

Лебедев Максим Владимирович

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Журавель Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

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

Зайцев Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации №1, главный научный сотрудник НКЦ 1, профессор группы профессорско-преподавательского состава государственного научного центра Российской Федерации - федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Ведущая организация:

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

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 [Gruessner A.C., Gruessner R.W.G., 2018]. Данная операция приводит к стойкому повышению качества жизни пациентов путем достижения стойкой эугликемии, замедления или остановки прогрессирования вторичных диабетических осложнений [Augustine T., 2012; Глазунова А.М., 2015].

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 [Хубутя М.Ш., 2011]. 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 [Хубутя М.Ш., 2014; Lange M., 2018].

Показано, что поддержание интраоперационной адекватной перфузии трансплантатов почки и поджелудочной железы имеет благоприятное прогностическое значение в отношении исходов [Sucher R. et al., 2022]. 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.

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 [Larsen J., 2004]. 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 [Yamashita K., 2009; Kugiyama A. et al., 2018].

Многочисленные исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии ранней экстубации по окончании операции на послеоперационное восстановление пациентов [Xu Y. et al., 2021; Tinguely A., 2022]. Однако, наличие реципиент-зависимых факторов и

интраоперационных клинических факторов не всегда позволяет безопасно выполнить процедуру ранней экстубации, что может быть связано с высокими рисками развития послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов [Nguyen K., 2021]. 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

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 влияние интраоперационных изменений показателей гемодинамики 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

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.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач использована научная методология, включающая отбор клинического и лабораторного материала по объективным критериям, а также анализ, обобщение и сравнение полученных результатов исследования. Проведено клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 85 пациентов, которым была выполнена сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы с верификацией полученных результатов путем статистической обработки полученных данных.

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

Апробация работы состоялась на заседании проблемно-плановой комиссии № 7 «Анестезиология и реаниматология» ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» 26.03.2025 г., протокол №1.

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

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в научную и практическую работу ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работы, 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

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 операций сочетанных трансплантаций почки и поджелудочной железы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа на тему «Анестезиологическое обеспечение при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы» соответствует специальности 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 18 таблиц, иллюстрирована 11 рисунками. Список использованной литературы включает 190 источников, из которых 18 отечественных, 172 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В исследование включены 85 пациентов. Данным пациентам 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». Медиана возраста больных составила 35 [31; 39] лет. Мужчин было 52 (61 %), женщин - 33 (39%).

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

Критериями включения в исследование являлись:

1. пациенты, страдающие сахарным диабетом 1 типа, осложненным 5 стадией хронической болезни почек в исходе диабетической нефропатии, находящиеся в листе ожидания на СТПиПЖ;
2. возраст пациентов от 18 лет;
3. подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании.

Критериями не включения в исследование являлись:

1. изолированная трансплантация почки;
2. отказ пациента от участия в исследовании.

Дизайн исследования

С целью решения поставленных задач были проведены четыре исследования, представленных на рисунке 1.

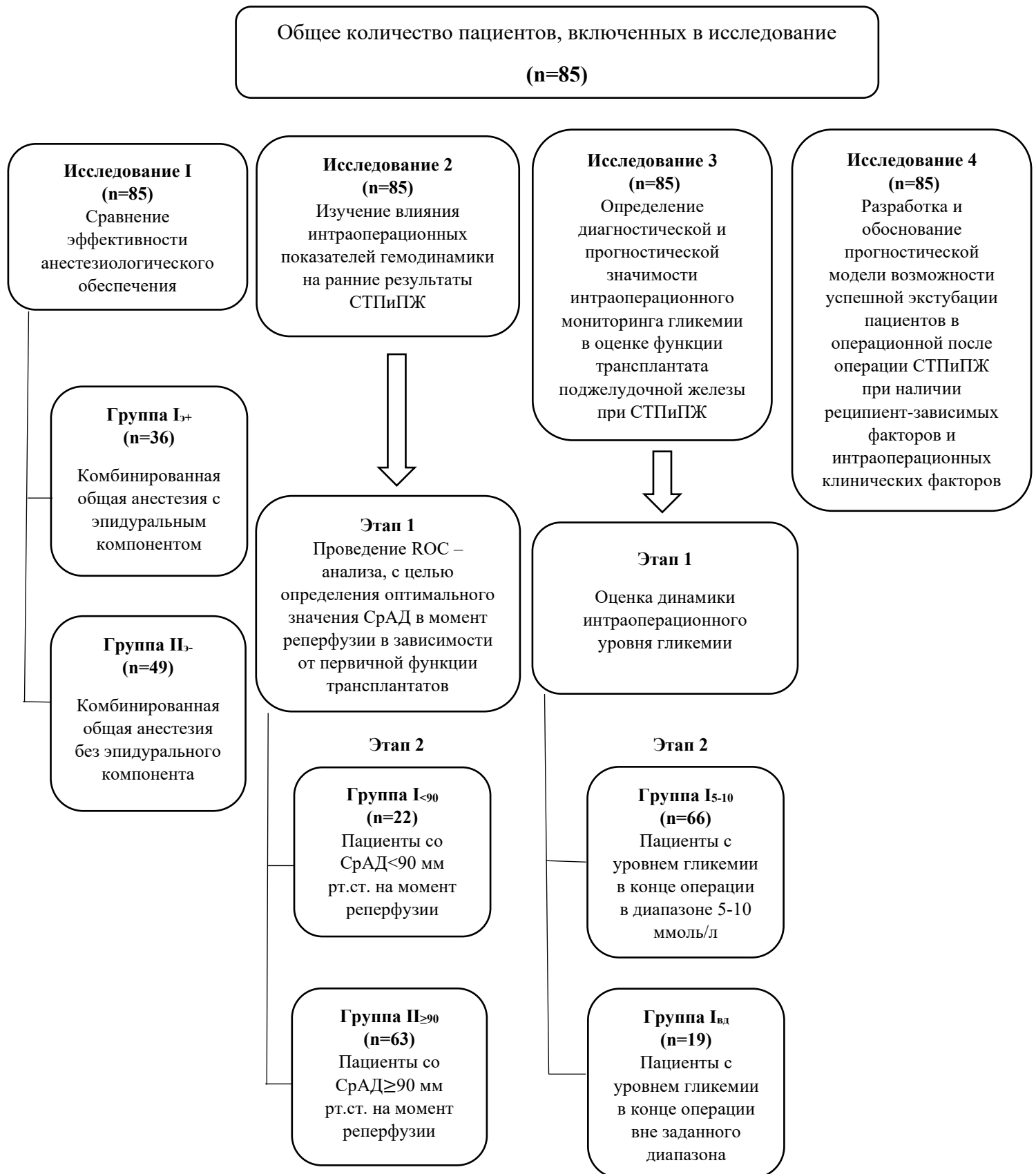


Рисунок 1 – Схематическое представление дизайна исследования

В рамках I этапа исследования в зависимости от метода анестезиологического обеспечения при СТПиПЖ все реципиенты были разделены на две группы. В группу I_{э+} вошли пациенты, прооперированные в условиях общей комбинированной анестезии с эпидуральным компонентом интраоперационного обезболивания. Во группу II_{э-} вошли пациенты, прооперированные в условиях общей комбинированной анестезии без эпидурального компонента обезболивания. В качестве эпидурального анестетика использовался 0,75% раствор ропивакаина. Суммарная доза ропивакаина не превышала максимально допустимую. Группы были сопоставимы по основным клинико – демографическим характеристикам.

Были выделены следующие этапы интраоперационного наблюдения: I – начало оперативного вмешательства; II – реперфузия почечного аллотрансплантата (ПАТ); III – реперфузия трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ); 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.

В рамках II этапа исследования 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 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_{≥90} – реципиенты со СрАД≥90 мм.рт.ст на момент реперфузии. Группы также были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам.

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 (наличие или отсутствие эпидурального компонента в составе общей анестезии), объем кровопотери, время тепловой ишемии ПАТ и ТПЖ, объем внутривенной инфузионно-трансфузионной терапии, скорость введения вазопрессоров.

Анализировали частоту возникновения отсроченной начальной функции ПАТ, возникшие послеоперационные хирургические и инфекционные осложнения, повторные операции, койко – дни, проведенные в стационаре.

Конечными точками исследования служили госпитальная выживаемость ТПЖ и ПАТ, а также госпитальная выживаемость реципиентов.

В рамках III исследования проводилось 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. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

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.

Конечная точка исследования – госпитальная выживаемость ТПЖ после СТПиПЖ.

Целевым интраоперационным гликемическим диапазоном для реципиентов при СТПиПЖ считали уровень 5 – 10 ммоль/л [Cagliani J., 2023; Kavanagh B., 2010].

Интраоперационный гликемический мониторинг осуществлялся каждый час с момента подачи пациентов в операционную и до окончания операции.

В рамках IV этапа исследования 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 P 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: $SpAD \geq 90$ 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.

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 $n < 50$). 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 ненормально, 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 (ОШ) рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для построения прогностической модели 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 (AOR), с 95% доверительным интервалом (95% CI) и соответствующим p – значением.

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

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При сравнении эффективности анестезиологического обеспечения при использовании комбинированной общей анестезии с эпидуральным компонентом и без эпидурального компонента было выявлено, что в группе I_{3+} отмечалось статистически значимое снижение общего количества анестезиологических препаратов по сравнению с группой II_{3-} . Общее количество фентанила в группе I_{3+} в 1,45 раз ниже по сравнению с группой II_{3-} , цисатракурия в 1,78 раз ниже в группе I_{3+} по сравнению с группой II_{3-} , пропофола в 1,33 раза ниже в группе I_{3+} по сравнению с группой II_{3-} (таблица 2).

Таблица 2. Интраоперационный расход анестезиологических препаратов в исследуемых группах

Название препарата	Группа I_{3+} (n=36)	Группа II_{3-} (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 $p < 0,05$

Стоит отметить, что снижение расхода сравниваемых анестезиологических препаратов отмечалось на фоне стабильных параметров гемодинамики, которые статистически значимо не различались в обеих группах на основных этапах операции. Различия в электролитных показателях на этапах операции также были статистически незначимы, что свидетельствовало об адекватности объема и состава проведенной инфузионной терапии у пациентов обеих групп. 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.

В соответствии с полученными данными, частота экстубаций пациентов в операционной была на 37,5 % статистически значимо выше в группе I₃₊ - 72,2% по сравнению с группой II₃₋ - 34,7% ($p<0,001$). Шансы быть экстубированными у пациентов в группе I₃₊ были в 4,89 раза выше, чем у пациентов в группе II₃₋ (95% ДИ: 1,92-12,49). Кроме того, в группе I₃₊ частота развития ПОТР наблюдалась на 17,5% ниже по сравнению с пациентами из группы II₃₋, 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 42[38-46] часа, что было в 1,3 раза ниже по сравнению с группой II₃₋, где данный показатель составил 49[46-54] часов ($p<0,001$), что наглядно представлено на рисунке 2.

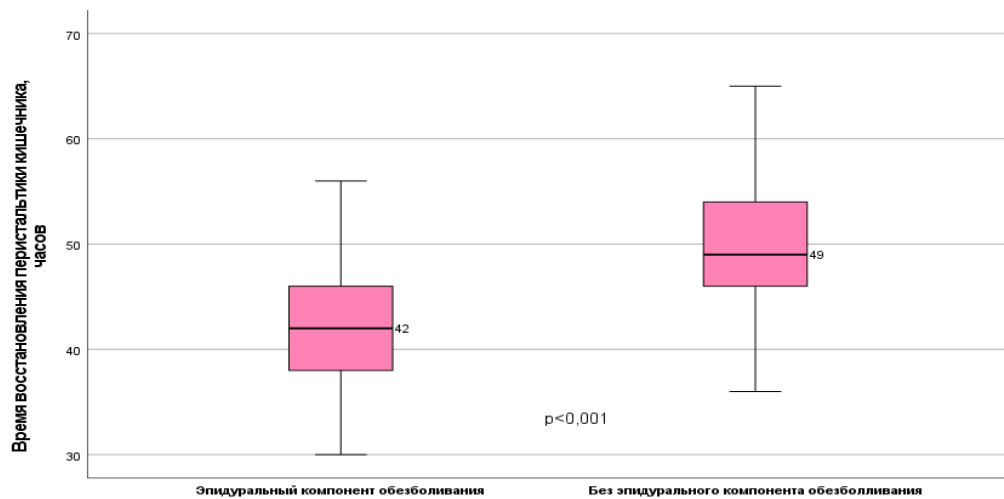


Рисунок 2. Время восстановления перистальтики кишечника после операции в обеих группах.

Медиана длительности госпитализации реципиентов из группы I_+ составила 35[26-58] дней, тогда как из группы II_- – 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.

При исследовании влияния интраоперационных показателей гемодинамики на ранние результаты СТПиПЖ первично выполненный ROC – анализ показал зависимость первичной функции трансплантата почки от показателя СрАД при реперфузии. Полученная ROC – кривая представлена на рисунке 3.

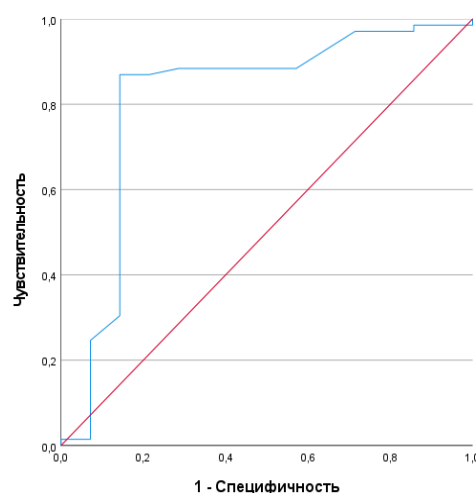


Рисунок 3. ROC – кривая, характеризующая зависимость первичной функции нефротрансплантата от значений среднего артериального давления (СрАД).

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_{≥90} – реципиенты со СрАД≥90 мм рт.ст.

На рисунке 4 наглядно представлены показатели СрАД на этапах операции в исследуемых группах.

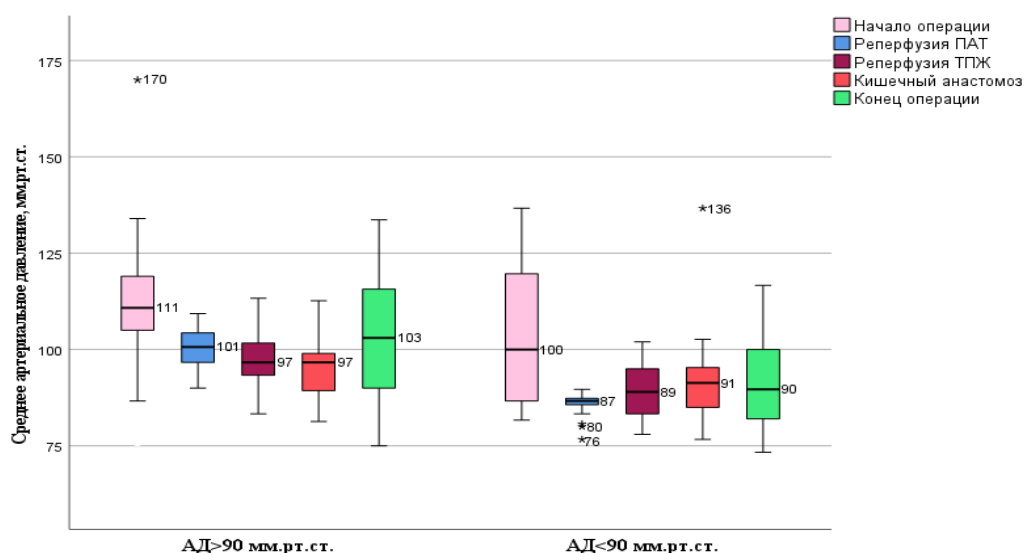


Рисунок 4. Показатели среднего артериального давления (СрАД) на этапах операции в исследуемых группах.

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_{≥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. Показатели ЧСС и ЦВД на всех этапах операции были сопоставимы в обеих группах и статистически значимо не различались между собой.

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

Медиана нахождения пациентов в стационаре в группе $II_{\geq 90}$ составила 35 [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 ($p = 0,029$). Госпитальная выживаемость ПАТ у реципиентов группы $II_{\geq 90}$ была выше на 37,6% по сравнению с реципиентами группы $I_{<90}$ ($p < 0,001$), госпитальная выживаемость ТПЖ в группе $II_{\geq 90}$ была выше на 31,2% по сравнению с группой $I_{<90}$ ($p < 0,001$). Госпитальная выживаемость реципиентов в группе $II_{\geq 90}$ была выше на 31,6% по сравнению с группой реципиентов в группе $I_{<90}$ ($p < 0,001$). На рисунке 5 наглядно изображена госпитальная выживаемость ПАТ, ТПЖ и реципиентов.

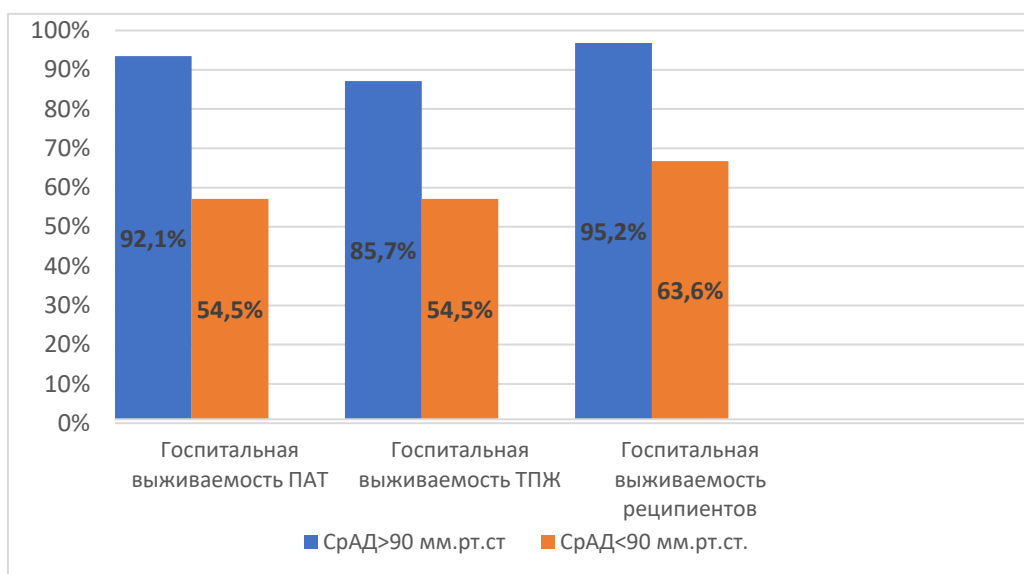


Рисунок 5. Госпитальная выживаемость почечного аллотрансплантата (ПАТ), трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ) и реципиентов.

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 СТППЖ [Ниа J., 2021]. 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 $II_{вд}$ – 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 [Kugiyama T., 2018; Yamashita K., 2009]. 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% ($p<0,001$).

На рисунке 6 наглядно изображена госпитальная выживаемость ТПЖ

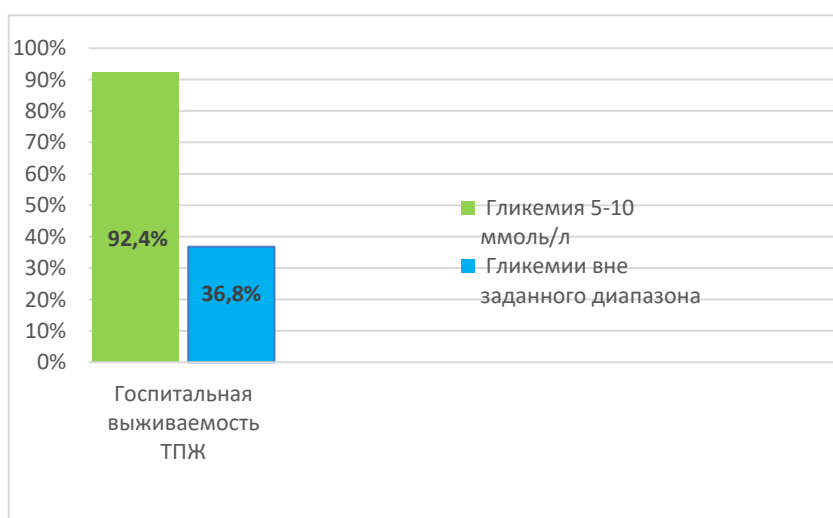


Рисунок 6. Госпитальная выживаемость трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ) в зависимости от уровня гликемии в конце операции.

Заключительным исследованием 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.

К реципиент – зависимым факторам были отнесены: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность СД 1, срок заместительной почечной терапии (ЗПТ), сопутствующая кардиальная патология. К интраоперационным факторам отнесены: СрАД $\geq$ 90 мм.рт.ст. на реперфузии, 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 не менее 90 мм рт.ст. 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 3.

Таблица 3. 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 7 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1)

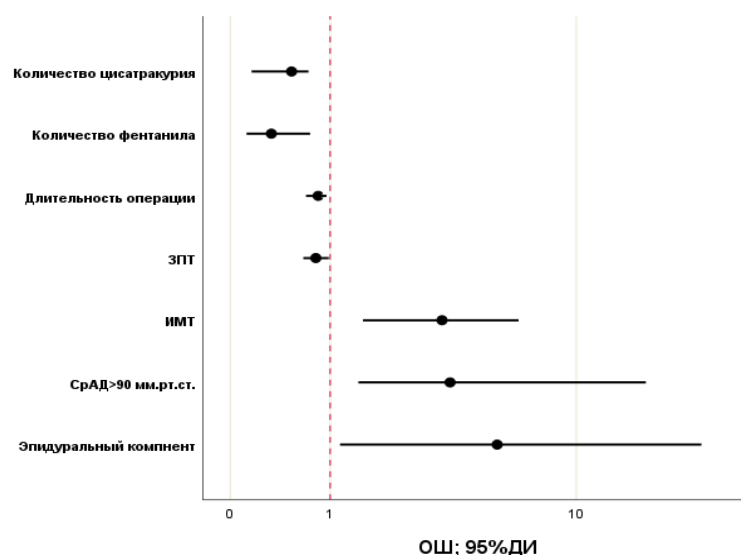


Рисунок 7. Оценки отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для изучаемых предикторов вероятности успешной экстубации в операционной.

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 8.

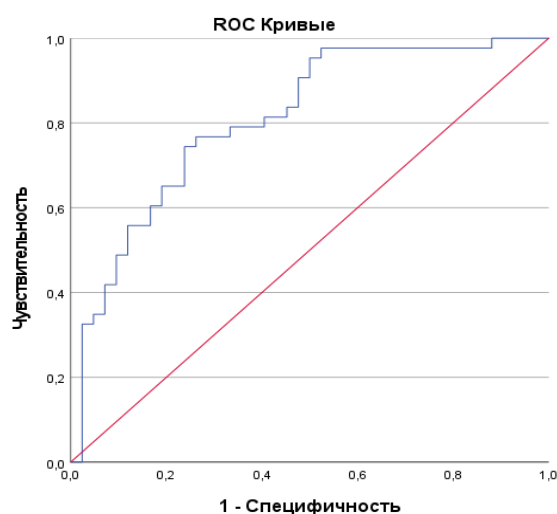


Рисунок 8. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности успешной экстубации в операционной от значений прогностической функции (1).

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.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Особенности анестезиологического обеспечения при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы у реципиента с морбидным ожирением / **М.В. Лебедев**, Н.К. Кузнецова, А.М. Талызин, Е.А. Короткова, С.В. Журавель // Трансплантология. – 2024. – Т.16. – №1. – С.88-98. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-88-98>
2. Влияние интраоперационных показателей гемодинамики на результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / М.Ш. Хубутя, **М.В. Лебедев**, Н.К. Кузнецова, А.М. Талызин, А.Г. Балкаров, С.В. Журавель // Трансплантология. – 2024. – Т.16. – №4. – С.422-437. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-4-422-437>
3. Прогностическая модель вероятности успешной экстубации пациентов в операционной после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / М.Ш. Хубутя, **М.В. Лебедев**, Н.К. Кузнецова, А.М. Талызин, А.Г. Балкаров, Н.С. Журавель, С.В. Журавель // Трансплантология. – 2025. – Т.17. - №2. – С.126–137. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-2-126-137>
4. Диагностическая значимость интраоперационного мониторинга гликемии в оценке функции трансплантата поджелудочной железы при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / **М.В. Лебедев**, Н.К. Кузнецова, А.М. Талызин, Н.С. Журавель, С.В. Журавель // Анестезиология и реаниматология. – 2025. - №3. – С.34-41. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202503134>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия;

ИМТ – индекс массы тела;

ОШ – отношение шансов;

ПАТ – почечный аллотрансплантат;

ПОТР – послеоперационная тошнота и/или рвота;

СД 1 – сахарный диабет 1 типа;

СрАД – среднее артериальное давление;

СТПиПЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы;

ТПЖ – трансплантат поджелудочной железы;

ЦВД – центральное венозное давление;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

AOR – adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов);

CI – confidence interval (доверительный интервал);

COR – crude odds ratio (нескорректированное отношение шансов).