

Влияние алгоритма интраоперационной рестриктивной инфузионной терапии, раннего начала энтерального питания и активизации пациентов на результаты ортотопической трансплантации печени

А.М. Дзядзько¹, М.Л. Катин¹, О.А. Чугунова¹, А.Ф. Минов¹, Е.Г. Оганова¹,
Е.О. Сантоцкий¹, А.Е. Щерба¹, О.О. Руммо¹, И.И. Канус²

¹ УЗ «9-я Городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь,

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Александр Михайлович Дзядзько, к.м.н., доцент,
заведующий отделом анестезиологии и реанимации УЗ «9-я ГКБ», Минск, Республика Беларусь,
e-mail: 2726996@gmail.com

Дата поступления статьи: 02.03.2016

Травматичные хирургические вмешательства вызывают целый ряд патофизиологических реакций в организме, которые могут привести к развитию осложнений в периоперационном периоде, замедлить процессы восстановления и реабилитации и увеличить сроки госпитализации. Фаст-трак-хирургия, также известная как ускоренное восстановление после операции, или мультимодальная хирургия, направлена на снижение частоты послеоперационных осложнений, создание оптимальных условий для ранней послеоперационной реабилитации пациента и возврата к нормальной жизнедеятельности.

Результатом использования фаст-трак-программ является уменьшение длительности лечения пациента в стационаре без увеличения числа повторных госпитализаций. В настоящей статье продемонстрирован наш опыт применения компонентов фаст-трак-программы для улучшения результатов трансплантации печени.

Ключевые слова: фаст-трак-хирургия, ускоренное восстановление после операции, трансплантация печени.

The effect of using the algorithm of restrictive intraoperative fluid therapy, early immune enteral nutrition, and early patient mobilization on orthotopic liver transplantation outcomes

A.M. Dzyadz'ko¹, M.L. Katin¹, O.A. Chugunova¹, A.F. Minov¹,
E.G. Oganova¹, E.O. Santotskiy¹, A.E. Shcherba¹, O.O. Rummo¹, I.I. Kanus²

¹ City Clinical Hospital No. 9, Minsk, Republic of Belarus,

² Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Correspondence to: Alexander M. Dzyadz'ko, Cand.Med.Sci. Associate Professor, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Department, City Clinical Hospital No. 9, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: 2726996@gmail.com

Received: 02 March 2016

Major surgical procedures induce a number of pathophysiological responses, which may lead to a significant increase in perioperative complications, delayed recovery and rehabilitation, and longer hospital stays. Fast-track surgery, also known as enhanced recovery after surgery (ERAS) or as multimodal surgery, aims at decreasing the frequency of postoperative complications, creating optimal conditions for earlier postoperative recovery and return to normal life activities.

The implementation of fast-track programs results in a reduced treatment duration without increase in readmissions. In this article, we have described our experience in the application of fast track program components to improve the outcomes after liver transplantation.

Keywords: fast-track surgery, enhanced recovery after surgery, liver transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) представляет собой травматичное абдоминальное хирургическое вмешательство с высокими периоперационными рисками. Последние связаны как с хирургической техникой, так и со специфическими проблемами, обусловленными тяжестью исходного состояния пациента и качеством пересаженного органа [1].

Проблема поиска путей ограничения отрицательных последствий хирургической травмы занимает центральное положение среди большинства научных исследований, проводимых в области клинической анестезиологии и интенсивной терапии, хирургии и патофизиологии периоперационного периода [2]. Научно обоснованные стратегии ускоренного послеоперационного восстановления, описанные в так называемых фаст-трак-протоколах, направлены на создание условий для реализации физиологических возможностей устойчивости органа при прямом и опосредованном повреждении вследствие оперативного вмешательства. На практике создание этих условий сводится к ограничению повреждающего воздействия хирургической операции и, как следствие, к предотвращению послеоперационных осложнений и быстрому послеоперационному восстановлению пациента. В трансплантации печени методики ускоренного послеоперационного восстановления до настоящего времени не отработаны.

Среди компонентов современных фаст-трак-протоколов с доказанной эффективностью в других, менее травматичных разделах клинической хирургии в трансплантационной хирургии печени особого внимания заслуживают рестриктивная инфузионно-трансфузионная терапия и коррекция нутритивного статуса пациентов.

Гипотезой настоящего исследования является оценка влияния комплекса рестриктивной инфузионной терапии под контролем мониторинга показателей центральной гемодинамики, раннего иммунного энтерального питания и ранней активизации пациентов на течение послеоперационного периода, частоту осложнений и исходы после ортотопической ТП (ОТП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основе работы лежит проспективное рандомизированное одноцентровое двойное слепое исследование. Критерии включения: воз-

раст более 18 лет, конечная стадия болезней печени, получение трансплантата от донора со смертью мозга, подходящего по группе крови АВ0. Критерии исключения: ретрансплантация печени, фульминантная печеночная недостаточность, значительное нарушение функции печени по шкале MELD (Model For End-Stage Liver Disease) – 20 баллов и более, значительное нарушение функции почек, выраженное в ESKD (End-Stage Kidney Disease) 3 стадии и более, значительное нарушение функции сердечно-сосудистой системы III класса и более по NYHA (New York Heart Association), неконтролируемая инфекция, активное кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, острая пептическая язва.

Всего в исследование включены 45 пациентов от 28 до 62 лет, у которых была выполнена ОТП. Впоследствии 5 больных досрочно выбыли из анализа по причинам невозможности следовать протоколу исследования и (или) из-за потери данных.

Показаниями к ОТП являлись циррозы печени в терминальной стадии как исходы вирусных гепатитов В и С, так и криптогенные вследствие нарушения обмена и аутоиммунного гепатита.

Пациенты были рандомизированы на две группы: группа сравнения (группа 1) – те, у кого программу ускоренной реабилитации не использовали, и основная группа (группа 2) – те, кому проводили комплекс мероприятий программы фаст-трак (рис. 1). Последовательность рандомизации была сгенерирована компьютером и скрыта пронумерованными непрозрачными запечатанными конвертами.

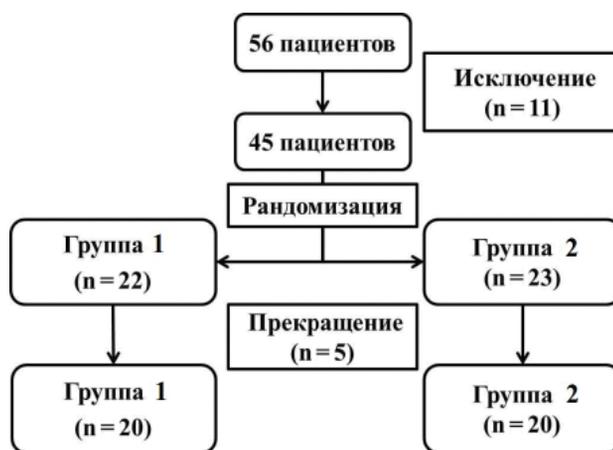


Рис. 1. Данные включения пациентов основной группы (2) и группы сравнения (1) в исследование

Анализ демографических данных показал, что пациенты из обеих групп статистически значимо не различались по основным характеристикам – антропометрическим и гендерным показателям, показателям исходного нутритивного статуса и мышечной силы. Также не было различий по показателям, отражающим тяжесть цирроза печени, и базовым показателям нутритивного статуса (преальбумин, трансферрин), умеренным в крови (табл. 1).

Таблица 1. Базовые характеристики реципиентов групп 1 и 2

	Группа 1	Группа 2	P, значение
Пол, м/ж	8/12	12/8	0,343
Возраст, median (min-max), годы	53 (47–56)	52 (47–58)	0,729
Масса тела, median (min-max), кг	76 (58–94)	80 (56–98)	0,372
MELD, median (min-max)	16 (12–19)	14 (11–16)	0,394
ASA*, III/IV	15/5	16/4	0,456
ГРС**, %	15	7	0,693
Кровотечение, %	23	19	0,273
Асцит, %	30	35	0,826
Общий белок, г/л	64,3 (52,9–72,4)	66,2 (55,2–76,1)	0,448
Альбумин, г/л	29,7 (24,9–37,7)	31,3 (25,3–39,2)	0,505
Преальбумин, г/л	7,9 (6,5–11,3)	9,2 (5,8–13,5)	0,477
Трансферрин, мкг/дл	194 (161–203)	206 (129–228)	0,363
Мышечная сила, Н	37 (32–40)	38 (30–42)	0,603

Примечание: *ASA (American Society of Anesthesiologists) – система классификации физического статуса перед операцией; **ГРС – гепаторенальный синдром

Все пациенты проходили стандартную процедуру предоперационной оценки, заключающуюся в совместном осмотре хирурга и анестезиолога, стартовых лабораторно-клинических тестах, подписании информированного согласия.

В операционной пациентам после индукции в анестезию проводили катетеризацию верхней полой вены и лучевой артерии для мониторинга центрального венозного давления и инвазивного артериального давления. Пациентам из основной группы (группа 2) выполняли также катетеризацию бедренной артерии для подключения модуля измерения центральной гемодинамики и волемии

методом транспульмональной термодилуции с использованием аппарата PiCCO plus (PULSION Medical Systems SE, Германия).

Внутривенная инфузионная терапия строилась на основании разработанного алгоритма, представляющего собой режим рестриктивной инфузионной терапии с контролем центральной гемодинамики и волемии методом транспульмональной термодилуции (рис. 2). Тип коллоидного раствора избирали, исходя из текущей клинической ситуации. В качестве коллоида могли быть: свежезамороженная плазма (СЗП), 4% раствор желатина или раствор альбумина.

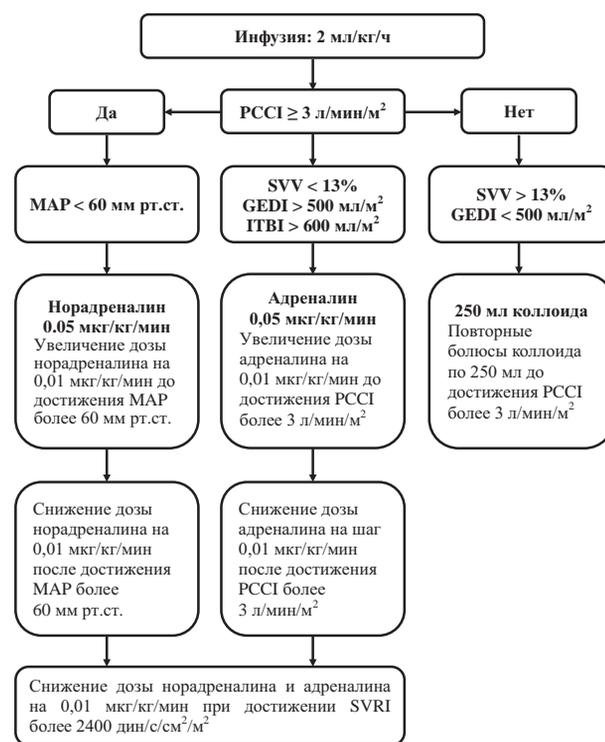


Рис. 2. Алгоритм периоперационной рестриктивной инфузионной терапии при трансплантации печени

Примечание: PCCI – Pulse Contour Cardiac Index; MAP – Mean Arterial Pressure; SVV – Stroke Volume Variation; GEDI – Global End-Diastolic Volume Index; ITBI – Intrathoracic Blood Volume Index; SVRI – Systemic Vascular Resistance Index.

В послеоперационном периоде у пациентов основной группы применяли программу ускоренного восстановления. Группа сравнения подлежала ведению по общепринятым подходам (Приложение 6 к Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6).

Программа ускоренного восстановления включала отказ от длительного предоперационного голодания, профилактику синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, удаление назогастрального зонда на операционном столе либо в первые сутки после ОТП, раннюю активизацию пациентов (присаживание в кровати и в кресле в СПО (сутки после операции) 0, вертикализация пациентов в СПО 1, комплекс упражнений лечебной гимнастики начиная с СПО 1), раннее энтеральное питание – в первые 24 часа после операции, использование иммунной смеси в течение первых 3 суток после операции. В качестве базисной энтеральной терапии применяли питательные смеси с иммунной формулой, содержащие аргинин, омега-3 ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты) и пищевые волокна (смесь «Импакт-Орал» производства компании «Nestle», Швейцария, 400–600 мл/сут).

Сравнение пациентов из обеих групп производили по следующим параметрам: демографические характеристики реципиента (пол, возраст, рост, масса тела, индекс массы тела, балл по шкале MELD), донора (возраст, причина смерти), трансплантата (общая длительность ишемии, длительность холодовой ишемии), предоперационные клинические данные (причина печеночной недостаточности, осложнения цирроза, сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты, общеклиническая и лабораторная оценка), интраоперационные инструментальные показатели (инвазивное артериальное давление, центральное венозное давление, объем инфузии и кровопотери, дозы катехоламинов), лабораторные показатели нутритивного статуса (уровень в крови преальбумина, трансферрина) до операции, СПО 0, СПО 5 и СПО 21 (либо на день выписки), послеоперационная заболеваемость, летальность, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии и сроки общей госпитализации пациента. Количественное определение концентрации преальбумина в сыворотке крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «Конелаб 30i» фирмы «Thermo Fisher Scientific Co.» (США) с применением набора реагентов «Prealbumin» производства фирмы «DiaLab» (Австрия).

Количественное определение концентрации трансферрина в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» фирмы «Abbott Laboratories» (США) с применением набора реагентов «Transferrin»

(TRF) производства фирмы «Abbott Laboratories» (США).

Для измерения мышечной силы пациента использовали динамометр кистевой ДМЭР-120-0,5 электронный (диапазон измерений 2–120 даН); выполняли трехкратное измерение мышечной силы преобладающей рукой с последующим вычислением среднего показателя.

Конечными точками исследования являлись: объемы кровопотери и трансфузии основных компонентов крови, концентрация в крови трансферрина и преальбумина на 5-е и 21-е сутки после операции, продолжительность лечения пациентов в ОИТР (отделение интенсивной терапии и реанимации) и стационаре, частота осложнений и летальность.

Статистический анализ выполнен с применением программного пакета STATISTICA 8 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рестриктивная инфузионная терапия

Общий объем интраоперационной инфузии у пациентов из основной группы составил $4595,9 \pm 1674,1$ мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения: $6499,1 \pm 1889,9$ мл (Mann-Whitney; $p < 0,01$). Такая же закономерность наблюдалась и в отношении объема инфузии на этапе гепатэктомии: $1226,8 \pm 505,1$ мл в основной группе против $2532,1 \pm 1050,6$ мл в группе сравнения (Mann-Whitney; $p < 0,01$). При анализе качественного состава инфузии было выявлено статистически значимое различие в количестве кристаллоидных растворов на этапе гепатэктомии – $346,2 \pm 225,9$ мл в основной группе против $621,4 \pm 361,5$ мл в группе сравнения (Mann-Whitney; $p = 0,04$). В то же время общее количество кристаллоидных растворов в течение всей операции – $773,1 \pm 479,8$ мл в основной группе против $871,9 \pm 601,9$ мл в группе сравнения (Mann-Whitney; $p = 0,73$), объем коллоидов на этапе гепатэктомии – 720 ± 433 мл в основной группе и $1035,7 \pm 414,4$ мл в группе сравнения (Mann-Whitney; $p = 0,12$), а также объем коллоидов в течение всей операции – $1615,4 \pm 650,4$ мл в основной группе и 1718 ± 875 мл в группе сравнения (Mann-Whitney; $p = 0,98$) статистически значимо не различались.

При анализе использованной дозы норадреналина были выявлены ее статистически значимые различия между основной группой – $0,031 \pm$

0,026 мкг/кг/мин и группой сравнения – 0,098 ± 0,066 мкг/кг/мин (Mann–Whitney; p < 0,01) (табл. 2).

Таблица 2. Ведение пациентов в период вмешательства

Характеристика	Группа 1	Группа 2	P, значение
Длительность, median (min–max), мин	495 (250–660)	505 (360–690)	0,84
Кристаллоиды, mean (SD), мл			
Гепатэктомия	621,4 (361,5)	346,2 (225,9)	0,04
Общий	871,9 (601,9)	773,1 (479,8)	0,73
Коллоиды, mean (SD), мл			
Гепатэктомия	1035,7 (414,4)	720 (433)	0,12
Общий	1718 (875)	1615,4 (650,4)	0,98
Объем инфузии, mean (SD), мл			
Гепатэктомия	2532,1 (1050,6)	1226,8 (505,1)	<0,01
Общий	6499,1 (1889,9)	4595,9 (1674,1)	<0,01
Норадреналин, mean (SD), мкг/кг/мин	0,098 (0,066)	0,031 (0,026)	<0,01

Примечание: SD (standard deviation) – стандартное отклонение

При анализе величины интраоперационной кровопотери были выявлены статистически значимые различия в объеме кровопотери как в периоде гепатэктомии – 323,1 ± 191,1 мл в основной группе против 896,4 ± 303,5 мл в группе сравнения (Mann–Whitney; p < 0,01), так и в течение всей операции – 865,4 ± 570,6 мл в основной группе против 1725,7 ± 750,8 мл в группе сравнения (Mann–Whitney; p < 0,01). Также группы статистически значимо различались между собой по объему трансфузии СЗП – 576,9 ± 480,5 мл в основной группе против 1590 ± 895,2 мл в группе сравнения (Mann–Whitney; p < 0,01), аутоэритроцитов – 261,8 ± 109,3 мл в основной группе против 541,9 ± 428 мл в группе сравнения (Mann–Whitney; p < 0,01), эритроцитной массы – 384,8 ± 293,3 мл в основной группе против 562 ± 422 мл в группе сравнения (Mann–Whitney; p = 0,02) и криопреципитата – 245,7 ± 173,1 мл в основной группе против 478,1 ± 346,9 мл в группе сравнения (Mann–Whitney; p = 0,01) (табл. 3).

Нутритивный статус пациентов

В результате анализа динамики концентрации трансферрина (табл. 4) выявлено его статистиче-

Таблица 3. Оценка эффективности Алгоритма

Характеристика	Группа 1	Группа 2	P, значение
Кровопотеря, mean (SD), мл			
Гепатэктомия	896,4 (303,5)	323,1 (191,1)	< 0,01
Общая	1725,7 (750,8)	865,4 (570,6)	< 0,01
СЗП, mean (SD), мл	1590 (895,2)	576,9 (480,5)	< 0,01
Аутоэритроциты, mean (SD), мл	541,9 (428)	261,8 (109,3)	< 0,01
Эритроцитная масса, mean (SD), мл	562 (422)	384,8 (289,3)	0,02
Криопреципитат, mean (SD), мл	478,1 (346,9)	245,7 (173,1)	0,01

ски значимое снижение в СПО 0 по сравнению с предоперационными показателями как в основной группе – 135 (118; 168) мг/дл в СПО 0 против 206 (129; 228) мг/дл до операции (Mann–Whitney; p < 0,05), так и в группе сравнения – 107 (94; 138) мг/дл в СПО 0 против 194 (161; 203) мг/дл до операции (Mann–Whitney; p < 0,05).

Таблица 4. Сравнение концентрации в крови трансферрина в группах 1 и 2

Трансферрин, мг/дл	Группа 1	Группа 2	P, значение
До операции	194 (161–203)	206 (129–228)	0,363
СПО 0	107 (94–138)	135 (118–168)	0,112
СПО 5	140 (91–171)	177 (152–221)	0,033
СПО 21	218 (167–246)	214 (187–248)	0,695

В дальнейшем отмечалась тенденция к восстановлению концентрации трансферрина к СПО 5 в основной группе – 177 (152; 221) мг/дл и к СПО 21 в группе сравнения – 218 (167; 246) мг/дл (рис. 3).

Исследование динамики концентрации преальбумина (табл. 5) продемонстрировало ее статистически значимый рост с нормализацией последней к СПО 5 в основной группе – 22,5 (17,4; 28,8) мг/дл в СПО 5 против 9,2 (5,8; 13,5) мг/дл до операции (Mann–Whitney; p < 0,05) и к СПО 21 в группе сравнения – 18,3 (11,3; 22,3) мг/дл в СПО 21 против 7,9 (6,5; 11,3) мг/дл до операции (Mann–Whitney; p < 0,05) (рис. 4).

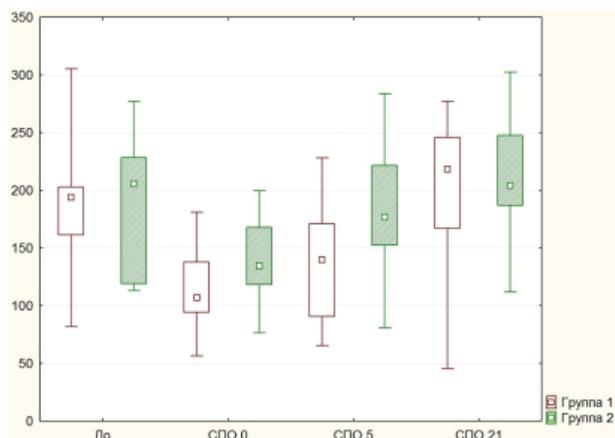


Рис. 3. Динамика уровня в крови трансферрина в группах 1 и 2

Таблица 5. Сравнение концентрации в крови преальбумина в группах 1 и 2

Преальбумин, мг/дл	Группа 1	Группа 2	Р, значение
До операции	7,9 (6,5–11,3)	9,2 (5,8–13,5)	0,477
СПО 0	10,0 (7,7–11,8)	11,9 (8,1–16,2)	0,449
СПО 5	15,3 (10,0–19,1)	22,5 (17,4–28,8)	0,048
СПО 21	18,3 (11,3–22,3)	20,6 (18,0–29,9)	0,125

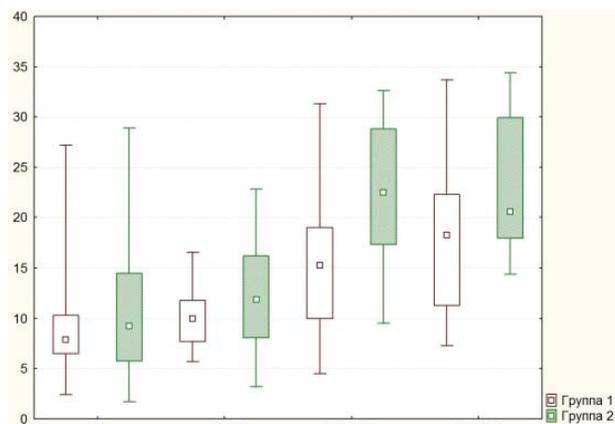


Рис. 4. Динамика уровня в крови преальбумина в группах 1 и 2

Исследование эффективности программы ускоренного восстановления проводили также на основании изучения динамики мышечной силы пациентов (табл. 6). Анализ последней продемонстрировал статистически значимое снижение мышечной силы в группе сравнения к СПО 5 – 35 (32; 45) дин до операции против 28 (24; 34) дин в СПО 5 (Mann–Whitney; $p < 0,05$), чего

не происходило в основной группе – 37 (31; 45) дин до операции против 35 (30; 43) дин в СПО 5 (Mann–Whitney; $p = 0,909$) (рис. 5).

Таблица 6. Сравнение мышечной силы в группах 1 и 2

Мышечная сила, дин	Группа 1	Группа 2	Р, значение
До операции	35 (32–45)	37 (31–45)	0,969
СПО 5	28 (24–34)	35 (30–43)	0,041
СПО 21	36 (31–42)	37 (31–43)	0,909

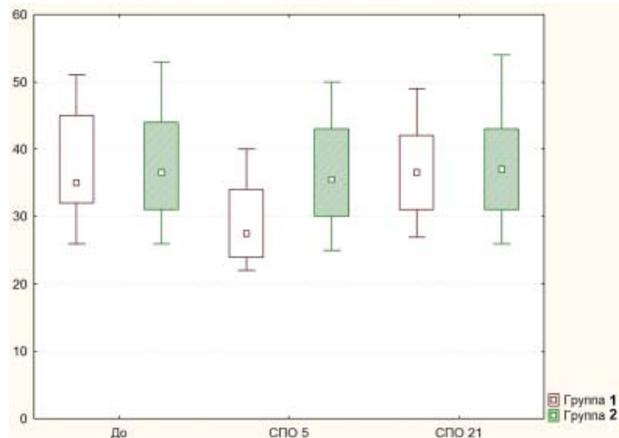


Рис. 5. Динамика уровня мышечной силы в группах 1 и 2

Исходы госпитализации и летальность

При анализе продолжительности лечения пациентов получены следующие результаты. Статистически значимо уменьшилась продолжительность лечения в ОИТР в группе исследования: 70 (63; 96) ч в основной группе против 120 (91; 288) ч в группе сравнения (Mann–Whitney; $p = 0,015$). Статистически значимо снизилась длительность госпитализации: 15 (13; 18) сут в основной группе против 23 (17; 28) сут в группе сравнения (Mann–Whitney; $p = 0,038$) (табл. 7).

Таблица 7. Сравнение результатов лечения в группах 1 и 2

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Р, значение
Продолжительность лечения в ОИТР, ч	120 (91–288)	70 (63–96)	0,015
Длительность госпитализации, сут	23 (17–28)	15 (13–18)	0,038
Частота инфекционных осложнений, %	35 (7 из 20)	10 (2 из 20)	0,058
Летальность, %	15 (3 из 20)	0 (0 из 20)	0,072

Анализ данных продемонстрировал также тенденцию к уменьшению частоты инфекционных осложнений в основной группе – 10% (2 из 20) в основной группе против 35% (7 из 20) в группе сравнения (Mann–Whitney; $p = 0,058$) и летальности – нулевая (0 из 20) в основной группе против 15% (3 из 20) в группе сравнения (Mann–Whitney; $p = 0,072$).

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента выполнения первой ТП Thomas Starzl прошло 52 года. За это время было выполнено более 500 000 подобных операций. Ежегодно в мире количество ТП растет. По данным ВОЗ, только за 2013 г. в мире было выполнено более 25 000 ТП [3].

Вместе с тем частота осложнений и летальность после ТП остаются достаточно высокими и зависят как от возраста пациента, тяжести цирроза, наличия и выраженности осложнений, так и от качества графта [4]. В настоящее время отмечается, что оценка нутритивного статуса пациента и его своевременная коррекция, эффективная аналгезия в периоперационном периоде, инфузионно-трансфузионная терапия, величина кровопотери и объем трансфузии компонентов крови также имеют важное влияние на частоту развития осложнений и исходы после ТП.

Приведенные выше компоненты анестезиологического обеспечения и периоперационной интенсивной терапии представляют собой важную часть комплекса взаимосвязанных мультидисциплинарных стратегий, направленных на снижение количества осложнений в периоперационном периоде и сокращение сроков госпитализации пациентов. По данным литературы, комплекс мероприятий, основанный на принципах доказательной медицины, получил название «фаст-трак-хирургия», или концепция ускоренного восстановления [5, 6].

Стандартные протоколы фаст-трак включают до 20 различных пред-, интра- и послеоперационных компонентов, клиническое значение каждого из которых отличается в зависимости от типа хирургии и ее травматичности [7, 8]. Экономическая эффективность фаст-трак-стратегии направлена на снижение частоты длительной и затратной госпитализации, связанной с необходимостью лечения послеоперационных осложнений.

Переносимость пациентами оперативных вмешательств такой высокой травматичности

объясняется физиологическими особенностями – большим функциональным резервом печени и ее уникальной способностью к регенерации. Установлено, что регенерация печени осуществляется за счет гиперплазии и пролиферации оставшихся гепатоцитов, причем максимальное вовлечение гепатоцитов в процесс гиперплазии происходит в 1-е сутки после операции, а синтез транскрипционных факторов пролиферации – уже ко 2-м СПО [9].

Временные рамки диктуют необходимость использования подходов, позволяющих предотвратить или минимизировать воздействие факторов, нарушающих восстановление печеночной ткани. На практике создание этих условий сводится к ограничению повреждающего воздействия хирургической операции, предотвращению послеоперационных осложнений и быстрому послеоперационному восстановлению пациента.

Концепция ускоренного восстановления в ТП имеет ряд особенностей. Это связано с определенной уникальностью этого типа операции. Так, наиболее крупные европейские трансплантационные центры – Университетские клиники в Брюсселе и Ганновере, клиника «Шарите» в Берлине и Клиника Королевского колледжа в Лондоне – выполняют около 100 ТП в год [10]. Отсутствие РКИ (рандомизированные клинические исследования) по изучению преимуществ того или иного подхода к анестезиологическому обеспечению, периоперационной интенсивной терапии и технике выполнения ТП, относительно низкая частота выполнения ТП в менее крупных трансплантационных клиниках привели к существованию различных, зачастую противоречащих друг другу стратегий периоперационного ведения пациентов при выполнении ТП. Таким образом, в настоящее время в мире нет ни одного центра, мнение которого безоговорочно признавалось бы референтным по всем вышеуказанным аспектам. При этом в крупных центрах демонстрируются сопоставимые показатели частоты осложнений, госпитальной летальности, годичной выживаемости реципиента и трансплантата.

Отсутствие серьезной доказательной базы по вопросу периоперационного ведения пациентов, подлежащих ТП, мотивировало нас на поиск решения поставленных задач посредством анализа собственной базы данных. В настоящее время наша клиника располагает, пожалуй, одной из самых больших ретроспективных баз реципиентов печени в Восточной Европе. В нее вошли пациенты, начиная с самой первой ТП, проведен-

ной в Республике Беларусь. На текущий момент база данных нашей клиники составляет порядка 400 пациентов. В 2009 г. Республика Беларусь вошла в Европейский регистр трансплантации печени (ELTR) – организацию, предъявляющую стандартные требования к объективности и качеству предоставляемой информации. Таким образом, достоверность базы данных контролируется наличием международного аудита, который периодически осуществляется ELTR.

Ретроспективный анализ собственной базы данных позволил выделить ряд факторов комплекса фаст-трак-программы, достоверно влияющих на течение периоперационного периода и исходы после ТП. К ним относятся ранняя оценка нутритивного статуса пациента и его своевременная коррекция, быстрая активизация больных, рестриктивная периоперационная инфузионная терапия и использование технологий кровосбережения, качественная аналгезия в периоперационном периоде.

Эти факторы в дальнейшем были модифицированы с учетом анатомо-физиологических особенностей больных циррозом печени, технических аспектов выполнения операции, вариантов течения послеоперационного периода ТП.

Инфузионную терапию пациентов в группе исследования проводили согласно рестриктивному протоколу, основанному на использовании разработанного нами Алгоритма. Анализ полученных данных показал статистически значимые различия объема инфузионной терапии как на этапе гепатэктомии ($2532,1 \pm 1050,6$ мл в группе 1 против $1226,8 \pm 505,1$ мл в группе 2), так и в течение всего оперативного вмешательства ($6499,1 \pm 1889,9$ мл в группе 1 против $4595,9 \pm 1674,1$ мл в группе 2).

Результаты исследования показали статистически значимое уменьшение величины кровопотери и трансфузии основных компонентов и препаратов крови в группе исследования по сравнению с группой пациентов, у которых периоперационную инфузионную терапию осуществляли согласно консервативному подходу. Объем кровопотери статистически значимо уменьшился почти втрое ($896 \pm 303,5$ мл в группе 1 против $323,1 \pm 191,1$ мл в группе 2) на этапе гепатэктомии и практически вдвое ($1725,7 \pm 750,8$ мл в группе 1 против $865,4 \pm 570,6$ мл в группе 2) – в течение всей операции в группе пациентов, интраоперационное ведение которых осуществляли согласно Способу проведения интраоперационной инфузионной терапии у реципиентов печени.

В результате отмечалось связанное с сокращением объема кровопотери статистически значимое уменьшение объемов трансфузии препаратов и компонентов крови: практически трехкратное снижение ($1590 \pm 895,2$ мл в группе 1 против $576,9 \pm 480,5$ мл в группе 2) объема трансфузии СЗП; уменьшение более чем на 50% (562 ± 422 мл в группе 1 против $384,8 \pm 289,3$ мл в группе 2) объема трансфузии эритроцитарной массы; практически двукратное ($478,1 \pm 346,9$ мл в группе 1 против $245,7 \pm 173,1$ мл в группе 2) снижение объема трансфузии криопреципитата в группе пациентов, интраоперационное ведение которых осуществляли согласно Алгоритму. Помимо этого, у 5 реципиентов печени из основной группы применение рестриктивного подхода на основании разработанного Алгоритма позволило обойтись без гемотрансфузии.

Доказано, что низкий питательный статус больного до операции является независимым фактором периоперационного риска. Это ведет к увеличению частоты осложнений после операции, замедляет процесс восстановления и ухудшает показатели выживаемости [11]. Пациенты с очаговыми и диффузными поражениями печени в терминальной стадии, которые нуждаются в ТП, поступают в клинику с белковой недостаточностью, связанной с агрессивным течением заболевания [12].

Нормализация питательного статуса и коррекция гомеостаза у этого контингента больных являются важной частью периоперационного лечения. Повреждающее действие хирургической стресс-травмы усугубляет исходно декомпрометированный статус мышечной массы у пациентов с печеночной недостаточностью [13]. По данным других авторов, адекватная коррекция нутритивного статуса энтеральным путем с использованием действенных нутриентов позволяет не только эффективно восстанавливать анаболические процессы до и после операции, но и способствует раннему восстановлению функций желудочно-кишечного тракта [14]. Вместе с тем до конца не установлены не только сроки начала и продолжительность нутритивной поддержки, но и оптимальный качественный и количественный состав нутриентов [15]. Имеются данные о том, что так называемое иммунное питание, в состав которого входят омега-3 жирные кислоты, аргинин и нуклеотиды, позволяет оптимизировать ведение пациентов с послеоперационной дисфункцией печени после ее трансплантации и

ускорить процессы восстановления и заживления [16–18].

В нашем исследовании нутритивная поддержка в раннем послеоперационном периоде после ОТП была дополнена иммунным питанием в виде стандартной добавки. Это привело к более быстрому восстановлению клинико-лабораторных показателей, свидетельствующих о стабилизации состояния пациентов, перенесших ОТП. На это также указывает прирост концентрации в крови короткоживущих лабораторных маркеров (преальбумин, трансферрин) у больных основной группы к 5-м СПО ($p < 0,05$). Следует отметить, что исследование изменения концентрации белков – преальбумина и трансферрина, синтезирующихся в печени, позволяло более точно произвести оценку синтетической функции пересаженной печени и ее восстановления после операции, поскольку их концентрация в крови отражает не только питательный статус, но и функцию печени. В дополнение к вышеперечисленным тестам в исследовании косвенным маркером статуса питания больного послужила оценка состояния скелетной мускулатуры.

Было получено статистически значимое снижение мышечной массы пациентов из группы сравнения к СПО 5 – 35 (32; 45) дин до операции против 28 (24; 34) дин в СПО 5 (Mann–Whitney; $p < 0,05$), чего не происходило в основной группе – 37 (31; 45) дин до операции против 35 (30; 43) дин в СПО 5 (Mann–Whitney; $p = 0,909$).

Таким образом, установлено положительное влияние иммунного питания не только на нутритивный статус пациентов, но и синтетическую функцию печени.

Интегральными показателями эффективности применения алгоритма интраоперационной инфузионной терапии, раннего иммунного питания и ранней активизации пациентов после ОТП явились уменьшение продолжительности госпитализации пациентов в ОИТР, снижение частоты осложнений и количества обратных переводов в отделение реанимации при ухудшении состояния пациента. В группе применения компонентов фаст-трак зарегистрировано уменьшение частоты гнойно-септических осложнений (20% против 35% в группе сравнения), отмечалось статистически значимое ($p < 0,005$) сокращение продолжительности лечения реципиентов печени в группе фаст-трак в ОИТР – 70 (63–96) ч против 120 (91–288) ч в группе сравнения и в стационаре – 15 (13–18) сут против 23 (17–28) сут в группе сравнения. Также

отмечено значительное уменьшение летальности в группе применения компонентов фаст-трак (нулевая против 15% в группе сравнения).

Недостатком нашего исследования можно считать небольшую выборку пациентов, что в первую очередь связано с особенностями данной категории больных и относительно невысокой частотой такого рода операций.

Проведенное исследование подтвердило гипотезу о том, что применение Алгоритма интраоперационной инфузионной терапии, раннего иммунного питания и ранней активизации у пациентов после ОТП приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений и летальности, а также значительно сокращает сроки госпитализации больных. Это не только оказывает выраженное медико-социальное влияние, но и позволяет получить непосредственный экономический эффект.

ВЫВОДЫ

1. В анестезиологическом обеспечении и периоперационной интенсивной терапии при ОТП у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью класса А по шкале Чайлда–Пью или менее 20 баллов по шкале MELD применение комплекса лечебных технологий быстрого послеоперационного восстановления (фаст-трак) является эффективным и безопасным.

2. Использование разработанного Алгоритма рестриктивной инфузионно-трансфузионной терапии периоперационного периода с инструментальной оценкой показателей центральной гемодинамики и волемии как компонента комплекса лечебных технологий быстрого послеоперационного восстановления сопровождается более чем двукратным снижением объема интраоперационной кровопотери и позволяет снизить количество трансфузий.

3. Включение в комплекс лечебных технологий быстрого послеоперационного восстановления при ОТП раннего иммунного питания способствует сокращению сроков восстановления синтетической функции печени и нормализации показателей нутритивного статуса реципиента.

4. Применение комплекса лечебных технологий быстрого послеоперационного восстановления в периоперационном периоде ОТП позволяет уменьшить сроки пребывания пациента в ОИТР и сократить длительность общей госпитализации, а также снизить частоту осложнений.

Литература

1. Early allograft dysfunction and liver transplant outcomes: a single center retrospective study / P.R. Salvalaggio, G.E. Felga, R.C. Afonso, B.H. Ferraz-Neto // *Transplant. Proc.* – 2012. – Vol. 44, N. 8. – P. 2449–2451. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.08.002.
2. Kehlet, H. Multimodal strategies to improve surgical outcome / H. Kehlet, D.W. Wilmore. – *Am J Surg.* – 2002. – Vol. 183, N. 6. – P. 630–641.
3. Newsletter transplant. International figures on donation and transplantation 2014. – EDQM, 2015. – Vol. 20. – 64 p.
4. Руммо, О.О. Коррекция ранних послеоперационных осложнений после трансплантации печени / О.О. Руммо // *Клеточная и органная трансплантология.* – 2014. – № 2. – С. 116–121.
5. Kehlet, H. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery / H. Kehlet, D.W. Wilmore // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 248, N. 2. – P. 189–198. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
6. Kehlet, H. Management of patients in fast track surgery / H. Kehlet, D.W. Wilmore // *BMJ.* – 2001. – Vol. 322, N. 7284. – P. 473–476.
7. Gatt, M. In response to: Varadhan K.K., Neal K.R., Dejong C.H., Fearon K.C., Ljungqvist O., Lobo D.N. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 29 (2010) 434–440. / M. Gatt, S. Khan, J. MacFie // *Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 29, N. 5. – P. 689–690. doi: 10.1016/j.clnu.2010.06.005.
8. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®). Society recommendations / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, W. Schwenke [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 31, N. 6. – P. 783–800.
9. Miyaoka, Y. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration / Y. Miyaoka, A. Miyajima // *Cell Div.* – 2013. – Vol. 8, N. 1. – P. 8. doi: 10.1186/1747-1028-8-8.
10. Blood and Transplant: annual report on liver transplantation. Report for 2013/2014 (1 april 2004 – 31 march 2014). Produced in collaboration with NHS. – England, 2014. – 76p.
11. Stickel, F. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease / F. Stickel, D. Inderbitzin, D. Candinas // *Nutr. Rev.* – 2008. – Vol. 66, N. 1. – P. 47–54. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.00005.x.
12. Sanchez, A.J. Nutrition for the Liver-Transplant Patient / Sanchez A.J., Aranda-Michel J. // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12, N. 9. – P. 1310–1316.
13. Dasarathy, S. Treatment to improve nutrition and functional capacity evaluation in liver transplant candidates / S. Dasarathy // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 12, N. 2. – P. 242–255. doi: 10.1007/s11938-014-0016-9.
14. Комбинированное лечебное питание после обширных резекций печени / В.В. Киселев, С.В. Журавель, С.В. Царенко, А.В. Чжао // *Общ. реаниматол.* – 2007. – № 5–6. – С. 182–186.
15. Preand postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: A pilot study of safety and efficacy / L.D. Plank, J.L. McCall, E.J. Gane [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24, N. 2. – P. 288–296.
16. Masuda, T. Nutrition support and infections associated with hepatic resection and liver transplantation in patients with chronic liver disease / T. Masuda, K. Shirabe, S. Yoshiya // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2013. – Vol. 37, N. 3. – P. 318–326. doi: 10.1177/0148607112456041.
17. Pilot study of preoperative immunonutrition with antioxidants in living donor liver transplantation donors / S. Nagata, K. Shirabe, K. Sugimachi [et al.] // *Fukuoka Igaku Zasshi.* – 2013. – Vol. 104, N. 12. – P. 530–538.
18. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients / M. Senkal, A. Mumme, U. Eickhoff [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25, N. 9. – P. 1489–1496.

References

1. Salvalaggio P.R., Felga G.E., Afonso R.C., Ferraz-Neto B.H. Early allograft dysfunction and liver transplant outcomes: a single center retrospective study. *Transplant Proc.* 2012;44(8):2449–2451. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.08.002.
2. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630–641.
3. Newsletter transplant. International figures on donation and transplantation 2014. *EDQM*, 2015; 20. 64 p.
4. Rummo O.O. Correction of early postoperative complications after liver transplantation. *Kletochnaya i organnaya transplantologiya.* 2014;2:116–121. (In Russian).
5. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008;248(2):189–198. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
6. Kehlet H., Wilmore D.W. Management of patients in fast track surgery. *BMJ.* 2001;322(7284):473–476.
7. Gatt M., Khan S., MacFie J. In response to: Varadhan K.K., Neal K.R., Dejong C.H., Fearon K.C., Ljungqvist O., Lobo D.N. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2010;29:434–440. *Clin Nutr.* 2010;29(5):689–690. doi: 10.1016/j.clnu.2010.06.005.
8. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenke W., et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®). Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31(6):783–800.
9. Miyaoka Y., Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div.* 2013;8(1):8. doi: 10.1186/1747-1028-8-8.
10. *Blood and Transplant: annual report on liver transplantation. Report for 2013/2014 (1 april 2014 – 31 march 2014). Produced in collaboration with NHS.* England, 2014. 76 p.
11. Stickel F., Inderbitzin D., Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr Rev.* 2008;66(1):47–54. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.00005.x.
12. Sanchez A.J., Aranda-Michel J. Nutrition for the Liver Transplant Patient. *Liver Transpl.* 2006;12(9):1310–1316.
13. Dasarathy S. Treatment to improve nutrition and functional capacity evaluation in liver transplant candidates. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014;12(2):242–255. doi: 10.1007/s11938-014-0016-9.
14. Kiselev V.V., Zhuravel' S.V., Tsarenko S.V., Chzhao A.V. The combined health food after extensive resection of liver. *Obshch reanimatol.* 2007;5-6:182–186. (In Russian).
15. Plank L.D., McCall J.L., Gane E.J., et al. Preand postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: A pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr.* 2005;24(2):288–296.
16. Masuda T., Shirabe K., Yoshiya S. Nutrition support and infections associated with hepatic resection and liver transplantation in patients with chronic liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):318–326. doi: 10.1177/0148607112456041.
17. Nagata S., Shirabe K., Sugimachi K., et al. Pilot study of preoperative immunonutrition with antioxidants in living donor liver transplantation donors. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2013;104(12):530–538.
18. Senkal M., Mumme A., Eickhoff U., et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med.* 1997;25(9):1489–1496.