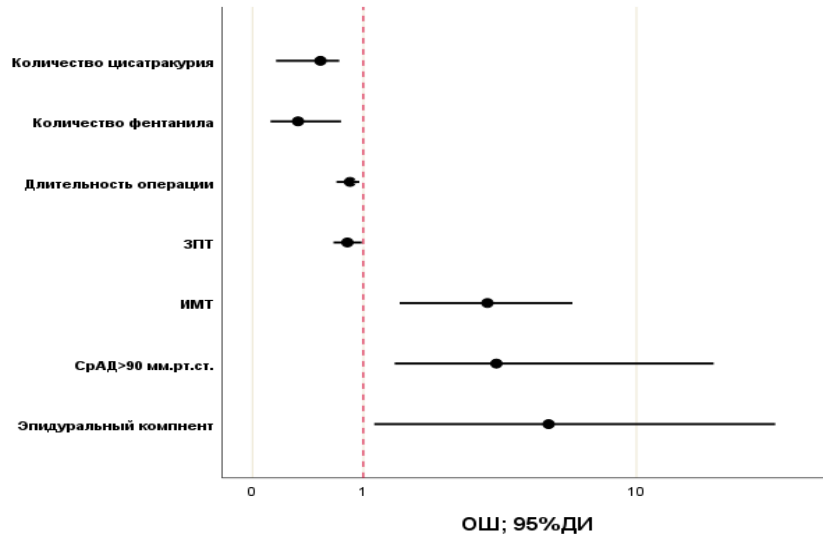


Рисунок 10. Оценки отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для изучаемых предикторов вероятности успешной экстубации в операционной

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 11.

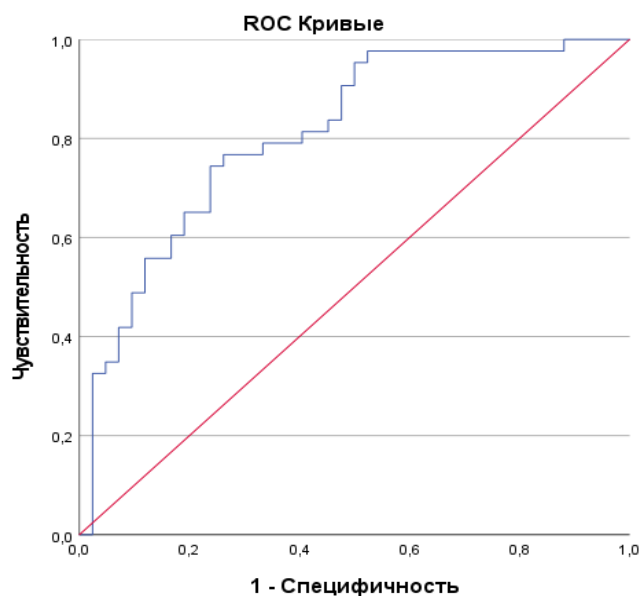


Рисунок 11. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности успешной экстубации в операционной от значений прогностической функции (1)

Площадь под ROC-кривой составила $0,81 \pm 0,47$ (95% ДИ: 0,72-0,91). Значение логистической функции (1) в точке cut-off составило 47,2%. При значениях Р выше или равных 47,2% определялась высокая вероятность успешной экстубации в операционной, а при значениях Р менее 47,2% – низкая вероятность успешной экстубации в операционной. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 76,7% и 73,8%, соответственно.

Глава IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, СТПиПЖ является операцией выбора в хирургическом лечении пациентов, страдающих СД 1 в сочетании с ХБП 5. Данный метод лечения позволяет пациентам полностью добиться состояния истинной эугликемии на фоне независимости от введения экзогенного инсулина в сочетании с нормализацией мочевыделительной функции. Последний фактор, в свою очередь, важен для пациентов, т.к. позволяет им отлучиться от заместительных методов почечной терапии, которые, несомненно, утяжеляют течение сахарного диабета, влияя на исходы и прогноз заболевания.

Несмотря на более, чем 60-ти летнюю историю трансплантации почки и поджелудочной железы, усовершенствование хирургических технологий, оптимизацию кондиционирования доноров, данная операция по-прежнему связана с высокими рисками развития периоперационных осложнений. Современная медицина совершила прорыв в анестезиологии, что несомненно отразилось на успешности проведения трансплантационных операций и, в частности, СТПиПЖ. Тем не менее, сохранялись основные проблемы, связанные с выбором метода оптимального обезболивания на фоне исходно тяжелого состояния реципиентов в сочетании с неудовлетворительным гликемическим профилем, нарушениями метаболизма, трудностями интраоперационного контроля гемодинамики, побочными эффектами большинства лекарственных препаратов [29,33,92,118,170].

В основе нашей работы анестезиологические пособия у 85 пациентов, страдающих СД 1, осложненным диабетической нефропатией с исходом в ХБП 5, которым с 1 января 2008 года по 31 декабря 2024 года в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского была выполнена СТПиПЖ. Данная категория пациентов обоснованно считается самой тяжелой среди пациентов, получающих ЗПТ.

В нашем исследовании проводилось сравнение эффективности анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента при

СТПиПЖ. Следует отметить, что вопрос выбора и целесообразности регионарных методов обезболивания в составе общей многокомпонентной анестезии при трансплантологических операциях остается дискуссионным [24,42,43]. В работе Hadimioğlu et al. было показано, что комбинация эпидуральной и общей анестезии ослабляют стрессовые реакции в ответ на хирургические вмешательства, снижая маркеры воспаления и резистентность к инсулину и, как следствие, способствуют снижению сроков госпитализации пациентов в стационаре [42]. Однако, другими авторами подчеркивается большая эффективность и безопасность блокады поперечной мышцы живота по сравнению с эпидуральным обезболиванием в составе общей многокомпонентной анестезии [24,43].

Наши собственные результаты исследования показали, что использование эпидурального компонента в составе общей многокомпонентной анестезии при СТПиПЖ имеют очевидные преимущества. Так, в группе I_{3+} отмечалось статистически значимое снижение общего количества анестезиологических препаратов по сравнению с II_{3-} . Общее количество фентанила в группе I_{3+} в 1,45 раз ниже по сравнению с группой II_{3-} ($p < 0,001$), цисатракурия в 1,78 раз ниже в группе I_{3+} по сравнению с группой II_{3-} ($p < 0,001$), пропофола в 1,33 раза ниже в группе I_{3+} по сравнению с группой II_{3-} ($p < 0,001$). Стоит отметить, что снижение расхода сравниваемых анестезиологических препаратов отмечалось на фоне стабильных параметров гемодинамики, которые статистически значимо не различались в обеих группах.

В соответствии с полученными данными, частота экстубаций пациентов в операционной была на 37,5 % статистически значимо выше в группе I_{3+} - 72,2% по сравнению с группой II_{3-} - 34,7% ($p < 0,001$). Шансы быть экстубированными у пациентов в группе I_{3+} были в 4,89 раза выше, чем у пациентов в группе II_{3-} (95% ДИ: 1,92-12,49). Кроме того, в группе I_{3+} частота развития ПОТР наблюдалась на 17,5% ниже по сравнению с пациентами из группы II_{3-} , хотя данные различия и не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Среди интраоперационных показателей - общий объем диуреза в группе I₃₊ был статистически значимо больше в 1,5 раза, чем в группе II₃₋ (300[175-500] мл и 200[100-300] мл соответственно) ($p=0,029$), что может свидетельствовать о лучшей перфузии нефротрансплантата на фоне симпатического блока в группе пациентов с эпидуральным компонентом обезболивания. Остальные интраоперационные показатели в обеих группах статистически значимо не различались.

Медиана срока восстановления перистальтики кишечника, который определялся в отделении реанимации на фоне аускультативной активности и по данным ультразвукового исследования в группе I₃₊ составила 22[18-26] часа, что было в 1,3 раза ниже по сравнению с группой II₃₋, где данный показатель составил 29[26-34] часов ($p<0,001$).

Медиана длительности госпитализации реципиентов из группы I₃₊ составила 35[26-58] дней, тогда как из группы II₃₋ – 38,5[28-68] дней. Данные различия были статистически незначимы ($p=0,395$), однако, тенденция к снижению сроков госпитализации в группе с эпидуральным интраоперационным компонентом обезболивания свидетельствует о благоприятном эффекте последнего. При этом следует помнить о влиянии других независимых факторов, также влияющих на общие сроки пребывания пациентов в стационаре после СТПиПЖ.

Использование эпидурального компонента обезболивания в составе общей многокомпонентной анестезии при СТПиПЖ обеспечивает дополнительную антиноцицептивную защиту, позволяя статистически значимо снизить использование анестезиологических препаратов, не влияя на показатели интраоперационной гемодинамики. Статистически значимо увеличивается общий объем интраоперационного диуреза, частота экстубаций пациентов в операционной по окончании операции и время восстановления перистальтики кишечника в раннем послеоперационном периоде.

Наше исследование включало изучение влияния интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты СТПиПЖ. Данная работа была проведена в связи с тем, что результаты ранее проведенных исследований о влиянии

показателей СрАД в момент реперфузии на функцию трансплантатов почки и поджелудочной железы при СТПиПЖ достаточно противоречивы.

Полученное с помощью ROC-анализа $\text{СрАД} \geq 90$ мм рт.ст. на реперфузии нефротрансплантата привело к статистически значимому увеличению госпитальной выживаемости трансплантата почки, поджелудочной железы и реципиента. Этот показатель также статистически значимо влиял на снижение частоты возникновения отсроченной функции нефротрансплантата в раннем послеоперационном периоде у реципиентов после СТПиПЖ, а также на снижение сроков госпитализации пациентов в стационаре после операции.

Госпитальная выживаемость ПАТ у реципиентов группы $\text{II}_{\geq 90}$ была выше на 37,6% по сравнению с реципиентами группы $\text{I}_{<90}$ ($p < 0,001$), госпитальная выживаемость ТПЖ в группе $\text{II}_{\geq 90}$ была выше на 31,2% по сравнению с группой $\text{I}_{<90}$ ($p < 0,001$). Госпитальная выживаемость реципиентов в группе $\text{II}_{\geq 90}$ была выше на 31,6% по сравнению с группой реципиентов в группе $\text{I}_{<90}$ ($p < 0,001$). Шансы выживаемости пациентов на момент окончания срока госпитализации были в 15 раз выше (95% ДИ: 2,8 – 80,1) при условии, если на момент реперфузии нефротрансплантата $\text{СрАД} \geq 90$ мм рт.ст.

На развитие отсроченной функции нефротрансплантата влияют различные факторы, к которым относятся патофизиологические характеристики доноров и реципиентов, факторы трансплантации, а также интраоперационные факторы. Наше исследование свидетельствует о несомненной важности в развитии отсроченной функции ПАТ такого гемодинамического параметра, как СрАД в момент реперфузии. При этом у всех пациентов, перенесших СТПиПЖ, мы получили первичную функцию ТПЖ вне зависимости от уровня СрАД в момент реперфузии ТПЖ. Это может быть связано с исходно низкой скоростью кровотока в поджелудочной железе, поэтому данный параметр не имеет такого решающего значения, как при кровоснабжении нефротрансплантата.

Отсроченная начальная функция ПАТ у реципиентов в группе $\text{I}_{<90}$ встречалась в 12 случаях (с частотой 54,5%), что на 51,3% было чаще по сравнению с реципиентами группы $\text{II}_{\geq 90}$, где было зафиксировано 2 случая (3,2%) ($p < 0,001$).

Медиана нахождения пациентов в стационаре в группе $\Pi_{\geq 90}$ составила 34,5 [25;60] койко-дней, что статистически значимо в 1,3 раза было меньше медианы госпитализации реципиентов в группе $I_{<90}$ – 45 [28,5;72] койко-дней соответственно ($p=0,029$).

Поддержание оптимального уровня интраоперационного артериального давления имеет важное значение для успешного функционирования трансплантатов почки и поджелудочной железы. $\text{СрАД} \geq 90$ мм рт.ст. на реперфузии является фактором, статистически значимо увеличивающим частоту начальной первичной функции ПАТ у пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также статистически значимо увеличивающим госпитальную выживаемость ПАТ, ТПЖ и реципиентов в целом после СТПиПЖ.

Одной из задач нашего исследования было определение диагностической и прогностической значимости интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы. Известно, что интраоперационный мониторинг гликемии имеет немаловажное значение для успешного выполнения операции и может влиять на исходы при СТПиПЖ [78]. Интраоперационный контроль уровня глюкозы до и после реперфузии позволяет оптимизировать стратегию ведения реципиентов, благодаря профилактике и лечению постреперфузионных гипо- и гипергликемических реакций на ранних стадиях. В нашем исследовании проводимая интраоперационная коррекция гипергликемии до реперфузии ТПЖ непрерывной инфузией инсулина показала свою высокую эффективность. Снижение уровня глюкозы в крови после реперфузии ТПЖ у 70 из 85 пациентов или в 82% случаев являлось ранним маркером хорошей функции трансплантата. В связи с этим, осуществляли коррекцию дозировки непрерывно вводимого инсулина. Следует отметить, что в случае снижения уровня глюкозы ниже 4 ммоль/л после реперфузии ТПЖ применяли 40% раствор глюкозы, что наблюдалось у 12 из 85 пациентов или в 14% наблюдений.

Последующее сравнение двух групп пациентов: I_{5-10} – исследуемой, с уровнем интраоперационной гликемии на этапе окончания операции 5 – 10 ммоль/л и $\Pi_{\text{вд}}$ – контрольной, с уровнем гликемии вне данного диапазона также выявило

статистически значимые различия. В частности, такие хирургические осложнения, как окклюзионный артериальный тромбоз и несостоятельность межкишечного анастомоза встречались статистически значимо чаще в контрольной группе, по сравнению с исследуемой. Частота встречаемости окклюзионного артериального тромбоза в раннем послеоперационном периоде в группе I_{5-10} была зафиксирована на 19,6% ниже по сравнению с группой $II_{вд}$ ($p=0,008$). Частота встречаемости несостоятельности межкишечного анастомоза в раннем послеоперационном периоде была выявлена в исследуемой группе на 24,8% ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$). Также, частота послеоперационных инфекционных осложнений в исследуемой группе была на 27,7% ниже по сравнению с контрольной ($p=0,007$). В доступной литературе также есть сообщения об увеличении частоты инфекционных осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде при неудовлетворительном интраоперационном гликемическом профиле [173,188]. Медиана койко-дней госпитализации реципиентов в группе I_{5-10} была меньше в 1,8 раза по сравнению с медианой госпитализации реципиентов группы $II_{вд}$: 34,5[25;48] и 63[33;84] дней соответственно ($p=0,022$). Госпитальная выживаемость ТПЖ у реципиентов группы I_{5-10} составила 92,4%, тогда как у реципиентов в группе $II_{вд}$ – 36,8% ($p<0,001$).

Интраоперационный динамический мониторинг гликемии на основных этапах операции показал статистически значимое снижение уровня гликемии после реперфузии ТПЖ и к концу операции по сравнению с исходными значениями. Значения гликемии в диапазоне 5 – 10 ммоль/л по окончании операции способствуют статистически значимому снижению хирургических и инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде, снижению сроков пребывания пациентов в стационаре после операции, а также статистически значимому увеличению госпитальной выживаемости ТПЖ, улучшая исходы при СТПиПЖ.

Заключительным исследовательским этапом нашей работы стала разработка и обоснование прогностической модели возможности успешной экстубации

пациентов в операционной после СТПиПЖ в зависимости от наличия реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов.

Разработанная прогностическая модель возможности успешной экстубации в операционной является статистически значимой ($p < 0,001$), с чувствительностью и специфичностью модели 76,7% и 73,8%, соответственно.

Наша модель включала как реципиент-зависимые факторы, так и интраоперационные клинические факторы. Среди реципиент-зависимых факторов скорректированную статистическую значимость показали ИМТ ($p = 0,003$) и длительность ЗПТ ($p = 0,037$). При увеличении ИМТ на 1 кг/м² шансы успешной экстубации увеличивались в 3,34 раза, при увеличении длительности ЗПТ на 1 год шансы успешной экстубации в операционной снижались в 1,23 раза.

Продолжительность ЗПТ имела обратную связь с возможностью успешной экстубации в операционной, что, в общем, не противоречит и её влиянию на исходы при СТПиПЖ. Webb et al. показали в своей работе, что продолжительность диализа до 4 лет не влияет на общую выживаемость и выживаемость трансплантатов, более длительный срок диализа (более 4 лет) связан с несколько более низкой выживаемостью пациентов [57,185]. Что касается ИМТ, то этот фактор имел прямую связь с вероятностью успешной экстубации в операционной, несмотря на противоречивые данные в литературе [108,179]. Пациенты, которые оперировались в нашем центре, имели индекс массы тела, не превышающий нормальных значений, а зачастую проходящий по нижней границе нормы 20,82[19,54;22,58]. Соответственно, в нашей модели наглядно не продемонстрировано отрицательной связи избыточной массы тела с вероятностью успешной экстубации, наоборот, показана прямая связь, т.е. пациенты с нормальным ИМТ имели большую вероятность успешной экстубации по сравнению с пациентами, чей ИМТ стремился к низким значениям.

Среди интраоперационных клинических факторов скорректированную статистическую значимость показали наличие эпидурального компонента обезболивания в составе общей многокомпонентной анестезии ($p < 0,001$), СрАД $\geq$ 90 мм.рт.ст. на реперфузии ($p = 0,048$), фактор длительности операции ($p = 0,029$), а

также суммарное количество фентанила ($p < 0,001$) и цисатракурия ($p = 0,044$). При наличии эпидурального компонента шансы успешной экстубации в операционной увеличивались в 5,36 раза. Если при реперфузии было зафиксировано $\text{СрАД} \geq 90$ мм рт.ст., вероятность успешной экстубации увеличивалась в 3,59 раза. При увеличении длительности операции на каждый час шансы экстубации в операционной снижались в 1,2 раза. Увеличение количества фентанила на 1 мг сопровождалось снижением шансов успешной экстубации в операционной в 3,03 раза; при увеличении количества цисатракурия на каждый 1 мг к концу операции шансы успешной экстубации снижались в 1,89 раза.

Фактор эпидурального обезболивания в составе многокомпонентной анестезии и фактор $\text{СрАД} \geq 90$ мм рт.ст. на реперфузии показали прямую связь с успешной экстубацией пациентов в операционной. Использование эпидурального компонента обезболивания позволяет использовать меньшие дозы наркотических анальгетиков, миорелаксантов и ингаляционных анестетиков для достижения достаточного антиноцицептивного и анестетического эффекта, что благоприятно влияет на функцию нефротрансплантата, а также позволяет выполнить раннюю экстубацию пациента по окончании операции. С другой стороны, увеличение количества анестезиологических препаратов показало отрицательную связь с возможностью успешной экстубации, что связано с замедлением выведения и накоплением соответствующих метаболитов в организме. Поддержание оптимального уровня интраоперационного артериального давления, особенно в момент реперфузии имеет важное значение для успешного функционирования трансплантатов почки и поджелудочной железы в раннем послеоперационном периоде, обеспечивая стабильность параметров гомеостаза, что, несомненно, влияет и на возможность успешной экстубации в операционной, что и было показано в нашей модели. Фактор длительности оперативного вмешательства показал обратную связь с возможностью успешной экстубации в операционной, что соответствует данным литературы [58].

Таким образом, проведенная исследовательская работа в рамках темы оптимизации анестезиологического обеспечения при СТПиПЖ показала

эффективность применения эпидурального компонента обезболивания в составе общей многокомпонентной анестезии, целесообразность поддержания интраоперационных оптимальных показателей СрАД, ввиду их положительного влияния на ранние результаты после операции. Кроме того, эффективный контроль гликемии во время трансплантации поджелудочной железы важен для эффективного функционирования трансплантата в послеоперационном периоде, а разработанная прогностическая модель вероятности успешной экстубации пациентов в операционной в зависимости от наличия реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов позволяет определить тактику интраоперационного ведения пациентов и оптимизировать стратегию анестезиологического обеспечения с целью возможной успешной экстубации пациентов по окончании операции.

ВЫВОДЫ

1. Использование эпидурального компонента в составе общей многокомпонентной анестезии обеспечивает дополнительную антиноцицептивную защиту, позволяя в 1,45 раза снизить потребность фентанила ($p<0,001$), в 1,78 раза цисатракурия ($p<0,001$), в 1,33 раза пропофола ($p<0,001$); оказывает положительный эффект на начальную функцию нефротрансплантата, увеличивая в 1,5 раза интраоперационный диурез ($p=0,029$); позволяет на 37,5% чаще выполнить экстубацию пациентов по окончании операции в операционной ($p<0,001$), а также ускорить сроки восстановления перистальтики кишечника реципиентов в 1,3 раза ($p<0,001$).

2. Поддержание среднего артериального давления не ниже 90 мм рт.ст. на этапе реперфузии нефротрансплантата является фактором, увеличивающим на 51,3% ($p<0,001$) частоту первичной начальной функции нефротрансплантата, на 37,6% улучшающим его госпитальную выживаемость ($p<0,001$), на 31,2% ($p<0,001$) - госпитальную выживаемость трансплантата поджелудочной железы и на 31,6% ($p<0,001$) - госпитальную выживаемость реципиентов; снижающим продолжительность госпитализации пациентов в 1,3 раза ($p=0,029$).

3. Интраоперационный мониторинг гликемии показал снижение уровня глюкозы после реперфузии трансплантата поджелудочной железы в 82% случаев ($p<0,001$). Значения гликемии в диапазоне 5 – 10 ммоль/л по окончании операции способствовали снижению частоты возникновения окклюзионного артериального тромбоза в раннем послеоперационном периоде на 19,6% ($p=0,008$), несостоятельности межкишечного анастомоза на 24,8% ($p=0,005$), ранних послеоперационных инфекционных осложнений на 27,7% ($p=0,007$); снижению сроков госпитализации пациентов в 1,8 раза ($p=0,022$); увеличению госпитальной выживаемости трансплантата поджелудочной железы на 55,6% ($p<0,001$).

4. Разработанная прогностическая модель возможности успешной экстубации в операционной имеет чувствительность и специфичность – 76,7% и 73,8%, соответственно. Среди реципиент-зависимых факторов скорректированную

статистическую значимость показали индекс массы тела ($p=0,003$) и длительность заместительной почечной терапии ($p=0,037$). Среди интраоперационных клинических факторов - наличие эпидурального компонента обезболивания в составе общей многокомпонентной анестезии ($p<0,001$), среднее артериальное давление на реперфузии не менее 90 мм рт.ст. ($p=0,048$), фактор длительности операции ($p=0,029$), а также суммарное количество фентанила ($p<0,001$) и цисатракурия ($p=0,044$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная общая анестезия с эпидуральным компонентом обезболивания имеет преимущества при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, при отсутствии противопоказаний.
2. Местный анестетик, вводимый в эпидуральное пространство, целесообразно использовать через дозатор. Скорость введения должна подбираться индивидуально в зависимости от этапа операции и гемодинамических параметров.
3. Поддержание оптимального уровня интраоперационного артериального давления влияет на успешное функционирование трансплантатов почки и поджелудочной железы. Рекомендуется поддерживать среднее артериальное давление не менее 90 мм рт.ст. во время реперфузии нефротрансплантата.
4. Всем реципиентам при поступлении в операционную после вводной анестезии и постановки центрального венозного катетера рекомендована инфузия инсулина через дозатор или инфузионную помпу, согласно алгоритмам на основании методических рекомендаций по периоперационному ведению пациентов, страдающих сахарным диабетом.
5. Интраоперационный гликемический мониторинг рекомендуется осуществлять каждый час с момента подачи пациентов в операционную и до окончания операции. Обязателен контроль уровня глюкозы сразу после реперфузии, т.к. динамика гликемии отражает раннюю функцию трансплантата поджелудочной железы, позволяя оптимизировать стратегию ведения реципиентов во время операции.
6. После реперфузии трансплантата поджелудочной железы, при снижении уровня гликемии менее 10 ммоль/л, рекомендуется остановить непрерывную инфузию инсулина. При снижении гликемии менее 3,9 ммоль/л рекомендуется введение 30–60 мл 40% глюкозы; при отсутствии эффекта введение глюкозы повторять каждые 20 минут.

7. Рекомендуется поддержание уровня гликемии после реперфузии трансплантата поджелудочной железы в диапазоне значений 5 – 10 ммоль/л, с целью профилактики гипо- и гипергликемических постреперфузионных реакций на ранних стадиях.
8. Использование прогностической модели вероятности экстубации пациентов в операционной в зависимости от наличия реципиент-зависимых факторов и интраоперационных клинических факторов позволяет определить тактику интраоперационного ведения пациентов и оптимизировать стратегию анестезиологического обеспечения с целью возможной успешной экстубации пациентов по окончании операции сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КЭТА – комбинированная эндотрахеальная анестезия

КЭТА+ЭА – комбинированная эндотрахеальная анестезия в сочетании с эпидуральной анестезией

ПАТ – почечный аллотрансплантат

ПЖ – поджелудочная железа

ПОТР – послеоперационная тошнота и/или рвота

СВИ – скорость введения инсулина

СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1 типа

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СрАД – среднее артериальное давление

СТПиПЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

ТПЖ – трансплантат поджелудочной железы

тПН – терминальная стадия почечной недостаточности

ХБП 5 – хроническая болезнь почек 5 стадии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 10-й вып. – Москва, 2021. – 222 с.
2. Анализ результатов трансплантации поджелудочной железы в одном трансплантологическом центре России / И. В. Дмитриев, С. П. Щелыкалина, Д. В. Лонышаков [и др.] // Трансплантология. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 220–234.
3. Влияние интраоперационных показателей гемодинамики на результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / М. Ш. Хубутия, М. В. Лебедев, Н. К. Кузнецова [и др.] // Трансплантология. – 2024. – Т. 16, № 4. – С. 422–437.
4. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа / А. М. Глазунова, М. С. Арутюнова, Е. В. Тарасов [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 69–78.
5. Дмитриев, И. В. Совершенствование технологии пересадки и методов исследования кровоснабжения и функции панкреатодуоденального трансплантата при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы: специальность 3.1.14 «Трансплантология и искусственные органы» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Дмитриев Илья Викторович. – Москва, 2023. – 236 с.
6. Дмитриев, И. В. Хирургические аспекты трансплантации поджелудочной железы: отведение экзокринного секрета трансплантата. Часть 1 / И. В. Дмитриев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 7. – С. 107–110.
7. Дмитриев, И. В. Хирургические аспекты трансплантации поджелудочной железы: отведение экзокринного секрета трансплантата. Часть 2 / И. В. Дмитриев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 8. – С. 88–102.

8. Дмитриев, И. В. Хирургические аспекты трансплантации поджелудочной железы: отведение экзокринного секрета трансплантата. Часть 3 / И. В. Дмитриев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 9. – С. 123–129.
9. Интенсивная терапия : национальное руководство : [в 2 томах] / под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 2 т.
10. Особенности анестезиологического обеспечения при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы у реципиента с морбидным ожирением / М. В. Лебедев, Н. К. Кузнецова, А. М. Талызин [и др.] // Трансплантология. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 88–98.
11. Оценка качества жизни пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / Н. В. Загородникова, Р. В. Сторожев, Ю. А. Анисимов [и др.] // Трансплантология. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 236–241.
12. Пересадка поджелудочной железы / В. И. Шумаков, А. В. Вабищевич, И. А. Козлов [и др.] // Трансплантология : руководство / под ред. В. И. Шумакова. – Москва : Медицина, 1995. – С. 308–316.
13. Периоперационное ведение взрослых пациентов с сопутствующим сахарным диабетом: методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (второй пересмотр) / И. Б. Заболотских, Ю. П. Малышев, П. В. Дунц [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2023. – № 1. – С. 14–33.
14. Пинчук, А. В. Трансплантация поджелудочной железы: исторический обзор / А. В. Пинчук. – Трансплатология. – 2011. – № 1. – С. 5–12.
15. Сравнение комбинированной общей анестезии и сочетанной ингаляционной и эпидуральной анестезии при трансплантации почки и поджелудочной железы / М. Ш. Хубутя, С. В. Журавель, М. В. Лебедев [и др.] // Трансплантология. – 2014. – № 3. – С. 38–44.

16. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре : монография / [М. Хубутя и др.] ; под ред. М. Ш. Хубутя ; НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, Межрегиональная общественная орг. «О-во трансплантологов». – Москва : АирАрт, 2011. – 420 с.
17. Трансплантология. Руководство / под ред. В. И. Шумакова. – Москва : Медицина ; Тула : Репроникс Лтд, 1995. – 391 с. : ил.
18. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204–221.
19. Airway management in obese patients / P. Aceto, V. Perilli, C. Modesti [et al.] // Surg. Obes. Relat. Dis. : Off. J. Am. Soc. Bariatric. Surg. – 2013. – Vol. 9(5). – P. 809–815.
20. Al-Qaoud, T. M. Pancreas transplantation in type 2 diabetes: expanding the criteria / T. M. Al-Qaoud, J. S. Odorico, R. R. Redfield 3rd. // Curr. Opin. Organ. Transplant. – 2018. – Vol. 23(4). – P. 454–460.
21. Analysis of pre- and intraoperative clinical factors for successful operating room extubation after living donor liver transplantation: a retrospective observational cohort study / M. S. Chae, J. W. Kim, J. Y. Jung [et al.]. – Text : electronic // BMC Anesthesiol. – 2019. – Vol. 19(1). – 112. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248376/> (date accessed: 24.03.2025).
22. Anesthesia for pancreas transplantation alone or simultaneous with kidney / H. Halpern, E. Miyoshi, L. M. Kataoka [et al.] // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36(10). – P. 3105–3106.
23. Anesthetic management of patients undergoing pancreas transplantation / D. S. Beebe, E. Cingi, V. Harmon [et al.] // Anesthesia and perioperative care for organ transplantation / eds. K. Subramaniam, T. Sakai. – 1st ed. – New York : Springer Science Business Media, 2017. – P. 309–316.

24. Aniskevich, S. Bilateral transversus abdominis plane block for managing pain after a pancreas transplant / S. Aniskevich, S. R. Clendenen, K. D. Torp // *Exp. Clin. Transplant.* – 2011. – Vol. 9(4). – P. 277–278.
25. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium ; K. Matsushita, M. van der Velde [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375(9731). – P. 2073–2081.
26. Augustine, T. Simultaneous pancreas and kidney transplantation in diabetes with renal failure: the gold standard? / T. Augustine // *J. Ren. Care.* – 2012. – Vol. 38, suppl 1. – P. S115–S124.
27. Ballantyne, F. C. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria / F. C. Ballantyne, J. Gibbons, D. S. O-Reilly // *Ann. Clin. Biochem.* – 1993. – Vol. 30(1). – P. 101–103.
28. Barker, C. F. Historical overview of transplantation / C. F. Barker, J. F. Markmann. – Text : electronic // *Cold. Spring Harb. Perspect. Med.* – 2013. – Vo. 3. – a014977. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545575/> (date accessed: 24.03.2025).
29. Beebe, D. S. Anesthetic management / D. S. Beebe, K. G. Belani // *Transplantation of the pancreas* / Edited by W. G. Grussner, D. E. R. Sutherland. – New-York : Springer-Verlag, 2004. – P. 143–149.
30. Below-target postoperative arterial blood pressure but not central venous pressure is associated with delayed graft function / M. Gingell-Littlejohn, H. Koh, E. Aitken [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2013. – Vol. 45(1). – P. 46–50.
31. Bhosale G, Shah V. Combined spinal-epidural anesthesia for renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(4):1122-1124. PMID: 18555130 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.027>
32. Blood Pressure Management after Reperfusion in Living-Donor Kidney Transplantation / S. Kawasaki, C. Kiyohara, Y. Karashima [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2020. – Vol. 52(10). – P. 3009–3016.

33. Cagliani, J. Anesthetic Management / J. Cagliani, G. C. Diaz // Transplantation of the Pancreas / eds. R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – Springer Cham, 2023. – P. 347–352.
34. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman [et al.] // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2011. – Vol. 27. – P. 639–653.
35. Catania, J. M. Toxicity of a sevofurane degradation product incubated with rat liver and renal cortical slices / J. M. Catania, A. R. Parrish, A. J. Gandolf // Drug. Chem. Toxicol. – 2001. – Vol. 24(4). – P. 347–357.
36. Center Volume Is Associated with Outcome after Pancreas Transplantation Within the Eurotransplant Region / W. Kopp, M. van Meel, H. Putter [et al.] // Transplantation. – 2017. – Vol. 101(6). – P. 1247–1253.
37. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC State-of-the-art review / M. J. Sarnak, K. Amann, S. Bangalore [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74(14). – P. 1823–1838.
38. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351(13). – P. 1296–1305.
39. 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.
40. Classification of diabetes mellitus. – Geneva : World Health Organization; Licence, 2019. – 36 p.
41. Clinical outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation in elderly type II diabetic recipients / Y. Cao, J. Zhao, G. Feng [et al.]. – Text : electronic // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2024. – Vol. 16(1). – 55. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38424556/> (date accessed: 24.03.2025).
42. Combination of epidural anesthesia and general anesthesia attenuates stress response to renal transplantation surgery / N. Hadimioglu, H. Ulugol, H. Akbas [et al.] // Transplantation proceedings. – 2012. – Vol. 44(10). – P. 2949–2954.

43. Comparison of methods of providing analgesia after pancreas transplant: IV opioid analgesia versus transversus abdominis plane block with liposomal bupivacaine or continuous catheter infusion / Y. L. Yeap, J. A. Fridell, D. Wu [et al.]. – Text : electronic // Clin. Transpl. – 2019. – Vol. 33(6). – e13581. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31038772/> (date accessed: 24.03.2025).
44. Continuous epidural anesthesia for renal transplants. Prospective study on 30 patients / E. Blanco, J. Blanco, G. Solares [et al.] // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. – 1987. – Jul.-Aug., vol. 34(4). – P. 262–265.
45. Continuous Glucose Monitoring in Patients Following Simultaneous Pancreas–Kidney Transplantation: Time in Range and Glucose Variability / I. V. Dmitriev, A. S. Severina, N. S. Zhuravel [et al.]. – Text : electronic // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13(9). – 1606. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37174997/> (date accessed: 24.03.2025).
46. Continuous glucose monitoring measures can be used for glycemic control in the ICU: an in-silico study / T. Zhou, J. L. Dickson, G. M. Shaw [et al.] // J. Diabetes Sci. Technol. – 2018. – Vol. 12(1). – P. 7–19.
47. Delayed kidney graft function in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients is associated with early pancreas allograft failure / S. Parajuli, B. L. Muth, B. C. Astor [et al.] // Am. J. Transplant. – 2020. – Vol. 20(10). – P. 2822–2831.
48. Deschênes, S. S. Associations between diabetes, major depressive disorder and generalized anxiety disorder comorbidity, and disability: findings from the 2012 Canadian Community Health Survey – Mental Health (CCHS – MH) / S. S. Deschênes, R. J. Burns, N. Schmitz // J. Psychosom. Res. – 2015. – Vol. 78(2). – P. 137–142.
49. 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.
50. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? / A. I. Hatzitolios, T. P. Didangelos, A. Zantidis [et al.] // Journal of diabetes and its complications. – 2009. – Vol. 23(4). – P. 283–296.

51. Diabetes mellitus and difficult laryngoscopy in renal and pancreatic transplant patients / M. E. Warner, M. G. Contreras, M. A. Warner [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1998. – Vol. 86(3). – P. 516–519.
52. Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors / O. Gheith, N. Farouk, N. Nampoory [et al.] // *J. Nephropharmacol.* – 2016. – Vol. 5(1). – P. 49–56.
53. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes / N. Papadopoulou-Marketou, S. A. Paschou, N. Marketos [et al.] // *Minerva Med.* – 2018. – Vol. 109(3). – P. 218–228.
54. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave / C. Magee, D. J. Grieve, C. J. Watson [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2017. – Dec., vol. 31(5-6). – P. 579–592.
55. Diabetic Renal Disease Study Group: development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin dependent diabetes mellitus / R. G. Nelson, P. H. Bennett, G. J. Beck [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1636–1642.
56. Diagnosis of early pancreas graft failure via antibody-mediated rejection: single-center experience with 256 pancreas transplantations / H. de Kort, M. J. Mallat, C. van Kooten [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2014. – Vol. 14(4). – P. 936–942.
57. Does dialysis modality or duration influence outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients? Single center experience and review of the literature / D. Coffman, C. L. Jay, E. K. McCracken [et al.]. – Text: electronic // *Clin. Transplantation.* – 2023. – Vol. 37(6). – e15009. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170663/> (date accessed: 24.03.2025).
58. Early extubation is associated with reduced length of stay and improved outcomes after elective aortic surgery in the Vascular Quality Initiative / R. A. David, B. S. Brooke, K. T. Hanson [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2016. – Vol. 66(1). – P. 79–94.e14.
59. Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system / L. Vitova, Z. Tuma, J. Moravec [et al.]. – Text: electronic // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18(1). – 112. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359252/> (date accessed: 24.03.2025).

60. Effect of hemodialysis before transplant surgery on renal allograft function: a pair of randomized controlled trials / Z. Kikic, M. Lorenz, G. Sunder-Plassmann [et al.] // *Transplantation*. – 2009. – Vol. 88(12). – P. 1377–1385.
61. Effect of volatile anesthetics on early and delayed outcomes in pancreas transplantation / S. M. Atoa, R. S. Mangus, R. C. Graham [et al.]. – Text : electronic // *Clin. Transpl.* – 2021. – Vol. 35(2). – e14153. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185894/> (date accessed: 24.03.2025).
62. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis / S. M. Sadowski, A. Andres, P. Morel [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21(43). – P. 12448–12456.
63. Ewing, D. J. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications / D. J. Ewing, I. W. Campbell, B. F. Clarke // *Ann. Intern. Med.* – 1980. – Vol. 92 (2 Pt 2). – P. 308–311.
64. Extubation in the operating room results in fewer composite mechanical ventilation-related adverse outcomes in patients after liver transplantation: a retrospective cohort study / Y. Xu, Y. Zuo, L. Zhou [et al.]. – Text : electronic // *BMC Anesthesiology*. – 2021. – Vol. 21(1). – 286. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794387/> (date accessed: 24.03.2025).
65. Extubation score in the operating room after liver transplantation / S. Skurzak, C. Stratta, M. M. Schellino [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol. 54. – P. 970–978.
66. Factors Associated With Early Extubation After Cardiac Surgery: A Retrospective Single-Center Experience / Q. Nguyen, K. Coghlan, Y. Hong [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2021. – Vol. 35(7). – P. 1964–1970.
67. Fatores de risco para retinopatia diabética / M. C. Boelter, M. J. Azevedo, J. L. Gross [et al.] // *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia*. – 2003. – Vol. 66. – P. 239–247.
68. Fengler, B. T. Should etomidate be used for rapid-sequence intubation induction in critically ill septic patients? / B. T. Fengler // *Am. J. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 26(2). – P. 229–232.

69. Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant / J. W. Alexander, H. R. Goodman, K. Gersin [et al.] // Transplantation. – 2004. – Vol. 78(3). – P. 469–474.
70. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea ; IDF Diabetes Atlas Committee. – Text : electronic // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2019. – Vol. 157. – 107843. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/> (date accessed: 24.03.2025).
71. Global Observatory on Donation and Transplantation [Electronic resource - Access mode: <http://www.transplant-observatory.org/summary/>
72. Gruessner, A. C. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis / A. C. Gruessner, R. W. Gruessner // Curr. Opin. Organ Transplant. –2016. – Vol. 21(4). – P. 377–385.
73. Gruessner, A. C. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) / A. C. Gruessner, D. E. Sutherland. – Text : electronic // Clin. Transpl. – 2008. – P. 45–56. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708445/> (date accessed: 24.03.2025).
74. Gruessner, A. C. Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry Report / A. C. Gruessner, R. W. G. Gruessner // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 47(2). – P. 417–441.
75. Gruessner, A. C. The Current State of Pancreas Transplantation in the World: The International Pancreas Transplant Registry (IPTR) Report / A. C. Gruessner // Transplantation of the Pancreas / eds R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – Springer Cham, 2023. – P. 925–960.
76. Gruessner, R. W. The current state of pancreas transplantation / R. W. Gruessner, A. C. Gruessner // Nat. Rev. Endocrinol. – 2013. – Vol. 9(9). – P. 555–562.

77. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish Anesthesia Database / L. H. Lundstrom, A. M. Moller, C. Rosenstock [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110(2). – P. 266–274.
78. Hyperglycemia following a simultaneous pancreas and kidney transplant / J. L. S. Hua, C. Byrne, J. Karalliedde [et al.]. – Text : electronic // *Diabetic Medicine*. – 2024. – Vol. 41(3). – e15208. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37634199/> (date accessed: 24.03.2025).
79. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society / E. R. Seaquist, J. Anderson, B. Childs [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36(5). – P. 1384–1395.
80. Immunobiology, Diagnosis, and Treatment of Rejection / F. Aziz, D. Mandelbrot, S. Parajuli [et al.] // *Transplantation of the Pancreas* / eds R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – Springer Cham, 2023. – P. 675–704.
81. Impact of duration of diabetes on outcome following pancreas transplantation / B. Ekser, R. S. Mangus, J. A. Powelson [et al.] // *International journal of surgery*. – 2015. – Vol. 18. – P. 21–27.
82. Influence of dialysis duration on outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplant / Y. Dong, J. Zhou, Z. Li [et al.]. – Text : electronic // *Clin. Transplantation*. – 2021. – Vol. 35(4). – e14238. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527545/> (date accessed: 24.03.2025).
83. Influence of Donor and Recipient Ages in Survival of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation / A. J. Arenas-Bonilla, J. P. Campos Hernández, J. Carrasco-Valiente [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2016. – Vol. 48(9). – P. 3033–3036.
84. Influence of Donor and Recipient Sex Matching in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Outcomes / J. M. Sánchez Hidalgo, M. Durán Martínez, R. Calleja Lozano [et al.] // *Transplantation proceedings*. – 2021. – Vol. 53(9). – P. 2688–2691.
85. Influence of duration of type 1 diabetes on long-term pancreatic transplant outcomes / J. Zhou, Y. Dong, S. Mei [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2019. – Vol. 26(12). – P. 583–592.

86. Influence of Intraoperative Hemodynamic Parameters on Outcome in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplant Recipients / R. Sucher, T. Schiemanck, H. M. Hau [et al.]. – Text : electronic // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11(7). – 1966. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35407575/> (date accessed: 24.03.2025).
87. Influence of Peritoneal or Hemodialysis on Results of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplant / A. Surowiecka, S. Feng, M. Matejak-Górska [et al.] // Exp. Clin. Transplant. – 2020. – Vol. 18(1). – P. 8–12.
88. In-hospital cardiovascular complications after pancreas transplantation in the United States from 2003 to 2012 / J. Kim, J. Schulman-Marcus, A. C. Watkins [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 120(4). – P. 682–687.
89. Kang, Y. Anesthetic management in kidney transplantation / Y. Kang // Renal. transplantation / ed. R. Shapiro. – Appleton Lange, Stamford, Connecticut, 1997. – P. 95–103.
90. Kavanagh, B. P. Clinical practice. Glycemic control in the ICU / B. P. Kavanagh, K. C. McCowen // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363(26). – P. 2540–2546.
91. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation / R. G. Amorim, G. D. Guedes, S. M. Vasconcelos [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2019. – Vol. 112. – P. 577–587.
92. Koehntop, D. E. Perioperative anesthetic management of the kidney-pancreas transplant recipient / D. E. Koehntop, D. S. Beebe, K. G. Belani // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2000. – Vol. 13(3). – P. 341–347.
93. Larsen, J. L. Pancreas transplantation: indications and consequences / J. L. Larsen // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P. 919–946.
94. Laser Doppler blood flow measurement as a predictor of viability of renal allografts / T. G. Heffron, G. Gadowski, F. Buckingham [et al.] // Curr. Surg. – 1990. – Vol. 47(6). – P. 431–432.
95. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution / D. E. Sutherland, R. W. Gruessner, D. L. Dunn [et al.] // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233(4). – P. 463–501.

96. Li, Y. W. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / Y. W. Li, W. S. Aronow. – Text : electronic // Journal of Clinical and Experimental Cardiology. – 2011. – Vol. 02(01). – URL: <https://scispace.com/papers/diabetes-mellitus-and-cardiovascular-disease-31khs6gw9j> (date accessed: 24.03.2025).
97. Lodhi, S. A. Solid organ allograft inflrvival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success / S. A. Lodhi, K. E. Lamb, H. U. Meier-Kriesche // Am. J. Transplant. – 2011. – Vol. 11(6). – P. 1226–1235.
98. Magliano, D. J. IDF DIABETES ATLAS [Internet] / D. J. Magliano, E. J. Boyko. – 10th ed. – Brussels : International Diabetes Federation, 2021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914061> (date accessed: 24.03.2025). – Text : electronic.
99. Methods of regional anaesthesia in visceral organ transplantation: Status quo at German transplantation centres / M. Lange, C. Massoth, O. Djuren [et al.] // Anasthesiologie und Intensivmedizin. – 2018. – Vol. 59(9). – P. 476–486.
100. Mitigation of cytokine storm by intraoperative use of renal replacement therapy during combined liver-kidney transplantation / I. Fehervari, J. Fazakas, Z. Gerlei // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42(6). – P. 2353–2356.
101. Mittel, A. M. Anesthesia for kidney and pancreas transplantation / A. M. Mittel, G. Wagener // Anesthesiol. Clin. – 2017. – Vol. 35(3). – P. 439–452. x
102. Modifiable Risk Factors for Delayed Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation / K. B. Kaufmann, W. Baar, K. Silbach [et al.] // Prog. Transplant. – 2019. – Vol. 29(3). – P. 269–274.
103. Mogensen, C. E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy / C. E. Mogensen, C. K. Christensen, E. Vittinghus // Diabetes. – 1983. – May, vol. 32 suppl 2. – P. 64–78.
104. Nazli, Gul Diabetic Retinopathy Prevalence in Patients with Established Diabetes Mellitus: A tertiary Care Hospital Study / Nazli Gul // Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. – 2022. – Vol. 16(11). – P. 795–796.

105. Nentwich, M. M. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus / M. M. Nentwich, M. W. Ulbig // World journal of diabetes. – 2015. – Vol. 6(3). – P. 489–499.
106. Nephropathy in diabetes (Position Statement) / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. S79–S83.
107. Ni, W. J. Research progress in signaling pathway in diabetic nephropathy / W. J. Ni, L. Q. Tang, W. Wei // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2015. – Vol. 31(3). – P. 221–233.
108. Obesity as a risk factor after combined pancreas/kidney transplantation / G. L. Bumgardner, M. L. Henry, E. Elkhmmas // Transplantation. – 1995. – Vol. 60(12). – P. 1426–1430.
109. Obesity surgery and anesthesiology risks: a review of key concepts and related physiology / S. Pouwels, M. P. Buise, P. Twardowski [et al.] // Obes. Surg. – 2019. – Vol. 29(8). – P. 2670–2677.
110. Obesity Was Associated with Inferior Outcomes in Simultaneous Pancreas Kidney Transplant / M. S. Sampaio, P. N. Reddy, H. T. Kuo [et al.] // Transplantation. – 2010. – Vol. 89. – P. 1117–1125.
111. Optimizing Intraoperative Blood Pressure to Improve Outcomes in Living Donor Renal Transplantation / K. Kinoshita, S. Yamanaga, A. Kaba [et al.] // Transplant Proc. – 2020. – Vol. 52(6). – P. 1687–1694.
112. Optimizing pancreas transplantation outcomes in obese recipients / J. M. Laurence, M. A. Marquez, F. Bazerbachi [et al.] // Transplantation. – 2015. – Vol. 99(6). – P. 1282–1287.
113. OPTN/SRTR 2018 annual data report: pancreas / R. Kandaswamy, P. G. Stock, S. K. Gustafson [et al.] // Am. J. Transplant. – 2020. – Vol. 20, suppl s1. – P. 131–192.
114. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus / D. S. Nath, A. C. Gruessner, R. Kandaswamy [et al.] // Clin. Transpl. – 2005. – Vol. 19(6). – P. 792–797.
115. Pancreas transplantation in C-peptide positive patients: does “type” of diabetes really matter? / R. J. Stratta, J. Rogers, A. C. Farney [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2015. – Vol. 220(4). – P. 716–727.

116. Pancreas transplantation with isolated splenic artery blood supply – Single center experience / A. V. Pinchuk, I. V. Dmitriev, Y. A. Anisimov [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 43(1). – P. 315–321.
117. Pancreas transplantation: an alarming crisis in confidence / R. J. Stratta, A. C. Gruessner, J. S. Odorico [et al.] // Am. J. Transplant. – 2016. – Vol. 16(9). – P. 2556–2562.
118. Pancreas transplantation: Anesthetic considerations based on a one-year review / D. S. Beebe, K. G. Belani, M. Yoo [et al.] // Am. J. Anesth. – 1995. – Vol. 5. – P. 237–243.
119. Pancreas-Kidney transplantation: Impact of dialysis modality on the outcome / L. S. Martins, J. Malheiro, S. Pedroso [et al.] // Transpl. Int. – 2015. – Vol. 28(8). – P. 972–979.
120. Parajuli, S. One more time, emphasizing the advantage of simultaneous pancreas and kidney transplantation for patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease / S. Parajuli, D. A. Mandelbrot // Transpl. Int. – 2020. – Nov., vol. 33(11). – P. 1384–1386.
121. Parving, H. H. Prognosis in diabetic nephropathy / H. H. Parving, E. Hommel // BMJ. – 1989. – Jul. 22, vol. 299(6693). – P. 230–233.
122. Parving, H. H. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy / H. H. Parving // J. Hypertens Suppl. – 1990. – Dec., vol. 8(7). – P. S187–S191.
123. Pathogenesis of diabetic kidney disease / S. C. Tang, A. Yiu. Chan, W. H. Yiu, [et al.] // Diabetic Nephropathy. – 2021. – Vol. 1(1). – P. 9–13.
124. Pathogenesis of diabetic kidney disease: Review of cellular aspects of renal lesions / M. N. Sahib, S. A. Abdulameer, N. A. Aziz // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2009. – Vol. 3. – P. 507–514.
125. Pathologic classification of diabetic nephropathy / T. W. Tervaert, A. L. Mooyaart, K. Amann [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 21(4). – P. 556–563.

126. Perfusion Computed Tomography for Assessing Pancreas Graft Volumetric Perfusion After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation / I. V. Dmitriev, R. Sh. Muslimov, Yu. A. Anisimov [et al.]. – Text : electronic // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14(21). – 2361. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39518329/> (date accessed: 24.03.2025).
127. Perioperative management of isolated pancreas and simultaneous pancreas kidney transplantation / A. P. Ullah, M. S. Trostler, E. Abuelkasem [et al.] // BJA education. – 2023. – Vol. 23(12). – P. 488–494.
128. Per-operative changes and related factors during simultaneous pancreas-kidney transplantation: first experience at a Brazilian university hospital / C. Faria Ade, E. Costa Teixeira, F. O. de Faria [et al.] // Annals of transplantation. – 2008. – Vol. 13(3). – P. 30–34.
129. Piper, A. J. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function / A. J. Piper, R. R. Grunstein // J. Appl. Physiol. (Bethesda, Md : 1985). – 2010. – Vol. 108(1). – P. 199–205.
130. Postoperative Management / J. P. Leone, K. Christensen, R. Bhargava [et al.] // Transplantation of the pancreas / eds R. W. G. Gruessner, D. E. R. Sutherland. – New York : Springer, 2004. – P. 209–237.
131. Pre-transplant cardiac testing for kidney-pancreas transplant candidates and association with cardiac outcomes / K. Lin, D. Stewart, S. Cooper [et al.] // Clin. Transplant. – 2001. – Vol. 15. – P. 269–275.
132. Pretransplant coronary artery disease associated with worse clinical outcomes in pancreas transplantation / R. S. Mangus, J. Powelson, S. B. Kinsella [et al.] // Clin. Transpl. – 2013. – Vol. 27(4). – P. E442–E447.
133. Pre-transplant Evaluation / D. Kervella, C. Masset, J. Branchereau [et al.]. – Text : electronic // Transplantation of the Pancreas / eds R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – Springer Cham, 2023. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-20999-4_26 (date accessed: 24.03.2025).

134. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation / N. Issa, M. J. Krowka, M. D. Griffin [et al.] // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 86(10). – P. 1384–1388.
135. Raikou, V. D. Importance of serum phosphate in elderly patients with diabetes mellitus / V. D. Raikou, D. Kyriaki, S. Gavriil // *World Journal of Diabetes*. – 2020. – Vol. 11. – P. 416–424.
136. Ramabharathi, N. A clinical study on diabetic retinopathy in diabetes mellitus patients attending tertiary care hospital / N. Ramabharathi, V. Shyam, savith, Vijayalakshmi Yenugula // *Indian Journal of Applied Research*. – 2023. – Feb. 1. – P. 48–50.
137. Rao, S. Patient Selection: Pancreas or Islet Transplantation / S. Rao, M. Stumpf, K. L. Brayman // *Transplantation of the Pancreas* / eds. R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – Springer Cham, 2023. – P. 245–255.
138. Raptis, A. E. Pathogenesis of diabetic nephropathy / A. E. Raptis, G. Viberti // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2001. – Vol. 109, suppl 2. – P. S424–S437.
139. Recipient age and outcome after pancreas transplantation: a retrospective dual-center analysis / F. Messner, M. Leemkuil, Y. Yu [et al.] // *Transplant International*. – 2021. – Vol. 34. – P. 657–668.
140. Recipient Age and Outcomes Following Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation in the New Millennium: Single Center Experience and Review of the Literature / Berjesh Sharda, Komal Gurung, Jennifer Alejo [et al.] // *Transplantation journal*. – 2021. – Vol. 105(12S1). – P. S59–S59.
141. Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation / M. S. Mandell, D. Lezotte, I. Kam [et al.] // *Liver Transpl.* – 2002. – Vol. 8. – P. 676–681.
142. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation / H. Pilmore, H. Dent, S. Chang [et al.] // *Transplantation*. – 2010. – Vol. 89(7). – P. 851e–857e.
143. Regmi, S. Kidney and pancreas transplant candidacy / S. Regmi, R. Rattanavich, R. Villicana // *Curr. Opin. Organ. Transplant*. – 2021. – Vol. 26(1). – P. 62–68.

144. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus / M. Tanashyan, K. Antonova, O. Lagoda [et al.] // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. – 2021. – Vol. 15. – P. 5–14.
145. Retroperitoneal Pancreas Transplantation With the Use of Duodenal Drainage via "Button Technique": First Clinical Practice (Case Report) / A. Pinchuk, I. Dmitriev, K. Lazareva [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2017. – Vol. 49(10). – P. 2347–2351.
146. Risk factors and outcomes associated with a higher use of inotropes in kidney transplant recipients / J. M. Choi, J. Y. Jo, J. W. Baik [et al.]. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96(1). – e5820. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072739/> (date accessed: 24.03.2025).
147. Risk factors of pancreatic graft loss and death of receptor after simultaneous pancreas/kidney transplantation [Text] / M. G. Sousa, M. M. Linhares, A. A. Salzedas-Netto [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46, N. 6. – P. 1827–1835.
148. Routine coronary angiography in diabetic nephropathy patients before transplantation / B. J. Witczak, A. Hartmann, T. Jenssen [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6(10). – P. 2403–2408.
149. Sabaté, A. Quality improvement: ultrasonography-guided venous catheterization in organ transplantation / A. Sabaté, M. Koo // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2009. – Vol. 14. – P. 281–285.
150. 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.
151. Sevofurane degradation by carbon dioxide absorbents may produce more than one nephrotoxic compound in rats / C. R. Stabernack, E. I. Eger 2nd, U. H. Warnken [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 50(3). – P. 249–252.
152. Sharma, S. A brief history of liver transplantation and transplant anesthesia / S. Sharma, F. H. Saner, D. Bezinover. – Text : electronic // *BMC Anesthesiology*. – 2022. – Vol. 22(1). – 363. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36435747/> (date accessed: 24.03.2025).

153. Siedlecki, A. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant / A. Siedlecki, W. Irish, D. C. Brennan // *Am. J. Transplant.* – 2011. – Vol. 11. – P. 2279–2296.
154. Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation / W. Xie, R. Kantar, L. DiChiacchio [et al.] // *Transplantation of the Pancreas* / eds R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – 2nd ed. – Springer, Cham, 2023. – P. 271–283.
155. Simultaneous pancreas and kidney transplantation-is it a treatment option for patients with type 2 diabetes mellitus? An analysis of the international pancreas transplant registry / A. C. Gruessner, M. R. Laftavi, O. Pankewycz [et al.]. – Text : electronic // *Curr. Diab. Rep.* – 2017. – Vol. 17(6). – 44. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478590/> (date accessed: 24.03.2025).
156. Simultaneous pancreas-kidney transplantation / I. Mosca, E. J. Sharples, S. Sinha [et al.] // *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas.* – 2020. – P. 133–148.
157. Simultaneous pancreas-kidney transplantation with duodeno-duodenal anastomosis / M. Khubutia, A. Pinchuk, I. Dmitriev [et al.] // *Transplantation Proceedings.* – 2014. – Vol. 46(6). – P. 1905–1909.
158. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: an overview of indications, complications, and outcomes / C. E. Freise, S. Narumi, P. G. Stock [et al.] // *The Western journal of medicine.* – 1999. – Vol. 170(1). – P. 11–18.
159. Speight, T. M. Pancuronium bromide: a review of its pharmacological properties and clinical application / T. M. Speight, G. S. Avery // *Drugs.* – 1972. – Vol. 4(3). – P. 163–226.
160. Spinal cord ischemia in pancreas transplantation: the UK experience / B. L. Phillips, G. Papadakis, R. Bell // *Transplantation.* – 2020. – Vol. 104(9). – P. 1959–1965.
161. Spiro, M. D. Intraoperative care of the transplant patient / M. D. Spiro, H. Eilers // *Anesthesiol. Clin.* – 2013. – Vol. 31(4). – P. 705–721.
162. Squifflet, J. P. The History of Pancreas Transplantation: Past, Present and Future / J. P. Squifflet, R. W. Gruessner, D. E. Sutherland // *Acta Chirurgica Belgica.* – 2008. – Vol. 108(3). – P. 367–378.

163. Stratta, R. J. Mortality after vascularized pancreas transplantation in patients with coronary artery disease / R. J. Stratta // *Surgery*. – 1998. – Vol. 124. – P. 823–830.
164. Stratta, R. J. The past, present and future of pancreas transplantation in diabetes mellitus / R. J. Stratta, A. C. Gruessner, R. W. G. Gruessner // *Endocrinol. Diabetes Metab. J.* – 2018. – Vol. 2. – P. 1–9.
165. Stuart, F. P. *Organ Transplantation* / F. P. Stuart, M. M. Abecassis, D. B. Kaufman. – 2nd ed. – Landes Bioscience, 2003. – 618 p.
166. Successful expectant Management of Nonocclusive Thrombosis in simultaneous pancreas-kidney transplantation / S. Shahrestani, K. Hitos, A. Hort [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2021. – Vol. 53(1). – P. 371–378.
167. Sulaiman, M. K. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management / M. K. Sulaiman. – Text : electronic // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2019. – Jan. 23, vol. 11. – 7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679960/> (date accessed: 24.03.2025).
168. *Surgical Complications* / D. Harriman, A. C. Farney, C. Troppmann [et al.] // *Transplantation of the Pancreas* / eds R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – 2nd ed. – Springer Cham, 2023. – P. 553–583.
169. Surgical risks and outcome of pancreas retransplants / A. Humar, R. Kandaswamy, M. B. Drangstveit // *Surgery*. – 2000. – Vol. 127(6). – P. 634–640.
170. Sutherland, D. E. R. History of Pancreas Transplantation / D. E. R. Sutherland, R. W. G. Gruessner // *Transplantation of the Pancreas* / eds R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner. – Springer Cham, 2023. – P. 59–92.
171. Tena, B. Perioperative considerations for kidney and pancreas-kidney transplantation / B. Tena, M. Vendrell // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 34(1). – P. 3–14.
172. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation / N. Hadimioglu, I. Saadawy, T. Saglam [et al.] // *Anesth. Analgesia.* – 2008. – Jul., vol. 107(1). – P. 264–269.

173. The Efficacy of an Artificial Pancreas Device for Achieving Tight Perioperative Glycemic Control in Living Donor Liver Transplantation / T. Kugiyama, A. Soyama, T. Hara [et al.] // Transplantation. – 2018. – Vol.102. – P. S249.
174. The impact of donor obesity on outcomes after cadaver pancreas transplants / A. Humar, T. Ramcharan, R. Kandaswamy [et al.] // Am. J. Transplant. – 2004. – Vol. 4(4). – P. 605–610.
175. The impact of sevofurane anesthesia on postoperative renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials / R. V. Sondekoppam, K. H. Narsingani, T. A. Schimmel [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2020. – Vol. 67(11). – P. 1595–623.
176. The role of early extubation on short-term outcomes after liver transplantation – A systematic review, meta-analysis and expert recommendations / P. Tinguely, A. Badenoch, D. Krzanicki [et al.]. – Text : electronic // Clinical Transplantation. – 2022. – Vol. 36(10). – e14642. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35266235/> (date accessed: 24.03.2025).
177. The significance of pre-operative coronary interventions on outcome after pancreas transplantation / J. M. Laurence, A. S. Barbas, G. Sapisochin [et al.] // Clin. Transpl. – 2016. – Vol. 30(3). – P. 233–240.
178. Tin, S. S. Palm print sign in prediction of difficult laryngoscopy in diabetes / S. S. Tin, V. Wiwanitkit. – Text : electronic // Indian. J. Anaesth. – 2014. – Vol. 58(6). – 791. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624566/> (date accessed: 24.03.2025).
179. Too Fat for Transplant? The Impact of Recipient BMI on Pancreas Transplant Outcomes / R. V. Owen, E. R. Thompson, S. J. Tingle [et al.] // Transplantation. – 2021. – Vol. 105(4). – P. 905–915.
180. Transplantation of the Pancreas / eds Rainer W. G. Gruessner, Angelika C. Gruessner. – 2nd ed. – Springer Cham, 2023. – 1304 p. – URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-20999-4#bibliographic-information> (date accessed: 24.03.2025). – Text : electronic.

181. Transplantation of the pancreas / U. Boggi, F. Vistoli, F. M. Egidi [et al.] // Curr. Diab. Rep. – 2012. – Vol. 12(5). – P. 568–579.
182. United Network for Organ Sharing – UNOS [Electronic resource]. – Access mode: <https://unos.org/data>
183. Varró, M. [Factors influencing early extubation after open heart surgery] / M. Varró, K. Gombocz, G. Wrana // Orvosi hetilap. – 2001. – Vol. 142(23). – P. 1217–1220.
184. Vieira, R. F. Volemia e transplante renal [Volemia and kidney transplantation] / R. F. Vieira, M. J. C. Carmona // Braz. J. Anesthesiol. – 2020. – May-Jun., vol. 70(3). – P. 191–193.
185. Webb CJ, Jay CL, Garner M, Farney AC, McCracken E, Stratta RJ, et al. Does dialysis modality or duration influence outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients in the modern era? *Transplantation*. 2023;107(10S2):123. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000994448.85193.09> (88)
186. WHO: WHS Access the report; 2025. Available at: [Diabetes](#) [Accessed April 23, 2025]
187. Wray, C. L. Advances in the Anesthetic Management of Solid Organ Transplantation / C. L. Wray // Advances in anesthesia. – 2017. – Vol. 35(1). – P. 95–117.
188. Yamashita, K. Intraoperative glycemic control procedures and the use of an artificial pancreas / K. Yamashita, T. Yatabe // World journal of gastroenterology. – 2009. – Vol. 15(33). – P. 4126–4131.
189. Zheng, Z. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy / Z. Zheng, F. Zheng. – Text : electronic // J. Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016. – 1841690. – URL: <https://doi.org/10.1155/2016/1841690> (date accessed: 24.03.2025).
190. Zhou, H. Progress on diabetic cerebrovascular diseases / H. Zhou, X. Zhang, J. Lu // Bosnian journal of basic medical sciences. – 2014. – Vol. 14(4). – P. 185–190.