

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201900411** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.01.29(22) Дата подачи заявки
2019.07.09(51) Int. Cl. *A61M 1/00* (2006.01)
A61B 5/0205 (2006.01)
A61B 5/026 (2006.01)
C07K 14/76 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61K 35/16 (2006.01)**(54) СПОСОБ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**(96) **2019/ЕА/0065 (ВУ) 2019.07.09**(71) Заявитель:
**ГОСУДАРСТВЕННОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ "МИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ХИРУРГИИ,
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ГЕМАТОЛОГИИ" (ВУ)**

(72) Изобретатель:

**Катин Максим Леонидович, Гурова
Марианна Юзэфовна, Минов Андрей
Федорович, Вилькоцкий Евгений
Андреевич, Дзядзько Александр
Михайлович, Коротков Сергей
Владимирович, Щерба Алексей
Евгеньевич, Руммо Олег Олегович
(ВУ)**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к анестезиологии и интенсивной терапии, и может быть использовано врачами анестезиологами-реаниматологами для периоперационного ведения пациентов при ортотопической трансплантации печени (ОТП). Задача изобретения - повышение эффективности периоперационной инфузионной терапии у реципиентов печени за счет уменьшения объема интраоперационной кровопотери, частоты возникновения послеоперационных осложнений, сокращения сроков госпитализации и исключения возникновения стойких или необратимых нарушений в функционировании органов. Базовая инфузия проводится согласно рестриктивному подходу и характеризуется введением кристаллоидного раствора со скоростью 2 мл/кг/ч, производится непрерывное измерение основных сердечных показателей и инвазивного артериального давления в течение каждого этапа трансплантации печени; при значении инвазивного артериального давления (МАР) менее 60 мм рт.ст. вводят норадреналин в стартовой дозе 0,05 мкг/кг×мин⁻¹ и увеличивают дозу введения на шаг 0,01 мкг/кг×мин⁻¹ до достижения МАР 60 мм рт.ст., а при достижении МАР более 60 мм рт.ст. снижают дозу введения норадреналина на шаг 0,01 мкг/кг×мин⁻¹ под контролем МАР; при снижении сердечного индекса (CI) менее 3 л×мин⁻¹×м⁻² производят оценку вариабельности ударного объема (SVV) и при значении SVV более 11% измеряют глобальный конечно-диастолический объем (GEDI) и при значении GEDI менее 500 мл/м² вводят 250 мл коллоида, до достижения CI 3 л×мин⁻¹×м⁻². При значениях SVV менее 11% и GEDI более 500 мл/м² вводят адреналин в стартовой дозе 0,05 мкг/кг×мин⁻¹ и увеличивают дозу введения на шаг 0,01 мкг/кг×мин⁻¹ до достижения CI 3 л×мин⁻¹×м⁻², а при достижении CI более 3 л×мин⁻¹×м⁻² снижают дозу введения адреналина на шаг 0,01 мкг/кг×мин⁻¹ под контролем CI. Общим показателем для снижения дозы норадреналина и адреналина на шаг 0,01 мкг/кг×мин⁻¹ служит значение общего периферического сопротивления сосудов (SVRI) более 2400 дин/с/см²/м². В качестве коллоида используют 4% раствор гелофузина или 5% раствор альбумина или свежемороженную плазму.

A1**201900411****201900411****A1**

Способ проведения периоперационной инфузионной терапии при трансплантации печени

Изобретение относится к медицине, а именно к анестезиологии и интенсивной терапии и может быть использовано врачами анестезиологами-реаниматологами для периоперационного ведения пациентов при ортотопической трансплантации печени (ОТП).

ОТП относится к категории высокотравматичных оперативных вмешательств, сопряженных с высоким риском массивной периоперационной кровопотери, предопределяющим развитие послеоперационных осложнений и летальность после трансплантации. Этот факт предполагает использование рациональной периоперационной инфузионной терапии для эффективного анестезиологического обеспечения подобных операций.

Известен способ, когда при обширных оперативных вмешательствах на органах верхнего этажа брюшной полости, в т.ч. и при ОТП используют т.н. «терапию, ориентированную на цель» (GDT, Goal-Directed Therapy) [1]. Целями для проведения инфузионной терапии и назначения вазоактивных препаратов классически являются показатели инвазивного мониторинга гемодинамики – среднее артериальное давление (АДср) и центральное венозное давление (ЦВД).

С позиций современных представлений этот способ не может считаться оптимальным, так как приведенные выше показатели не являются полноценно чувствительными к периоперационным изменениям системной гемодинамики. А использование их в качестве ориентиров при проведении инфузионной терапии приводит к увеличению объема последней, что сопряжено с увеличением периоперационной кровопотери, объема гемотрансфузии и, соответственно, риска развития послеоперационных осложнений [2]. В качестве целей для проведения GDT могут также являться

параметры инвазивного мониторинга центральной гемодинамики, такие как сердечный индекс (CI, Cardiac Index) и ряд его производных [3].

В настоящее время все большее распространение в клинической практике получают методы оценки гемодинамики и проведения периоперационной инфузионной терапии, основанные на измерении параметров центральной гемодинамики. Одним из таких методов является транспульмональная термодилуция [4]. К бесспорным преимуществам данного метода можно отнести возможность дискретного мониторинга показателей преднагрузки, сократимости, постнагрузки и ответа на инфузию. Метод прошел валидацию в серии клинических исследований, авторы которых подтвердили его эффективность и безопасность в управлении инфузионной терапией периоперационного периода кардиохирургических [5], торакальных [6], ортопедических [7] оперативных вмешательств, а также расширенных операций на органах верхнего этажа брюшной полости [8, 9]. Однако до настоящего времени не разработаны общепринятые подходы по использованию показателей центральной гемодинамики в качестве целеполагающих ориентиров при проведении инфузионной терапии при ОТП [10, 11].

Наиболее близким к заявляемому способу по технической сущности и достигаемому результату является протокол анестезиологического обеспечения трансплантации печени [12], разработанный в Клинике Висконсинского университета, Мэдисон, США в 2011 году (далее – Протокол). Сущность Протокола заключается в следующем. Перед операцией пациенту устанавливают центральный венозный катетер для измерения ЦВД и артериальный катетер для измерения АДср. Инфузионная терапия и вазопрессорная поддержка проводятся для достижения целевых показателей: АДср \geq 60 мм.рт.ст. и ЦВД \leq 5 мм.рт.ст. – в период гепатэктомии; АДср \geq 60 мм.рт.ст. и ЦВД = 5 мм.рт.ст. – в агепатический период; АДср \geq 60 мм.рт.ст. и ЦВД = 5 – 10 мм.рт.ст. в неогепатический период [12].

Недостатки этого способа заключаются в следующем:

Во-первых, мониторинг ЦВД согласно современным представлениям не является достаточно точным инструментом для диагностики дефицита преднагрузки, и, следовательно, коррекции инфузионной терапии, как в операционной, так и палате интенсивной терапии [13], в том числе и при ОТП [14]. Эти данные были подтверждены и в ходе проведенного нами исследования. Наиболее чувствительным для дефицита преднагрузки при ОТП критерием ЦВД являлось его значение ≤ 3 мм.рт.ст. (AUC = 0,674; $p=0,004$; чувствительность 51,4%, специфичность 84,4%), а рекомендованный Протоколом критерий ЦВД ≤ 5 мм.рт.ст. обладает чувствительностью 80% и специфичностью 32,5%, что не является точным критерием, на основании которого может быть проведена коррекция дефицита преднагрузки.

Во-вторых, согласно литературным данным, мониторинг АДср в большей степени отражает состояние постнагрузки, нежели преднагрузки, что не позволяет использовать его для коррекции инфузионной терапии при ОТП [14]. В проведенном нами исследовании прогностической ценности АДср для диагностики дефицита преднагрузки было выявлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает критерий АДср ≤ 75 мм.рт.ст. (AUC=0,650; $p=0,012$; чувствительность 80,1%; специфичность 55,6%), а рекомендованный Протоколом критерий АДср ≥ 60 мм.рт.ст. обладает чувствительностью 16,1% и специфичностью 95,2%, что не позволяет использовать его в качестве точного диагностического маркера дефицита преднагрузки и, следовательно, для коррекции инфузионной терапии.

Использование в качестве целеполагающих критериев ЦВД и АДср при проведении инфузионной терапии периоперационного периода ОТП приводит к увеличению объема инфузии, что находится в непосредственной взаимосвязи с увеличением объема интраоперационной кровопотери. Из последнего следует рост количества трансфузии компонентов крови, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты периоперационных кардио-

респираторных осложнений, острого повреждения почек, ухудшению послеоперационной функции трансплантата печени, увеличению сроков госпитализации и увеличению летальности пациентов после ОТП.

Таким образом, недостатком прототипа является низкая точность способа в отношении выявления дефицита преднагрузки, а также низкие эффективность и безопасность периоперационной инфузионной терапии.

Задачей, на решение которой направлено данное изобретение, является повышение эффективности периоперационной инфузионной терапии у реципиентов печени за счет уменьшения объема интраоперационной кровопотери, частоты возникновения послеоперационных осложнений, сокращения сроков госпитализации и исключения возникновения стойких или необратимых нарушений в функционировании органов.

Поставленная задача решается за счет того, что способ проведения периоперационной инфузионной терапии при трансплантации печени, включает введение кристаллоидного раствора со скоростью 2 мл/кг/ч, непрерывное измерение основных сердечных показателей и инвазивного артериального давления в течение каждого этапа трансплантации печени, после чего при значении инвазивного артериального давления (МАР) менее 60 мм.рт.ст. вводят норадреналин в стартовой дозе $0,05 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ и увеличивают дозу введения на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ до достижения МАР 60 мм.рт.ст., а при достижении МАР более 60 мм.рт.ст., снижают дозу введения норадреналина на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ под контролем МАР; при этом при снижении сердечного индекса (СИ) менее $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ производят оценку вариабельности ударного объема (SVV) и при значении SVV более 11% измеряют глобальный конечно-диастолический объем (GEDI) и при значении GEDI менее 500 мл/м^2 вводят 250 мл коллоида, до достижения СИ $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$; а при значениях SVV менее 11% и GEDI более 500 мл/м^2 вводят адреналин в стартовой дозе $0,05 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ и увеличивают дозу введения на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ до достижения СИ $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, а при достижении СИ более $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ снижают дозу введения адреналина на шаг 0,01

мкг/кг×мин⁻¹ под контролем CI; при этом общим показателем для снижения дозы норадреналина и адреналина на шаг 0,01 мкг/кг×мин⁻¹ служит значение общего периферического сопротивления сосудов (SVRI) более 2400 дин/с/см²/м². В качестве коллоида используют 4% раствор гелофузина или 5% раствор альбумина или свежемороженную плазму.

Алгоритм проведения периоперационной инфузионной терапии ОТП представлен на фигуре.

Положительный результат в заявляемом способе достигается за счет осуществления более точного мониторинга преднагрузки на основании измерения сердечного индекса (CI, Cardiac Index), индекса вариабельности ударного объема (SVV, Stroke Variation Index) и индекса глобального конечно-диастолического объема (GEDI, Global End-Diastolic volume Index) и коррекции на основании этих показателей инфузионной терапии периоперационного периода ОТП.

Общим признаком для прототипа и заявляемого способа является использование инструментальной оценки состояния преднагрузки для коррекции инфузионной терапии и вазопрессорной поддержки ОТП.

При использовании заявляемого способа уменьшается вероятность проведения неадекватной гемодинамическим требованиям реципиента печени интраоперационной инфузионной терапии и/или вазопрессорной и кардиотонической поддержки. Это позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери, частоту возникновения послеоперационных осложнений и сократить сроки госпитализации. Вместе с тем, обеспечиваемый на основании заявленного способа рестриктивный подход к инфузионной терапии не приводит к возникновению стойких или необратимых нарушений в функционировании не приоритетных по отношению к системной гемодинамике органов.

Сущность изобретения заключается в следующем:

В операционной реципиенту печени после проведения индукции в анестезию производится катетеризация центральным венозным катетером

верхней поллой вены через внутреннюю яремную вену и бедренной артерии, артериальным катетером с температурным датчиком (PiCCO Catheter PV2015L20N, Pulsion Medical Systms SE, Germany), которые соединяются с идентичными трансдюсерными системами (PiCCO Monitoring Kit PV8215CVP, Pulsion Medical Systms SE, Germany) и подключаются к монитору транспульмональной термодилуции (PiCCO₂, Pulsion Medical Systms SE, Germany).

До начала оперативного вмешательства налаживается непрерывное измерение артериального давления и проводится измерение параметров центральной гемодинамики (CI, SVV, GEDI) посредством проведения процедуры термодилуции: трехкратно с вычислением средних значений. Реципиенту печени назначается базовая инфузия раствором Рингера в рестриктивном режиме со скоростью 2 мл/кг/час. Повторное измерение производится в начале каждого этапа операции, а также при стойком снижении CI менее $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, при увеличении дозы норадреналина или адреналина на шаг $0,1 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ и более, при увеличении баланса жидкости на каждые 2 л и более.

При снижении инвазивного артериального давления (МАР) менее 60 мм.рт.ст. вводят норадреналин в стартовой дозе $0,05 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ и увеличивают дозу введения на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ до достижения МАР 60 мм.рт.ст., а при достижении МАР более 60 мм.рт.ст., снижают дозу введения норадреналина на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ под контролем МАР.

При снижении сердечного индекса (CI) менее $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ производят оценку вариабельности ударного объема (SVV) и при значении SVV более 11% измеряют глобальный конечно-диастолический объем (GEDI) и при значении GEDI менее 500 мл/м^2 вводят 250 мл коллоида, до достижения CI $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$. В качестве коллоида используют 4% раствор гелофузина или 5% раствор альбумина или свежезамороженную плазму.

При значениях SVV менее 11% и GEDI более 500 мл/м^2 вводят адреналин в стартовой дозе $0,05 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ и увеличивают дозу введения

на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ до достижения $\text{CI } 3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, а при достижении CI более $3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ снижают дозу введения адреналина на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ под контролем CI .

Общим показателем для снижения дозы норадреналина и адреналина на шаг $0,01 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}^{-1}$ служит значение общего периферического сопротивления сосудов (SVRI) более $2400 \text{ дин/с/см}^2/\text{м}^2$.

Таким образом, использование в качестве целеполагающих ориентиров показателей центральной гемодинамики, адаптированных к гипердинамическому типу кровообращения реципиента печени, введение в алгоритм принятия решений более чувствительных к величине изменения преднагрузки CI , GEDI и SVV , определение рекомендаций в отношении объема болюса коллоида, начальных доз вазопрессорных и инотропных препаратов, шага изменения дозы, критериев уменьшения дозы препарата позволяет повысить эффективность способа проведения интраоперационной инфузионной терапии у реципиентов печени.

Заявляемый способ был использован у 59 реципиентов печени. Клинические примеры использования заявляемого способа.

Пример 1. Пациент А., 43 года, с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С, MELD 19 баллов [15], Child C [16]. Находился в листе ожидания ОТП 1 год. За этот период времени течение цирроза печени осложнилось развитием асцита с одним эпизодом спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома II типа, варикозного расширения вен пищевода с двумя эпизодами кровотечения. По результатам предоперационной оценки выставлен IVe класс анестезиологического риска по ASA [17].

Пациенту проводилась многокомпонентная сбалансированная эндотрахеальная анестезия кислородно-воздушной смесью с севофлюраном $1,8\text{-}2,0 \text{ об}\%$ с потоком свежего газа 1 л/мин и постоянным внутривенным введением фентанила в дозе $2\text{-}3 \text{ мкг/кг/час}$. Для поддержания миорелаксации применялся атракурия бесилат в виде болюсного введения по необходимости. Искусственная вентиляция легких осуществлялась

аппаратом Primus (Dräger, Германия) в режиме по давлению с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 5 см водного столба. Минутный объем вентиляции подбирался исходя из результатов газов крови для поддержания PaCO_2 на уровне 35–40 мм рт. ст. Для гемодинамического мониторинга использовался монитор IntelliVue MP70 (Philips, Нидерланды), при этом регистрировались следующие параметры: АДср и ЦВД, частота сердечных сокращений, пульсоксиметрия, температура в нижней трети пищевода, электрокардиография во втором стандартном отведении. Уровень глубины анестезии определялся при помощи BIS-мониторинга и поддерживался на уровне 40–50. Контроль функции почек осуществлялся путем почасового измерения диуреза. Во время операции проводился забор проб артериальной крови для анализа газов крови и кислотно-основного состояния, уровня гемоглобина и количества тромбоцитов, исследование системы гемостаза. ОТП выполнялась по «классической» методике без сохранения ретропеченочного отдела нижней полой вены (НПВ) реципиента с наложением кава-кавальных анастомозов между соответствующими участками НПВ донора и реципиента. Длительность операции составила 458 мин. Вся излившаяся в брюшную полость кровь, а также кровь, отжатая из использованных салфеток, собиралась и отмывалась с помощью аппарата для сбора и реинфузии аутокрови (С.А.Т.С., Fresenius HemoCare, Германия) в режиме High Quality Wash.

Для оценки системной гемодинамики применялся инструментальный метод. Оценивались следующие данные CI, GEDI, SVV, SVRI, дозировка норадреналина. Инфузионная терапия пациента А. в течение ОТП проводилась на основании заявляемого способа проведения интраоперационной инфузионной терапии у реципиентов печени.

После индукции в анестезию до начала ОТП были получены данные инвазивного мониторинга АДср составило 54 мм.рт.ст., что послужило показанием для назначения норадреналина в дозе $0,05 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ с последующим пошаговым увеличением дозы до $0,08 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ для

поддержания АДср на уровне более 60 мм.рт.ст. Измеряемый в этот временной промежуток СИ находился в диапазоне 3,8 – 4,9 л×мин⁻¹×м⁻², что не требовало дополнительной коррекции.

В течение этапа гепатэктомии ОТП в связи с эвакуацией 3500 мл асцита и кровопотерей около 600 мл в процессе выделения нативной печени, у пациента снизилось АДср (до уровня 49 мм.рт.ст.), что привело к пошаговому увеличению дозы норадреналина до 0,16 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹ для поддержания АДср на уровне более 60 мм.рт.ст. Измеряемый в это время СИ снизился до 2,6 л×мин⁻¹×м⁻², а SVV увеличился до 15%. После проведения термодилуции и расчета GEDI было получено его значение 445 мл× м⁻², что в комплексе послужило показанием для назначения двух последовательных болюсов по 250 мл 4% раствора гелофузина. Проведенная инфузионная терапия привела к нормализации СИ на уровне 3,2 л×мин⁻¹×м⁻² и уменьшению SVV до 9%. АДср увеличилось до 73 мм.рт.ст., что привело к пошаговому снижению дозы норадреналина до 0,09 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹ для поддержания АДср на уровне более 60 мм.рт.ст.

В начале агепатического периода после полного пережатия НПВ у пациента снизилось АДср до уровня 40 мм.рт.ст., что привело к увеличению дозы норадреналина до 0,22 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹ для поддержания АДср на уровне более 60 мм.рт.ст. СИ при этом снизился до 2,2 л×мин⁻¹×м⁻², а SVV увеличился до 23%. В результате проведения термодилуции было получено значение GEDI 438 мл× м⁻², что послужило показанием для назначения одного болюса 4% раствора гелофузина объемом 250 мл и двух последовательных болюсов свежезамороженной плазмы общим объемом 523 мл. Инфузионная терапия и вазопрессорная поддержка привели к нормализации АДср на уровне 61 мм.рт.ст. Вместе с тем, СИ повысился лишь до уровня 2,6 л×мин⁻¹×м⁻², в то время как SVV снизилась до 11%. После проведения термодилуции и расчета GEDI было получено значение 525 мл× м⁻², что привело к назначению пациенту адреналина в дозе 0,05 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹, в результате чего СИ повысился до значения

3,1 л×мин⁻¹×м⁻². В процессе гемодинамического мониторинга в течение 40 минуты агепатического периода было выявлено увеличение SVRI до 2554 дин×с⁻¹×см⁻¹×м⁻², что послужило показанием для пошагового уменьшения дозы норадреналина до 0,15 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹, в результате чего SVRI нормализовался на уровне 2350 дин×с⁻¹×см⁻¹×м⁻², а уровень АДср остался в целевом диапазоне выше 60 мм.рт.ст.

Через 10 минут после реперфузии трансплантата печени у пациента отмечалось уменьшение CI (до 2,5 л×мин⁻¹×м⁻²) и рост SVV (до 18%), что было обусловлено потерей внутрисосудистого объема в результате заполнения кровью трансплантата. При проведении термодилюции было получено значение GEDI 442 мл× м⁻². Это послужило показанием для назначения двух последовательных болюсов свежезамороженной плазмы общим объемом 533 мл, в результате чего CI увеличился до 4,5 л×мин⁻¹×м⁻². Увеличение CI более 3 л×мин⁻¹×м⁻² послужило показанием для пошагового уменьшения дозы адреналина вплоть до полного прекращения его введения. В результате проведенной инфузионной терапии и восстановления кровотока по НПВ после реперфузии АДср увеличилось до 68 мм.рт.ст., что привело к пошаговому уменьшению дозы норадреналина до 0,08 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹ для поддержания АДср на уровне более 60 мм.рт.ст.

Значение CI в течение неогепатического периода находилось в диапазоне 3,7 – 4,5 л×мин⁻¹×м⁻², АДср поддерживалось на уровне более 60 мм.рт.ст. введение норадреналина в дозе 0,08 – 0,12 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹ с пошаговой коррекцией дозы. Значения SVV находились в диапазоне 9 – 11%, а GEDI – 507 – 550 мл× м⁻², что не требовало инфузии дополнительных болюсов коллоида.

Таким образом, объем инфузии в преагепатическую фазу составил 1580 мл (средний объем инфузии при ретроспективном анализе 20 ОТП – 2897±1143 мл); объем инфузии за весь период ОТП составил 4560 мл (средний объем инфузии при ретроспективном анализе 20 ОТП – 6547±18743 мл). Объем кровопотери в преагепатическую фазу составил 320 мл (средний

объем кровопотери при ретроспективном анализе 20 ОТП – 687 ± 112 мл); объем инфузии за весь период ОТП составил 750 мл (средний объем кровопотери при ретроспективном анализе 20 ОТП – 1250 ± 220 мл). Объем трансфузии аутоэритроцитов за весь период ОТП составил 251 мл (средний объем трансфузии аутоэритроцитов при ретроспективном анализе 20 ОТП – 875 ± 255 мл). Пациенту за время операции не требовались донорской эритроцитной массы (средний объем трансфузии донорской эритроцитной массы при ретроспективном анализе 20 ОТП – 845 ± 165 мл) и других компонентов крови.

Восстановление сознания, защитных рефлексов, самостоятельного дыхания пациента произошло по окончании операции, в операционной пациент был переведен на самостоятельное дыхание и со стабильной гемодинамикой транспортирован в отделение интенсивной терапии. Проведение энтерального питания пациенту А. стало возможным в 0 сутки после операции. У пациента не развились послеоперационное почечное повреждение, сердечно-сосудистые и респираторные осложнения. Длительность госпитализации в отделении интенсивной терапии составила 2 дня (средняя длительность при ретроспективном анализе 20 ОТП – $3,5 \pm 1,7$ дней), длительность госпитализации в стационаре составила 8 дней (средняя длительность при ретроспективном анализе 20 ОТП – $14,3 \pm 2,9$ дней). На 8 сутки после операции пациент без послеоперационных осложнений с хорошей функцией трансплантата печени и нормальным питательным статусом был переведен под амбулаторное наблюдение.

Этот пример отражает преимущества заявляемого способа перед прототипом к проведению периоперационной инфузионной терапии. Благодаря клиническому применению заявляемого способа повысилась эффективность периоперационной инфузионной терапии у реципиентов печени, снизился объем периоперационной инфузии, а, следовательно, положительный периоперационный баланс жидкости, что привело к уменьшению проявлений гемодилюции и снижению рисков развития

коагулопатии периоперационного периода ОТП; уменьшению отеочного синдрома после операции и снижению рисков развития послеоперационных сердечно-сосудистых и респираторных осложнений; уменьшению отека трансплантата печени и снижению рисков развития ранней дисфункции трансплантата; укорочению сроков послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта и улучшению питательного и трофического статуса реципиентов.

Применение заявляемого способа проведения периоперационной инфузионной терапии сократило сроки госпитализации пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации и стационаре в целом, улучшило 28-дневную выживаемость после ОТП.

Источники информации

1. Simmons JW, Dobyns JB, Paiste J. Enhanced Recovery After Surgery: Intraoperative Fluid Management Strategies. *Surg Clin North Am.* 2018 Dec;98(6):1185-1200. doi: 10.1016/j.suc.2018.07.006. Epub 2018 Aug 24. Review. PubMed PMID: 30390851.
2. Myles PS, Andrews S, Nicholson J, Lobo DN, Mythen M. Contemporary Approaches to Perioperative IV Fluid Therapy. *World J Surg.* 2017 Oct;41(10):2457-2463. doi: 10.1007/s00268-017-4055-y. Review. PubMed PMID: 28484814.
3. Wilms H, Mittal A, Haydock MD, van den Heever M, Devaud M, Windsor JA. A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods. *J Crit Care.* 2014 Apr;29(2):204-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.019. Epub 2013 Oct 30. Review. PubMed PMID: 24360819.
4. Della Rocca G, Pompei L. Goal-directed therapy in anesthesia: any clinical impact or just a fashion? *Minerva Anesthesiol.* 2011 May;77(5):545-53. Epub 2011 Mar 1. Review. PubMed PMID: 21540811.
5. Hendy A, Bubenek Ş. Pulse waveform hemodynamic monitoring devices: recent advances and the place in goal-directed therapy in cardiac surgical

patients. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2016 Apr;23(1):55-65. doi: 10.21454/rjaic.7518.231.wvf. Review. PubMed PMID: 28913477; PubMed Central PMCID: PMC5505364.

6. Haas S, Eichhorn V, Hasbach T, Trepte C, Kutup A, Goetz AE, Reuter DA. Goal-directed fluid therapy using stroke volume variation does not result in pulmonary fluid overload in thoracic surgery requiring one-lung ventilation. *Crit Care Res Pract*. 2012; 2012:687018. doi: 10.1155/2012/687018. Epub 2012 Jun 21. PubMed PMID: 22778929; PubMed Central PMCID: PMC3388283.

7. Habicher M, Balzer F, Mezger V, Niclas J, Müller M, Perka C, Krämer M, Sander M. Implementation of goal-directed fluid therapy during hip revision arthroplasty: a matched cohort study. *Perioper Med (Lond)*. 2016 Dec 13;5:31. doi: 10.1186/s13741-016-0056-x. eCollection 2016. PubMed PMID: 27999663; PubMed Central PMCID: PMC5154150.

8. Kratz T, Simon C, Fendrich V, Schneider R, Wulf H, Kratz C, Efe T, Schüttler KF, Zoremba M. Implementation and effects of pulse-contour- automated SVV/CI guided goal directed fluid therapy algorithm for the routine management of pancreatic surgery patients. *Technol Health Care*. 2016 Nov 14;24(6):899-907. PubMed PMID: 27434283.

9. Yoshino O, Perini MV, Christophi C, Weinberg L. Perioperative fluid management in major hepatic resection: an integrative review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Oct 15;16(5):458-469. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60055-9. Review. PubMed PMID: 28992877.

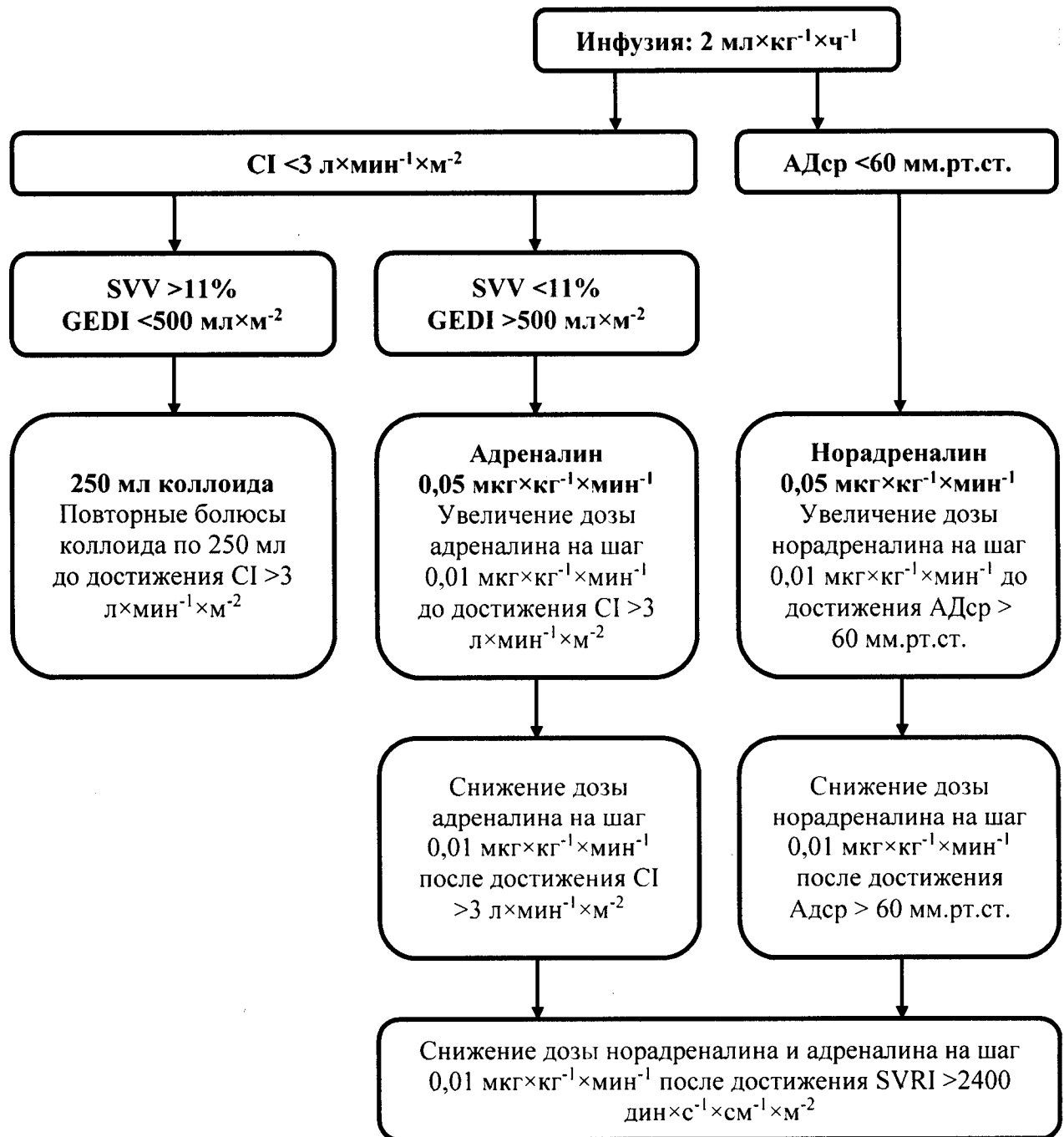
10. Mungroop TH, Geerts BF, Veelo DP, Pawlik TM, Bonnet A, Lesurtel M, Reyntjens KM, Noji T, Liu C, Jonas E, Wu CL, de Santibañes E, Abu Hilal M, Hollmann MW, Besselink MG, van Gulik TM. Fluid and pain management in liver surgery (MILESTONE): A worldwide study among surgeons and anesthesiologists. *Surgery*. 2019 Feb;165(2):337-344. doi: 10.1016/j.surg.2018.08.013. Epub 2018 Oct 9. PubMed PMID: 30314727.

11. Froghi F, Koti R, Gurusamy K, Mallett S, Thorburn D, Selves L, James S, Singh J, Pinto M, Eastgate C, McNeil M, Filipe H, Jichi F, Schofield N, Martin D, Davidson B. Cardiac output Optimisation following Liver Transplant (COLT) trial: study protocol for a feasibility randomised controlled trial. *Trials*. 2018 Mar 7;19(1):170. doi: 10.1186/s13063-018-2488-8. PubMed PMID: 29514697; PubMed Central PMCID: PMC5842525.
12. Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia care for liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Jan;25(1):36-43. doi: 10.1016/j.trre.2010.10.004. Review. PubMed PMID: 21126662.
13. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004;32:691–699.
14. De Wolf AM, Aggarwal S. Monitoring preload during liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Mar;14(3):268-9. doi: 10.1002/lt.21316. PubMed PMID: 18306387.
15. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, Eghtesad B, Marcos A, Shakil AO. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*. 2006 Mar;12(3):440-7. PubMed PMID: 16498643.
16. Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, et al. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(11):1774-80.
17. Jo Fitz-Henry. The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Apr; 93(3): 185–187. doi: 10.1308/147870811X565070a. PMID: 21477427.

Формула изобретения

1. Способ проведения периоперационной инфузионной терапии при трансплантации печени, включающий введение кристаллоидного раствора со скоростью 2 мл/кг/ч, непрерывное измерение основных сердечных показателей и инвазивного артериального давления в течение каждого этапа трансплантации печени, после чего при значении инвазивного артериального давления (МАР) менее 60 мм.рт.ст. вводят норадреналин в стартовой дозе $0,05 \text{ мкг/кг}\times\text{мин}^{-1}$ и увеличивают дозу введения на шаг $0,01 \text{ мкг/кг}\times\text{мин}^{-1}$ до достижения МАР 60 мм.рт.ст., а при достижении МАР более 60 мм.рт.ст., снижают дозу введения норадреналина на шаг $0,01 \text{ мкг/кг}\times\text{мин}^{-1}$ под контролем МАР; при этом при снижении сердечного индекса (СИ) менее $3 \text{ л}\times\text{мин}^{-1}\times\text{м}^2$ производят оценку вариабельности ударного объема (SVV) и при значении SVV более 11% измеряют глобальный конечно-диастолический объем (GEDI) и при значении GEDI менее 500 мл/м^2 вводят 250 мл коллоида, до достижения СИ $3 \text{ л}\times\text{мин}^{-1}\times\text{м}^2$; а при значениях SVV менее 11% и GEDI более 500 мл/м^2 вводят адреналин в стартовой дозе $0,05 \text{ мкг/кг}\times\text{мин}^{-1}$ и увеличивают дозу введения на шаг $0,01 \text{ мкг/кг}\times\text{мин}^{-1}$ до достижения СИ $3 \text{ л}\times\text{мин}^{-1}\times\text{м}^2$, а при достижении СИ более $3 \text{ л}\times\text{мин}^{-1}\times\text{м}^2$ снижают дозу введения адреналина на шаг $0,01 \text{ мкг/кг}\times\text{мин}^{-1}$ под контролем СИ; при этом общим показателем для снижения дозы норадреналина и адреналина на шаг $0,01 \text{ мкг/кг}\times\text{мин}^{-1}$ служит значение общего периферического сопротивления сосудов (SVRI) более $2400 \text{ дин/с/см}^2/\text{м}^2$.
2. Способ проведения периоперационной инфузионной терапии при трансплантации печени по п.1, отличающийся тем, что в качестве коллоида используют 4% раствор гелофузина или 5% раствор альбумина или свежезамороженную плазму.

Способ проведения периоперационной инфузионной терапии при трансплантации печени



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201900411

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61M 1/00 (2006.01)
A61B 5/0205 (2006.01)
A61B 5/026 (2006.01)
C07K 14/76 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61K 35/16 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61M 1/00, A61B 5/0205, 5/026, C07K 14/76, A61K 35/39, 35/16

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	БЕЛЬСКИЙ В.А. и др. Протокол анестезии при обширных резекциях печени: смена парадигмы под влиянием опыта трансплантации печени (обзор литературы), <i>Анналы хирургической гепатологии</i> . 2016, том 21 №2, с. 39-51. <doi:10.16931/995-5464.2016239-51>	1-2
A	RU 2452519 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМЕНИ Н.В. СКЛИФОВСКОГО ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ) 10.06.2012	1-2
A	RU 2483757 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ" СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК (ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН)) 10.06.2013	1-2

последующие документы указаны в продолжении

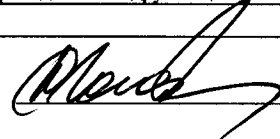
* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **06/04/2020**

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин