https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-328-338

CC BY 4.0

Влияние десфлурана и севофлурана на течение интраоперационного и раннего послеоперационного периода при трансплантации печени

С.В. Журавель✉, Н.К. Кузнецова, В.Э. Александрова, И.И. Гончарова

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉Автор, ответственный за переписку: Сергей Владимирович Журавель, д-р мед. наук, руководитель научным отделением анестезиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, ZhuravelSV@sklif.mos.ru

Аннотация

Актуальность. *Выбор анестетика во время операции трансплантации печени актуален. Механизм органопротективных свойств десфлурана и севофлурана до конца не ясен. Важным является понимание влияния десфлурана и севофлурана на степень ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени.*

Цель. *Изучение влияния десфлурана и севофлурана на течение интраоперационного и раннего послеоперационного периода при трансплантации печени.*

Материал и методы. *В исследование включены 47 пациентов с циррозом печени различной этиологии, которым в период с февраля по декабрь 2020 года была выполнена трансплантация печени от посмертного донора. В группы сравнения вошли: 24 пациента, у которых для поддержания анестезии использовали десфлуран, и 23 пациента, у которых для этой цели применяли севофлуран.*

Результаты. *Статистически значимых отличий при сравнении влияния десфлурана и севофлурана на показатели гемодинамики, а также на потребность в вазопрессорной поддержке выявлено не было. При этом статистически значимо чаще при использовании севофлурана встречались эпизоды брадикардии и нарушения сердечного ритма. Статистически значимо быстрее после операции в группе десфлурана пациенты были экстубированы. В раннем послеоперационном периоде как десфлуран, так и севофлуран статистически значимо не оказывали негативного влияния на функцию трансплантата печени и степень его ишемически-реперфузионного повреждения. Сопоставимы по группам оказались также частота сеансов заместительной почечной терапии, и развитие дисфункции трансплантата в послеоперационном периоде, а также исходы операции.*

Заключение. *Использование современных ингаляционных анестетиков десфлурана и севофлурана для поддержания анестезии при трансплантации печени не оказывает негативного влияния на течение интраоперационного и раннего послеоперационного периода.*

Ключевые слова: ингаляционные анестетики, десфлуран, севофлуран, трансплантация печени

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Александрова В.Э., Гончарова И.И. Влияние десфлурана и севофлурана на течение интраоперационного и раннего послеоперационного периода при трансплантации печени. *Трансплантология.* 2021;13(4):328–338. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-328-338

© Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Александрова В.Э., Гончарова И.И., 2021

The impact of desflurane and sevoflurane on the intraoperative and early postoperative period in liver transplantation

S.V. Zhuravel✉, N.K. Kuznetsova, V.E. Aleksandrova, I.I. Goncharova
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia
✉Corresponding author: Sergey V. Zhuravel, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ZhuravelSV@sklif.mos.ru

Abstract
Background. *A pressing issue is the choice of an anesthetic agent for liver transplantation. The mechanism of the organ-protective properties of desflurane and sevoflurane is not fully understood. It is important to understand the effects of desflurane and sevoflurane on the severity of ischemia-reperfusion injury of the liver graft*
Aim. *To study the effect of desflurane and sevoflurane on the intraoperative and early postoperative period in liver transplantation.*
Material and methods. *The study included 47 patients with liver cirrhosis of various etiologies who underwent cadaveric liver transplantation between February and December 2020. The groups compared in the study included 24 patients who received desflurane and 23 patients who received sevoflurane.*
Results. *There were no statistically significant differences in the effect of desflurane and sevoflurane on hemodynamic parameters, on the need for vasopressor drugs. Episodes of bradycardia and cardiac arrhythmias were significantly more frequent when using sevoflurane. Patients were extubated significantly faster after surgery in the desflurane group. In the early postoperative period, desflurane and sevoflurane did not adversely affect significantly the liver graft function and the degree of its ischemia-reperfusion injury. The groups appeared comparable in rates of using the renal replacement therapy, the incidence of the graft dysfunction development in the postoperative period, and the surgery outcomes.*
Conclusions. *The use of modern inhalation anesthetics desflurane and sevoflurane to maintain anesthesia during liver transplantation does not adversely affect the course of the intraoperative and early postoperative period.*

Keywords: inhalation anesthetics, desflurane, sevoflurane, liver transplantation

Conflict of interests Authors declare no conflict of interest
Financing The study was performed without external funding

For citation: Zhuravel SV, Kuznetsova NK, Aleksandrova VE, Goncharova II. The impact of desflurane and sevoflurane on the intraoperative and early postoperative period in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021;13(4):328–338. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-328-338

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИА – ингаляционный анестетик
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
МАК – минимальная альвеолярная концентрация
МНО – международное нормализованное отношение
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
САД – среднее артериальное давление
СГ – свежий газ
ЦВД – центральное венозное давление
ЧСС – частота сокращений сердца
ЭКГ – электрокардиограмма
MELD – Model for End-stage Liver Disease

Введение

Роль современного анестезиологического обеспечения состоит не только в решении вопроса устранения болевой чувствительности и обеспечения безопасности пациента во время хирургических вмешательств, но и в решении ряда важных дополнительных задач, способных влиять на исход лечения [1, 2].

Поэтому оценка свойств анестетиков и их влияния на системы органов всегда являются первостепенными задачами для анестезиолога при выполнении анестезии в определенной области хирургии. Особенно это касается тех вмешательств, которые осуществляют пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, например, при трансплантации этих органов.

Многочисленные исследования представляют ингаляционные анестетики (ИА) третьего поколения севофлуран и десфлуран препаратами выбора в анестезиологии. Их рекомендуют для широкого клинического применения. Они отлича-

ются высокой эффективностью, управляемостью и безопасностью.

Позиционируется, что вместо органотоксичности современные средства для ингаляционной анестезии обладают органопротекторными свойствами, такими как прекондиционирование миокарда, бронходилатация и нейропротекция.

Отсутствие биотрансформации и выделение в неизмененном виде, а также минимальное побочное действие на органы и системы являются важными свойствами «идеального» анестетика. Поскольку «идеального» анестетика на сегодняшний день нет, то потенциальная вероятность побочных эффектов должна учитываться анестезиологом с целью безопасности пациента.

Процесс биотрансформации анестетика для клинициста важен тем, что тесно связан с функцией печени и почек. Существуют разные мнения по поводу отрицательного влияния ИА на функцию печени. Острый некроз печени – процесс, который инициируется перекисным окислением галогенсодержащего анестетика с последующим образованием трифторацетата. Метаболизм севофлурана исключает образование трифторацетата, а десфлуран, хотя образует его в процессе биодеградации, подвергается биотрансформации в малой степени. Предрасположенность к возникновению повреждения печени обнаруживается у десфлурана с частотой менее 0,02% [3–5].

Хотя уровень трифторацетата у десфлурана в 1000 раз меньше, чем у галотана, и низкая гепатотоксичность десфлурана подтверждена клинически, при анализе данных литературы разных стран за 1999–2010 гг. было установлено 5 случаев, когда токсический гепатит, ставший следствием анестезии десфлураном, привел к смертельному исходу [6].

При проведении анестезиологического обеспечения функциональное состояние печени меняется под влиянием компонентов анестезиологического пособия, но, в большей степени, самой операции, режима вентиляции, инфузии и др. В плане интраоперационного воздействия на печень выделяют операционные факторы (кровотечение, механическое повреждение, гиперкатехоламинемия); факторы, связанные с гемотрансфузионной терапией; режимом вентиляции и воздействием на зависящий от него кислородный и углекислотный гомеостаз; действие анестетиков и других медикаментов, используемых при операции и анестезии.

К примеру, H. Fukuda et al. [7] проводили исследования функционального состояния печени путем определения концентрации фактора роста гепатоцитов в плазме и стандартных лабораторных тестов до и после внутрибрюшных операций, проведенных под севофлурановой анестезией, у больных с нормальной функцией печени и с печеночной дисфункцией. Стандартные лабораторные тесты не выявили каких-либо изменений в обеих группах, в то время как фактор роста гепатоцитов был статистически значимо повышен в группах больных с дисфункцией печени. Данное исследование свидетельствует о повреждении печени во время анестезии севофлураном при наличии ее изначальной патологии, а фактор роста гепатоцитов является более чувствительным маркером данного процесса. Позже, в своем исследовании S.M. Al-Ghanem et al. [8] обнаружили повышение общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) у тучных больных при проведении анестезии севофлураном, причем общий билирубин оставался повышенным на протяжении 7 суток послеоперационного периода.

Очевидно, что статус пациентов, которым выполняются операции по трансплантации печени, характеризуется, как правило, крайней степенью нарушения функции печени и, как следствие, нарушением функции других систем органов. Поэтому необходимо детально принимать во внимание следующее:

– выбор оптимального анестетика и его дозирование,

– влияние факторов риска, возникающих во время оперативного вмешательства (кровопотеря, гипотермия, хирургические особенности операции и т.д.),

– необходимость оптимизации инфузионной терапии и гемотрансфузии,

– использование необходимого дополнительного анестезиологического мониторинга.

Таким образом, вопрос об эффектах, которые вызывают ИА, пока остается открытым и противоречивым [9, 10]. В анестезиологической практике все шире применяется ИА десфлуран [11]. По данным ряда исследований [12], при операции трансплантации почки десфлуран по сравнению с изофлураном и севофлураном показывает более выраженный органопротективный эффект. При этом вопрос выбора ИА во время операции трансплантации печени по-прежнему дискутабелен. До конца неясен также сам механизм органопротективного действия десфлурана и севофлурана. Важным является и понимание влияния ингаляционных анестетиков на степень

ишемически-реперфузионного синдрома при трансплантации органов.

Целью данного исследования явилось изучение влияния ингаляционных анестетиков десфлурана и севофлурана на интраоперационный и ранний послеоперационный период при трансплантации печени.

Материал и методы

Проспективное одноцентровое рандомизированное исследование было проведено на базе Центра трансплантации печени ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с февраля 2020 по декабрь 2020 года. В исследование вошли 47 пациентов с циррозом печени различной этиологии В и С класса тяжести по классификации Чайлду–Пью. Всем пациентам была успешно выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора. Пациенты рандомизированы в две группы сравнения в зависимости от используемого интраоперационно ИА: в I группу включены 24 пациента, у которых в качестве ИА применяли десфлуран, во II группу сравнения вошли 23 больных, у которых использовался севофлуран. Применяли метод случайного распределения.

Критерии включения в исследование:

1. Ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии у пациентов с циррозом печени различной этиологии В или С класса тяжести по Чайлду-Пью.
2. Возраст пациентов от 18 до 70 лет.

Критерии невключения:

1. Сочетанная трансплантация почки и печени.
2. Печеночная кома.
3. Родственная трансплантация печени.
4. Терминальное состояние пациента.
5. MELD более 30 баллов.
6. Фульминантная печеночная недостаточность.
7. Донор с расширенными критериями.

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, росту и весу. Отмечено некоторое преобладание мужчин в группе десфлурана по сравнению с группой севофлурана (p=0,05) (табл. 1).

По классификации тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью в группе десфлурана было 73,9% пациентов класса С, 26,1% пациентов класса В; в группе севолурана – 75% пациентов класса С, 25% пациентов класса В. Статистически значимых отличий выявленно не было (p>0,05).

Таблица 1. Характеристика групп по полу, возрасту и антропометрическим данным

Table 1. Characteristics of groups by patient gender, age and anthropometric data

Характеристика	Группа десфлурана, n=24 (Me (1;3))	Группа севофлурана, n=23 (Me (1;3))	p
Возраст (годы)	52 (37;61)	57,0 (43,5;64)	0,146
Пол: мужской женский	 20 3	 11 13	0,05
Рост (см)	175 (168;183)	170 (164;179)	0,134
Вес (кг)	80 (71;90)	74 (65;88)	0,358
ИМТ	25 (23,4;29,1)	25,7 (22,2;28,2)	0,696

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Характеристика доноров органа

Для предоперационной оценки качества донорского органа учитывали возраст донора, продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), суточный диурез, азотемию и ферментемию. Контролировали также время холодовой ишемии трансплантата.

По критерию Манна–Уитни не было статистически значимого различия в характеристиках донорского органа. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика доноров и донорских органов

Table 2. Characteristics of donors and donor organs

Характеристика	Группа десфлурана n=24 (Me (1;3))	Группа севофлурана n=23 (Me (1;3))	p
Возраст донора, лет	51,5 (33,5;57,5)	51 (45;61)	0,322
Количество дней в ОРИТ	2 (1;3,5)	3 (1;4)	0,773
Диурез донора за 24 часа, мл	3950 (3075;5000)	4000 (3150;5300)	0,765
Мочевина, ммоль/л	5,45 (4,4; 9,5)	5,9 (4; 8,4)	0,823
Креатинин, мкмоль/л	102,35 (69,3;118,85)	77,1 (67,5;103)	0,197
АСТ, Ед/л	42,5 (24;55,55)	39 (20,9;58)	0,61
АЛТ, Ед/л	30,75 (22,2;69,5)	28 (22;45)	0,338
Время холодовой ишемии донорского органа, мин	362,5 (232;392,5)	367 (315;403)	0,881

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

Тактика обеспечения анестезии

Индукция анестезии проводилась пропофолом 10 мг/мл 20 мл в дозе 2–2,5 мг/кг в сочетании с фентанилом 50 мкг/мл 2 мл – 3–5 мкг/кг на фоне мышечной релаксации цисатракуриумом безилатом 150 мкг/кг. После наступления миорелаксации выполняли интубацию трахеи, начинали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и включали подачу ИА. Для проведения анестезии использовали наркозный аппарат "Dräger Primus" с вентиляцией в режиме Volume Control по полузакрытому контуру.

ИА подавались в следующих концентрациях: для десфлурана – 12,0 об.% (поток свежего газа – СГ) в контуре 2 л/мин), для севофлурана – 4,0 об.% (поток СГ в контуре 4 л/мин). После достижения минимальной альвеолярной концентрации (МАК) 1,0 об.% ИА в группе десфлурана подавался по принципу minimal flow anesthesia: поток СГ в контуре не более 0,5–1 л/мин, в группе севофлурана поток СГ – 2 л/мин.

После интубации трахеи и начала ингаляционной анестезии всем пациентам была выполнена последовательная пункция и катетеризация правой внутренней яремной вены двух- или трехпросветным высокопоточным катетером и правой подключичной вены – однопросветным катетером для проведения инфузионно-трансфузионной терапии, при необходимости – заместительной почечной терапии (ЗПТ) в посттрансплантационном периоде, взятия проб венозной крови для исследования кислотно-основного состояния, газового состава. С целью инвазивного мониторинга артериального давления (АД) после получения положительной пробы Аллена выполняли последовательную пункцию и катетеризацию правой лучевой артерии. В желудок устанавливали назогастральный зонд. Для контроля почасового диуреза осуществляли катетеризацию мочевого пузыря.

Проводили мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ), частоты сокращений сердца (ЧСС), пульсоксиметрии, АД непрямым и прямым методом, в том числе среднего АД (САД) и центрального венозного давления (ЦВД). АД и ЧСС для статистического анализа фиксировали в 4 временных точках: на момент начала оперативного вмешательства, за 10 мин до реперфузии, через 5 мин после реперфузии, на момент окончания оперативного вмешательства.

Также учитывали эпизоды нарушения ритма, брадикардии (ЧСС<50 уд./мин), тахикардии (ЧСС>90 уд./мин), гипотонии (САД<80 мм рт.ст.), гипертензии (САД>150 мм рт.ст.) и другие осложнения.

После окончания оперативного вмешательства пациента переводили в палату интенсивной терапии, где в процессе его выздоровления врачи фиксировали временной интервал, в течение которого пациент открывал глаза, пожимал руку и был экстубирован. Также в послеоперационном периоде оценивались витальные функции, почасовой диурез, сеансы ЗПТ, осложнения, исходы.

Хирургические осложнения не учитывались.

Статистический анализ

Для учета показателей использовали параметрические и непараметрические методы статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, квартильный размах. Проводили дисперсионный анализ двух групп с независимым распределением (критерии Краскел–Уоллиса), рассчитывали χ-квадрат. Для сравнения результатов данных до и после применения ИА использовали критерий Вилкоксона. Значения $p<0,05$ считали статистически значимыми. Статистический анализ проводили с использованием Statistica 12.0.

Результаты

Интраоперационный период

Потребность в мышечных релаксантах и фентаниле в интраоперационном периоде по группам была сопоставима и статистически значимо не отличалась (табл. 3).

Таблица 3. Потребность в миорелаксантах и фентаниле
Table 3. The requirement in muscle relaxants and fentanyl

Препарат	Группа десфлурана, n=24 (Me (1;3))	Группа севофлурана, n=23 (Me (1;3))	p
Миорелаксант, мг	70 (60;70)	70 (70;90)	0,267
Фентанил, мг	1,05 (1;1,45)	1,2 (1;1,3)	0,591

Межгрупповых различий по динамике АД и ЧСС, фиксируемых в 4 точках, не зарегистрировано. Гипотония интраоперационно возникла в 33,3% случаев в группе десфлурана и в 43,5% случаев в группе севофлурана (рисунок).

Тахикардия интраоперационно возникла у 33,3% пациентов в группе десфлурана и у 43,5% в группе севофлурана, брадикардия – у 16,7% пациентов в группе десфлурана и у 43,5% пациентов в группе севофлурана (рисунок). У пациен-

тов в группе севофлурана статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречались нарушения сердечного ритма – 17,4% случаев против 4,2% в группе десфлурана.

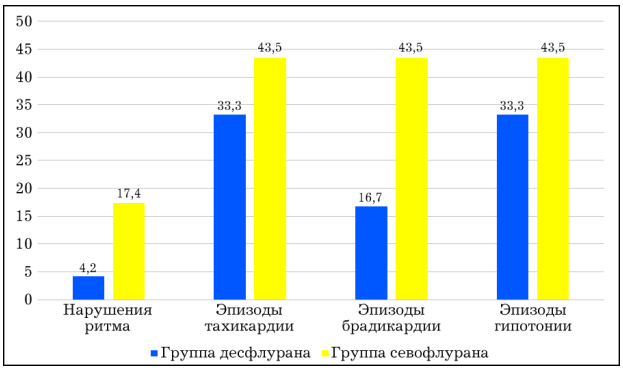

Рисунок. Отрицательное влияние на гемодинамику (в %)
Figure. Negative impact on hemodynamics (in %)

У одного пациента (4,2%) из группы десфлурана через 4 минуты после этапа венозной реперфузии возникли признаки ишемии миокарда (высокие зубцы T V3–V5).

Необходимость использовать для стабилизации гемодинамики вазопрессоры в начале операции у пациентов группы десфлурана возникла в 3 случаях (12,5%), а в группе севофлурана – в 8 (34,8%). В конце операции такая необходимость возникла у 20 пациентов (83%) в группе десфлурана и всех 23 пациентов (100%) в группе севофлурана. Для поддержания гемодинамики мы применяли норадреналин и дофамин. Как правило, назначалось сочетание этих препаратов. У нескольких пациентов вазопрессорная поддержка осуществлялась в виде монотерапии либо норадреналином, либо дофамином, в зависимости от конкретной ситуации. Необходимо отметить, что в группе севофлурана у одного пациента в дополнение к норадреналину и дофамину был назначен адреналин от момента венозной реперфузии до конца операции.

Анализ доз препаратов для вазопрессорной поддержки на момент начала операции и в конце операции показал отсутствие статистически значимого различия между группой десфлурана и севофлурана (табл. 4).

Необходимо отметить, что по продолжительности операции, а также по времени агепатического периода и объему интраоперационной кровопотери группы статистически значимо не отличались.

Вопрос о ранней экстубации после выполнения трансплантации печени всегда остается открытым. Тяжесть исходного состояния пациентов с терминальной стадией цирроза печени, как правило, не позволяет экстубировать пациента в операционной, тем более после продолжительной операции. Все пациенты по окончании операции на продленной ИВЛ были переведены в палату интенсивной терапии, где при отсутствии противопоказаний на фоне восстановления сознания и адекватного мышечного тонуса и самостоятельного дыхания были экстубированы.

Мы оценивали время от момента отключения анестетика до экстубации в группах больных. Была получена статистически значимая разница между группами. В группе десфлурана пациенты экстубированы статистически значимо быстрее, чем пациенты из группы севофлурана (табл. 5).

Таблица 5. Интервал с момента отключения ингаляционного анестетика до экстубации
Table 5. The interval from the moment of the inhalation anesthetic shut off till extubation

Процедура	Группа десфлурана, n=24 (Me (1;3))	Группа севофлурана, n=23 (Me (1;3))	p
Экстубация, мин	75 (60;180)	125 (120;300)	0,016

Ранний послеоперационный период

Оценку влияния ИА на функцию печеночного трансплантата и степень ишемически-реперфузионного повреждения в раннем послеоперационном периоде осуществляли при помощи анализа

Таблица 4. Потребность в вазопрессорах
Table 4. The requirement in vasopressors

Вазопрессор	Группа десфлурана, n=24 (Me (1;3))		Группа севофлурана, n=23 (Me (1;3))		p	
	Начало операции	Конец операции	Начало операции	Конец операции	Начало операции	Конец операции
Дофамин, мкг/кг/мин	0 (0;0)	3,25 (0;6)	0 (0;1,4)	4 (2,05;5)	0,265	0,828
Норадреналин, мкг/кг/мин	0 (0;0)	90 (15;275)	0 (0;10)	300 (100;340)	0,459	0,200

уровня ферментемии, билирубинемии на 2-е, 3-и и 5-е сут, а также динамики показателей свертывания крови (международное нормализованное отношение – МНО и активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ) (табл. 6).

Анализ уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) не показал статистически значимого отличия этих данных у пациентов в группе десфлурана и севофлурана. Также, как и не было статистически значимого роста показателя билирубинемии по группам на 2-е, 3-и и 5-е сут после трансплантации печени. Динамика показателей свертывающей системы крови (МНО и АПТВ) у пациентов в группе десфлурана и севофлурана тоже статистически значимого отличия не показала (табл. 6)

Ранняя дисфункция трансплантата – многофакторный синдром, который характеризуется лабораторными изменениями в течение первой послеоперационной недели и определяется различной степенью ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата. В течение 7 сут после трансплантации печени дисфункцию трансплантата оценивали в соответствии с критериями, предложенными K. Olthoff et al.: уровень билирубина в крови не менее 10 мг/мл, значение МНО не менее 1,6, содержание в крови аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) не менее 1500 МЕ/л [13]. Согласно этим критериям, дисфункция трансплантата была выявлена у 2 пациентов (8,4%) из группы десфлурана и у 4 (17,4%) – из группы севофлурана.

Сеансы ЗПТ потребовались 3 больным (12,5%) из группы десфлурана и 2 (8,7%) – из группы севофлурана (табл. 7).

Таблица 7. Осложнения послеоперационного периода
Table 7. Complications of the postoperative period

Осложнение	Группа десфлурана, n=24	Группа севофлурана, n=23
Дисфункция трансплантата, %	2 (8,40)	4 (17,4)
ЗПТ в послеоперационном периоде, %	3 (12,5)	2 (8,7)

Исходы операции у пациентов обеих групп были благоприятными – пациенты выписаны с удовлетворительной функцией печеночного трансплантата, за исключением одного (4,3%) смертельного исхода в группе севофлурана (табл. 8).

Таблица 8. Исходы трансплантации печени
Table 8. Outcomes of liver transplantation

Характеристика	Группа десфлурана, n=24	Группа севофлурана, n=23
Выписан с удовлетворительной функцией трансплантата, %	100	95,7
Смерть, %	0	4,3

Обсуждение

Исходная дисфункция печени и анестезия с использованием ИА в совокупности могут влиять на течение послеоперационного периода [8]. Вероятно, особое место в хирургической прак-

Таблица 6. Характеристика функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде
Table 6. Characteristics of the graft function in the early postoperative period

Показатель	Группа десфлурана n=24 (Me (1;3))			Группа севофлурана n=23 (Me (1;3))			p		
	2-е сут	3-и сут	5-е сут	2-е сут	3-и сут	5-е сут	2-е сут	3-и сут	5-е сут
АЛТ, Ед/л	547,37 (418,9;729)	360,15 (258,2;455,8)	238 (171,3;459)	636 (400;1092)	424 (290;737)	296,52 (163,2;981,89)	0,388	0,221	0,704
АСТ, Ед/л	566,8 (319,9;947,5)	158,12 (115,8;309)	107,8 (85,1;178)	615 (378;1568)	240,32 (109,5;401)	88 (50;119)	0,273	0,475	0,118
Билирубин, мкмоль/л	37,135 (20;71,68)	19,335 (13,78;55,275)	25,365 (17,5;46,18)	30 (21,83;61,55)	29,4 (12,46;48,03)	23,535 (13,32;50,56)	0,594	0,823	0,549
МНО	1,68 (155;1,91)	1,225 (1,17;1,4)	1,185 (1,095;1,32)	1,65 (1,42;2,08)	1,19 (1,07;1,4)	1,15 (1,085;1,27)	0,624	0,594	0,621
АПТВ, сек	32 (29,4;37,8)	28,35 (26,15;33,65)	27,3 (26,35;32,3)	35,3 (27,6;40,8)	26,8 (23,8;33,9)	25,65 (21,5;29,75)	0,886	0,523	0,265

тике занимают вмешательства, во время которых пациенту с терминальным циррозом и выраженным нарушением функции печени трансплантируется трупный орган, который сам по себе подвергается воздействию множества негативных факторов (клинический статус донора, холодовая ишемия, тепловая ишемия, возможная кровопотеря и нарушение гемодинамики и т.д.). Это является причиной особого внимания к выбору ИА при трансплантации печени.

В нашем исследовании клинический статус доноров печени и время холодовой ишемии трансплантата статистически значимо не отличались. Реципиенты, которым выполняли трансплантацию печени в условиях анестезии десфлураном и севофлураном, были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим данным и по тяжести цирроза печени по классификации Чайлда-Пью.

Анализ показал, что как при использовании десфлурана, так и севофлурана потребность в миорелаксантах и опиоидах во время анестезии статистически значимо не отличалась. По-разному во время операции ИА влияли на ЧСС и сердечный ритм: нарушения сердечного ритма и эпизоды брадикардии статистически значимо чаще встречались при использовании севофлурана. Однако число пациентов с интраоперационной тахикардией и гипотонией по группам статистически значимо не отличалось. У одного пациента из группы десфлурана на этапе венозной реперфузии на ЭКГ-мониторе были зарегистрированы высокие зубцы Т в V3–V5, что расценено как ишемия миокарда.

На протяжении всей операции у пациентов обеих групп возникла необходимость в использовании вазопрессорной поддержки для стабилизации гемодинамики. При этом дозы вазопрессоров (норадреналина, дофамина) на момент начала и окончания операции в группах были сопоставимы. Лишь у одного пациента из группы севофлурана от момента венозной реперфузии и до окончания операции потребовалось дополнительное назначение адреналина.

Следует подчеркнуть, что наши результаты несколько отличались от результатов недавнего исследования, проведенного при родственной трансплантации печени. Авторы сравнивали схожие по ИА группы (севофлуран и десфлуран) и получили большую потребность в применении эпинефрина в группе с десфлураном после восстановления венозного кровотока в трансплантате (19,4% vs 45,2%, p=0,030). Этот факт авторами был расценен как проявление реперфузионного синдрома, более выраженного при использовании десфлурана. При этом продолжительность лечения в палате интенсивной терапии и в стационаре в группах не отличалась [14].

Наши результаты при трансплантации печени от посмертного донора не показали статистически значимой разницы в проявлениях реперфузионного синдрома в исследуемых группах. Кроме того, по окончании операции скорость восстановления сознания, адекватного мышечного тонуса и самостоятельного дыхания зависела от используемого ИА. В группе десфлурана пациенты были экстубированы статистически значимо быстрее, чем в группе севофлурана.

Влияние десфлурана и севофлурана на функцию трансплантата и степень ишемически-реперфузионного повреждения в раннем послеоперационном периоде статистически значимо не различались. Сопоставимой была также необходимость в проведении ЗПТ в послеоперационном периоде. Следует отметить исследование, в котором сравнивали влияние десфлурана и изофлурана на послеоперационное функционирование печени и почек, а также влияние анестетиков на гемостаз у живых родственных доноров, перенесших правостороннюю гемигепатэктомию. Авторы пришли к выводу, что при использовании десфлурана регистрируется значительно меньший подъем ферментов цитолиза в раннем послеоперационном периоде, а показатель МНО остается ближе к нормальному уровню при эквивалентных дозах анестетика в 1 МАК [15].

Заключение

Все пациенты были выписаны после операции с удовлетворительной функцией трансплантата. Один смертельный исход зарегистрирован в группе севофлурана. Оба ингаляционных анестетика, десфлуран и севофлуран, в той или иной степени оказывают влияние на гемодинамику во время операции трансплантации печени, которое требует сопоставимого назначения вазопрессоров.

Преимуществом десфлурана является статистически значимо быстрое пробуждение и экстубация пациентов после вмешательства.

Использование как десфлурана, так и севофлурана не оказывает негативного влияния на функцию печеночного трансплантата и степень его ишемически-реперфузионного повреждения в раннем послеоперационном периоде.

Вывод

Использование современных ингаляционных анестетиков десфлурана и севофлурана для поддержания анестезии при трансплантации печени не оказывает негативного влияния на течение интраоперационного и раннего послеоперационного периода.

Список литературы

1. Владыка А.С., Шандра А.А., Хома Р.Е., Воронцов В.М. *Ноцицепция и антиноцицепция: теория и практика*. Винница: ФОП Каштальянов А.И.; 2012.
2. Зильбер А.П. *Этюды медицинского права и этики*. Москва: МЕДпрессинформ; 2008.
3. Лихванцев В.В. (ред.) *Опасности и осложнения общей анестезии*. Москва: Медицинское информационное агентство; 2014.
4. Миллер Р.Д. *Анестезия Рональда Миллера:* пер. с англ.; в 4-х т. Санкт-Петербург: Человек; 2015.
5. Eger E, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *The pharmacology of inhaled anesthetics*. New Providence; New Jersey: Baxter Health Corp; 2003.
6. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Ильин Ю.В., Гребенников О.А., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Механизм действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии*. 2013;(3):44–51.
7. Fukuda H, Saitoh K, Saitoh J, Hirabayashi Y, Mitsuhata H, Kasuda H, et al. Changes in plasma concentrations of human hepatocyte growth factor before and after major intra/abdominal surgery under nitrous oxide/sevoflurane anesthesia. *Masui*. 1994;43(10):1556–1559. PMID: 7815708
8. Al-Ghanem SM, Massad IM, Al-Barazangi B, Al-Mustafa M, Daoud FS, Abu-Ali H. Effects of sevoflurane on postoperative liver functions in morbidly obese as compared to the non/obese patients. *Middle East J Anaesthesiol*. 2009;20(2):207–211. PMID: 19583067
9. Shin S, Joo DJ, Kim MS, Bae MI, Heo E, Lee JS, et al. Propofol intravenous anaesthesia with desflurane compared with desflurane alone on postoperative liver function after living-donor liver transplantation: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(9):656–666. PMID: 31083000 https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001018
10. Хэкл Ф., Копылов А.В., Кауфман М.Д. Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и методы их периоперационной оценки у кандидатов на трансплантацию печени. *Трансплантология*. 2020;12(1):49–60. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-1-49-60
11. Zhu YL, Shen WH, Chen QR, Ye HJ, Huang JX, Kang Y, et al. Desflurane anesthesia compared with total intravenous anesthesia on anesthesia-controlled operating room time in ambulatory surgery following strabotomy: a randomized controlled study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):779–785. PMID: 32149764 https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000728
12. Кузнецова Н.К., Александрова В.Э., Уткина И.И., Талызин А.М., Журавель С.В. Сравнение эффективности ингаляционных анестетиков при аллогенной трансплантации почки от посмертного донора. *Трансплантология*. 2020;12(2):94–103. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-2-94-103
13. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16(8):943–949. https://doi.org/10.1002/lt.22091
14. Lee J, Yoo Y-J, Lee J-M, Park YJ, Ryu HG. Sevoflurane versus desflurane on the incidence of postreperfusion syndrome during living donor liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2016;100(3):600–6. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000874
15. Toprak HI, Şahin T, Aslan S, Karahan K, Şanli M, Ersoy MÖ. Effects of desflurane and isoflurane on hepatic and renal functions and coagulation profile during donor hepatectomy. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1635–9. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.05.047

References

1. Vladyka AS, Shandra AA, Khoma RE, Vorontsov VM. *Notsitseptsiya i antinotsitseptsiya: teoriya i praktika*. Vinnytsia: FOP Kashtalyanov A.I. Publ.; 2012. (In Russ.).
2. Zilber AP. *Etyudy meditsinskogo prava i etiki*. Moscow: MEDpressinform Publ.; 2008. (In Russ.).
3. Likhvantsev VV. (ed.) *Opasnosti i oslozhneniya obshchey anestezii*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ.; 2014. (In Russ.).
4. Miller RD. *Anesteziya Ronalda Millera:* trans. from eng.; in 4 Vol. Sankt-Peterburg: Chelovek Publ.; 2015. (In Russ.).
5. Eger E, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *The pharmacology of inhaled anesthetics*. New Providence; New Jersey: Baxter Health Corp; 2003.
6. Likhvantsev VV, Skripkin YuV, Ilin YuV, Grebennikov OA, Shaposhnikov BA, Mironenko AV. Mekhanizm deystviya i osnovnye effekty galogensoderzhashchikh anestetikov. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2013;(3):44–51. (In Russ.).
7. Fukuda H, Saitoh K, Saitoh J, Hirabayashi Y, Mitsuhata H, Kasuda H, et al. Changes in plasma concentrations of human hepatocyte growth factor before and after major intra/abdominal surgery under nitrous oxide/sevoflurane anesthesia. *Masui*. 1994;43(10):1556–1559. PMID: 7815708
8. Al-Ghanem SM, Massad IM, Al-Barazangi B, Al-Mustafa M, Daoud FS, Abu-Ali H. Effects of sevoflurane on postoperative liver functions in morbidly obese as compared to the non/obese patients. *Middle East J Anaesthesiol*. 2009;20(2):207–211. PMID: 19583067
9. Shin S, Joo DJ, Kim MS, Bae MI, Heo E, Lee JS, et al. Propofol intravenous anaesthesia with desflurane compared with desflurane alone on postoperative liver function after living-donor liver transplantation: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(9):656–666. PMID: 31083000 https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001018
10. Hackl F, Kopylov AV, Kaufman MD. Common cardiac comorbidities and perioperative assessment modalities for liver transplant candidates – an update. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(1):49–60. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-1-49-60
11. Zhu YL, Shen WH, Chen QR, Ye HJ, Huang JX, Kang Y, et al. Desflurane anesthesia compared with total intravenous anesthesia on anesthesia-controlled operating room time in ambulatory surgery following strabotomy: a randomized controlled study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):779–785. PMID: 32149764 https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000728
12. Kuznetsova NK, Aleksandrova VE, Utkina II, Talyzin AM, Zhuravel SV. Comparison of the effects of inhalation anesthetics in the intraand postoperative periods during kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(2):94–103. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-2-94-103
13. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16(8):943–949. https://doi.org/10.1002/lt.22091
14. Lee J, Yoo Y-J, Lee J-M, Park YJ, Ryu HG. Sevoflurane versus desflurane on the incidence of postreperfusion syndrome during living donor liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2016;100(3):600–6. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000874
15. Toprak HI, Şahin T, Aslan S, Karahan K, Şanli M, Ersoy MÖ. Effects of desflurane and isoflurane on hepatic and renal functions and coagulation profile during donor hepatectomy. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1635–9. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.05.047

Информация об авторах

Сергей Владимирович Журавель	д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9992-9260, ZhuravelSV@sklif.mos.ru 30% – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи
Наталья Константиновна Кузнецова	канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2824-1020, KuznecovaNK@sklif.mos.ru 30% – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи
Виктория Эдуардовна Александрова	врач анестезиолог-реаниматолог, младший научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-5060-7041, AleksandrovaVE@sklif.mos.ru 30% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи
Ирина Игоревна Гончарова	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-5685-4916, GoncharovaII@sklif.mos.ru 10% – разработка дизайна исследования

Information about the authors

Sergey V. Zhuravel	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-9992-9260, ZhuravelSV@sklif.mos.ru 30%, development of the study design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript
Nataliya K. Kuznetsova	Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2824-1020, KuznecovaNK@sklif.mos.ru 30%, development of the study design, review of publications on the topic of the article
Viktoriya E. Aleksandrova	Anesthesiologist-reanimatologist, Junior Researcher of the Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-5060-7041, AleksandrovaVE@sklif.mos.ru 30%, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript
Irina I. Goncharova	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-5685-4916, GoncharovaII@sklif.mos.ru 10%, development of the study design

Статья поступила в редакцию 31.07.2021;
одобрена после рецензирования 29.08.2021;
принята к публикации 29.09.2021

The article was received on July 31, 2021;
approved after reviewing August 29, 2021;
accepted for p1ublication September 29, 2021