

ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ

КАТЕДРА „АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ“

Д-р ЕВЕЛИНА ХРИСТОВА ОДИСЕЕВА

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА ОГРАНИЧАВАНЕ НА
КРЪВОЗАГУБАТА И ХЕМОТРАНСФУЗИЯТА ПРИ ВИСОКООБЕМНИ
ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научна и образователна степен „доктор“

Научна специалност „Анестезиология и реанимация“

Код: 03.01.38

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ ПЕТРОВ, Д.М.Н

Гр. София, 2012 г.

Списък на съкращенията :

PVP - портално налягане

ALT - Alanine transaminase

AST - Aspartate transaminase

BUN- Blood urea nitrogen

CI – Confidential Interval – доверителен интервал

CR - Creatinine

CVC - централен венозен катетър

CVP - централно венозно налягане

DO₂I – (Oxygen delivery index) Индекс на кислородна доставка

EtCO₂- въглероден диоксид в издишаната фракция

FFP - (Fresh frozen plasma) Прясно замразена плазма

GCSF - Granulocyte Colony-Simulating Factor

HHD - дясна хемихепатектомия

HLD - дясна лобектомия

HLS - лява лобектомия

HHS - лява хемихепатектомия

INR -International normalized ratio

IL-1 - Interleukin-1

IFN- γ - Interferon gamma

LCVP – ниско централно венозно налягане (Low central venous pressure)

КС - Купферови клетки (Kupffer cells)

КРК – колоректален карцином

LFTs - чернодробни функционални тестове

LDLT – чернодробна трансплантация от жив донор (Living donor liver transplantation)

LT – чернодробна трансплантация Liver transplantation

МАР – средно артериално налягане Mean arterial pressure

MELD - Model for end-stage liver disease

МНС - централна мезохепатектомия

MODS - синдром на мултиорганна дисфункция (Multiple-organ dysfunction syndrome)

OR – Odds Ratio – отношение на шансовете

PAWP – вклинено налягане в артерия пулмоналис (Pulmonary arterial wedge pressure)

PT – протромбиново време (Prothrombin time)

PVP – налягане в порталната вена (Portal vein pressure)

RBC – еритроцитен концентрат (Red blood cell)

RCT - рандомизирано контролирано проучване

ROS - реактивни кислородни радикали

SpO₂ – периферна кислородна консумация

SVR - Системно съдово съпротивление

TB – тотален билирубин (Total bilirubin)

VCI – долна празна вена

THVE – тотално васкуларно съдово изключване

TNF- α , TNF- β - Tumor Necrosis Factor-alpha и -beta

VO₂I –Индекс на кислородна консумация (Oxygen consumption index)

СЪДЪРЖАНИЕ :

I. ВЪВЕДЕНИЕ	стр.1
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	
1. Основни проблеми в чернодробната хирургия	стр.3
2. Ефект на хемотрансфузията в чернодробната хирургия	стр.4
2.1. Ефект на кръвозагубата и хемотрансфузия при КРК	стр.6
2.2. Ефект на кръвозагубата и хемотрансфузия при НСС	стр.8
2.3. Ефект на кръвозагубата и хемотрансфузиите при холангиокарцином	стр.10
3. Рискове свързани с осъществяването на хемотрансфузии	стр.12
3.1. Инфекции при хемотрансфузия	стр.12
3.1.1. Вирусни инфекции	стр.13
3.1.2. Зоонози - Vector-borne Diseases	стр.14
3.1.3. Бактериална контаминация	стр.14
3.2. Трансфузионни реакции – имунни и неимунни	стр.15
3.2.1. Неимунни реакции	стр.15
3.2.2. Имунни реакции	стр.16
3.3. Странични ефекти на хемотрансфузиите	стр.23
3.3.1. Хемодинамични ефекти	стр.23
3.3.2. Метаболитни ефекти	стр.23
4. Фактори отговорни за хеморагията в чернодробната хирургия	стр.24
4.1. Анатомични предпоставки за кървене	стр.24
4.1.1. Черният дроб като кръвен резервоар	стр.24
4.1.2. Характеристика на чернодробното кръвообращение	стр.24
4.1.3. Регулация на чернодробния кръвен ток	стр.26
4.1.4. Връзка между спланхникусовата и системната циркулация	стр.28
4.1.5. Качество на чернодробния паренхим	стр.29
4.2. Физиологични предпоставки за нарушаване на коагулацията	стр.32
4.2.1. Хипотермия	стр.32
4.2.2. Ацидоза	стр.33
4.2.3. Хемодилуция	стр.34
5. Хирургични стратегии за ограничаване на кръвозагубата в чернодробната хирургия	стр.35

5.1. Анатомични резекции	стр.35
5.1.1. Морфологична и функционална анатомия на черния дроб	стр.35
5.1.2. Хирургична класификация на анатомичните чернодробни резекции	стр.37
5.2. Съдови клампажни техники	стр.38
5.2.1. Анатомична и физиологична основа на чернодробния съдов клампаж	стр.39
5.2.2. Класификация на съдовите клампажи	стр.42
5.2.3. Техники за съдово изключване	стр.42
5.2.4. Ограничения на клампажните техники	стр.46
5.3. Техника на трансекция на чернодробния паренхим	стр.47
5.3.1. Принципи на трансекцията	стр.47
5.3.2. Методика на трансекция	стр.48
6. Анестезиологична стратегия за редуциране на кръвозагубата в чернодробната хирургия	стр.52
6.1.Поддържане на ниско централно венозно налягане	стр.52
6.2. Методики за намаляване на ЦВН	стр.54
6.2.1. Контракция на обема на циркулиращата кръв	стр.54
6.2.2. Флеботомия	стр.55
6.2.3.Трансфузионен тригер	стр.55
6.2.4. Фармакологични методи	стр.56
6.2.5. Позиция на пациента	стр.57
6.2.6. Режим на вентилация	стр.57
6.3. Противоречия по отношение достоверността и поддържане на ниски стойности на ЦВН	стр.58
6.3.1. Противоречия по отношение ползата	стр.59
6.3.2. Противоречия по отношение необходимостта от централен венозен катетър	стр.59
6.3.3. Противоречия по отношение адекватността на измерването	стр.60
6.4. Компликации при поддържане на ниско ЦВН	стр.61
6.4.1. Бъбречна дисфункция	стр.61
6.4.2.Въздушна емболия	стр.63
6.4.3.Неадекватна тъканна перфузия	стр.64
6.4.4.Неадекватна хирургична хемостаза	стр.65

III.	ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР	стр.67
IV.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	стр.68
V.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	стр.69
VI.	РЕЗУЛТАТИ	стр.83
VII.	ОБСЪЖДАНЕ	стр.124
1.	Предиктори за интраоперативна кръвозагуба в предоперативния период	стр.124
1.1.	Оценка на чернодробната функция	стр.124
1.2.	Етиология на чернодробното заболяване	стр.127
1.3.	Оценка на лабораторните показатели	стр.130
1.4.	Влияние на коморбидитета	стр.132
1.5.	Локализация на тумора	стр.133
1.6.	Големина на тумора	стр.135
1.7.	Предхождащи операции и кръвозагуба	стр.135
1.8.	Вид на оперативната интервенция	стр.135
1.9.	Профил на пациента с риск за интраоперативна хеморагия	стр.137
2.	Интраоперативен период	стр.141
2.1.	Интраоперативна кръвозагуба	стр.141
2.2.	Продължителност на оперативната интервенция	стр.143
2.3.	Хемодинамична стабилност	стр.144
2.4.	Интраоперативна хипотензия	стр.144
2.5.	Съдови клампажи	стр.147
2.6.	Реперфузионен синдром	стр.150
2.7.	Съдови клампажи и кръвозагуба	стр.151
2.8.	Централно венозно налягане	стр.156
2.9.	Инфузионна стратегия	стр.160
2.10.	Трансфузионен тригер	стр.167
VIII.	ИЗВОДИ	стр.175
IX.	ПРИНОСИ	стр.176
X.	БИБЛИОГРАФИЯ	стр.177
XI.	ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	стр.199

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Анестезиологията е сравнително нова медицинска специалност, но с богатата история и изключително бурно развитие. В съвременната медицина извършването на хирургична интервенция без участието на анестезиолог вече е напълно неприемливо и не е силно да се каже, че анестезиологията и реанимацията са в основата на развитието на съвременната хирургия. Двете специалности - хирургия и анестезиология в днешни дни се развиват в пълна хармония: иновативните хирурзи поставят непрекъснато нови предизвикателства пред анестезиолозите, които от своя страна решавайки проблемите дават възможност за нови и технически по-сложни хирургични интервенции.

Преди да започне да се прилага анестезия, хирургичната интервенция е била последен, рискован и ужасяващ опит да се спаси човешки живот. Много малко оперативни интервенции са били възможни, а времето за работа на хирурга - кратко и под голямо напрежение. В първите години усилията да се приспи пациента са имали за цел само осигуряване комфорта на хирурга и за добра анестезия се е приемала тази, която не е убивала болния. В днешни дни в това определение влизат още два много важни компонента – сигурност за живота на пациента и създаване на предпоставки за неговото бързо възстановяване в ранния следоперативен период. Това превръща съвременния анестезиолог-реаниматор в лекар със специфична подспециалност–периоперативна медицина.

Едно от най-сериозните предизвикателства в съвременната хирургия е висцералната хирургия. Панкреатични резекции, хирургично лечение на метастази, чернодробни резекции по повод на различни бенигнени и малигнени чернодробни тумори - това е изключително тежка патология, която в първите години на развитие е била рисковано и героично начинание винаги с неясен изход. С годините чернодробната хирургия стана значително по-безопасна благодарение на натрупаният опит, разширяване на познанията за чернодробната анатомия, физиология и патофизиология и не на последно място с развитието и усъвършенстването на анестезиологията като специалност.

Драматичния прогрес по отношение на анестезиологичните техники и възможностите за периоперативна реанимация, еволюцията на evidence-based терапевтични алгоритми позволиха рутинно да се извършват чернодробни резекции в голям обем и с много висока степен на сигурност за пациентите.

Един от основните животозастрашаващи проблеми в чернодробната хирургия е интраоперативната хеморагия – тя има пряко отношение към смъртността по време и непосредствено след операцията, както и за развитието на чернодробна и мултиорганна дисфункция в ранния следоперативен период. Масивните хемотрансфузии, които имат описани над 70 странични ефекти, трансфузионни реакции и възможност за трансмисия на бактериални и вирусни инфекции, са независим фактор за увеличаване на морбидитета и морталитета в чернодробната хирургия. При някои солидни тумори (бъбрек, дебело черво, черен дроб) хемотрансфузията често води до рецидив на карциномното заболяване, метастазиране при голям процент от пациентите и то в рамките на по-къс период от време.

Всички тези съображения насочиха вниманието ни към проблема – интраоперативна хеморагия и стратегиите, които анестезиологът може да приложи за да подпомогне безкръвната и успешна работа на хирурга. Хемотрансфузията е от изключително значение за спасението на болния при драматично кървене, но в много случаи се извършва без ясно детерминирани показания, пречупени през призмата на всеки анестезиолог и дори в една институция има много голяма разлика в обема на кръвопреливане предприемано от различните специалисти.

Необходимо е да се подчертае, че в чернодробната хирургия основният фактор за добри успехи е екипността – изолираните усилия на хирурга или анестезиолога не могат дори и при най-добрите професионалисти да дадат резултатите, които биха се получили с една съвместно обмислена стратегия, без детайлно познаване на работата на всеки член от екипа и най-вече без комуникация между тях.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

“The great problem in dealing with resection of the liver has always been the control of the haemorrhage, not only at the time of operation, but permanently.” G.GreyTurner1923

1. Основни проблеми в чернодробната хирургия

Дълги години черният дроб е смятан за орган, който не може да бъде опериран поради риска от неконтролируемо кървене, макар от дълбока древност да са достигнали до нас данни за успешни чернодробни резекции. Интервенциите в тези времена са извършвани най-често по повод на военни травми и прободни наранявания, с протрузия на чернодробен паренхим през раната. Първата публикувана планирана чернодробна резекция е извършена през 1888 година от Carl von Langenbuch (136). През 1899 година William Keen съобщава за успешна чернодробна резекция (вероятно лява латерална сегментектомия) по повод на голям малигнен тумор. Grey Turner (1923 година) премахва голяма лезия в десния лоб на черния дроб. Туморите стават нова индикация за оперативната резекционна хирургия и тя дава тласък за развитието на нова субклинична специалност - чернодробна хирургия. Все повече центрове в света започват да рутинно да работят в тази област и чернодробните резекции постепенно излизат от сферата на експеримента.

Публикацията на Lortat-Jacob през 1952 година за чиста анатомична резекция поставя началото на модерната ера в чернодробната хирургия. Годишите след това не са много окуражаващи, резекциите на черния дроб остават рискови и без голяма сигурност по отношение на крайния резултат. Две са основните опасности в чернодробната хирургия – хеморагия и следоперативна чернодробна дисфункция, като тези потенциално летални усложнения са взаимно свързани.

През 1977 Foster и Berman (92) публикуват първият мултицентров анализ (97 болници в USA) на 621 извършени чернодробни резекции и съобщават за 13% оперативна смъртност, която за големите чернодробни резекции (дясна хемихепатектомия, разширени лява и дясна) е над 20%. Една пета от тези 20% се дължи на интраоперативна хеморагия.

В исторически план при големите чернодробни резекции хеморагията е варирала от 2 до 10 литра (83,90,17) и кръвопреливане е извършвано между 40% и 100% от случаите. Кръвозагубата може да възникне във всеки един етап на операцията – при мобилизацията на черния дроб, дисекцията на вазо-билиарните структури или трансекцията на паренхима, както и в ранния следоперативен период. Голямата кръвозагуба повишава морбидитета и морталитета с загубата на обем, осъществяване на масивни вливания и хемотрансфузии, хипотензия, исхемия и шок. Carson et al. докладват, че пациенти с кръвозагуба под 500 мл имат смъртност 8%, докато тези с кръвозагуба над 2000 мл са със 42,9% смъртност (36,37,38).

Независимо от напредъка на познанията ни по отношение на чернодробната анатомия и физиология, уточняването на много детайли в оперативната техника, въвеждането на нови технологии за образна диагностика и хирургичен инструментариум и до ден днешен масивната хеморагия остава една от основните опасности в чернодробната хирургия. Все още се появяват публикации за кръвозагуба над 3 литра и извършени масивни кръвопреливания.

Интраоперативната смъртност се дължи основно на острата хеморагия (280), но впоследствие започва да се прави връзка между хемотрансфузиите и високата постоперативна заболяемост и смъртност (198, 233, 108, 89, 96, 205, 251). Това насочва вниманието на много хирурзи към оценка на ефектите на хемотрансфузията и техните особености в чернодробната хирургия.

2. Ефект на хемотрансфузията в чернодробната хирургия

Връзката между хеморагията, извършените хемотрансфузии и постоперативните усложнения е обект на много наблюдения и публикации.

Една от първите публикации е ретроспективно проучване на проспективно събрани данни извършено от Pol et al. (221) в Университетски медицински център в Марсилия, което си поставя за цел да оцени морбидитета и основните рискови фактори при извършването на голяма чернодробна резекция. Като такава се приема отстраняването на три или повече сегмента в съответствие с класификацията на Couinaud.

В проучването са включени 100 последователно оперирани пациента през

периода от 1989 - 1995 година. Отбелязани са всички усложнения, които са повлияли продължителността на болничния престой. Седем пациента са починали, а 45 са получили най-малко една компликация. Най-честите компликации са плеврални ефузии, чернодробна недостатъчност и асцит. Унивариабилният анализ показва, че с морбидитета са свързани възрастта над 55 години, анестезиологичен риск клас ASA II или повече, билирубин над 80 $\mu\text{mol/L}$, алкална фосфатаза 2 пъти над референтните стойности, малигнените тумори, абнормния чернодробен паренхим, симултантна хирургична процедура, оперативно време над 4 часа и периперативна хемотрансфузия > 600 мл. Мултивариабилният анализ посочва хемотрансфузията > 600 мл и симултантните хирургични процедури като най-сериозни независими рискови фактори за следоперативни усложнения.

Недостатъците на по-ранните публикации са малките серии и незначителния процент на пациентите, които не са получили кръв интраоперативно. По-съвременните анализи се базират на голям брой пациенти, голяма контролна група от нетрансфузирани болни, с възможност да се проследи не само периперативната смъртност, но и дългосрочната преживяемост.

През 2002 година Jarnagin et al. (126) публикува данните от едно ретроспективно проучване на серия от 1803 чернодробни резекции извършени между 1992 и 2001. В края на този период значително се увеличава броя и обема на извършените резекции със статистически значимо намаление на оперативната смъртност – от 4% в първите 5 години до 1,3% през последните две. При мултивариабилен анализ на данните от тази серия болни, единствените независими предиктори на периперативната смъртност и морбидитета са броя на резецираните сегменти и оперативната кръвозагуба.

Roop et al. (222) описват серия от 1222 пациента с чернодробни резекции извършени по повод бенигнени и малигнени тумори. Пациентите са разделени в две групи: група 1 – оперирани в периода 1989–1996 и група 2 – оперирани през 1997–2003 година. Във втората група броят на пациентите е двойно по-голям в резултат на по-либералната им селекция, включване на по-възрастни болни, с повече придружаващи заболявания и по-лоша предоперативна чернодробна функция. Независимо от това

интраоперативната кръвозагуба, необходимостта от хемотрансфузии, постоперативния морбидитет и морталитет са значително по-ниски в група 2 сравнени с група 1. При мултивариабилен анализ на двете групи трансфузията на биопродукти е един от независимите предиктори на морбидитета.

Imamura H. et al. (123) проучват ретроспективно постоперативния морбидитет и морталитет при 1056 хепатектомии извършени в един оперативен център за период от 8 години. По-голямата част от индикациите за операция са малигнени заболявания - 532 от пациентите са с НСС, 262 с други първични и вторични злокачествени лезии, 57 с карцином на билиарния тракт, извършени са 174 хепатектомии за живо донорство и 31 пациента са оперирани по повод на бенигнени лезии. В серията болни няма оперативна смъртност, големи усложнения са наблюдавани при 3% от болните с НСС, 8% от другите малигнени лезии, 28% при туморите на билиарния тракт и 5% от живите донори. Логистичният регресионен анализ определя като независим рисков фактор за големи компликации оперативната кръвозагуба над 1000 mL за пациентите с НСС, а за другите малигнени тумори - стойности на тоталния билирубин над 1,0 mg/dL (17 μ mol/L) и оперативно време повече от 6 часа.

Едно съвременно проучване на Kamiyama T. et al. (133) на група от 793 последователно оперирани пациента между 2001 и 2008 година също има за цел да дефинира рисковите фактори за морбидитета в чернодробната хирургия. Високообемни чернодробни резекции са извършени при 535 пациента (67,5%), ре-резекции при 81 (10,2%). Средното оперативно време е 345,5 минути, а средната кръвозагуба – 360 mL. Хемотрансфузия е извършена при 6,8% от пациентите. Периоперативния морталитет е 0,1% (1 пациент, при който причина за смъртта е чернодробна недостатъчност). Морбидитетът е 15,6%, като мултивариабилният логистичен регресионен анализ определя следните независими рискови фактори: оперативно време повече от 360 минути, кръвозагуба повече от 400 mL и ниво на серумния албумин под 35 g/L.

2.1.Ефект на кръвозагубата и хемотрансфузия при КРК

Основни индикация за чернодробна резекция са малигнените

заболявания— първичен хепатоцелуларен карцином с неговите разновидности и метастатични лезии на различни солидни тумори, най-често от колоректален карцином.

В ретроспективно проучване Stephenson et al. (275) анализира ефекта на хемотрансфузията при чернодробна резекция извършена по повод метастази от КРК. В серия от 55 пациента чрез Cox proportional hazards model analysis авторите доказват, че по-големия брой на хемотрансфузии се асоциира с по-кратко време за рецидив на метастазите (OR 1,05; $p = 0,0015$).

Една публикация на Younes et al. (313) през 1991 година представя статистически обработените резултати на група от 116 пациента с чернодробни резекции. Въпреки, че при унивариабилния анализ авторите намират статистически значима връзка между хемотрансфузията и рецидив на тумора, при мултивариабилен анализ тези данни не се потвърждават. Като предиктори се очертават хипотензивните епизоди по време на оперативната интервенция, локализацията на тумора, оперативното време.

Следоперативните усложнения в колоректалната хирургия значително влошават дългосрочната преживяемост и този факт е потвърден от много публикации (154,151).

Голям мета-анализ публикуван от Chung et al. (47) през 1993 година, който включва 20 проучвания и данните на 5236 пациента с колоректален карцином потвърждава хипотезата, че периперативната хемотрансфузия повишава риска от рецидив на заболяването, морталитет свързан с него или друга етиология. Кумулативното съотношение на шансовете (OR) за негативен изход е 1,69.

Kooby et al. (146) описват ретроспективно серия от 1351 пациента оперирани по повод на колоректални чернодробни метастази в периода 1986 – 2001 година. Пациентите получили трансфузия на биопродукти са 55%, автоложна кръв са получили 6% от общия брой, а 39% не са получили никакъв биологичен продукт. С годините процентът на периперативно хемотрансфузираните пациенти намалява значително. Нетрансфузираните пациенти имат значително по-малко компликации, отколкото тези които са получили кръв (33 срещу 46%, $p < 0,001$), като ефекта е зависим от количеството на администрираните единици биопродукти. Получилите 1- 2

единици кръв имат по-малко усложнения от тези получили повече от 2 единици (42% срещу 51%, $p=0,03$). Постооперативната смъртност също е зависима от количеството трансфузирани биопродукти. Пациентите получили 1-2 единици еритроцитен концентрат имат смъртност 2,5%, а тези с над 2 единици - 11%. Нетрансфузираните пациенти са с постоперативен морталитет 1,2%.

Болните, на които е извършена автохемотрансфузия имат честота на компликациите подобна на тези с една или две единици алогенна хемотрансфузия и значително повече усложнения от тези, които не са получили никакъв биологичен продукт. При мултивариабилен анализ независимите предиктори на постоперативните усложнения са хемотрансфузия (OR 1,5 ; $p=0,0008$), обема на резекцията (OR 2,0; $p \leq 0,0001$) и мъжки пол (OR 1,4 ; $p = 0,002$). Хемотрансфузията е предиктор също и за постоперативния морталитет (OR 3,7; с 95% CI: 1,7–8,4; $p = 0,001$) заедно с обема на резекцията (OR 4,9 ; с 95% CI 1,8–13,8; $p = 0,003$), но според авторите тя не е значим предиктор за дългосрочната преживяемост.

2.2.Ефект на кръвозагубата и хемотрансфузия при НСС

Честа индикация за чернодробна резекция е хепатоцелуларния карцином. Този вид тумор се среща предимно в циротично трансформиран чернодробен паренхим, което е допълнителна предпоставка за интраоперативна хеморагия, постоперативна чернодробна дисфункция, увеличен морбидитет и морталитет.

В една серия от 155 пациента с разширена хепатектомия по повод на НСС, Wei et al. (306) анализират рисковите фактори за периоперативните усложнения и смъртност, които за серията болни са съответно 55,5% и 8,4%. Според авторите независим рисков фактор за следоперативни усложнения са периоперативната хемотрансфузия ($p<0,001$) и клампирането на аферентния кръвоток ($p=0,023$), а независими рискови фактори за смъртност са периоперативната хемотрансфузия ($p = 0,004$) и коморбидитета ($p = 0,019$).

Fan et al. (82) представя серия от 330 пациенти, оперирани през периода 1989 и 1997 година по повод на НСС. В последните години от проучването 64% от пациентите не са имали необходимост от кръвопреливане, а

докладваната периоперативна смъртност е нулева. При унивариабилен анализ, през последните две години (1996 и 1997) обема на кръвозагуба, обема на трансфузиите и оперативното време корелират значимо с постоперативния морбидитет.

Негативният ефект на постоперативните компликации върху дългосрочната преживяемост при чернодробни резекции по повод на НСС се потвърждава от едно ретроспективно проучване публикувано от Chok K. et al.(48) през 2009 година. В анализа са включени 863 пациента оперирани между 1989 и 2004 година. Средното проследяване на пациентите е 35,6 месеца. Постоперативни компликации са наблюдавани при 288 пациента (33,4%) , а общо болничната смъртност е 5,3% (46 пациента). Преживяемостта за 1, 3, 5 и 10 години при пациентите със и без компликации е представена на таблица 1, като резултатите са статистически значими ($p= 0,004$).

Таблица 1: Преживяемост със и без компликации

Преживяемост	1 години	3 години	5 години	10 години
Без компликации	83.6%	62.8%	51.5%	32.1%
С компликации	67.8%	52.4%	41.5%	26.6%

Cox proportional hazard model analysis показва независимата връзка между постоперативните компликации и намалената дългосрочна преживяемост след чернодробни резекции по повод на НСС, а логистичният регресионен анализ показва, че възрастта и масивната интраоперативна кръвозагуба се съпровождат с по-висока честота на усложнения.

Сериозен проблем, който намалява дългосрочната преживяемост е рецидивът на НСС след хепатектомия. През 2004 година Rui Jing-an et al. (241) публикува данните от проследяване на 51 пациента с големи чернодробни резекции без периоперативна хемотрансфузия сравнени с контролна група от 60 пациента, при които се е наложило кръвопреливане. Индикация за чернодробната резекция е НСС при 29 (56%) пациента от първата група и 48 (60%) от втората група. Резултатите по отношение на периоперативната смъртност и морбидитет, честотата на рецидив в 1-, 2-, 3-годишен период са систематизирани в таблица 2. Разликите в двете групи са статистически значими ($p < 0,05$).

Таблица 2: Постоперативни резултати - Rui Jing-an et al (241).

	Морталитет	Морбидитет	1-год рецидив	2-год рецидив	3-год рецидив
Проучвана група (без хемотрансфузия)	0%	9.8%	24.1%	27.6%	31%
Контролна група (с хемотрансфузия)	3.3%	28.3%	43.5%	54.3%	58.7%

Asahara et al. (14) анализират серия от 175 пациента оперирани между 1986 и 1994, от които 23-ма (13,1%) са трансфузирани, а останалите 152-ма не са (86,9%). Честотата на рецидив е по-голяма при пациентите получили кръвопреливане в сравнение с останалите ($p=0,003$). По-детайлният анализ на данните показва статистически значима разлика по отношение появата на рецидив при пациентите с НСС в стадий I–II (75 на брой, $p= 0,02$), но не и при тези с НСС в стадий III–IV (56 пациента, $p= 0,06$). Кумулативната честота на рецидив след операцията е по-висок при пациентите получили хемотрансфузия. Сох регресионният анализ показва, че хемотрансфузията е най-значимия прогностичен индикатор ($p= 0,001$) за рецидив на НСС в ранен стадий I–II , докато същата зависимост не се проявява при пациенти с НСС в III - IV стадий ($p= 0,99$).

В друго проучване на 252 пациента с чернодробни резекции по повод НСС, рецидива на тумора е статистически значимо по-чест при субгрупа от пациенти без данни за съдова инвазия, които са получили интраоперативна хемотрансфузия (312). Тези публикации ясно очертават тенденцията хемотрансфузиите да увеличават честотата на рецидив при НСС в по-ранен стадий на тумора (199, 103,170).

2.3.Ефект на кръвозагубата и хемотрансфузиите при холангиокарцином

Холангиокарциномът е един от най-агресивните чернодробни тумори, с лоша прогноза и нисък процент на 5-годишна преживяемост. Оперативната интервенция е с по-голям риск от обичайния поради лошото качество на чернодробния паренхим и увреденото от хипербилирубинемията състояние на пациентите. Не са много публикациите фокусирани върху ефекта на хемотрансфузиите при чернодробни резекции по повод на холангиокарцином.

Nagino et al. (200) докладва серия от 100 пациента с комбинирани резекции на екстрахепаталните жлъчни пътища и на част от черния дроб. При 73 пациента е извършена предоперативна флеботомия и автодонация на кръв. Процентът на следоперативните компликации е статистически значимо по-висок при тези 35 пациента, които са получили алогенна хемотрансфузия периперативно, отколкото при останалите 65 без кръвопреливане (94% срещу 52%; $p < 0,0001$).

Sano T. et al. (249) представят серия от 102 пациента с перихилусен холангиокарцином оперирани между 2000 и 2004 година. Няма болнична смъртност, големи компликации се наблюдават при 7(6,9%) пациента, а общия морбидитет е 50%. Унивариабилният анализ показва статистически достоверна зависимост между тоталното количество на прелята прясно замразена плазма ($p = 0,002$) и периперативната поява на сегментен холангит или холецистит ($p=0,015$), както и по отношение тежестта на постоперативната хипербилирубинемия ($p < 0,001$). При мултивариабилен анализ като единствен независим значим фактор за постоперативния морбидитет се очертава периперативният холангит или холецистит (OR 9,08; 95% CI 1,05–78,56, $p = 0,045$).

През 2006 година Liu et al. (165) публикуват наблюденията си върху 142 пациента с хилусен холангиокарцином оперирани през периода 1989–2004. Болните са разделени на две групи: I-ви период - 1989–1998 година и II-ри период - 1999–2004. Модификациите в периперативния протокол позволяват значителни по-висока резекционна честота за болните във втория период (45% срещу 16 %). При мултивариабилен анализ независими детерминанти на по-добрата преживяемост са резекция на тумора във втория петгодишен период и оперативната кръвозагуба под 1,5 литра.

В публикуваните досега проучвания няма студии, които да обследват проблема за рецидив на тумора след чернодробна резекция по повод на холангиокарцином.

Всички тези публикувани данни за следоперативния морбидитет, морталитет и дългосрочна преживяемост очертават ясна тенденция за неблагоприятния ефект на хеморагията и хемотрансфузията в чернодробната хирургия.

3. Рискове свързани с осъществяването на хемотрансфузии

Няма съмнение, че възможността да се прелива кръв е спасила голям брой пациенти, но хемотрансфузията винаги е била манипулация свързана с много усложнения. Развитието на трансфузиологията като тясна специалност постави нови граници на сигурност. В днешни дни не са актуални рисковете от предишните години, но все по-ясно се очертават някои специфични проблеми и нови опасности свързани с употребата на кръв и кръвни продукти. Те оформят няколко основни групи (таблица 3):

- Трансфузионни реакции – имунни и неимунни
- Странични ефекти – хемодинамични, метаболитни, хемостазни
- Трансмисия на инфекции – вирусни, бактериални, зоонози
- Грешки при хемотрансфузия

Таблица 3: Рискове при извършване на хемотрансфузии

Трансфузионни реакции	Странични ефекти	Трансмисия на инфекции
<i>Остра хемолитична реакция (1:25 000)</i>	<i>Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO)</i>	<i>HCV, HBV, HAV</i>
<i>Забавени хемолитични реакции (1:2 500)</i>	<i>Ефект върху коагулацията</i>	<i>HIV- 1 , HIV- 2</i>
<i>Алергични реакции: тежки (1:30 000) леки (1: 2000 трансфузии)</i>	<i>Хемоглобинопатия Подтискане на еритропоезата (честа)</i>	<i>EBV, CMV- сероконверсия HTLV I и HTLV II</i>
<i>Фебрилни нехемолитични реакции (1:10)</i>	<i>Хипотензия</i>	<i>Бактериални инфекции</i>
<i>Graft versus host disease (редки)</i>	<i>Свърхнатоварване с желязо IU Ер. Концентрат – 250 мг</i>	<i>Variant Creutzfeldt–Jakob Parvovirus B19</i>
<i>Имунна системна модуляция (TRIM) - 1:1</i>	<i>Метаболитни ефекти от цитрат, К⁺, глюкоза</i>	<i>West Nile virus SEN virus</i>
<i>Неимунна хемолиза</i>	<i>Тромбоцитни антитела</i>	<i>Syphilis,</i>
<i>Red blood cell alloimmunization</i>	<i>Посттрансфузионна пурпура</i>	<i>Malaria</i>
<i>Transfusion related acute lung injury(TRALI) - 1:5000</i>	<i>Трансфузионен microchimerism</i>	<i>Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi, Babesiosis bacteria</i>

Transfusion Medicine Copyright (c) 2007-2009, <http://Pathology Outlines.com> / Last revised 19 January 2009 / Last major update August 2007

3.1. Инфекции при хемотрансфузия

Алогенната хемотрансфузия винаги е свързана с риск от предаване на инфекции, независимо че в днешни дни той е значително по-нисък заради

разширения скрининг на донорите (32). Този риск е много вариабелен в различните географски региони и силно се влияе от политически, социални и икономически фактори, особено в развиващите се страни (175).

3.1.1. Вирусни инфекции

Дълги години трансмисията на вирусни инфекции (HIV, HBV, HCV) е била една от най-сериозните опасности свързани с кръвопреливане. Въвеждането на технология за откриване на вирусна ДНК (Nucleic Acid Technology - NAT screening) намали значително риска от трансмисия на HIV (142, 208). През 1986 година в Северна Америка честотата на предаване е била 1:70 000 трансфузирани единици, докато между 2001–2005 риска се движи между 1:1,8 милиона и 1:7,8 милиона (Таблица 4). Вероятността от трансмисия на хепатит С също намалява значително след въвеждането на задължителен скрининг. Риска от хепатит Б остава сравнително висок, тъй като NAT не се ползва в диагностичния панел на този тип хепатит.

Таблица 4: Трансмисия на вирусни инфекции

Вируси	Трансфузирани единици
Хепатит А	1:1 милион
¹ Хепатит Б	1:6000 до 1:320,000
² Хепатит С	1:1.2 милиона до < 1:1.3 милиона
HIV	1:1.4 милиона до 1:11 милиона
HTLV-I и HTLV-II	1:250,000 до 1:2 милиона
³ Cytomegalovirus (CMV)	1:10 до 1:30
Epstein-Barr virus (EBV)	1:200
West Nile virus	1:3000 до 1:5000

¹ Предизвиква остра инфекция при 1/3 от пациентите, а хронична в 10%

² Хронична инфекция при 80% от заразените – повишена честота на цироза и НСС

³ Рискови групи – новородени под 1200 гр., серонегативни бременни жени, реципиенти на аlogenна трансплантация, пациенти с лимфом и химиотерапия (258)

Възможността за предаване на вирусни инфекции не е елиминирана напълно поради вероятността даряването на кръв да се извърши непосредствено след заразяване и преди настъпване на сероконверсия, когато прилаганите скринингови тестове все още са негативни (258).

В последните години в съображение влизат и много нови патогени, които налагат допълнителен анализ. Повишеното внимание, разширеният скрининг и елиминирането на потенциално опасен за контаминация кръвен продукт води до намаляване на количествата кръв годни за трансфузия и оскъпява значително стойността на единицата биологичен продукт (102,16).

Значително висока остава възможността от предаване на CMV и EBV инфекция.

3.1.2. Зоонози - Vector-borne Diseases

Заразата се предава от животните на човека, който е втори гостоприемник, най-често чрез ухапване от инсекти (комар, кърлеж) или от храна. Поради цикличността на заболяването, при попадане на патогените в циркулацията се създава възможност да бъде дарена контаминирана кръв. Най-честите патогени са Plasmodium spp (малария), Dengue fever virus, West Nile virus (WNV), Trypanosoma cruzii (Chagas disease), Babesia spp (Babesiosis), Human herpesvirus-8 (KS virus) и други.

Честотата на контаминация е различна и зависи от много климатични и географски фактори. Например риска за предаване на малария в ендемични райони може да бъде 1: 3 трансфузирани единици.

Нараства значението на West Nile вирус. Скринингът, който влиза в трансфузионната програма на USA от 2003 година показва, че 1: 6748 трансфузионни единици е с риск за трансмисия (192).

Другият проблем, който се появи през последните години е variant Creutzfeld-Jakob Disease (vCJD). Пътят на предаване е през храната и при даряване на кръв. Латентният период на болестта е дълъг (6-7 години) и поради това на този етап още трудно може да се оцени реалният риск от заразяване с приони, макар вече да са описани няколко случая на трансмисия (167). Все по-чести са публикациите, че такъв риск съществува (307, 115) и най-големият проблем е, че няма приложим метод за инактивация на заразните кръвни продукти (29,316).

3.1.3. Бактериална контаминация

Рискът от бактериална контаминация и посттрансфузионен сепсис значително надвишава този от трансмисия на вируси. След острите хемолитични реакции това е втората причина за смърт свързана с трансфузия

на биологичен продукт. Докладваната честота е от 1: 28000 до 1: 143000 и най-малко 10% от смъртността след хемотрансфузия е следствие от инфекция и сепсис (169). Особено висок е този риск при травматични болни и болни в реанимационни отделения, които често са имунокомпрометирани и са обект на нозокомиални инфекции (282).

Обичайните патогени произхождат от грам позитивната кожна флора на мястото на флеботомията. Еритроцитния концентрат най-често е контаминиран с *Yersinia enterocolitica*, но в съображение влизат и *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, както и видовете *Enterobacter*. Най-голяма смъртност (80%) е докладвана от Gram-негативните патогени, които циркулират транзиторно в кръвта на здрави донори (28).

Сериозен проблем е трансфузията на тромбоцитен концентрат. Високият риск от бактериална инфекция при тромбоцитите (1:10 000) се дължи на режима на съхранение - стайна температура 22°C. Типични патогени за тромбоцитите са Gram-позитивните микроорганизми - *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (62).

3.2. Трансфузионни реакции – имунни и неимунни

В днешни дни основен проблем при извършване на алогенна хемотрансфузия са имунните трансфузионни реакции. В хирургичната практика голям процент от следоперативните усложнения се предизвикват от трансфузия дори само на няколко единици кръв или биологични продукти.

3.2.1. Неимунни реакции

Най-чести са фебрилните нехемолитични реакции (1–2%). Един-два часа след трансфузията температурата се покачва с повече от 1°C. Макар да не са животозастрашаващи те могат да се интерпретират погрешно като хирургична инфекция.

Сравнително честа е и неимунната хемолиза се дължи на промените настъпили в кръвта при нейното съхранение, употребата на хипер/хипоосмотични разтвори или термична деструкция на еритроцитите. Необходимо е да се изключи имунна причина за тази реакция, което не винаги е достатъчно достоверно.

3.2.2.Имунни реакции

3.2.2.1. Фебрилни и алергични имунни реакции

Голяма част от тях се дължат на имунен отговор срещу трансфузирането на плазмени или клетъчни компоненти, основно левкоцити. Честотата на тези реакции зависи от вида на кръвния продукт, неговото съхранение и специфични за реципиента фактори (84). Реакциите при трансфузиране на еритроцитен концентрат варират от 1% до 16%. При трансфузия на тромбоцитен концентрат имунните реакции са около 30%, което се дължи на инфламаторни цитокини, хемокини и бактериални пиогени, които се генерират и кумулират по време на съхранението му при стайна температура (189). Обезлевкоцитяването на кръвните продукти, може да намали до голяма степен този проблем и навлиза като стандарт в протоколите на кръвните центрове в много страни, независимо че положителният ефект от тази манипулация не е напълно доказан.

Кръвните компоненти, които нямат клетъчен произход (плазма и плазмени деривати) също могат, макар и по-рядко да предизвикат трансфузионни реакции. Трансфузираните плазмени протеини съдържат епитопи, малки части от антигени, различни от тези на реципиентите и техните налични антитела. В донорската плазма често се съдържат антитела, които реагират с реципиентските кръвни клетки или протеини.

Обработката на плазмата може да активира някои от протеолитичните процеси, комплемента и системата кинин/кининоген, които генерират вазоактивни субстанции и анафилатоксини. Алергичните реакции са с различна тежест, някои от тях са истински анафилактични реакции, други са анафилактоидни. Симптомите варират от уртикария , rush до анафилаксия с кардиореспираторен колапс и смърт.

Бактериалната контаминация в донорската плазма също може да се асоциира с фебрилна имунна реакция.

3.2.2.2. Остра хемолитична реакция

Повечето акутни хемолитични реакции се проявяват след осъществяване на АВО несъвместимо кръвопреливане в резултат от човешка грешка, най-често неточна идентификация на пациента (35).

Тази реакция може да бъде отключена също и от наличие на антитела

срещу част от другите антигенни системи в еритроцитите. Макар и рядко причина може да бъде масивната трансфузия на АВО несъвместима плазма или наличието на АВО несъвместима плазма в тромбоцитните продукти, най-често при пациенти с кръвна група А, когато титъра на анти-А е по-висок от 1:1000 (186). Докладваната честотата на АВО несъвместимост е между 1:6000 до 1:33 000.

Класическите симптоми са неспокойствие, зачервяване, болки в кръста, стави и мускули, гадене, повръщане, хипотензия и шок. Клиничната картина се утежнява с развитието на хемолитична анемия, иктер, бъбречна недостатъчност, дисеминирана интравазална коагулопатия. Лечението е спиране на трансфузията и агресивна ресусцитация.

Фаталните случаи са редки от 1:250 000 до 1:1 милион. Смъртността е около 2% (94).

3.2.2.3. Забавена хемолитична реакция

Забавената хемолитична реакция се дължи на вторичен имунен отговор към еритроцитните антигени на донора. Докладваната честота е от 1:2 000 до 1: 9 000 хемотрансфузии, но има вероятност да е по-висока поради честото недиагностициране на тази реакция (277, 142, 167). Клиничната проява настъпва от две до три седмици след трансфузията, като обичайните симптоми са неспецифични – анемия, треска, диспнея, жълтеница (126). Макар и рядко това усложнение може да доведе до смърт (127).

Повечето от забавените хемолитични реакции са непредвидими, защото наличието на антитела към второстепенни антигени на еритроцитите не могат да бъдат открити при директната и биологична проба за съвместимост и в момента на трансфузия кръвта е серологично съвместима.

3.2.2.4. Transfusion-associated Graft-Versus-Host Disease (TA-GvHD)

Свързаната с хемотрансфузия реакция - графт срещу гостоприемник (GvHD) може се отключи от 4 до 30 дена след преливането на всякакъв вид кръвен продукт. Имунокомпетентни алогенни Т лимфоцити в трансфузираната кръв се имплантират в реципиента, пролиферират и атакуват неговите тъкани (209).

С годините са уточнени рисковите фактори от страна на реципиента -

дефекти в имунната система, лимфоидни малигнени заболявания, някои солидни тумори или имуносупресивно лечение. Честотата на тази реакция е изключително рядка, но смъртността е почти 100% (13,104).

3.2.2.5. Transfusion-related acute lung injury - TRALI

Терминът Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) е въведен през 1983 година за да опише специфична група от клинични и лабораторни промени, идентифицирани в първите 6 часа от трансфузията на биологичен продукт съдържащ плазма (193). В началото е диагностициран като некардиогенен белодробен оток, но в последствие се уточнява патоморфологично, че се касае за остра белодробна тъканна увреда, предизвикана от наличието на HLA - специфични антитела. Всички плазма съдържащи кръвни продукти дори и в незначителни количества (напр.2 милилитра) могат да предизвикат този респираторен дистрес синдром (227). В повечето случаи антителата се откриват в донора. Това са HLA, гранулоцито-специфични антитела, както и моноцито-специфични имуноглобулини от клас IgG (71). Тези антитела реагират с белите кръвни клетки на реципиента, активира се комплемента, C5a промотира неутрофилна агрегация и секвестрация в белодробната микроваскулатура, освобождават се цитокини, които предизвикват ендотелна увреда (72).

Трансфузионно-медирана цитотоксичност е в основата на еднокомпонентния модел на белодробна увреда, но концепцията за патофизиологичния механизъм на TRALI еволюира (73). Все повече се обсъжда идеята за комплексна белодробна увреда на фактори със субклиничен ефект, а имунната реакция отключваща синдрома е предизвикана от трансфузията на биологичен продукт (74).

Честотата на TRALI е приблизително 1 на всеки 5 000 трансфузии на кръвни продукти (75). Голяма част от случаите на TRALI остават неразпознати, особено в интензивните отделения. За илюстрация една публикация на Корко Р.М. et al. представя следните данни - от 36 реципиента на плазма от един донор, в която са открити неутрофилни антитела, 7 пациента имат от слаба до умерена реакция на белодробна дисфункция, а 8 получават тежка белодробна увреда. Само две от тези 15 реакции са докладвани като свързани с трансфузията (76).

Смъртността при това усложнение е около 15% и настоящем TRALI една от най-често докладваните към FDA причини за свързана с хемотрансфузия смърт (77).

Основният фактор за благоприятен изход е ранно диагностициране, агресивна поддържаща терапия, често се налага интубация и механична вентилация. При правилно проведено лечение, болните се подобряват в рамките на 48 часа и имат добра преживяемост (78).

3.2.2.6. Посттрансфузионна пурпура

Рядко, но животозастрашаващо усложнение на алогенната хемотрансфузия е посттрансфузионната пурпура. Тя се наблюдава 5-10 дни след хемотрансфузия, когато в реципиента се появяват специфични тромбоцитни алоантитела. Реципиентските нативни тромбоцити се разрушават и се стига до тежка тромбоцитопения.

Трансфузията на тромбоцити при това състояние е неефективна и опасна. Лечението е неспецифично, с висока доза Immunoglobulin i.v (2 g/kg за 2 до 5 дни), като се препоръчва също плазмафереза и високи дози стероиди.

3.2.2.7. Transfusion-related immunomodulation - TRIM

3.2.2.7.1. Патофизиология на синдрома

Хемотрансфузията представлява “алогенна трансплантация на течен орган“ и предизвиква сериозни промени в имунологичния профил на реципиента (23,24). Този синдром се нарича Transfusion-Related Immunomodulation (TRIM). С алогенната кръв се трансфузират големи количества от разтворими и клетъчни чужди антигени, които провокират неспецифична имunosупресия (25). Донорските левкоцити са основните кръвни компоненти отключващи процеса. Независимо от срока на съхранение на кръвния продукт, част от тях остават витални и могат да се имплантират в реципиентския костен мозък. Донорска ДНК може да бъде открита в реципиента седмица след алогенната хемотрансфузия (26). Активните бели кръвни клетки предизвикват химеризъм между донорските и реципиентските левкоцити (72, 230). Този механизъм не е единствената причина за имunosупресията, тъй като инфузията на плазма без донорски клетки, както и автохемотрансфузията също предизвикват транзиторна имunosупресия (5,

52). Настъпва супресия на Т-лимфоцитната функция с намалена способност на клетките да отговарят на стимули, да разпознават и противодействат на чужди частици (напр. бактерии), както и да се реплицират (309). Подтиска се фагоцитната активност на макрофаги и моноцити (71,125,303,27). Броя на циркулиращите лимфоцити и разпределението на клетъчните линии намалява, особено този на CD4 лимфоцити. Променя се отношението CD4/CD8, което води до подтискане на Т helper cell клетъчната функция и индуциране на имунна клетъчна анергия (197). Способността на левкоцитите да регулират и секретират цитокини като месенджери също е силно нарушена (87).

Вероятно и други фактори имат имуномодулиращ ефект, тъй като при употребата на високо пречистен антихемофилен фактор VIII, който не съдържа никакви клетки също се наблюдава имуносупресия. Смята се, че това се дължи на контаминация с Transforming Growth Factor (27).

Донорските Т-клетки не само предизвикват химеризъм, но самите те загубват способността си да функционират имунно при температурата на съхранение от 4° С (нарушава се тяхната имунокомпетентност). По време на съхранение в донорската кръв се покачват нивата на интерлевкин 2, 6, 8 и TNF поради продукция на цитокини (87). В съхранената кръв се откриват нива на цитокини над 50 пъти, а в тромбоцитният концентрат (който съдържа голямо количество бели кръвни клетки и се съхранява при стайна температура) от 100 до 1000 пъти по-високи от тези при нормални индивиди (213).

3.2.2.7.2. Клинична значимост на синдрома

- Рецидив и метастазирание при солидни злокачествени тумори

През 1973 година Opelz et al. публикува наблюдението, че трансфузията на кръв преди бъбречна трансплантация подобрява преживяемостта на алогофта и намалява риска за отхвърляне (214). Ефекта е зависим от дозата, пациентите получили повече от 4 единици кръв имат по-добра 1 и 2 годишна преживяемост на присадката от тези получили само 1 или 2 единици. Нещо повече, пациентите получили цялостна кръв или еритроцитен концентрат имат по-добра преживяемост на графта от тези, които са получили frozen deglycerized red cells, левкоредуцирана кръв или

промити еритроцити. Предоперативната хемотрансфузия се превръща в обичайна практика. Едно проучване на повече от 50 000 бъбречни трансплантации от трупни органи показва, че комбиниран с циклоспорин ефекта на имunosупресия става още по-мошен (106, 95).

За първи път Gantt (1981 г.) изказва хипотезата, че хемотрансфузията подтиска имунитета на реципиента до такава степен, че е предпоставка за рецидив и ранно метастазирание на малигнените тумори (78).

Оттогава са публикувани повече от 100 проучвания, които макар и в повечето случаи ретроспективни и неконтролирани, систематизират данните за връзката между алогенната хемотрансфузия и неблагоприятно развитие на карциномно заболяване. Периоперативната трансфузия на RBC се свързва със смърт от прогрес на карциномното заболяване в 28 публикувани серии на пациенти с колоректален карцином, 14 публикации за тумори на глава и шия, 10 - при карцином на гърда, 8 - карцином на стомаха и белия дроб и 6 - при карцином на простатата (150).

Между тях са три обширни мета-анализи от ретроспективни и нерандомизирани проспективни проучвания в колоректалната хирургия. Тези мета-анализи потвърждават значителното увеличение на релативния риск за рецидив на тумора и смърт свързана с прогрес на карциномното заболяване при трансфузираните пациенти сравнени с нетрансфузираните (47, 295, 149):

- Chung et al. (47) при анализ на 17 студии (релативен риск: 1,69; 95% CI=1,31-2,19)
- Vamvakas и Moore (295) на базата на 11 студии (релативен риск: 1,37; 95% CI = 1,20-1,56).
- Landers et al. (150) на базата на 29 студии (релативен риск: 1,33; 95% CI = 1,3–1,5).

Публикациите, които не потвърждават или отричат тази хипотеза са малко (149). Едно холандско проучване, което макар да подлага на съмнение твърдението, че алогенната хемотрансфузия повишава честотата на рецидив на КРК, показва статистически достоверно увеличаване на 3-годишната смъртност в групата на трансфузираните пациенти (69% vs 81%, $p < 0,001$) (31).

Стратегия за избягване на алогенната хемотрансфузия е осъществяването

на автохемотрансфузия с предоперативна флеботомия и автодонация на кръв от пациента.

Heiss M et al. провеждат рандомизирано проучване, което сравнява ефекта от алогенна и автоложна хемотрансфузия при 120 пациента с потенциално резектабилен колоректален карцином. Средната продължителност на проследяване на пациентите е 22 месеца (от 8 до 48 месеца). Първите публикувани резултати показват честота на рецидив в групата с алогенна хемотрансфузия от 28,9%, а в тази с автоложна - 16,7%. Зависимостта между алогенната трансфузия и по-краткия период на рецидив на болестта е силно проявена. Мултивариабилния анализ на рисковите фактори показват, че само рТ стадий – OR 6,61; 95% CI (конфиденциален интервал)= 1,82 – 23,99; (p = 0,004), рN стадий – OR 8,39; 95% CI=3,15 -22,33; (p<0,001) и необходимостта от алогенна хемотрансфузия - OR 6,18; 95% CI= 2,20-17,37; (p <0,001) са независими предиктори за рецидив (114).

Независимо от противоречията, които още се дискутират по отношение на това дали извършваните хемотрансфузии не са просто маркер за тежестта на заболяването, повечето експерти поддържат тезата, че алогенната хемотрансфузия повлиява честотата на метастазирането и рецидива на тумора (296).

- **Постоперативни инфекции и мултиорганна дисфункция**

Данните за връзката между риска от инфекция и трансфузиите са много по-убедителни. При няколко серии на ортопедични пациенти проучванията са демонстрирали, че риска за постоперативна инфекция се увеличава между 35% и 300% след хемотрансфузия (196).

Рандомизирани проучвания, в които пациентите са получили или автоложна хемотрансфузия или алогенна показват, че тези с автоложна ХТ имат по-малко инфекции. Пациенти с колоректална хирургия, които са получили кръв имат честота на постоперативни инфекции от 27%, докато в групата на нетрансфузираните честотата е 12%. Odds ratio на инфекциите в трансфузираната група е 2,84 (p < 0,47; 95% CI=1,02-7,98) (288). Броя на трансфузираните единици и времето на съхранение на трансфузираната кръв също благоприятстват риска от периоперативна инфекция .

При пациенти с пенетриращо нараняване на дебелото черво риска от

инфекция е в зависимост от броя на трансфузираните единици (U): тези с 1-5U имат честота на инфекции 25%, от 6-9 U - 37%; трансфузия на повече от 10 U благоприятства появата на инфекции при 57% от пациентите. Нетрансфузираните пациенти имат честота на инфекциите от 7,5% (294).

При критично болни пациенти хемотрансфузиите увеличават честотата на нозокомиалните инфекции и смъртността (282,301). В голямо рандомизирано и контролирано мултрицентрово проучване Hebert PC et al. доказват, че пациенти под 50 години и APACHE II score < 20 имат по-висок морталитет при хемотрансфузия (113).

- Един от малкото благоприятни феномени на TRIM е намалената честота на обостряне на заболяването при болест на Crohn (219).

3.3. Странични ефекти на хемотрансфузиите

3.3.1. Хемодинамични ефекти - Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO)

Един от най-често срещаните проблеми свързани с хемотрансфузията е обемното свръхнатоварване, когато кардиоваскуларната система на реципиента не може да се адаптира към допълнително внесения обем. Този ефект на трансфузиите обаче рядко се подозира, разпознава и регистрира като усложнение. По литературни данни честотата му е между 10 и 100 трансфузии на биопродукти.

В едно ретроспективно проучване на възрастни пациенти с протезиране на колянна или тазобедрена става, 1,1% от тях показват данни за циркулаторно натоварване след трансфузия само на една или две единици еритроцитен концентрат (228).

3.3.2. Метаболитни ефекти

Оптималната температура за съхранение на цялостната кръв и еритроцитите е между 2°- 6° C. Температури по ниски от 2°С предизвикват деструкция на червените кръвни клетки и хемолиза, което може да има фатални последици за пациента при трансфузията, а температура над 6°С позволява бактериален растеж и контаминация. Еритроцитите остават витални в тези температурни граници, но добре известен е факта, че по време на съхранение в кръвта настъпват морфологични и биохимични промени,

които сериозно повлияват тяхната функция след хемотрансфузия. Колкото са по-дълги сроковете на съхранение, толкова е по-малка способността на червените кръвни клетки да се възстановят ефективно (260, 240). В съхраняваната кръв настъпва хиперкалиемия, хипернатриемия и метаболитна ацидоза, а липсата на фактори на кръвосъсирване крие опасност от дилуционна коагулопатия при масивни хемотрансфузии (8).

4. Фактори отговорни за хеморагията в чернодробната хирургия

4.1.Анатомични предпоставки за кървене

За да се контролира един процес е от много голямо значение той да бъде проучен добре, както и да се оценят факторите, които са отговорни за възникването му. Проучванията върху черния дроб датират от дълбока древност и работата на много учени позволи да се стигне до цялостно и детайлно познание за неговата анатомия и физиология.

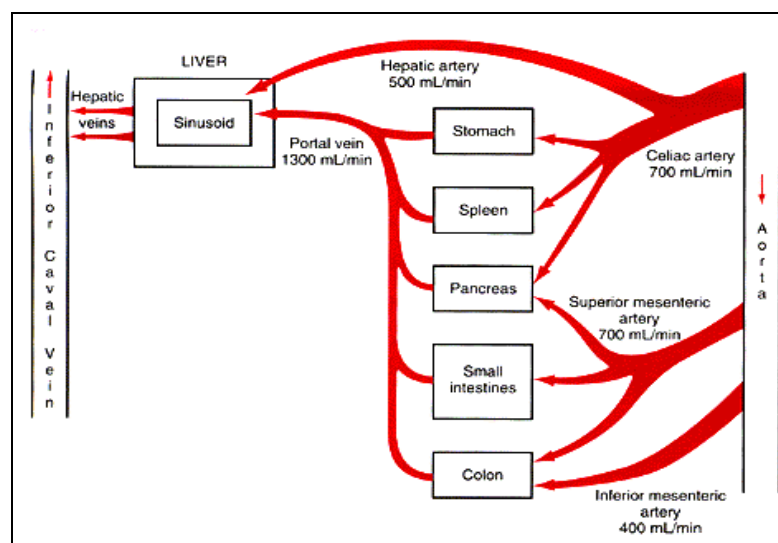
4.1.1.Черният дроб като кръвен резервоар

Черният дроб е силно васкуляризиран орган и получава приблизително 30% от минутния сърдечен обем. При нормални обстоятелства 10-15% от обема на циркулиращата кръв се намират в черния дроб - 25 до 30 mL кръв на 100 g тъкан, 60% от които е в синусоидите. Чернодробната циркулация е много динамична, специфичната регулация на кръвния ток дава възможност едновременно в него да се съхранява голям обем кръв и при необходимост тя да бъде изтласквана във системната циркулация. Освен, че има роля като кръвен резервоар, венозното съдово русло играе важна роля и във хомеостаза на телесните течности. Малки промени във венозното налягане предизвикват значителна трансудация на флуиди към лимфната система и в перитонеалната кухина. Този трансудат съдържа 80% до 90% от нормалната плазмена концентрация на протеини (153, 105).

4.1.2.Характеристика на чернодробното кръвообращение

Чернодробната циркулация е уникална по отношение на аферентния и еферентния си кръвоток. При нормални условия в покой тоталния кръвен ток е 1500 до 2000 mL/min (~100 mL/min/100 g). Притока на кръв се оформя от 2 основни източника – порталната вена и хепаталната артерия (фиг. 1).

Хепаталната артерия е клон на truncus coeliacus, доставя 25-30% от тоталния чернодробен аферентен кръвен ток (375-450 мл кръв/мин) и осигурява 45-50% от кислородната доставка. Порталната вена дренира цялата капилярна система на спланхникуса (стомах, слезка, панкреас и черва) преди навлизането си в черния дроб и доставя останалите 70-75% от тоталния аферентен кръвен обем (1100-1300 мл кръв/мин). Кръвта в порталната система е богата на нутриенти, но с ниско кислородно съдържание и носи само 50-55% от кислорода към черния дроб поради частичната дезоксигенация в препорталните органи и тъкани (231, 34).



Фиг. 1: Схема на циркулацията на спланхникуса (105)

Основната структурна единица в чернодробната циркулация са синусоидите. Това са капиляри, образувани при сливането на артериалния и порталния кръвоток. Покрити са с тънък слой ендотелни клетки, купферови клетки и fat-storing Ito cells, които освен метаболитните си функции, участват също и в регулацията на кръвния ток в чернодробния паренхим. През синусоидите кръвта се отвежда към хепаталните венули (central vein) и хепаталните вени, които дренират черния дроб в долната празна вена (еферентен кръвоток на черния дроб). Хепаталните вени са три (дясна, средна и лява) като има и многобройни малки венозни браншове в задната повърхност на черния дроб, които се дренират директно в долната празна вена (130).

4.1.3.Регулация на чернодробния кръвен ток

Регулацията на чернодробния кръвоток е вътрешна (Intrinsic Regulation) и външна (Extrinsic Regulation) (232, 286).

4.1.3.1. Вътрешна регулация

Вътрешната регулация е независима от нервната стимулация и от пренасяните с кръвта вазоактивни субстанции (152). Основните механизми, които я осъществяват са три – авторегулация, метаболитен контрол и буферен рефлекс на хепаталната артерия (Hepatic Arterial Buffer Response).

4.1.3.1.1. Авторегулация

Авторегулацията поддържа локалния кръвен ток на черния дроб като постоянна величина, независимо от промените в артериалното налягане. Повишеното артериално перфузионно налягане предизвиква вазоконстрикция на хепаталната артерия поради миогенно генериран отговор на гладко мускулните влакна в артериалните съдове. Авторегулацията от типа налягане/поток се открива в метаболитно активния (постпрандиален) черен дроб, докато в нестимулираната (на гладно) чернодробна тъкан този рефлекс не е активен. Затова при чернодробни операции и анестезия, извършвани обикновено „на гладно” авторегулацията налягане/поток не е значима.

Този механизъм на авторегулация не се открива в порталната система, тъй като в нея отношението налягане/поток е линейно за разлика от това в артериалните съдове. Артериалната и порталната венозна авторегулация не са основния механизъм за контрол на кръвния ток и не са от значение в периперативния период.

4.1.3.1.2. Метаболитен контрол

Промените в хомеостазата на порталната и системна кръв повлияват чернодробния кръвен ток. Това са артериалната хипоксемия, системната хиперкарбия и алкалозата. Артериалния чернодробен ток се увеличава при намалено парциално налягане на O_2 във порталната вена и ниско рН. Постпрандиално обусловения хиперосмоларитет увеличава в еднаква степен и артериалния и порталния кръвоток (97).

4.1.3.1.3. Hepatic Arterial Buffer Response (HABR)

Постоянната доставка на кислород към хепатоцитите е фактор от критично значение за тяхната функция. Основния механизъм на

вътрешната регулация на черния дроб, който го осъществява е биологична константа – рефлекс, при който намалението на порталния кръвен ток се придружава с увеличение на артериалния кръвен ток и обратно. Той поддържа постоянен тоталния чернодробен кръвоток – като поток и като обем. Този рефлекс се медира от локално продуцирания аденозин в пространствата на Mall в синусоидите, който се натрупва при намаление на порталния кръвен ток и намалява резистанса на артериалните капиляри. Обратно – хипердинамичната циркулация при портална хипертензия от всякакъв произход отмива аденозина и намалява неговата концентрация, което предизвиква спазъм на артериалните съдове в черния дроб (76).

Жлъчните пътища се кръвоснабдяват от артериалната част на чернодробната циркулация, така че те са основното място на исхемична увреда при тази артериална вазоконстрикция.

Неврални, миогенни метаболити, кислородното съдържание или рН във венозната портална кръв също могат да повлияят на H_{ABR}. Необходимо е да се отбележи, че увеличението на артериалния ток не може да компенсира напълно намалението на порталния кръвоток.

Анестезията, флуидната терапия по време и след операцията са от голямо значение за нормалното разпределение на кръвотока в черния дроб, за избягване на артериалната вазоконстрикция и намалената доставка на кислород към паренхима (97).

4.1.3.2. Външна регулация (Extrinsic Regulation)

4.1.3.2.1. Неврален контрол

В черния дроб има терминални клончета на вагуса, симпатикуса и френикуса. Симпатикусовите и парасимпатикусовите нервни разклонения образуват плексус, който инервира артериолите и венулите. Стимулацията на симпатикуса – хиперкарбия, болка и хипоксия, предизвиква вазоконстрикция и компримира рязко чернодробния кръвен ток и обем.

В случай на необходимост, по този механизъм за няколко секунди могат да се изстрелят до 80% от чернодробния кръвен обем в системното кръвообращение.

Парасимпатикусовата стимулация влияе предимно на регионалното разпределение на кръвния ток в черния дроб, като основното място на

действие са пресинусоидалните сфинктери. Тоталния кръвен ток не се променя.

В артериалното русло има α_1 -, β_2 - и D_1 -рецептори, докато в порталната част на чернодробната циркулация има само α_1 - и D_1 -рецептори. Адреналинът инжектиран в артериалната част на съдовото русло първоначално предизвиква вазоконстрикция, но впоследствие вазодилатация медирана чрез β_2 -рецепторите. При инжектиране на адреналин в порталната част отговора е само вазоконстрикция. Ефектите на адреналина и норадреналина при симпатикусова активация са мощни докато ендогенния допамин има незначителен физиологичен ефект върху чернодробната циркулация (76,15).

4.1.3.2.2. Хормонален контрол

Глюкагонът предизвиква продължителна вазодилатация на хепаталната артерия и може да антагонизира голяма част от физиологичните стимули предизвикани от стресовата активация на симпатико-адреналната система.

Ангиотензин II медира силна вазоконстрикция на артериалната и на порталната част от чернодробната циркулация, редуция на еферентния ток на мезентериалната артерия и в съответната степен редуция на тоталния чернодробен кръвоток.

Вазопресинът също причинява значителна вазоконстрикция на спланхникуса, като намалява аферентния ток към порталната система и осигурява по-ниска резистентност на порталното съдово русло, което прави този хормон много полезен за намаляване на порталната хипертензия (177).

4.1.4. Връзка между спланхникусовата и системната циркулация

Артериалната съдова система на черния дроб е с високо налягане и високо съпротивление. Венозната система - порталната вена и трите хепатални вени са с ниско налягане и ниско съпротивление. Черния дроб, позициониран между спланхникуса и системното кръвообращение, играе ролята на буфер. Масивните вливания и обемно натоварване покачват централното венозно налягане, нарушения физиологичен градиент в налягането между долната празна вена и хепаталните вени позволява

ретрограден кръвоток – в посока от долната празна вена към черния дроб, като за кратко време в него се секвестрира значителна част от добавения обем – сериозна предпоставка за кървене в чернодробната хирургия. Ако ЦВН остане високо по-продължително време, черния дроб може да филтрира големи обеми от съдовото русло към перитонеума - втори етап на буферизиране на промените в плазмения обем (153).

4.1.5.Качество на чернодробния паренхим

4.1.5.1. Стеатоза

Пациентите с чернодробна стеатоза не малко са, тя трудно се диагностицира и стадира предоперативно. Стеатозата е рисков фактор за следоперативни компликации и трябва да се взема винаги под внимание, когато се планира голяма чернодробна резекция.

Проучване на McCormack L. et al. (185) оценява влиянието на микростеатозата (MiS) и макростеатозата (MaS) върху морбидитета и преживяемостта при големи чернодробни резекции. При 58 пациента с доказана стеатоза е извършена хепатектомия, като данните са сравнени със същия брой пациенти с нормален чернодробен паренхим. И двете групи пациенти са със сходни показатели по отношение на възрастта, ASA score, диагноза, обем на хепатектомията и необходимостта от хепатико-йеюноанастомоза. Стеатозата е оценена по качество и количество.

Най-чест е смесения тип стеатоза - при 45 пациента. Чиста MaS е представена само при 10, а MiS при 3- ма пациенти, Разпределението по тежест на стеатозата е следното - лека стеатоза (10% до 30% от паренхима) имат 44 пациента, а умерена към тежка (>30% от паренхима) 14 пациента. Стеатозните пациенти са със по-високи стойности на трансаминазите, билирубина и по-ниско протромбиново време. Кръвозагубата ($p=0,04$), хемотрансфузиите ($p=0,03$) и престоя в реанимация ($p=0,001$) са значимо повече при тях. Компликациите също са повече при пациентите със стеатоза не само по отношение на общия брой (50% срещу 25%, $p=0,007$), но и по отношение на големите компликации (27,5% срещу 6,9%, $p=0,001$). Пациентите с чиста макровезикуларна стеатоза имат най-голяма смъртност - MaS 20% срещу MiS, която е 6,6%; имат и повече големи компликации (MaS - 66% срещу MiS - 50%). В групата на пациентите със смесен тип стеатоза

няма постоперативна смъртност (0%; $p = 0,36$), а морбидитета в тази група е 24%;($p=0,59$), но тези данни нямат статистическа достоверност. Предоперативната холестаза е била най-сигнификантния рисков фактор за смъртността при пациентите с чернодробна стеатоза.

4.1.5.2. Цироза

Циротичната трансформация на чернодробният паренхим намалява неговата еластичност и той става къслив, с лесно раними кръвоносни съдове. Механизмите на авторегулация са нарушени и намалената перфузия на паренхима прави черния дроб по-чувствителен към хипоксемия и хипотензия.

Цирозата предизвиква сериозни промени в системната и спланхникусова циркулация. Основната характеристика е хипердинамична циркулация с повишен минутен сърдечен обем и намалено съдово съпротивление. От друга страна артериалният и венозен кръвоток в черния дроб може да е редуциран - порталния при развитието на портална хипертония, а артериалния заради нарушена авторегулация (210, 100).

Системното кръвообращение също е ремоделирано поради наличието на артериовенозни шънтове и намален спланхников еферентен кръвоток. Циркулацията на пациентите с цироза е с увеличена обемна експанзия – сериозна предпоставка за кървене. Развитието на колатерали увеличава тази опасност и поради факта, че съдовите клампажи не могат да контролират кървенето от тях.

Допълнителен фактор за увеличено кървене при пациенти с цироза е нарушената хемостаза поради нарушената синтетична функция на дроба и намаления синтез на фактори на кръвосъсирването (211).

4.1.5.3. Химиотерапия

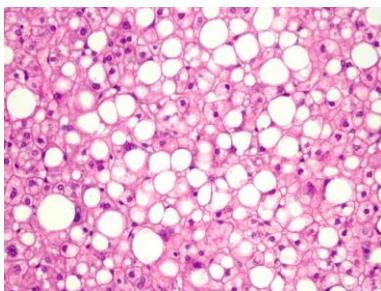
При пациенти оперирани по повод на колоректален карцином химиотерапията е рутинно прилагано лечение, което подобрява резултатите по отношение на дългосрочната преживяемост. През 1996 година Bismuth et al. (26) за първи път в едно свое проучване представя доказателства, че при наличие на неоперабилни чернодробни метастази, предоперативно приложената (неoadювантна) химиотерапия намалява обема на туморната маса и дава възможност за хирургично лечение (downstaging). В цитираното проучване резултатите показват, че 16% от предварително оценените като

неоперабилни пациенти след химиоперация могат да бъдат оперирани радикално и 39% от тях имат 5-годишен период на преживяемост.

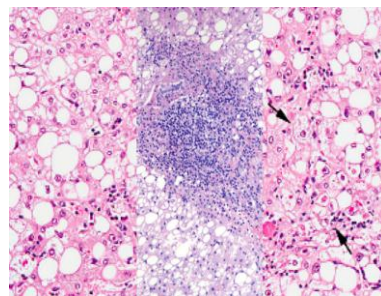
Тези данни са подкрепени и от други автори (Pozzo et al, 2004), което доведе до широко приложение на неoadювантната химиотерапия и по настоящем тя е интегрална част от мултимодалния подход за лечение на колоректалния карцином и неговите последствия. Тази нова възможност обаче, крие риск за интраоперативна хеморагия и за следоперативните резултати от чернодробната резекция. Прилаганите схеми на лечение предизвикват сериозна увреда на чернодробния паренхим, което може да повлияе неблагоприятно постоперативната чернодробна регенерация и да доведе до чернодробна недостатъчност (218).

Лечението с 5-fluorouracil и Leucovorin предизвиква чернодробна стеатоза, която е проява на умерена степен на NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) и е свързана с увеличен морбидитет (фиг.2) (247,174).

Схемите, които включват Irinotecan предизвикват появата и развитието на стеатохепатит (Chemotherapy-Associated SteatoHepatitis - CASH), особено при пациенти с обезитас. Хистологично се открива различно по тежест възпаление и хепатоцитна увреда, разпръснати в лобулитите и в порталните области с балонирани хепатоцити и клетъчна апоптоза (фиг.3). Irinotecan-асоциираният стеатохепатит увеличава значително постоперативния морбидитет и морталитет на базата на чернодробна дисфункция и не позволява пълната регенерация на дроба.



Фиг.2: Чернодробна стеатоза



Фиг. 3: Steatohepatitis

Лечението с Oxaliplatin предизвиква синдром на синусоидална обструкция (Sinusoidal Obstruction Syndrome-SOS) (фиг.4). Промените в чернодробния паренхим се откриват при 78% от лекуваните с този медикамент (239).



Фиг.4: Синдром на синусоидална обструкция (Sinusoidal Obstruction Syndrome - SOS)

Пациентите със стеатоза и синусоиден обструктивен синдром имат по-голяма склонност към интраоперативно кървене.

През 1985 Kemeny et al. (138) въвеждат интраартериална химиотерапия през имплантация на катетър в а. hepatica, през който с инфузионна помпа се инфузира голяма доза цитотоксичен агент директно в черния дроб. Използваният медикамент Floxuridine също предизвиква чернодробна увреда – триадитис, портална фиброза с бриджинг, дуктална пролиферация, холестаза и фиброза на централната вена (162, 212). Тези промени водят до повишен риск от кървене по време на резекцията, тъй като паренхима е по-конгестен и по-къслив (190).

Тежестта на промените в паренхима зависят до голяма степен от броя на курсовете химиотерапия. От съществено значение е и времето между последния курс и датата на операцията. Понастоящем е прието да се изчаква един месец от последният курс химиотерапия за да се осъществи известна регенерация на чернодробния паренхим.

Все по-широкото приложение на неoadювантната химиотерапия налага да се познават добре особеностите на схемите на предоперативната химиотерапия и ефектите, които те казват върху чернодробния паренхим (139).

4.2. Физиологични предпоставки за нарушаване на коагулацията и хеморагия

4.2.1. Хипотермия

В голямата абдоминална хирургия често се стига до тежка интраоперативна хипотермия на пациента. Причините са комплексни :

- Обширно оперативно поле
- Секретиращ перитонеум, който предизвиква загуба на големи

количества топлина и течност

– Ефекти на анестезията – периферна вазодилатация със загуба на топлина и загуба на компенсаторния механизъм на мускулни съкращения (треперене).

– Необмислена инфузия на студени физиологични разтвори и биопродукти, особено при хеморагия, когато се вливат бързо големи обеми.

Хипотермията се дефинира като намаление на телесната температура и се определя като лека (от 34 до 36 °C), умерена (32-34 °C) и тежка (под 32 °C), Хипотермично индуцираната коагулопатия се дължи на дисфункция на тромбоцитите, намалена активност на факторите на кръвосъсирване и активиране на фибринолизата (308). Хипотермията предизвиква морфологични промени в тромбоцитите по време на активация им, дефекти в тяхната адхезия, агрегация и в генерацията на тромбин, което води до удължено време на кървене (160). За всеки един 1°C намаление на телесната температура настъпва 10% редукция на активността на факторите на кръвосъсирване (304). Например при температура от 33°C нарушението на хемостазата е еквивалентно на дефицит на фактор IX до 33% от нормалното му ниво, което може да се дефинира като хемофилия тип Б. Засилено е лизирането на формирания съсирек поради нарушен баланс и намалена активност на инхибиторите на фибринолизата PAI и α_2 -antiplasmin (73).

Много важен е факта, че голяма част от хемостазеологичните тестове се извършват стандартно при 37 °C и тази обусловена от хипотермията ензимна редукция много често остава неразпозната (69). Дисфункцията на тромбоцитите и нарушената коагулационна ензимна активност е реверзибелна при нормализиране на телесната температура, което налага императивно агресивна превенция и лечение на хипотермията (238).

4.2.2. Ацидоза

Най-честата причина за ацидоза при пациенти получили ресусцитация в голям обем е тъканната хипоперфузия и хипоксемия и на второ място масивно приложение на разтвори съдържащи CL^- , т.е. физиологичен серум.

Ацидозата уврежда всички есенциални звена на процеса на коагулация. При $pH < 7.4$ тромбоцитите променят своята структура и форма, като стават сферични и губят своите псевдоподи (67). Както при хипотермията е

намалена активността на коагулационните фактори и в основата на нарушената хемостаза стои намалената формация на тромбин. Хипотермията и ацидозата нарушават генерацията на тромбин по различни механизми (178, 179). Хипотермията инхибира основно инициалната фаза, докато ацидозата инхибира силно фазата на пропация на тромбиновата генерация. При стойности на рН $\sim 7,1$ тя е намалена с 50%. По различен начин се повлиява и метаболизма на фибриногена. Хипотермията подтиска синтеза на фибриноген, докато ацидозата засилва неговата деградация, водейки до дефицит в неговата наличност. Затова нарушенията предизвикани от ацидозата не се коригират автоматично след като се компенсира нарушението на рН с буферни разтвори (180).

4.2.3. Хемодилуция

Дилуцията на коагулационните фактори и тромбоцитите е важен фактор, който предизвиква нарушение в хемостазата при пациенти с масивна трансфузия(41). The Advanced Trauma Life Support Guideline препоръчва първоначално вливане на 2 литра Ringer Lactat при кръвозагуба и следващи болуси от инфузионни разтвори, докато не приключи хирургичната интервенция. Дилуционния ефект от тази стратегия е добре познат и описан в детайли и вече е известно, че резултатът е метаболитна ацидоза, формиране на интерстициални едеми, конгестия на паренхимните органи, нарушение на микроциркулацията и като краен ефект нарушение на тъканната оксигенация (191, 143).

Особеностите на чернодробната анатомия и физиология са основна предпоставка за интраоперативна хеморагия дори и при нормален паренхим. Патологично промененият чернодробен паренхим благоприятства кръвозагубата в по-голям размер поради нарушение на неговата еластичност, промененият функционален капацитет на черния дроб, ремоделиране на кръвообращението в спланхникуса и системната циркулация и поради нарушение в хемостазната система, равновесието на която се поддържа от синтетичната и метаболитната функция на черния дроб. Допълнителни фактори от страна на нарушената хомеостаза на пациента в интраоперативния период засилват тенденцията към по-масивна кръвозагуба.

5. Хирургични стратегии за ограничаване на кръвозагубата в чернодробната хирургия

Дълги години чернодробните резекции са представлявали хаотично и не по план ексцизиране на паренхима, което обичайно било свързано с масивна интраоперативна хеморагия. Чернодробните хирурзи са в непрекъсната битка с кръвозагубата и от години разработват стратегии за нейното ограничаване, като те са насочени в три основни направления:

- Стандартизиране на оперативната техника на чернодробните резекции и извършване на анатомично ориентирани хепатектомии, които влизат в обмислен аваскуларен хирургичен план.
- Разработване на клампажни техники за съдов контрол и изолиране на чернодробния паренхим от аферентния и еферентния кръвен ток.
- Създаване на нови технологии за трансекция на паренхима, обичайно най – рисковата за хеморагия фаза на чернодробна резекция.

5.1.Анатомични резекции

5.1.1.Морфологична и функционална анатомия на черния дроб

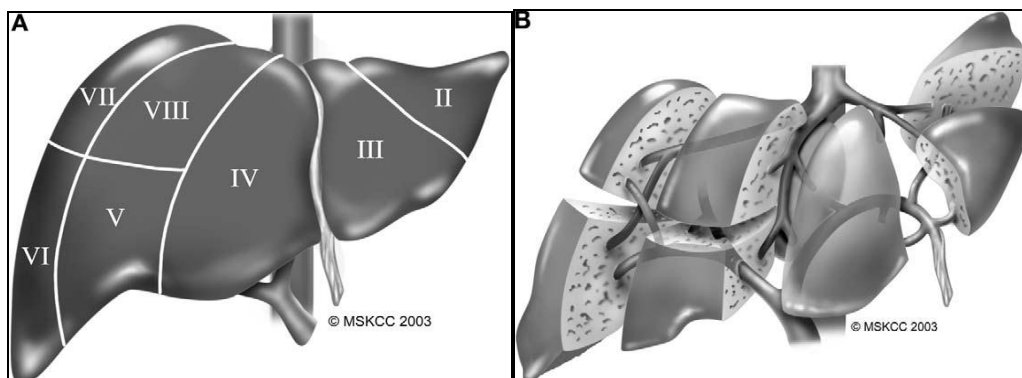
Анатомично черният дроб може да се опише в два различни аспекта – морфологична дескриптивна анатомия (базирана на външната характеристика на черния дроб) и функционална анатомия (25).

Класическото описание на чернодробната анатомия не показва вътрешната характеристика на кръвоносните съдове и билиарното дърво, което е от изключително значение за чернодробната хирургия. Например – квадратния лоб анатомично е част от десния лоб, но функционално е свързан с левия.

Много са учените дали своя принос в уточняване и систематизиране на познанията за чернодробната анатомия (242, 184, 1). Началото поставя J. Cantlie през 1898, последван от J. Healey и P. Schroy, N. Goldsmith и R. Woodburne, C. Couinaud и H. Bismuth. За първи път John E. Healey и Paul C. Schroy (1953) в своя труд “*Classification of Healey and Schroy*“ предлагат за дискусия идеята, че черния дроб се дели на функционални части, като създават класификация базирана на разклоненията на жлъчното дърво и

хепаталната артерия. Goldsmith and Woodburne (1957) доразвиват тази концепция и създават класификация, в основата на която са разклоненията на порталната и хепаталните вени (101).

Проучванията на френския хирург и патолог Claud Couinaud (1957) са поставили основите на съвременната класификация на черния дроб и са дали начало на анатомично ориентираните хепатектомии. В своя фундаментален труд „*Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales*“ публикуван през 1957 той предлага деление на черния дроб на 8 сегмента, които се оформят от първо до трето разклонение на клоновете на порталната и хепаталните вени. Тези 8 сегмента функционално са напълно независими един от друг и имат собствен аферентен, еферентен кръвен ток и билиарен дренаж. В центъра на всеки сегмент има клон на порталната вена, хепаталната артерия и жлъчен път, а в периферията му – хепатална вена (фиг. 5).



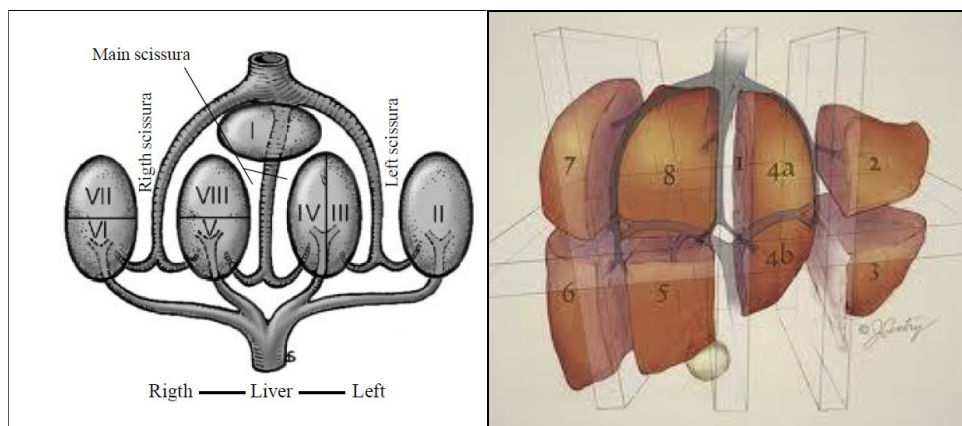
Фиг. 5: А. Разпределение на чернодробните сегменти по класификацията на Couinaud ; В. Автономност на аферентния, еферентния кръвен ток и билиарен дренаж за всеки сегмент (58)

Сегмент I е в дорзалната повърхност на дроба, лежи върху кавата и има собствен аферентен и еферентен кръвоток чрез директни венозни съдове, които се вливат в долната празна вена.

Всяка една от тези чернодробни субединици може да бъде резецирана без да се засегнат останалите чернодробни дялове. Резекционната линия минава в сравнително аваскуларна зона покрай кръвоносните съдове в периферията на сегментите (хепаталните вени), докато централно разположените портална вена, артерия и жлъчен път остават незасегнати (58).

Н. Bismuth (22, 23) обединява проучванията на Couinaud върху трупни препарати и тези на Goldsmith и Woodburn извършени *in vivo* и предлага класификация много популярна между хирурзите в Америка и Европа. Той определя три вертикални плана (*scissurae*) между хепаталните вени и един трансверзален план през десния и левия портален клон. Bismuth описва каудалния лоб като отделен сегмент I (фиг. 6), а четвърти сегмент се дели на сегмент 4a и 4b(фиг. 7),.

Фиг.6:Класификация на Bismuth (22) **Фиг.7:**Сегментна анатомия

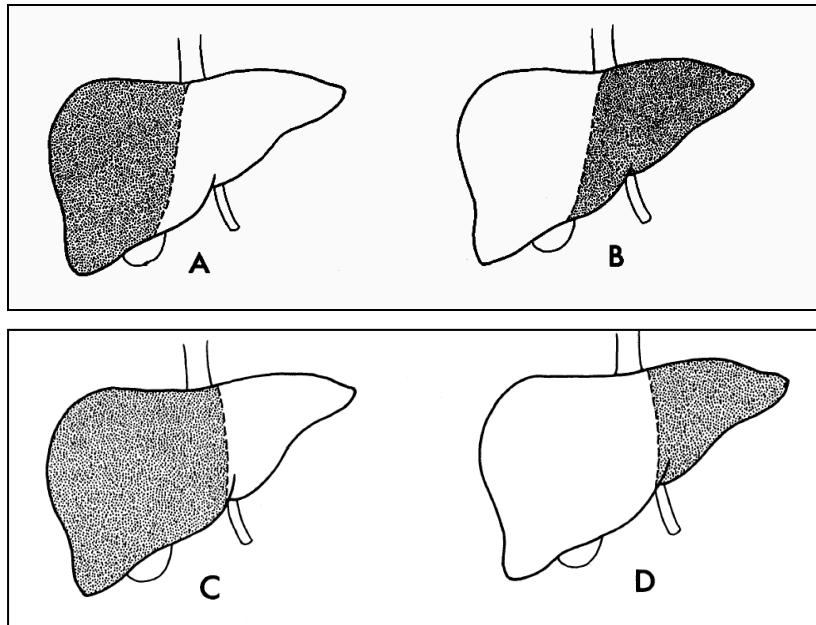


Всички тези проучвания стоят в основата на съвременните класификации на чернодробните резекции.

5.1.2. Хирургична класификация на анатомичните чернодробни резекции

Въпреки че хирургичните техники вече са стандартизирани, тяхната терминология понякога е доста противоречива поради различията между френската и американската школа (276, 284). Поради големите различия и дидактични проблеми, трудна интерпретация на данните и объркване при публикуване на резултатите се взема решение за уеднаквяване на термините използвани в чернодробната хирургия. През 2000 година в Brisbane (Австралия) специално сформиран комитет на Международната Хепато-Панкреато-Билиарна асоциация (International HPB Association), уточнява терминологията за чернодробната анатомия и хирургични резекции, която е възприета и в българските хирургични среди (285).

Според тази класификация се очертават четири основни типа големи чернодробни резекции с повече от 3 сегмента (фиг. 8) и три по-малки по обем резекции (фиг. 9).



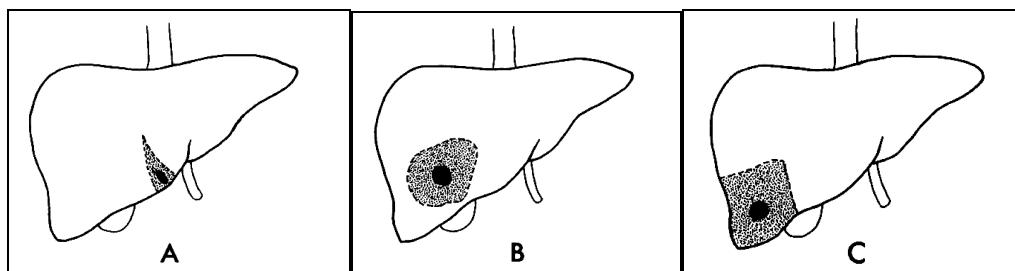
Фиг. 8: Големи чернодробни резекции :

A. Дясна хемихепатектомия (right hepatectomy)- V – VIII sg.

B. Лява хемихепатектомия (left hepatectomy)- II – IV sg

C. Разширена дясна хемихепатектомия – дясна лобектомия (Extended right hepatic lobectomy-right lobectomy) IV –VIII sg.

D. Лява латерална сегментектомия (left lobectomy) - I – III sg .(153)



Фиг.9: "Второстепенни " чернодробни резекции.

A. Клиновидна резекция (Wedge resection)

B. Субсегментна резекция (Subsegmental resection)

C. Сегментна резекция (Segmental resection).

5.2. Съдови клампажни техники

Една от основните хирургични стратегии за ограничаване на кръвозагубата е употребата на съдови клампажи, но тяхното приложение е

свързано с редица особености, което налага анестезиолога да бъде добре запознат в детайли с тях.

За първи път J. Hogarth Pringle през 1908 година е описал прием за контрол на кръвене от черния дроб при абдоминална травма чрез притискане на хепатодуоденалния лигамент (*Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Ann Surg 1908;48:541-9*). Този метод става много популярен и до днес е един от най-широко ползваните клампажи в чернодробната хирургия (297). През последните 20 години бяха въведени много техники на съдов контрол, като селективен, хемихепатален контрол (172), интермитентен клампаж (173) тотално съдово изключване неговите модификации (118, 44). Всяка от тези техники има своите предимства и недостатъци, но основните проблеми са топлата исхемия, реперфузионната увреда и конгестията на спланхникуса, която ги съпътства (119).

Особено раним е патологично променения чернодробен паренхим, с често развитие на следоперативна чернодробна дисфункция и увеличен морталитет и морбидитет (310). Отокът на червата затруднява затварянето на кореманата стена и е предпоставка за развитието на Abdominal Compartment Syndrome, бактериална транслокация и затруднения във вентилацията.

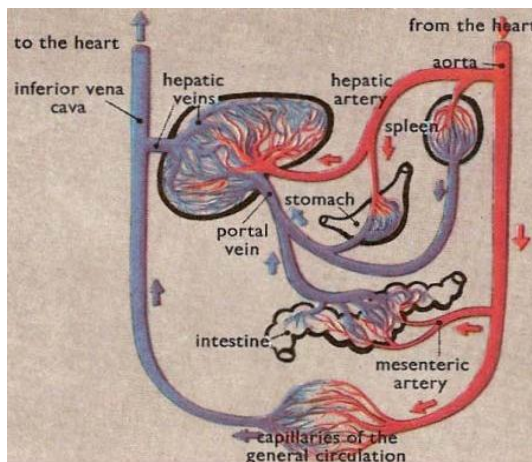
5.2.1.Анатомична и физиологична основа на чернодробния съдов клампаж

5.2.1.1. Входящ чернодробен кръвоток (inflow)

Както вече беше споменато черният дроб получава приблизително 1/4 -1/3 от минутния сърдечен обем или общ аферентен кръвен ток от около 1500 mL/минута. Източниците са два - v.portae и a.hepatica.

Порталната вена започва мястото на съединяване на v.lienalis и v.mesenterica superior на нивото на панкреаса (фиг.8). Тя дренира спланхникусовия регион и носи 70-80% от входящия чернодробен кръвоток. Разделя се за всеки чернодробен лоб на два клона – ляв и десен, които в дълбочина се разклоняват на секторни и сегментни клонове. При необходимост могат да бъдат клампирани главната портална вена, нейните лобарни или по-дистални браншове. Налягането в порталната вена обикновено е ниско, с порто-кавален градиент под 5 mmHg (PVP - CVP). Поради възникването на портална хипертония при хроничните чернодробни

заболявания и по-специално чернодробна цироза, порто-кавалния градиент се увеличава над 10 mmHg.



Фиг.8: Организация на чернодробният аферентен и еферентен кръвен ток (<http://www.daviddarling.info/encyclopedia/L/liver.html>)

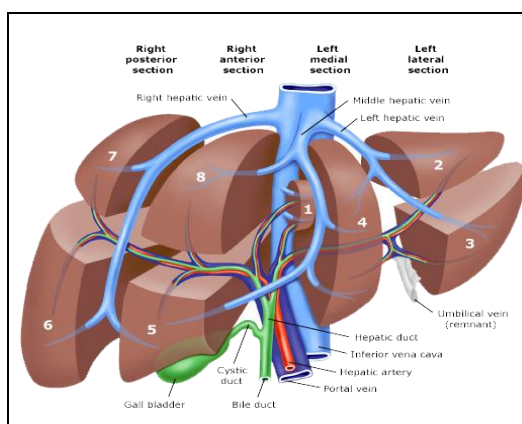
Идентично на порталната система *a. hepatica* се разклонява на лобарни, секторални и сегментни клонове, като могат да се клампират или нейния общ ствол или по-дисталните браншове. Кръвното налягане е по-високо от това в порталната система и е еквивалентно на средното системно артериално налягане. Обичайно *a. hepatica* се отделя от *truncus coeliacus*, но анатомични вариации се установяват при 20-25% от случаите, които ако не бъдат разпознати са предпоставка за непълен (инкомплетен) съдов клампаж и за масивно хирургично кървене.

Входящите съдове, портални и артериални, се съпровождат и разклоняват заедно със съответния жлъчен път. Порталната вена, артерията и холедоха оформят обща структура от *porta hepatis* към хилуса на черния дроб, обвита от Глисонова капсула, която се нарича хепато-дуоденален лигамент (педикул). В този сегмент входящите съдове и холедоха могат да бъдат клампирани или заедно (*en block*), без да е необходима предварителна дисекция или поотделно, след идентификация на структурите в хилуса.

5.2.1.2. Изходящ чернодробен кръвоток (outflow)

Артериалната и порталната кръв се смесват в чернодробните синусоиди и се дренира в централобуларните вени, които се организират във венули, образуващи чернодробните вени. Трите чернодробни вени (дясна,

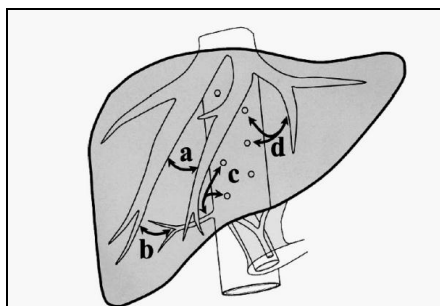
средна и лява) се вливат в абдоминалната част на v. cava inferior, разположена в близост до диафрагмата и дясното предсърдие (фиг.9).



Фиг.9: <http://www.daviddarling.info/encyclopedia/L/liver.html>

Тази анатомична локализация в непосредствен контакт с торакалната зона на ниско налягане има основно значение за поддържането на оптимален венозен дренаж на черния дроб.

В дорзалната повърхност на черния дроб се намира аксесорна дясна долна чернодробна вена (v.hepatica dextra inferior) дренираща шести сегмент директно във вена кава, като в 10% от случаите е широка над 5 мм. Тази вена трябва да се идентифицира предоперативно с подходящи образни методики или при дисекцията на кавата, тъй като при наложен клампаж може да бъде източник на масивно кървене. Първи сегмент на черния дроб (Sg. Spiegel) има самостоятелно кръвоснабдяване и еферентния кръвен ток се осъществява от къси клончета с големина 1-3 mm, които също се вливат директно във v. cava inferior (фиг. 10).



Фиг.10: Колатерали между трите венозни съда **a)** между дясната и средната хепатална вена, **b)** между дясната и долната дясна хепатална вена, **c)** между десния заден сектор на черния дроб (VI и VII сегмент) и каудалните вени, **d)** левия лоб и каудалните вени (4).

Като анатомични вариации във долната празна вена се вливат директно и венозни браншове от повърността на задните сегменти (V и VIII). Между всяка от хепаталните вени се оформят няколко интрахепатални колатерали, които също имат отношение към успешното осъществяване и толеранса на всеки клампажен метод (фиг. 10).

5.2.2.Класификация на съдовите клампажи

Техниките за съдов контрол се делят на две основни групи – клампаж на аферентния кръвен ток (inflow) и изключване едновременно и на аферентния и на еферентния (outflow) кръвоток в резецираните сегменти (268, 50). Едновременно с това има възможност да се извърши и хемихепатален или клампаж на отделен сегмент след по-детайлно идентифициране на съдовите структури в дроба (таблица 5).

Извършването на съдови клампажи налага добро познаване на анатомията на черния дроб. Различните клампажи предизвикват специфични промени в хемодинамиката на пациента.

Таблица 5: Класификация на съдовите клампаж

I.Аферентен съдов контрол (Inflow vascular occlusion)	II. Аферентен и еферентен съдов клампаж (Inflow and outflow vascular occlusion)
1. Клампаж на хепато-дуоденалния лигамент (Hepatic Pedicle Occlusion)	1. Тотално съдово изключване – Total Hepatic Vascular Exclusion (THVE)
2. Селективен аферентен съдов клампаж(Selective inflow occlusion) – Хемихепатален контрол - (Hemihepatic Vascular Clamping) – Сегментно съдово изключване - (Segmental Vascular Clamping)	2. Аферентен контрол с екстрапаренхимен клампаж на хепаталните вени: – Селективно тотално съдово изключване(SHVE) – Хепатално съдово изключване със запазване на кавалния кръвоток (HVEPC)

5.2.3.Техники за съдово изключване

5.2.3.1. Аферентен съдов контрол - (Inflow vascular occlusion)

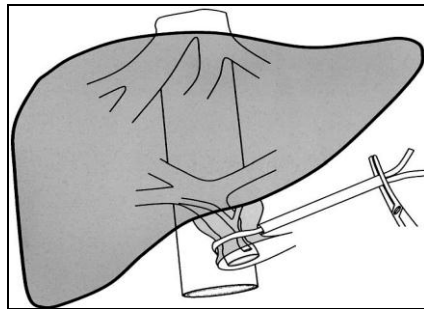
Клампаж на хепатодуоденалния лигамент - Прием на Pringle

Най-простият и широко прилаган метод за чернодробно съдово изключване. Хепатодуоденалният лигамент се клампира en block без да се налага обширна дисекция за освобождаване и отдиференциране на

структурите (фиг. 11). Различните съдови структури на хепатодуоденалния лигамент могат да се идентифицират и клампират поотделно след неговата дисекция, което често се налага при резекция на тумори разположени в хилуса на черния дроб.

Ограничения – времето на топла исхемия. За безопасно се смята непрекъснато клампиране до 60 минути при здрав чернодробен паренхим и до 30 минути при патология на черния дроб (18,120). Въведена е техника на интермитентно клампиране – 15/5 минути, което може да удължи значително времето на толеранс, но се увеличава оперативното време и кръвозагубата е значително по-висока (245,19).

С цел да се намали тежестта на исхемично-реперфузионната увреда се прилага исхемично прекондициониране – период на клампаж за 15 минути и реперфузия от 5 минути, след което клампажа може да се толерира до 90 (120 при нормален паренхим) минути без прекъсване (220, 51).



Фиг. 11: Клампаж на хепатодуоденалния лигамент (4)

При известни анатомични особености на чернодробните съдове клампажът може да не пълн, което повишава риска от неконтролируемо кървене. Когато е наложен Pringle кръвозагубата се влияе директно от стойността на централното венозно налягане, което обуславя величината на обратния кръвоток от хепаталните вени към резекционната повърхност.

Селективен клампаж - Selective inflow occlusion

Този метод представлява селективно клампиране на аферентния ток на един чернодробен лоб, сектор или дори само сегмент. Неговата употреба се налага при голяма хепатектомия, секторална или сегментна резекция. Целите са две:

- ограничаване на исхемичната увреда на резидуалния нерезециран паренхим (много важен фактор за безопасността при хепатектомии на живи донори), както и при патологично увреден паренхим (143, 124).
- демаркиране на анатомичните области чрез исхемични линии по чернодробната повърхност (261).

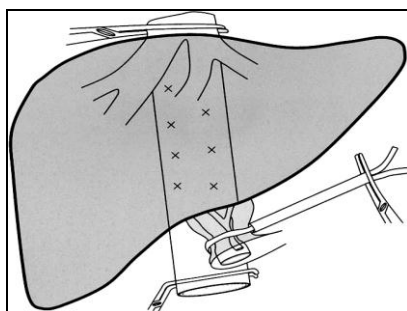
Тази техника няма съществено преимущество пред тоталния клампаж на хепатодуоденалния лигамент, освен маркирането на сегментите, които трябва да се резецират (49). Предимство са също незначителните хемодинамични промени, няма ограничение за време, но е технически по-сложна, изисква дисекция в хилуса на черния дроб и добро познаване на анатомичните структури. Кръвозагубата от трансекционния план може да е значителна в неклампираната чернодробна половина.

5.2.3.2. Аферентен и еферентен съдов клампаж – (Inflow and outflow vascular occlusion)

Тотално хепатално съдово изключване - Total Hepatic Vascular Exclusion (THVE)

Комбинирана техника на аферентен и еферентен съдов клампаж, въведена от Heaney през 1960 година (112), която позволява пълна изолация на черния дроб от системната циркулация. Прилага се при резекция на тумори в непосредствена близост или инвазиращи долната празна и хепаталните вени, за намаляване на ретроградния кръвоток в долната празна вена и за контрол на централното венозно налягане при неуспех на проложена друга техника за редуцирането му (290, 121).

За да се извърши се налага тотална мобилизация на дроба, освобождаване и клампиране на ретроперитонеалната част на VCI над и под черния дроб и лигиране на дясната адренална вена (фиг. 12).



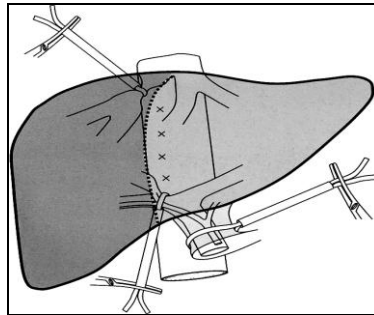
Фиг. 12: Тотален хепатален съдов клампаж (THVE)(4)

При правилно извършен клампаж кръвенето при трансекция на черния дроб е минимално. Този клампаж предизвиква значителни хемодинамични промени, които налагат специален алгоритъм на поведение преди прилагането му и е наложително да бъде извършван с участието на добре обучен анестезиологичен екип.

Аферентно изключване (Pringle) с екстрапаренхимен контрол на хепаталните вени

- Селективно хепатално съдово изключване (SHVE)

Хемихепатално съдово изключване (фиг.13) се прилага при резекция на малки периферни лезии в абнормен чернодробен паренхим с цел да се намали исхемичната увреда и биохимичните нарушения след нея, които са неизбежни при THVE (172, 269).



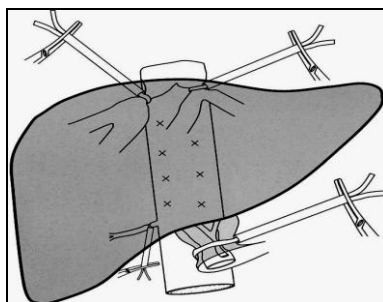
Фиг. 13: Селективно тотално съдово изключване (SHVE) (4)

Системните хемодинамични ефекти са минимални. Основният проблем е техническата сложност на клампажа, поради необходимостта от дисекция в хилуса и в областта на хепаталните вени (315). Кървенето от неклампираната част от дроба може да бъде значително, затова тази техника няма особени предимства от конвенционалното клампиране на хепатодуоденалния лигамент, с изключение на случаите, при които е необходима демаркация на сегментите.

- Тотално хепатално съдово изключване със запазване на кавалния кръвоток (HVEPC)

Клампването на аферентния ток през хепатодуоденалния лигамент и еферентния през всяка една от трите хепатални вени (фиг. 14) осигурява пълна изолация на дроба без да се прекъсва кръвотока във VCI (39) Екстрахепаталният контрол на трите хепатални вени е доста рисков поради опасността от внезапна масивна кръвозагуба и/или въздушна емболия при

разкъсване на някои от тях (77). Проблем са вените които се вливат директно във долната празна вена по дорзалната повърхност на дроба и по-специално v. hepatica dextra inferior, особено ако е по-широка от 5 мм.



Фиг. 14:Тотално хепатално съдовоизключване със запазване на кавалния кръвоток (HVEPC) (4)

Хемодинамичните особености при този клампаж са подобни на тези при маньовъра на Pringle, но техническата трудност за изпълнение го прави не особено популярен.

5.2.4.Ограничения на клампажните техники

Всяка клампажна техника има своето място в резекционната чернодробна хирургия, като е наложително да се адаптира към всеки конкретен случай. В съображение влизат големината и локализацията на тумора, наличието на патология на паренхимата, кардиоваскуларния статус на пациента и не на последно място опита на хирурга и анестезиолога (158). Внимателната преценка на предимствата на дадения клампаж, хемодинамичните последици от него и ограниченията, които налага са фундаментални за избора на най-оптимален хирургичен подход към всеки пациент (291).

Проблемите свързани с използването на клампажи са доста:

- Прекъсването на аферентния кръвен ток предизвиква топла исхемия, която е предпоставка за сериозна чернодробна увреда, цитолиза и постоперативна чернодробна дисфункция.
- Времето за трансекция на паренхимата е ограничено (от 30 до 60 мин)
- Възстановяването на кръвотока в черния дроб предизвиква реперфузионен синдром (24).
- Макар и рядко, при анатомични особености и вариации на съдовете не се постига коректно съдово изключване, което може да доведе до

масивна кръвозагуба и/или въздушна емболия.

- Сериозни хемодинамични ефекти съпътстват някои от клампажните техники.
- Колатералната мрежа при пациенти с чернодробна цироза не подлежи на съдов контрол и може да бъде източник на голяма кръвозагуба.
- Конгестия на спланхникуса с оток и исхемия на червата. Резултатът е ограничаване на хирургичното поле, затваряне на коремната стена под голямо напрежение и развитие на абдоминален компартмент синдром в следоперативния период.
- Има експериментални и клинични съобщения за акселерация и засилен растеж на колоректалните метастази в резултат на исхемичната увреда на паренхима (292, 293).

Поради тези ограничения и нежелани ефекти, новата тенденция в чернодробната хирургия е ограничено използване на клампажни техники с цел намаляване на постреперфузионната увреда (250, 300, 207).

5.3. Техники на трансекция на чернодробния паренхим

5.3.1. Принципи на трансекцията

В хирургичен план резекцията на черния дроб преминава през няколко фази, една от които е трансекцията на паренхима. Опасностите в тази фаза са няколко:

1. Хеморагия от резекционната повърхност, или от големите съдове в близост до долната празна вена.
2. Възникване на въздушна емболия при трансекция на голям венозен съд.
3. Мрежата на билиарните структури, много често с индивидуални анатомични особености изисква внимателна дисекция и оклузия на жлъчните пътища за да се избегне постоперативния жлъчен теч, сериозна предпоставка за увеличен следоперативен морбидитет и морталитет.
4. Важен елемент е скъсяване на оперативното време, особено когато се ползват клампажни техники и черният дроб е подложен на топла

исхемия.

Идеалният хирургичен инструмент е този, който едновременно реже паренхима и слепва достатъчно сигурно кръвоносните и билиарни съдове. Такъв инструмент все още не съществува и затова трансекцията се извършва от комбинация на инструменти и техники, които в ръцете на опитен хирург дават възможност за почти безкръвни резекции. Навлизането на нови технологии в медицинската сфера позволи през последните 20 години да се внедрят специфични инструменти и апаратура, конструирани на базата на различни видове енергия за безопасна и безкръвна деструкция на паренхима и за едновременно извършване на коагулация и хемостаза (225).

5.3.2.Методика на трансекция

5.3.2.1. Finger fracture / clamp crushing -

Първата техника въведена в хирургичната практика от Lin et al. през 1958 година (161) е размачкване на чернодробния паренхим с пръсти (Digitoclasia), най-често извършвана под контрол на аферентния кръвен ток, което позволява да се визуализират и изолират васкуларните и билиарните структури и последващото им лигиране. В следствие е техниката е подобрена с употребата на малка Kelly клампа (Kellyclasia) и клипсове. До днес това е често употребявана методика за трансекция, като се смята за една от най-безопасните и щадящи чернодробния паренхим. Допълнително предимство е, че няма необходимост от сложна и скъпа апаратура за извършването ѝ (157).

Тази техника остава референтна и спрямо нея се сравняват предимствата и недостатъците на останалите.

5.3.2.2. Ultrasonic dissection

В последните години стандартен уред за резекция на чернодробния паренхим е ултразвуковия дисектор (the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator или CUSA). С тази съвременна технология паренхима се фрагментира с ултразвукова енергия, аспирира се, оголва се съдовата и билиарна мрежа, което позволява клипсирането и лигирането на всеки бранш от нея (фиг. 15).



Фиг.15: Ултразвукова дисекция със CUSA на чернодробния паренхим (225)

Повечето от публикуваните проучвания съобщават, че с ултразвуковия дисектор се намалява значително интраоперативната кръвозагуба, морбидитета и морталитета в сравнение с clamp crushing техниката (80, 279).

5.3.2.3. Water jet

При този тип дисектор за деструкция на паренхима вместо ултразвукова енергия се използва водна струя под налягане. Принципа на дисекция е аналогичен – след разкъсване и аспирация на чернодробния паренхим, оголените съдове и жлъчни канали се клипсират с титаниеви клипсове или се лигират. Трансекцията с водна струя ограничава кръвозагубата и кръвопреливането, но тази методика изисква специална апаратура, не е толкова популярна като ултразвуковия деструктор и има същите недостатъци - по-дълго време за трансекция и опасност от възникване на въздушна емболия (234, 267, 145).

5.3.2.4. Harmonic Scalpel

Ултразвуковият скалпел (Harmonic Scalpel Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA) е сравнително по-нов метод, който използва ултразвукова енергия за трансекция и коагулация на малките съдове между вибриращите браншове на инструмента. Използва се най-често при резекция на периферни лезии в лапароскопската чернодробна хирургия, тъй като в този случай не може да се използва CUSA или Water Jet (45, 140, 7). Има предимства и при резекции на циротичен черен дроб, където clamp crushing техниката е доста несигурна. Употребата му е неуспешна около мястото на вливане на хепаталните вени в долната празна вена, тъй като с него трудно се установява контрол над кървенето от големи съдове (278).

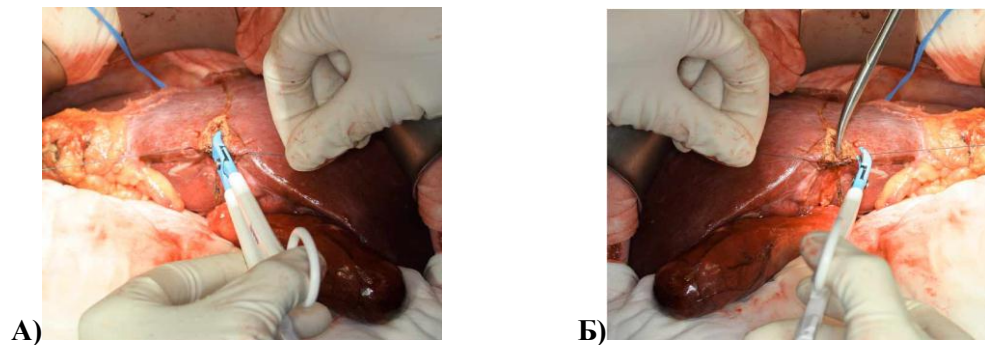
5.3.2.5. Ligasure

При Ligasure се използва различен принцип за прекъсване на

паренхима и коагулиране на малките съдове. С комбинация от налягане и биполарна радиочестотна енергия (RF) се предизвиква термична деструкция на колагена и еластина в съдовата стена, което ефективно слепва съдовете с диаметър по-малък от 7 mm (116, 246).

Много ефективен метод за трансекция на черния дроб, с висока степен на сигурност за коагулацията на интрапаренхимни кръвоносни съдове при нормален чернодробен паренхим, но има известна несигурност по отношение на жлъчните пътища (183). Последните публикации не потвърждават тази особеност на техниката, но постиганата хемостаза при пациенти с циротичен паренхим не е достатъчно надеждна (237, 244).

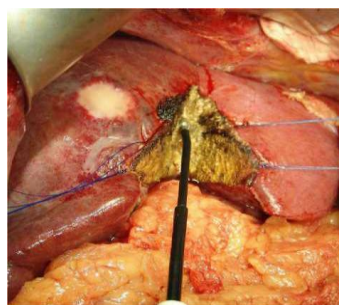
Ligasure е удобен инструмент в лапароскопската хирургия, както и за резекция на периферни лезии (57) (фиг. 16).



Фиг.16: (А) Употреба на Ligasure за трансекция на чернодробен паренхим (Б) Слепените съдове могат да се резецират без да се клипсират или лигират (225)

5.3.2.6. TissueLink dissecting sealer

Нова технология за трансекция на паренхима, която ползва радиочестотна енергия провеждана във физиологичен разтвор (TissueLink Medical, Inc., Dover, NH, USA). Инструментът има заострен връх, което позволява резециране на паренхима като същевременно слепва съдовете (фиг.17). Удобен е в лапароскопската хирургия(223).



Фиг.17: Едновременна коагулация и трансекция с TissueLink dissecting sealer (225)

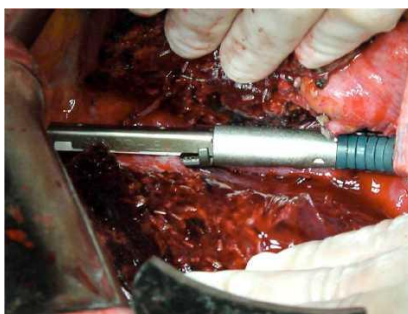
5.3.2.7. Radiofrequency-assisted liver transection

Радиофреквентната аблация (RFA) е популярен метод за лечение и деструкция на чернодробни метастази (224). Новата методика за трансекция на чернодробния паренхим използва същия принцип на радиофреквентна (RF) термокоагулация. Електрод, по който протича радиофреквентна енергия (Radionics Inc., Burlington, MA, USA), за 1-2 минути предизвиква циркулярна коагулация на паренхима, след което той може да се резецира с обикновен скалпел. В едно предварително проучване на 15 сегментни и клиновидни резекции Weber et al. (305) докладват средна кръвозагуба само 30 ± 10 ml, без съпътстващи компликации. Техниката е много опростена и може да се ползва и от хирурзи с ограничен опит.

Може да се предизвика известна термична увреда в хиларните структури или хепаталните вени (202, 274).

5.3.3. Съдови степлери (vascular staples)

Степлерите все повече навлизат в съвременната чернодробна хирургия за резециране и контрол на аферентните и еферентните съдове, както и за трансекция на паренхима (91, 134). Те са много полезни при разделяне на големия ствол на хепаталните вени или на средната хепатална вена дълбоко в трансекционния план (фиг.18). Това е най-рисковия етап при разширена дясна хепатектомия, тъй като конвенционалната техника с прилагане на съдова клампа и обшиване на съда около нея винаги носи риск от изплъзване на инструмента, разкъсване или неадекватно зашиване и масивна кръвозагуба за кратко време, която е изключително трудна за контрол (216).



Фиг.18: Прилагане на съдов степлер за трансекция на средната хепатална вена при дясна лобектомия (225).

Всяка методика за трансекция на паренхима има своите предимства и недостатъци. От друга страна всеки хирургичен екип има своите

предпочитания за работа, които зависят основно от опита на операторите и техническата обезпеченост на центъра, в който се работи чернодробна хирургия.

Независимо от напредъка на хирургичната техника и иновациите намерили място в оперативната зала с времето се наложи моделът на екипна работа, в която всеки от специалистите допринася според познанията, които има и методиките, които ползва от своята специалност за безопасността и успеха на все по-сложните предизвикателства на чернодробната хирургия.

6. Анестезиологична стратегия за редуциране на кръвозагубата в чернодробната хирургия

6.1. Поддържане на ниско централно венозно налягане (LCVP)

Анатомичното разположение на черния дроб го определя като орган, който създава връзка между системното кръвообращение и спланхникуса. Тази особеност дава възможност източника на кръвене по време на резекция да произхожда както от входящия чернодробен кръвоток (спланхникуса), така и/или от изходящия, при ретроградно движение на кръвта от долна празна вена към хепаталните вени и към резекционната повърхност. Физиологичният градиент и посоката на кръвотока се поддържа от хидростатичното налягане в синусоидите, което е с около 5 mmHg по-високо от това в долната празна вена. При намаляването на този градиент или при по-високо централно венозно налягане се създават условия за изравняване на налягането в двата компартмента и за възникване на кръвоток в обратна посока.

Още през 70-те години Heaney J.P. описва клампиране на долната празна вена за извършване на тотално съдово изключване, което цели да ограничи именно ретроградния кръвоток, но чак през 1989 година Bismuth et al. (24) в едно обследване на 51 пациента с чернодробна резекция подсказват възможността за намаляване кръвозагубата чрез намаляване на ЦВН.

Идеята еволюира, събират се нови доказателства и през 1998 година в British Journal of Surgery излизат две публикации, които проучват именно тази възможност. Jones et al. (131) първи публикуват резултатите от едно проспективно проучване, в което доказват, че кръвозагубата в чернодробната

хирургия е зависима от стойностите на ЦВН. Анализирани са 100 последователно извършени чернодробни резекции за периода 1986-1996 година, като са събрани данни за кръвозагубата, хемотрансфузията и тяхната зависимост от стойностите на ЦВН. Пациентите са разделени в две групи - едната с ЦВН ≤ 5 cm H₂O и втората с ЦВН ≥ 5 cm H₂O. Средната кръвозагуба при пациентите с ниско ЦВН (40 на брой) е по-малко от 200 мл, докато във втората група е 1000 мл (50 на брой) ($p=0,0001$). Само двама пациента (5%) от първата група са получили кръвопреливане, докато във втората група трансфузираните са 25 (50%) ($p=0,0008$).

Втората публикация на Johnson M., Mannar R., Wu A.V. (129) през същата година доказва почти линейната зависимост между стойностите на CVP и кръвозагубата. Получените резултатите са от шестмесечно проспективно проучване на 20 последователно извършени чернодробни резекции, в което са измервани две вариабилни – налягането в ретрохепаталната част на v.cava inferior и кръвозагубата. При ЦВН < 6 mmHg авторите наблюдават почти безкръвно оперативно поле и средна кръвозагуба от 363 mL (range 305-465 mL). Когато кавалното налягане е между 6 и 12 mmHg, черният дроб става по-конгестен и кървенето е значително повече - 1259 mL (range 415-1789 mL), а при налягане над 13 mmHg, кръвозагубата е ексцесивна - 2703 mL (range 2360-3450 mL). Корелацията между налягането в долната празна вена и кръвозагубата е силна и статистически достоверна ($p < 0.001$).

Chen H. et al. 2000 година (42) сравнява резултатите от чернодробни резекции извършени с интермитентно съдово изключване (Vascular Occlusion - VO) и ниско ЦВН (Low Central Venous Pressure) при 73 пациента оперирани в периода 1993-1998 година, с данните на 90 пациента, оперирани между 1979 и 1992 година без употребата на тези прийоми. Пациентите с VO/LCVP имат статистически значимо по-малка кръвозагуба (725 ml vs. 2300 ml, $p < 0,001$), по-ниска постоперативна смъртност (2,6% vs. 10%, $p = 0,05$) и морбидитет (10,3% vs. 22,2%, $p = 0,038$), по-къс престой в реанимация ($1,6 \pm 0,1$ дни vs. $5,6 \pm 1,2$ дни, $p = 0,003$) и по-кратък болничен престой ($8,0 \pm 0,5$ дни vs. $15,0 \pm 1,6$ дни, $p < 0,001$).

Поддържането на ниско централното венозно налягане - прост метод, който се базира на физиологичните особености на чернодробното кръвообращение, добива широка популярност и се оформя като основна анестезиологична стратегия за редукция на хеморагията в чернодробната хирургия (235).

Каква е безопасната стойност на ЦВН? Повечето автори цитират налягане под 5 mmHg. В едно по-съвременно проучване Eid EA. et al. (75) представят следните резултати- при ЦВН < 5 mmHg кръвозагубата е < 500 мл, а при ЦВН над 5 mmHg – >2000 мл (p <0.001).

Wang W-D et al. (302) определят като граница на безопасност налягане между 2-4 mmHg. При анализа на две групи пациенти с чернодробни резекции - контролна група (n=27) и група с ниско ЦВН (n=25), поддържано чрез рестрикция на вливанията, употреба на нитроглицерин и фуросемид. Авторите намират статистически достоверна разлика в количеството на кръвозагубата между двете групи - 903,9 mL кръвозагуба за групата с ниско ЦВН и 2329.4 mL за контролната група.

Други автори смятат че ЦВН трябва да се поддържа около 0- 2mmHg, а голяма част цитират същите стойности, но измерени в cmH₂O.

6.2. Методики за намаляване на ЦВН

Ниско централно венозно налягане може да бъде постигнато с различни стратегии - чрез контракция на обема, използване на медикаменти и стимулация на диурезата.

6.2.1. Контракция на обема на циркулиращата кръв

Контракцията на обема е безопасен метод за намаляване на ЦВН, която се постига с рестриктивно заместване на интраоперативните загуби, с цел намаляване на флуидното свръхнатоварване.

Allen PJ, et al. (10) от Memorial Sloan-Kettering Cancer Center публикуват опита си за поддържане на ниско CVP само с рестрикция на инфузионните разтвори, като при необходимост се прилагат малки болуси на кристалоиди (250 mL) с цел да се поддържа систолично артериално налягане над 90 mmHg и да се постигне диуреза от 25 mL/hr. При този подход кръвозагубата е средно 641 mL и хемотрансфузия е извършвана при 47% от

пациентите. Болните са в позиция на лек (~15°) Trendelenburg за да се избегне ефекта на хиповолемията, да се повиши гломерулната филтрация и да се намали риска от въздушна емболия.

6.2.2. Флеботомия

Някои групи смятат че контракцията на обема не е достатъчна и не трябва да се ограничава само с рестрикция на вливанията, а препоръчват и флеботомия.

Hashimoto et al (110) провеждат рандомизирано контролирано проучване на 79 здрави участници, на които е извършена чернодробна резекция за живо донорство. При част от пациентите е извършена флеботомия с автохемодонация (n=40) на количество кръв отговарящо на 0,7% от теглото на пациента), сравнени с контролна група (n=39) без автохемодонация. Хирургичният екип не е запознат с това към коя група принадлежи пациента. В началото на паренхимната трансекция централното венозно налягане е било по-ниско в групата с флеботомия (средно 5 [2–9]cmH₂O срещу 6[2–13]cmH₂O, p=0,005). Кръвозагубата по време на трансекцията е значително по-малка при пациентите с автодонация (140[40–430]mL срещу 230[40–660] mL, p<0,034). По отношение на клиничния изход няма статистически значима разлика между двете групи.

В канадски център групата на Massicotte работи активно и обследва възможността да се предвиди и намали интраоперативната кръвозагуба при чернодробни трансплантации (181). В едно проспективно проучване Massicotte et al. поддържат ниско ЦВН при пациенти с чернодробна трансплантация чрез контракция на обема с флеботомия. Тези болни са проследени и сравнени с ретроспективна група пациенти без флеботомия. Интраоперативната кръвозагуба е значително по-ниска при проспективната група с ниско ЦВН (903±582mL срещу 1479±1750mL, p= 0,001), като при нито един пациент не се е наложило да се прилага бъбречно-заместителна терапия в следоперативния период (182).

6.2.3. Трансфузионен тригер

Употребата на кръвни продукти не винаги се извършва на базата на точни правила (evidence based). Трансфузионните практики се различават много

не само в отделните центрове, но дори и по преценката за извършване на хемотрансфузия на различните анестезиолози във всеки един от тях (215).

Трансфузията на кръв или кръвни продукти като FFP, RBC и тромбоцитен концентрат е необходима в случай на активно и масивно кървене, но тяхната профилактичната употреба сериозно се поставя под съмнение. Вече не е прието рутинно да се извършва корекция на абнормните коагулационни тестове с инфузия на плазма или други повишаващи обема кръвни продукти, заради феномена TACO – обемна експанзия след трансфузия на биологични продукти, които възниква с честота от 1 до 100 хемотрансфузии и който е сериозна предпоставка за по-интензивно интраоперативно кървене (33, 61, 270).

В съвременните анестезиологични протоколи има ясни препоръки за употребата на всеки от тези кръвни продукти при травма, сепсис и други клинични ситуации, но няма консенсус за трансфузионната практика в чернодробната хирургия (135). Необходими са проспективни мултицентрови проучвания, които да детерминират и да подобрят нашето разбиране за корекция и превенция на масивното кървене в чернодробната хирургия, което ще подобри и клиничния резултат (168).

6.2.4. Фармакологични методи

Най-често използваните медикаменти за намаляване на ЦВН са Nitroglycerine (0,5-2 mg/мин) и Furosemide (10-20 mg). Така се постига едно относително или реално намаление на преднатоварването и съответно пониски стойности на централно венозно налягане.

Rees M et al. (236) извършват 150 резекции под интермитентен клампаж, ултразвуков деструктор и намаляване на ЦВН между 0 и 4 cm H₂O, което се постига с епидурален блок и системна инфузия на Nitroglycerine. От всички пациенти само 15 (10%) имат сериозни компликации (9 медицински и 6 хирургични), като един е починал (0,7%). Средната кръвозагуба е 814 ml за цялата група и само 434 ml в последните 4 години.

Поддържането на ниско преднатоварване носи потенциален риск за хемодинамична нестабилност, затова Ryu H.G. et al. (243) предлагат Milrinone като средство за намаляване на CVP. При извършването на 38 хепатектомии за живо донорство на черен дроб пациентите са разпределени в две групи – с

Milrinone (n = 19) и контролна група (n = 19). Групата с Milrinone показва по-ограничена кръвозагуба (142±129 mL vs. 378±167 mL), която е статистически значима (p<0.001), по-малка необходимост от вазопресори за поддържане на хемодинамичните показатели в оптимални граници и на диуретици за намаляване на CVP. Следоперативното възстановяване е по-бързо и с нисък морбидитет.

6.2.5. Позиция на пациента

В чернодробната хирургия се препоръчва позицията на Trendelenburg (~15°) с цел да се предотврати инцидент на въздушна емболия.

През 2008 година Soonawalla Z. et al. (271) публикуват данните за 50 последователно извършени хепатектомии в един 17 месечен период. Независимо от рестрикцията на течности средното ЦВН е било 9,2 mmHg в дорзално хоризонтално положение. При промяна позицията на пациента в обратен Trendelenburg, стойността му намалява с 1,7 mmHg. Операциите са извършени със средна кръвозагуба от 600 мл, няма данни за въздушна емболия при нито един пациент, а само един е получил постоперативна бъбречна дисфункция. Авторите предлагат този метод като ефективен и безопасен за постигане на ниско ЦВН по време на трансекцията на паренхимата. Предимствата му са, че е лесен за изпълнение, мониториране и управление, като помага да се избегнат фармакологичните интервенции.

6.2.6. Режим на вентилация

Интраторакалното налягане влияе в голяма степен на налягането в долната празна вена, което прави режима на вентилация определящ до голяма степен стойността на преднатоварването. Всяко повишаване на налягането в гръдната клетка увеличава и ЦВН.

Sand L. et al. (248) обследват 10 пациента с чернодробна резекция, като поддържат ниско ЦВН с промяна на позицията на пациентите и проучват влиянието на РЕЕР в режима на вентилацията. Целта на проучването е да се уточни как тази позиция влияе на порталното налягане (PVP) и налягането във хепаталните вени (HVP).

Измервани са средно артериално налягане (MAP), централно венозно налягане (CVP), портално венозно налягане (PVP), налягане в хепаталните вени (HVP) в хоризонтално положение, повдигната (Trendelenburg) и след

това наведена откъм главата на пациента (обратен Trendelenburg) операционна маса, с две положителни нива на Positive End Expiratory Pressure (PEEP). При 10° Trendelenburg и PEEP 5 cm H₂O централното венозно налягане се покачва (11±3 до 15±3 mmHg), както и средното артериално налягане (72±8 до 76±8 mmHg), докато обратният Trendelenburg при PEEP 5 cm H₂O намалява ЦВН (11±3 до 6±4 mmHg) и MAP (72±8 до 63±7 mmHg) с минимални промени в трансхепаталното венозно налягане. Повишаването на PEEP от 5 до 10 cmH₂O довежда до малко увеличение, около 1 mmHg на ЦВН, PVP и HVP. Не са открити значими корелации между промените в ЦВН срещу PVP и HVP по време на обратния Trendelenburg и само слаба корелация между ЦВН и HVP при позицията в Trendelenburg.

Авторите правят извод, че въпреки значимите промени в ЦВН, не се наблюдават съществени промени в хепаталните венозни налягания. Промяната в позицията на пациента не редуцира венозното налягане в черния дроб и според тях може би не е ефективна мярка за намаляване на кръвозагубата по време на чернодробна хирургия.

Но в контекста на това проучване може да се направи и допълнително заключение, че градиента, който не позволява ретрограден кръвоток от долната празна вена е запазен и в този смисъл полезен.

Някои автори смятат че вентилацията с малки обеми и по-висока честота намалява интраторакалното налягане и респективно ЦВН.

6.3. Противоречия по отношение достоверността и поддържане на ниски стойности на ЦВН

6.3.1. Противоречия по отношение достоверността на ЦВН

Налягането измерено в дясното предсърдие или горната празна вена се дефинира като централно венозно налягане. То е най-достъпното и широко използвано средство за оценка на хемодинамичния статус на пациента. Информацията, която се получава от него се ползва рутинно като показател, според който се адаптира инфузионната терапия или употребата на диуретици. Смята се, че ЦВН отразява обемния статус на пациента и на второ място дава информация за отговора към обемно заместване (fluid responsiveness). През последните години тези съждения сериозно се поставят

под съмнение. В едно ревю систематизиращо публикуваните обзори по темата, извършено от Paul E. Marik et al.(176), авторите се опитват да дадат отговор на три въпроса: (1) реална ли е връзката между стойностите на ЦВН и кръвният обем, (2) каква е възможността на ЦВН да предвиди отговора към обемно заместване и (3) и дали промяната в ЦВН (Δ ЦВН) може да прогнозира достоверно промяната в отговора към обемно заместване. От 213 публикации само 24 проучвания (общо 803 пациента) са попълнили критериите поставени от авторите. Данните събрани за всичките тези 803 пациента дават възможност да се прецени, че ЦВН е много лош предиктор за величината на кръвният обем, както и че промените в ЦВН не могат да предвидят хемодинамичния отговор към флуидно натоваарване. Извода е, че ЦВН не бива да се използва като аргумент за вземане на клинични решения по отношение на обемното заместване.

6.3.2.Противоречия по отношение ползата

Макар, че поддръжниците на тезата за ниско ЦВН са много, не малко са и експертите, които намират тази идея за не особено полезна, а в определени случаи и опасна.

Chen CL. et al. (43) в едно ревю на извъшени 30 хепатектомии за живи донори не намират корелация между ЦВН и кръвозагубата. По време на хепатектомията средното ЦВН е било 7.7 ± 2.8 cm H₂O, а средната кръвозагуба 55 mL (range 72.0 \pm 58.9 mL). Авторите смятат, че постигането на ниско ЦВН е желателно за да се редуцира кръвенето и да се подобри хемостазния контрол по време на операцията, но не задължително. Те намират, че хирургичната хемостаза е по-важен фактор.

Едно много мащабно проучване на Kim, Y.K. et al. (141) публикувано през 2009 година подлага на съмнение ползата от ниско ЦВН. Между 2004 и 2008 година са извършени 984 чернодробни резекции за живо дарство, като е използвана методиката на ниско CVP и авторите са оценили ретроспективно асоциацията му със кръвозагубата. Интраоперативната кръвозагуба е 691.3 ± 365.5 ml, като само 4 донора са имали нужда от кръвопреливане. Средната, максималната и минималната стойност на CVP по време на хепатектомията е съответно 4.6 ± 1.7 , 5.3 ± 1.8 и 4.0 ± 1.8 mmHg, като не е намерена статистически достоверна корелация с кръвозагубата.

Въз основа на получените данни авторите предполагат, че CVP не е важен фактор за възникване на кръвозагубата при здрави пациенти, макар в това проучване стойностите на ЦВН да са сравнително ниски, а кръвозагубата същевременно е по-висока от тази в проучването на Chen CL (43).

6.3.3.Противоречия по отношение необходимостта от централен венозен катетър

Niemann C. et al. (203) смятат, че поставянето на централен венозен катетър не е задължително в чернодробната хирургия и че в центровете с голям брой хепатектомии и добър опит, може да се прилага само при селектирани пациенти. Авторите анализират ретроспективно 50 пациента с извършена хепатектомия за живо донорство. Събраните данни са по отношение на демографските показатели, наличието на централен венозен катетър (CVC), количеството на влетите течности по време на операцията, кръвозагуба, диуреза и оперативно време. Пациентите са разделени в две групи - с поставен централен венозен катетър или без такъв. Постоперативните данни са събирани за първите 24 часа.

В сравнените групи демографските показатели не показват различия. Наличието на CVC и мониторирането на обемния статус с ЦВН не води до намаляване на периперативните вливания. Всички пациенти са били хемодинамично стабилни и без различия по отношение на бъбречната функция. Честотата на компликации и болничният престой е еднакъв във двете групи. Авторите стигат до заключение, че мониторирането на ЦВН сравнено с групата пациенти без ЦВН мониторинг, не води до намаляване на кръвозагубата.

Не във всеки център се мониторира ЦВН. Например в New York Presbyterian Hospital флуидната терапия се контролира според диурезата, като целта е да се достигне повече от 0,5 mL/kg/hr и се ограничават вливанията преди и по време на паренхимната част на резекцията. Инфузия на Nitroglycerine се ползва само ако се прецени, че дроба е конгестивен и има ексцесивно кървене от резекционната повърхност. Данните за интраоперативната кръвозагуба и честотата на трансфузиите са сравними с тези на центровете, които мониторират и ползват стратегията с ниско ЦВН.

6.3.4. Противоречия по отношение адекватността на измерването

Lentschener C, Ozier Y. в един голям обзор публикуван през 2002 (157) сериозно критикуват ефикасността на измерването на ЦВН в чернодробната хирургия и смятат, че не бива да се разчита на получените резултати, дори и само като оценка на хемодинамиката. Налягането, което оказват ретракторите върху диафрагмата повишава интраторакалното налягане и по този механизъм и централното венозно налягане. Притискането на черния дроб освобождава значително количество кръв в долната празна вена, което също влияе на стойностите на ЦВН. В същото време клампирането на съдовете, луксацията на черния дроб при мобилизацията, което притиска порталната и долната празна вена, редуцират венозното връщане към сърцето и се намалява ЦВН. Авторите намират, че този показател не може да бъде достатъчно информативен като гид за инфузионната терапия, дори и само за да се прецени необходимостта от обемно заместване и смятат, че адекватното системно артериално налягане, EtCO₂ и анализа на пулсовата вълна са по-реални показатели за обемния статус на пациента. От друга страна самият централен катетър не е удачен за бързи инфузии поради това, че е дълъг и с по-голямо съпротивление, а трансфузиите на биологични продукти се осъществяват по-лесно през голям по размер, къс периферен източник. Тази френска група от експерти смята поставянето на централен венозен катетър при чернодробни резекции за излишна манипулация, без особени предимства за инфузионната стратегия, което не е лишено от основания.

6.4. Компликации при поддържане на ниско ЦВН

Въпреки че ниската стойност на централното венозно налягане е свързана с по-ограничена кръвозагуба, тя носи и по-висок риск от усложнения като въздушна емболия, системна хипоперфузия и тъканна хипоксия, както и бъбречна недостатъчност (188).

6.4.1. Бъбречна дисфункция

Schroeder (255) проучва сигурността на рестрикцията на течности и ниско ЦВН, като сравнява резултатите получени при чернодробни трансплантации извършвани в два медицински центъра с различна трансфузионна политика. В

единият център анестезиологичният екип работи по протокол с ниско ЦВН (<5 mmHg), поддържано чрез флуидна рестрикция, а в другият не се предприемат никакви специфични мерки за намаляването му и се придържат към протокол за нормални стойности на ЦВН (7–10 mmHg). В двете групи пациентите са с подобни демографски данни, етиология на чернодробното заболяване и употребата на хирургични методики.

Пациентите от групата с ниско ЦВН са получили по-малко единици RBC (3,8 срещу 11,6 единици; $p < 0,01$), FFP (1,3 срещу 14,7 единици ; $p < 0,001$) и тромбоцити (0,6 срещу 2,4 единици; $p < 0,001$) в сравнение с групата с нормално ЦВН. Постоперативният пик на серумния креатинин (3,2 срещу 1,8 mg/dL; $p < 0,01$), необходимостта от диализа (6,8% срещу 1,2%, $p < 0,05$) както и 30-дневната смъртност (6 [8,2%] срещу нулева смъртност, $p < 0,05$) са били по-високи при пациентите с ниско ЦВН. Проучването има сериозни ограничения - липсата на рандомизация и сравняване на 2 центъра, които имат различни хирургични екипи и се различават по много други показатели.

В цитираното вече проучване на Lentschener C, Ozier Y. 2002 година (156) се публикуват данни за 10% риск от временна и около 3% постоянна бъбречна дисфункция след големи чернодробни резекции и поддържане на ниско ЦВН.

За разлика от резултатите представени от предните автори, през 2006 година Wang et al. (302) публикуват анализ от едно проспективно проучване на 50 пациента с цироза, на които е извършена чернодробна резекция по повод НСС. Пациентите са разделени на 2 групи - в едната ЦВН е поддържано до 4 mm Hg ($n=25$) и контролна група с нормално ЦВН ($n=25$). Интраоперативната кръвозагуба е много по-ниска при групата с ниско ЦВН сравнена с контролната (903 ± 180 mL срещу 2329 ± 2538 mL, $p < 0,01$). В добавка трансфузията на RBC и FFP са значително по-малко и болничния престой по-къс при пациентите с ниско ЦВН (16.3 ± 6.8 дни vs 21.5 ± 8.6 дни, $p < 0,05$), като не е отбелязан никакъв негативен ефект в постоперативната чернодробна и бъбречна функция.

Още по-съвременното рандомизирано проучване на Feng Z-Y et al. (86) върху 86 пациента с извършена чернодробна трансплантация е публикувано през 2010 година. Пациентите са разделени на група с ниско ЦВН в

преахепаталната фаза на операцията и контролна група. В групата с ниско ЦВН кръвозагубата е по-малка (1922 ± 1429 срещу 3111 ± 1833 mL; $p=0,05$), както е по-малка и извършената интраоперативно хемотрансфузия (1200 ± 800 vs. 2400 ± 1200 mL, $p=0,05$). Другите положителни резултати са значително по-ниска стойност на лактата в края на операцията (5.9 ± 3.0 vs. 7.2 ± 3.0 mmol/L, $p=0,05$) и по-добра чернодробна функция след деклампажа на порталната вена във групата с ниско ЦВН. Сравнението на групата с ниско ЦВН и контролната група не показва статистически достоверна разлика в периоперативната бъбречна функция и постоперативните компликации.

От проучените публикации повечето експерти демонстрират данни за това, че ниската стойност на ЦВН не повлиява неблагоприятно бъбречната функция (166).

6.4.2. Въздушна емболия

Една от основните опасности в чернодробната хирургия е въздушната емболия (262), особено при прилагане на стратегията с ниско централно венозно налягане и обратен Trendenburg, макар данните за ефекта, който оказва позицията на пациента да са противоречиви (194, 46). Специфичен проблем е, че много рядко се мисли и се диагностицира венозна въздушна емболия, тъй като обикновено кръвозагубата се приема като първопричина за хипотензия по време на анестезията. Затова данните от голямата серия пациенти (1803 на брой) на Jarnagin WR (126) показват 0,1% инцидента на емболизъм.

Съвременните технологични средства за трансекция на паренхима също създават условия за възникване на въздушна емболия (267, 299). Lee C. et al. (267) проучва честотата и тежестта на възникване на венозна въздушна емболия (VAE) при работа със Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA). Кардиологичният статус на пациентите е проследяван с трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ). Средното време за употреба на CUSA е 65.3 ± 24.4 минути. От тези 40 пациента 9 са получили VAE степен I, 14 - II степен, 14 - III степен и 3-ма IV-та степен. Същевременно не са открити никакви съществени хемодинамични нарушения или резки промени в стойностите на PaCO_2 след индукцията в анестезия, по време и след резекцията. От резултатите се вижда, че всички пациенти показват ехокардиографски данни

за VAE, независимо от липсата на клинична изява.

Koo BN et al. (145) сравняват clamp-crushing метода за трансекция на паренхимата с употребата на CUSA. Честотата и тежестта на VAE се оценява чрез TEE по време на чернодробната резекция. Рандомизирано 50 пациента са разделени в две групи, първата с clamp-crushing метод (CC група) и група с CUSA. Един и същи анестезиолог оценява степента на VAE в четирите сърдечни кухини според образа на TEE. Всички пациенти от групата с CUSA показват данни за VAE, като при 44% въздухът запълва повече от половината на дясната сърдечна кухина. В групата със clamp-crushing метод 68% от пациентите показват емболизъм, а количеството въздух е по-малко от половината на диаметъра на дясната сърдечна кухина. Няма значима разлика в хемодинамиката и PetCO₂ между двете групи.

Тези студии показват колко маскирано протича събирането на въздух в сърдечните кухини и колко трудно се оценява тежестта на този феномен при липсата на специфичен мониторинг. За въздушна емболия се мисли много рядко и най-често като причина за хипотензивните епизоди се приема или кръвозагубата, реперфузионен синдром или манипулациите върху дроба. При интактни сърдечни кухини, въздушната емболия не повлиява значително хемодинамичния статус на пациента, сериозни компликации се получават при наличието на недиагностициран интракардиален дясно – ляв шънт (217).

Риска от въздушна емболия остава недостатъчно осветлен проблем в чернодробната хирургия, а ниското ЦВН интраоперативно е сериозна предпоставка за нейното възникване (155).

6.4.3. Неадекватна тъканна перфузия

Хиповолемията, която съпътства ниските стойности на централното венозно налягане крие риск в две посоки :

- неадекватна перфузия на виталните органи и последваща тъканна хипоксемия
- липса на волевичен резерв при евентуална кръвозагуба, което може да доведе до внезапна, тежка и животозастрашаваща хипотензия.

Кислородната доставка към тъканите се определя от минутния

сърдечен обем и кислородното съдържание на кръвта ($DO_2 = CI \times CaO_2$) . Всяко намаление на един от двата компонента води до намаление на доставката на кислород.

Guo et al. (107) провежда експеримент, който има за цел да уточни стойностите на централното венозно налягане, при които доставката на кислород е запазена в безопасни граници. Лабораторните животни (Bama miniature pigs) 48 на брой и са разделени в 8 групи според стойностите на ЦВН по време на чернодробната резекция : 0 до 1; 1 до 2 ; 2 до 3 ; 3 до 4; 4 до 5 ; 5 до 6 ; 6 до 7 и 7 до 8 cmH_2O . Проследени са параметрите на хемодинамиката, динамиката на кислородния транспорт и количеството кръвозагуба.

Резултатите показват, че кръвозагубата и чернодробното венозно налягане са почти линейно свързани с ЦВН. Значително спадане на средното артериално налягане, сърдечния обем и сърдечния индекс се получава при ЦВН ≤ 2 cmH_2O . Кислородната доставка (DO_2), кислородната консумация (VO_2) и екстракцията на кислород от тъканите (Oxygen Extraction Ratio- ERO_2) остават относително константни при стойности на ЦВН от 2 до 8 cmH_2O . Има значително намаление на DO_2 когато ЦВН е < 2 cmH_2O , а при ЦВН < 1 cmH_2O значимо намаляват VO_2 и ERO_2 . Авторите правят извод, че оптималното ниво на CVP за чернодробна резекция е 2 до 3 cmH_2O .

6.4.4. Неадекватна хирургична хемостаза

Ниското централно венозно налягане по време на хепатектомията не дава възможност да се прецени дали хирургичната хемостаза е адекватна и при повишаване на ЦВН в следоперативния период има риск за кървене от резекционната повърхност. В поучване на 172 пациента с чернодробни резекции Vassiliou I et al. (298) представят маньовър, с който да се предотврати този феномен. Прави впечатление процента на пациентите, които са реоперирани по повод на кървене в следоперативния период в групата без приложена техника за интраоперативен контрол на хирургичната хемостаза – 5,8% в, а 24% от тях са хемотрансфузирани в ранния следоперативен период, което е в подкрепа на тази теза.

Поддържането на ниско ЦВН е постулат в чернодробната хирургия,

който доскоро не се подлагаше на съмнение. Прави впечатление факта, че всички методики използвани за поддържане на неговите ниски стойности са свързани с реално или относително намаление на обемния статус на пациента, което повдига редица въпроси по отношение на инфузионната стратегия. По-логично изглежда да се ограничат интраоперативните вливания, вместо да се предприема контракция на обема с други средства.

Обобщените данни от литературният обзор ни дават основание да направим изводи, които са представени в следващия раздел на изложението

III. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

1. В чернодробната хирургия винаги има риск хеморагия и от извършване на масивни хемотрансфузии в периоперативния период, които са предпоставка за увеличен следоперативен морбидитет и морталитет.
2. Много експерти потвърждават по-голямата честота на рецидив на някои солидни тумори след извършване на периоперативни хемотрансфузии – колоректален карцином, хепатоцелуларен карцином в ранен клиничен стадий I-II, по-често метастазиране на злокачественото заболяване и в по-кратки срокове, като този ефект е зависим от количеството прелята кръв.
3. Специфични фактори от страна на хемотрансфузиите влияят на сигурността в чернодробната хирургия при провеждане на оперативната интервенция и в ранния следоперативен период.
4. Необходимо е да се уточни ролята и ефикасността на стратегията за поддържане на ниско ЦВН в чернодробната хирургия, тъй като има сериозни противоречия и дебати относно ползата и вредата от този маньовър.
5. Необходима е по-голяма яснота относно интраоперативните фактори благоприятстващи хеморагията в чернодробната хирургия свързани с анестезията и инфузионната терапия.
6. В българската специализирана литература няма споделен опит за спецификата на анестезията при чернодробни операции. Не са описани протоколи за стандартизиране на хемодинамичния мониторинг, инфузионна терапия, трансфузионна стратегия, периоперативно и следоперативно оптимизиране на чернодробната функция.

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

През последните няколко десетилетия чернодробната хирургия претърпя огромно развитие благодарение на много фактори. Един от тях е прогресът в анестезиологията, специалност неразривно свързана с всички оперативни звена, която посреща предизвикателствата на иновативните хирурзи. Задачата на анестезиолога в един екип е да осигури сигурността на пациента и да създаде комфорт за работата на хирурга. При чернодробните резекции в голям обем основният риск е интраоперативната хеморагия и усилията на целият екип е насочен към нейното предотвратяване. Затова ние си поставихме следната основна цел:

ЦЕЛ

Да се дефинират и анализират предпоставките за интраоперативна хеморагия свързани с анестезията и да се изгради анестезиологична стратегия за нейното лимитиране в чернодробната хирургия с цел ограничаване на алогенната хемотрансфузия.

За постигане на основната цел си поставихме следните задачи:

ЗАДАЧИ:

1. Да се дефинират и анализират периоперативните рискови фактори, предпоставка за хеморагия в чернодробната хирургия.
2. На базата на анализа на тези фактори да се разработи прогностичен модел за очакваната периоперативна хеморагия.
3. Да се анализират възможностите за нехирургично повлияване и ограничаване на интраоперативната хеморагия.
4. Да се създаде протокол за предоперативна подготовка и анестезия при пациентите с високо обемни чернодробни резекции.
5. Да се изработи стратегия за хемодинамичен контрол по време на чернодробната резекция.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща група пациенти с чернодробни резекции, оперирани в Клиниката по чернодробно-панкреатична и трансплантационна хирургия към Военномедицинска академия – гр.София в периода 2004-2009 година.

1. Материал

1.1. В проучването са включени 130 пациента, селектирани по един показател - извършена високообемна (три и над три сегмента) чернодробна резекция.

1.2. Пациентите са разпределени в два периода:

- Оперирани между 2004 – 2007 година – 70 на брой, данните за които са събрани ретроспективно
- Оперирани в периода 2008-2009 година - 60 на брой, проследени проспективно.

В двата периода бяха използвани различни протоколи за корекция на кръвозагубата, количество на инфузионни разтвори и подържане на хемодинамиката, които са описани в детайли в секция – дизайн на проучването.

1.3. Етиологията на чернодробното заболяване, повод за резекционна хирургия беше в 96,9% (n=126) злокачествено заболяване - първичен хепатоцелуларен карцином или метастазирание на солидни тумори в черния дроб (колоректален карцином, млечна жлеза, стомах, бъбрек, надбъбрек, ГИСТ) и в 3,08% (n=4) от случаите бенигнено заболяване (ехинокок, хемангиом, аденома).

1.4. За стандартизиране на получените данни беше изработен специален фиш (фиг. 19), в който бяха отразени следните клиничко-патологични данни :

- **Предоперативен период** - демографски данни на пациента, анамнестични данни за минали и придружаващи заболявания, клиничен статус на пациента, данни за етиологията и локализацията на чернодробните лезии, за качеството на чернодробния паренхим, диагностични процедури, предоперативни лабораторни показатели, предоперативна подготовка.

Дата: _____ прод:		Ранен следоперативен период							
Мониторинг	NIBP <input type="checkbox"/> SpO ₂ <input type="checkbox"/>	Самонити: _____	Хемостазиологик:		ден	1	2	3	5
	MAP <input type="checkbox"/> PAP <input type="checkbox"/>	Толго: _____	Прод: _____			Hb			
Анализ	IBP <input type="checkbox"/> PCWP <input type="checkbox"/>	Хепатектомия			Кръв	Ht			
	CVP <input type="checkbox"/> CO <input type="checkbox"/>	начало	начало	15		30	45	60	Er
ИПФВ	HR <input type="checkbox"/> SvO ₂ <input type="checkbox"/>	time			Плазма	Tr			
	ECG <input type="checkbox"/>	BPi				Glu			
ОПФВ	Увод: _____	BPd			HSA	Urea			
	Прод: _____	BPm				TP			
Загуби	Изход: _____	CVP			Усложнения:	ALAT			
	Ранни <input type="checkbox"/> Иктуб <input type="checkbox"/>	HR				LF			
Ветни:	преконд: _____	Hb			Инфекции	INR			
	1 _____ 2 _____	Ht				Coagul			
Баланс:	3 _____ 4 _____	Er			Други	Fibr			
	Тест: _____	Thr				Белодр:	d-dim		
	TVE _____ min	INR			Сос:	флуиди			
	VH _____	APTT			Инфекции:	кръв			
	Обем: _____	Fibr				плазма			
	Инопр: _____	AT III				HSA			
	Кръв: _____	d-dim				днур.			
	Асцит: _____	Dicit.							
	Диуреза: _____	Влив.							
	Перис: _____	инотр.							
	Кръв: _____	кръв							
	Плазма: _____	плазма							
	Колоиди: _____								
	ВЕР: _____								
	Протр: _____ HSA: _____								

Ю

2. Използвани методи

2.1.1. Клинични методики за предоперативна диагностика, оценка и подготовка

2.1.2. Анамнеза - снемехме данни относно появата и хода на заболяването, коморбодитет, предходни хоспитализации, оперативни интервенции под обща или локо-регионална анестезия, прекарани тежки травми или инциденти, наличието на алергии, вредни навици, предшестващо лечение, химиотерапия - брой на курсовете и дата на последния курс, настоящ прием на медикаменти.

2.1.3. Физикален преглед на актуалния статус на пациента, като обследвахме в детайли:

- дихателната система - аускултация, рентгенография на белия дроб, ФИД при данни за хронично белодробно заболяване
- сърдечно-съдова система - артериално налягане, пулс, ЕКГ, консултация с кардиолог и при необходимост ехокардиография

- оценка на чернодробното заболяване - оценка по Child-Turcotte-Pugh score
- оценка на бъбречната функция
- други съпътстващи заболявания

2.1.4. Лабораторни изследвания - при постъпване, предоперативно, интраоперативно и следоперативно на първи, трети, пети ден и преди изписването на пациента.

- Кръвна картина - хемоглобин (Hb), хематокрит (Ht), тромбоцити (Thr), еритроцити (RBC), левкоцити (WBC).
- Чернодробни функционални тестове (LFTs) - трансаминази, тотален билирубин и неговите фракции, алкална фосфатаза (ALP), гама-глутамат-транспептидаза (GGTP)
- Кръвна захар
- Урея, креатинин, йонограма
- Хемостаза – INR, АРТТ, d-dimer, фибриноген
- При необходимост и други показатели - кръвно-газов анализ, амоняк в кръвта, лактат, С-реактивен протеин и др.

2.2. Метод за определяне на анестезиологичния риск – използвана беше класификацията на American Society of Anesthesiologists Grading – ASA. Всички пациенти получиха оценка по ASA.

2.3. Метод за оценка и стратификация на чернодробната функция

– Скалата на Child-Turcotte-Pugh е най-често използваният метод за стандартизиране на чернодробната функция и за ориентировъчна прогноза по отношение на следоперативния морбидитет и морталитет. Използвахме 3 лабораторни показателя, които дефинират екскреторната и синтезната функция на черния дроб - билирубин, протромбиново време (INR) и албумин и два клинични белега за чернодробна декомпенсация – наличие на асцит и енцефалопатия (таблица 6). Тежестта на всеки от тях оценявахме по точкова система. Максималният брой точки беше 15 и беше белег за деконмпенсирано заболяване в краен стадий.

В коя група ще попадне пациентът зависеше от сбора на събраните точки по скалата на Child-Turcotte- Pugh, а именно:

- Клас А - общ сбор от 5 до 6 точки
- Клас В - общ сбор от 7 до 9 точки
- Клас С - общ сбор от 10 до 15 точки

Таблица 6:Класификация на Child-Turcotte-Pugh

<u>Критерий</u>	<u>1 точка</u>	<u>2 точки</u>	<u>3 точки</u>
Билирубин	Под 34 µmol/l	35-50 µmol/l	Над 50 µmol/l
Албумин	Над 35 g/l	35-28 g/l	Под 28 g/l
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Асцит	Липсва	Под контрол	Труден контрол
Енцефалопатия	Липсва	I – II стадий	III – IV стадий

- The Model of End-Stage Liver Disease – модел, създаден специално за оценка на преживяемостта след поставяне на TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). В последните години се правят опити за въвеждането на тази скала за стратификация на риска в чернодробната хирургия. Той се изчислява по следната формула:

$$\text{MELD} = 9.6 \times \log_e(\text{creatinine mg/dL}) + 3.8 \times \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 11.20 \times \log_e(\text{INR}) + 0.64 \times 10$$

Максималният брой точки е 40, което е белег за крайно тежко, декомпенсирано заболяване с вероятност да завърши летално до месец.

2.4. Инструментални методи, използвани с цел мониториране, контрол и поддържане на жизнените функции.

2.4.1. Мониториране – интраоперативно, следоперативно в първите 24 h от операцията, а при необходимост и за по-дълги интервали.

- Показатели на хемодинамиката, които бяха проследявани с кардиомонитор Datex, Avance S/5, част от екипировката на анестезиологичния апарат. Всички измервания са в mmHg.

- Неинвазивно и инвазивно кръвно налягане (в тези случаи канюлирахме a.radialis).
- Централно венозно налягане - при всички пациенти беше поставен централен венозен катетър в v. jugularis interna. Референтна точка за измерване беше линията на нивото на дясното предсърдие (средна аксиларна линия).
- Мониторирание на сърдечна честота и ритъм с 5- канален ЕКГ мониторинг (фиг.20 А) и анализ на ST- сегмент.
- Показатели за дихателната функция – налягане в дихателните пътища, дихателен обем и честота, примка V/P (фиг.2 Б) , както и показатели за адекватност на вентилацията – SpO₂, EtCO₂.



А



Б

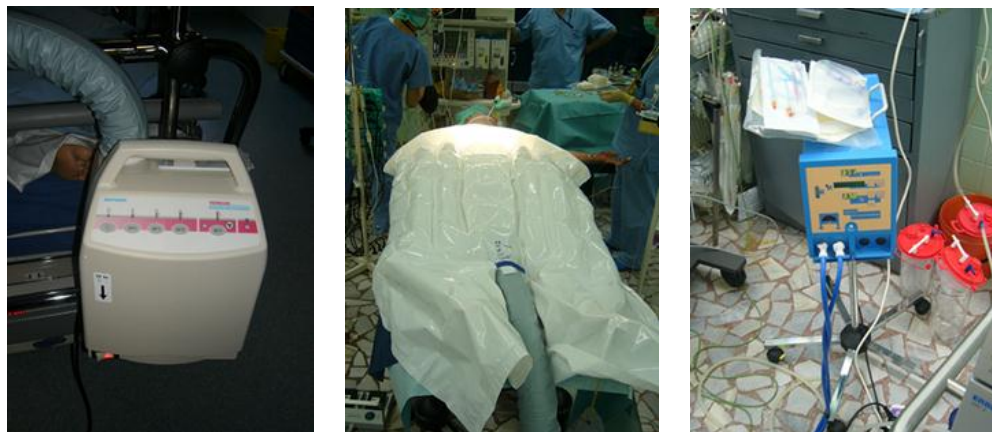
Фиг.20: Мониторинг с пет канален ЕКГ и мониторинг на дихателната функция

- Мониторирание на телесната температура с датчик, поставен дълбоко в хипофаринкса.
- Показатели за нивото и качество на анестезията - газовете в анестезиологичната смес - O₂, въздух и анестетик, MAC.
- Измерване на часова диуреза

2.4.2. Поддържане на анестезия и жизнени функции интра- и следоперативно:

- Анестезиологичен апарат Datex-Ohmeda Avance S/5, с изпарител за Isoflurane и за Sevoflurane.
- Апаратна вентилация по време на анестезията беше извършвана с вентилаторния модул на анестезиологичния апарат, а при необходимост в реанимационното отделение беше използван респиратор Hamilton Galileo Gold Ventilator.

- Затоплящи устройства –WarmTouch™ Convective Air Warming System бяха използвани при всички пациенти (фиг.21).
- Затопляща постелка на операционната маса
- RIS- система за бърза инфузии (до 1500 mL/min), със опция за затопляне на разтворите



Фиг. 21: Средства ползвани за затопляне на пациентите

2.5. Статистически методи за анализ на резултатите

Получените данни бяха обработени посредством статистически пакети Statistica 7.0, StatSoftInc, VSA 2004 и SPSS версия 13 с ниво на значимост $p \leq 0,05$ като използвахме:

- Дескриптивна статистика за всички получени данни
- Тест за нормално разпределение на стойностите на получените променливи (Kolmogorov – Smirnov тест).
- Непараметричен дисперсионен анализ за зависими променливи при повтарящи се измервания – Wilcoxon Match Pairs тест за вътрегрупов анализ.
- Непараметричен дисперсионен анализ за независими променливи Mann-Whitney U test за междугрупово сравнение
- Непараметричен Kruskal-Wallis тест за сравняване на средни стойности в повече от две групи на една количествена променлива.
- Регресионен анализ
- Логистичен регресионен анализ

3. Дизайн на проучването - пациентите бяха разпределени в две големи групи – Период 2004-2007 година и Период 2008-2009 година, като данните, събрани за тях систематизирахме в три подгрупи - предоперативен, оперативен и следоперативен период.

3.1. Предоперативен период – анамнеза, клиничен статус, лабораторни изследвания, диагностични процедури и предоперативна подготовка бяха извършвани по протокол, приет в Клиниката по чернодробна, панкреатична и трансплантационна хирургия, като подходът беше еднакъв към пациентите от двата периода. При необходимост беше извършвана консултация с други специалисти – ендокринолог, кардиолог, пулмолог, хематолог и уролог.

Оценявахме необходимостта от предоперативна корекция на анемията и хемостазните нарушения и трансфузирахме биопродукти, за да постигнем таргет на Hb – 100 g/l, Ht – 30%, INR – 1,3 за периода 2004-2007 година, а за периода 2008-2009 приехме таргет на Hb – 90 g/l, Ht – 0,25%, INR – 1,5.

Детайлите по отношение на специфичните особености и подготовка на всеки пациент обсъждахме съвместно с хирургичния екип. Предоперативно уточнявахме диагностицираната находка, нейната локализация, специфичните техники, които предвиждахме да използваме интраоперативно, необходимостта от кръв и биологични продукти.

3.2. Интраоперативен период

3.2.1. Протокол на анестезията

- премедикация с Fentanyl и Midazolam
- увод - Diprivan 2 mg/kg, Lysthenon 1mg/kg, оротрахеална интубация
- поддържане на анестезията - Isoflurane, Tracrium – 0,5 mg /kg болус и 0,5 mg/kg/h в перфузия за постигане на оптимална мускулна релаксация.
- извеждане от анестезия - ако пациента няма данни за алергия след възстановяване на нервно-мускулното предаване прилагаме Nivalin, , в дозировка 10 -15 mg болус.
- Пациентите бяха добре затоплени с Warm-touch затопляща система и/или затопляща постелка под тялото.

- Инфузионните разтвори и кръвните продукти се затоплят преди инфузията.

3.2.2. Мониторинг – след като пациента беше въведен в анестезия поставяхме централен венозен катетър във *v.jugularis interna*, канюлираше се *a.radialis* при показания (предвиждане на тотално съдово изключване, голяма туморна формация, близост до големи съдове –*v.cava inferior*, *vv. hepatici*), поставяхме уретрален катетър, назогастрична сонда, сонда за температурен мониторинг. Ако очаквахме по-голяма кръвозагуба канюлирахме *v. jugularis externa* с абокат G14, който позволява по-бързо инфузиране на големи обеми. Свързвахме с модулите с всички линии за инвазивно измерване на наляганията и занулявахме трансдюсерите към референтните места.

Извършвахме измерване и регистриране на изходните стойности на показателите, като данните записвахме в анестезиологичния лист. Интервалът на регистрация беше 15 min, но в случай на резки промени на показателите извършвахме запис по-често.

Интраоперативната кръвозагуба измервахме визуално, като отчитахме количеството в аспирационната система и добавяхме по 50 ml за всеки от употребените компреси.

Диурезата следяхме на 30 min.

3.2.3. Фази на оперативната интервенция –

- I фаза – дисекция и изолиране на анатомичните структури;
- II фаза – трансекция на чернодробния паренхим, която беше най-рискова по отношение на кървене и резки хемодинамични промени;
- III фаза – хемостаза и билиостаза на резекционните повърхности.

3.2.4. Протокол на инфузионната терапия – в двете големи групи, разделени по години бяха използвани два различни подхода за интраоперативни обемни замествания и трансфузия на кръв и биопродукти.

3.2.5. Период 2004- 2007 година - либерална инфузионна стратегия според приетите стандарти за голяма абдоминална хирургия, без да бъдат предприемани специални действия по отношение на фазите на оперативната интервенция.

- Заместване на загубите от оперативното поле 8–10 mL/kg/h

- Заместване на първите 500 mL кръвозагуба с 500 колоид или Ringer
- Заместване следващата кръвозагуба 1:1 с еритроцитен концентрат и плазма
- При хипотензивни епизоди - компенсация с обем
- Хемотрансфузии бяха извършвани след кръвозагуба на повече от 500 mL независимо от фазата на оперативната интервенция
- Трансфузионен тригер - Hb < 100 g/l и Ht < 0,30

3.2.6. Период 2008-2009 – рестриктивна трансфузионна стратегия, като инфузионната терапия синхронизирахме с фазите на операцията. По време на фаза I и II стратегията на анестезията беше да се поддържа ЦВН в долната граница на нормата - 6 mm/Hg със следните методи:

- Оптимизация на мониторинга за оценка на хемодинамиката
- Позиция на пациента – обратен Trendelenburg 15°
- Furanthril – при ЦВН > 8 mmHg – 10-20 мг болус
- Заместване на загубите от оперативното поле -между 70 и 150 mL/h, до завършване резекцията на паренхима
- При хипотензивни епизоди - умерни дози вазопресори- Noradrenalin (Arterenol) от 0,05 до 0,3 µg/kg/min
- Ритъм на инфузията - при необходимост болуси от по 100-200 mL кристалоиди или колоиден разтвор
- Трансфузионен тригер - хемотрансфузия осъществявахме след интраоперативен контрол на хемоглобин и хематокрит, при стойности Hb <80 g/L и Ht < 0,23 и по възможност след завършване на паренхимната част от резекцията.
- При пациенти с коронарна съдова болест (CAD) трансфузионния тригер беше Hb>90 g/L и хематокрит над 0,30.
- Показания за кръвопреливане - остра масивна кръвозагуба на повече от 30% от обема на циркулиращата кръв, кръвозагуба без възможност да се установи бърз хирургичен контрол.

След завършване на паренхимната част на резекцията и сатура на хепаталните вени, във фаза III предприемахме постепенна компенсация на загубата на обем, като увеличавахме скоростта на базовата инфузия. С цел да

се стабилизира диурезата вливахме малки болуси колоиди, а за поддръжка на хемодинамиката ползвахме ниски дози вазопресори – таргет на средно артериално налягане > 70 mm/Hg. Извършвахме корекция на алкално-киселинното равновесие при необходимост, контрол и корекция на анемията и коагулацията.

3.3. Следоперативен период

3.3.1. Когато виталните показатели бяха стабилни - пулс, кръвно налягане, спонтанно дишане, възстановено съзнание и мускулна сила пациента беше екстубиран в операционната зала. При липса на данни за кръвене от дренажите и стабилна хемодинамика тебяха превеждани в Клиниката по жлъчно панкреатична и трансплантационна хирургия и ги настанявахме в сектора за следоперативно наблюдение. Поставяхме пациентите на мониторен контрол - пулс, ЕКГ, дишане, кислородна сатурация и почасово проследяване на неинвазивно кръвно налягане, отчитаха се коремните дренажи и часова диуреза.

Данните за ранния следоперативен период се вписваха в специален лист за интензивно наблюдение.

Терапевтичната схема включваше:

- Антимикробна терапия - при липса на специални индикации прилагаме цефалоспорин трета генерация
- Обезболяване – Lydol, Morphin, Perfalgan според интензивността на болката. Избягахме нестероидните противовъзпалителни средства, поради страничните им ефекти по отношение на хемостазата, сърдечно-съдовата и бъбречната функция.
- Анти тромботична терапия - прилагаме нискомолекулен хепарин 8 часа следоперативно в профилактична дозировка.
- Инфузионна терапия с водно-електролитни разтвори - използвахме Рингер Лактат, физиологичен серум, глюкоза 5%, а при необходимост от обемно заместване и Naes Steril в обем 30-50 mL/kg дневни нужди и корекция на загубите от дренажи и назогастрична сонда.
- Прилагаме корекция на хипоалбуминемията с Humanalbumin 20% - таргет на албумина 30 g/L.

- При необходимост от корекция на хемостазата преливахме прясно замразена плазма. Показанията бяха едновременно удължаване на стойностите на INR и АРТТ (1,5 пъти над референтните граници), както и при изолирано удължаване на INR > 2,0 и данни за кървене от коремните дренажи.
- Трансфузионният тригер беше хемоглобин < 80 g/L и хематокрит < 0,23. Ако болният е с нестабилна хемодинамика и с данни за симптоматична анемия - тахикардия, неспокойствие, хипотензия предприемахме кръвопреливане и при по-високи стойности на хемоглобина. При пациентите с исхемична болест на сърцето спазвахме трансфузионен тригер за Hb <90 g/L и Ht <0,30.
- Като антиоксидант в първите 48 h след топлата исхемия при приложен интраоперативно съдов клампаж включвахме асетилцистеин.
- Използвахме като хепатопротектор Transmetil
- Собствена кардиологична или антихипертензивна терапия, корекция при необходимост на стойностите на кръвната захар, стимулация на диурезата и други симптоматични терапевтични действия.
- Лабораторни изследвания - ПКК, биохимия - чернодробни ензими, билирубин и фракции, общ белтък, албумин, креатинин, йонограма, кръвна захар и хемостаза извършвахме 6 h след операцията, на втори, трети, пети ден, при показания и преди изписването.

3.3.2. При технически сложна оперативна интервенция с голяма кръвозагуба и обемни замествания, при нестабилни жизнени показатели и необходимост от специфични реанимационни мероприятия, извеждахме пациента в Клиниката по анестезиология и реанимация. По възможност екстубацията се извършваше в операционната зала, но в част от случаите пациентите постъпваха в реанимация интубирани, в медикаментозен сън и невъзстановен мускулен тонус. При стабилизиране на хемодинамиката, възстановяване на съзнание и мускулна сила те биваха екстубирани и оставяни на спонтанна вентилация с подаване на кислород масково. Всички данни записвахме в реанимационния лист.

Терапевтичната схема беше същата, като при необходимост поддържахме хемодинамиката с вазопресори и инотропни средства.

Престоят в реанимация целеше стабилизация на виталните показатели – кръвно налягане, пулс, дишане и сатурация. При постигане на тези цели и липса на специфични проблеми превеждахме пациентите в следоперативния сектор на Клиниката по жлъчно панкреатична и трансплантационна хирургия, където продължавахме интензивното наблюдение и лечение. След 48 - 72 h при липса на усложнения извеждахме пациентите в обикновена болнична стая.

4. Хирургичен екип

И в двата периода на проучването основният хирург-оператор и анестезиологичният екип бяха едни и същи.

Предоперативно екипно обсъждахме локализацията на тумора, обема на предвижданата оперативна интервенция, особеностите които могат да наложат употребата на специфични техники и съдови клампажи, етапите на оперативната интервенция. С оглед на предвижданата кръвозагуба заявявахме в кръвният център определено количество кръв - стандартно 2 единици еритроцитен концентрат.

Оперативният разрез беше бисубкостална лапаротомия, разширена с горно-срединен разрез тип Макуучи. След идентифициране на хепатодуоденалния лигамент операторът поставяше турникет върху него за извършване на клампаж на еферентния кръвен ток при необходимост. В следващият етап черния дроб биваше мобилизиран от поддържащия го лигаментарен апарат. Трансекцията на паренхима се извършваше с биполарни пинсети и ултразвуков деструктор, а кръвоносните съдове биваха лигирани, клипсирани или коагулирани, съобразно техния диаметър. Големите венозни съдове – хепатални вени, портална вена или чернодробна артерия бяха прекъсвани интрапаренхимно с помощта на механичен степлер.

При необходимост от тотално съдово изключване освен клампаж на хепатодуоденалния лигамент (Pringle) се поставяха турникети супра- и инфрахепатално, като те се клампираха в следния ред - първо хепатодуоденалния лигамент, след това инфрахепатално и супрахепатално,

което осигуряваше максимален дренаж преди клампажана кръвта депонирана в черния дроб.

След осъществяване на резекцията, коремната стена се затваряше послойно, като се поставяха интраабдоминални абдоминални сигнални дренаже.

Така описаните методики бяха прилагани при всички пациенти и в двата периода на проучването.

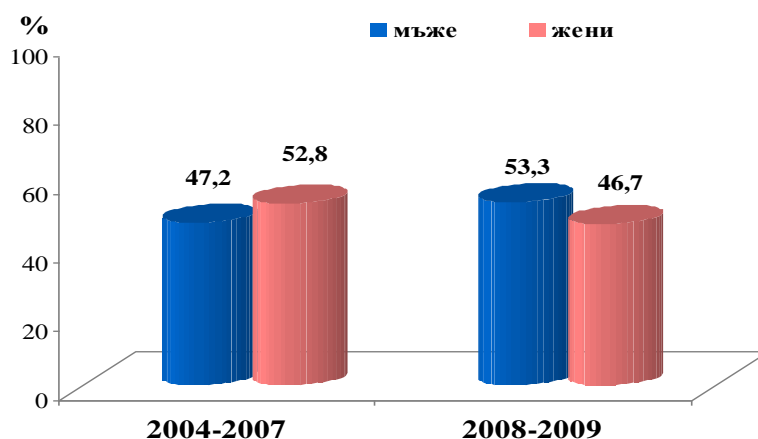
VI. РЕЗУЛТАТИ

В настоящата глава са разгледани резултатите, получени от проследяването на 130 пациента, оперирани между юни 2004 - декември 2009 г. Пациентите са разделени на два периода – Период 1 – 2004-2007 година и Период 2 – 2008-2009 година, като във втория период беше въведен модифициран протокол на анестезия, инфузионна и трансфузионна стратегия, хемодинамичен контрол с цел превенция и ограничаване на интра-оперативната хеморагия и хемотрансфузия. Основният критерий за включване в проучването беше извършване на високообемна чернодробна резекция, с отстраняване на повече от 3 чернодробни сегмента. Всички проследявани показатели за пациента бяха отразявани в специално създаден фиш за пациенти с чернодробна резекция.

За първия период данните бяха събирани ретроспективно, за втория период проспективно, след което бяха обработени статистически по описаните вече методики.

1. Демографски данни за пациентите

В периода 2004-2007 година (Период 1) 70 пациента са попълнили критерия за включване в проучването, а в периода 2008-2009 (Период 2) – 60 пациента. Общо за двата периода са проследени 65 мъже и 65 жени .

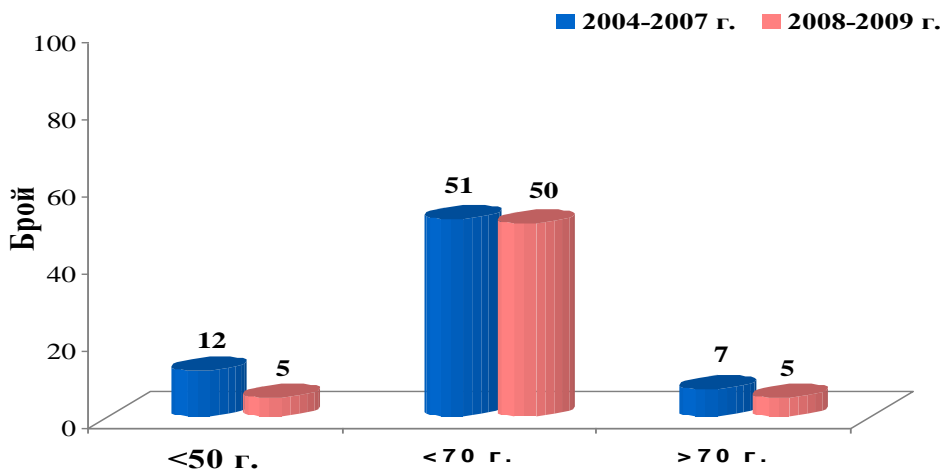


Фиг 22: Процентно разпределение на изследваните пациенти по пол за двата периода на наблюдение.

В първият период от 70 пациента 37 (52,8%) са жени, а мъжете са 33 (47,2%). В Период 2 изследваните жени са 28 (46,7%) и 32-ма (53,3%) мъже

(фиг.22). Не намерихме значима разлика в процентното разпределение на двата пола между двата периода ($p>0.05$, Chi-SquareTest).

Средната възраст на пациентите беше $57,7 \pm 10,5$ години, като и за двата периода на наблюдение най-голям брой пациенти - 101 (77,7%) бяха на възраст между 50 и 70 години (фиг.23).



Фиг 23: Възрастово разпределение на пациентите (брой)

2. Етиология на чернодробното заболяване

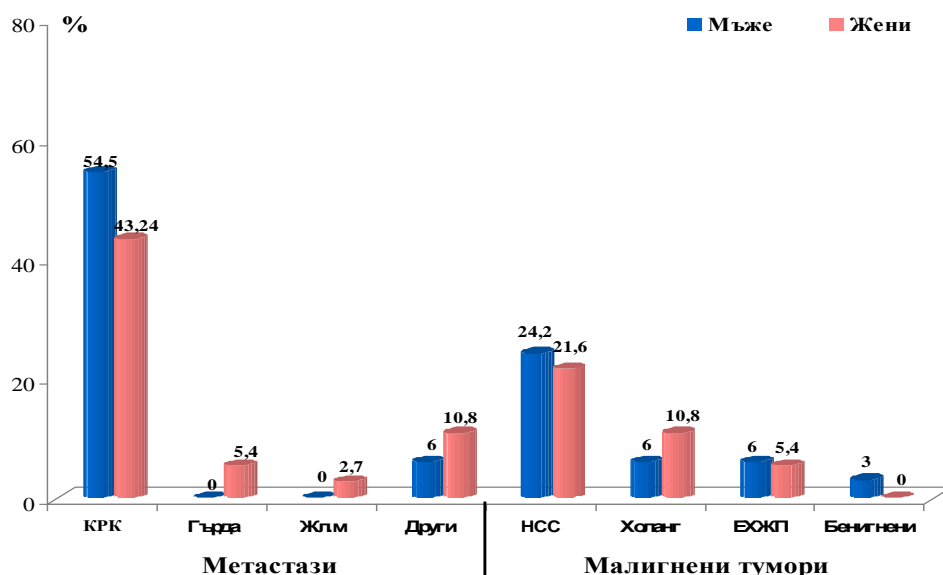
Най-честа причина за чернодробна резекция бяха метастази от колоректален карцином – 52,3 % ($n=68$), втора по честота причина беше първичен хепатоцелуларен карцином – 18,46% ($n=24$), метастази от други малигнени заболявания (стомах, надбъбрек, бъбрек) – 8,46 %, карцином на екстрахепатални жлъчни пътища – 7,7%, холангиокарцином – 6,9%, метастази от карцином на гърда – 2,3% и бенигнени заболявания – 3,1 % (таблица 7). Пациентите с малигнени заболявания бяха общо 126 (96,9%), а с бенигнени – 4-ма (3,1%).

Мъжете бяха с преобладаваща честота на метастази от колоректален карцином (54,5%), първичен хепатоцелуларен карцином (24,2%), тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища (6%) и бенигнени заболявания, докато при жените на първо място бяха също метастази от КРК (43,2%) и НСС (21,6%), следвани по честота от холангиокарцином, метастази от друг солиден тумор, карцином на яйчник и млечна жлеза, ЕХЖП (фиг.24)

Таблица 7: Разпределение по етиологична причина за чернодробна резекция

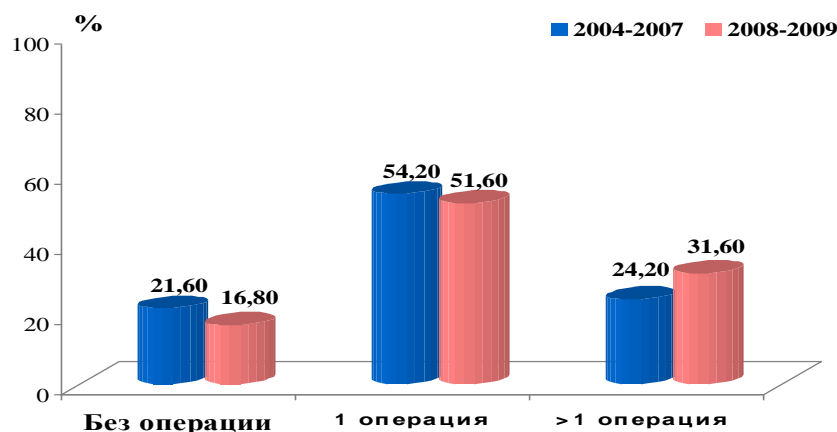
Етиология	2004-2007 Брой	2008-2009 Брой	Общ брой	%
Метастази КРК*	34	34	68	52,3
Хепатоцелуларен карцином	16	8	24	18,46
Метастази от други тумори	6	5	11	8,46
Карцином на ЕЖП *	5	5	10	7,69
Холангиокарцином	6	3	9	6,92
Метастази Ca gl.mammae	2	1	3	2,30
Ca vesicae felleae	1	0	1	0,76
Бенигнени заболявания	1	3	4	3,07

*КРК – колоректален карцином * ЕЖП – екстрахепатални жлъчни пътища



Фиг.24: Разпределение по етиология на заболяването мъже и жени за двата периода в проценти

От всички изследвани пациенти само 36 бяха без предшестваща оперативна интервенция (фиг.25). От останалите 94 пациента за Период 1 една предхождаща операция са имали 37 (54,2%), а 12 пациента (24,2%) са били оперирани повече от един път. За Период 2 броя на пациентите бяха съответно 29 (51,6 %) със една и 19 (31,6%) с повече от една интервенция преди чернодробната резекция.

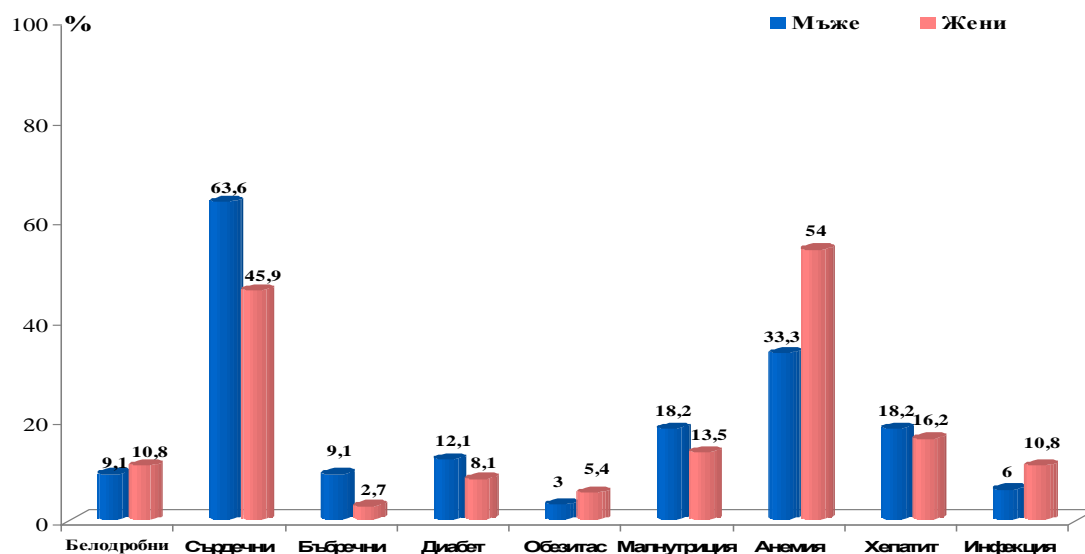


Фиг. 25: Предпожващи оперативни интервенции

От цялата група пациенти 13,8% (n=18), са имали по две предшестващи операции, 3,8% (n=5) са били с по три операции, 1,35% (n=2) – с четири и 0,77% (n=1) – с 5 предшестващи операции.

3. Придружаващи заболявания (коморбидитет)

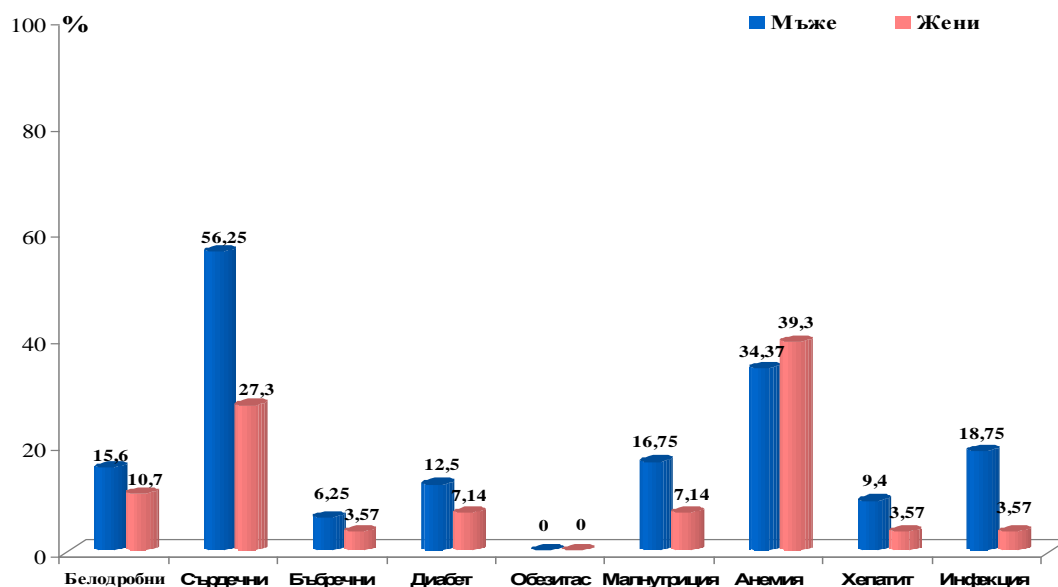
Наред с основното заболяване пациентите имаха и различни съпътстващи заболявания от страна на белодробна, сърдечно-съдова, отделителна и ендокринна система, а част от тях бяха с различна степен на малнутриция или в по-редки случаи – обезитас. Тъй като често коморбидитетът е в пряка зависимост от пола на пациентите, за неговия анализ те бяха разделени на две групи – мъже и жени (фиг.26).



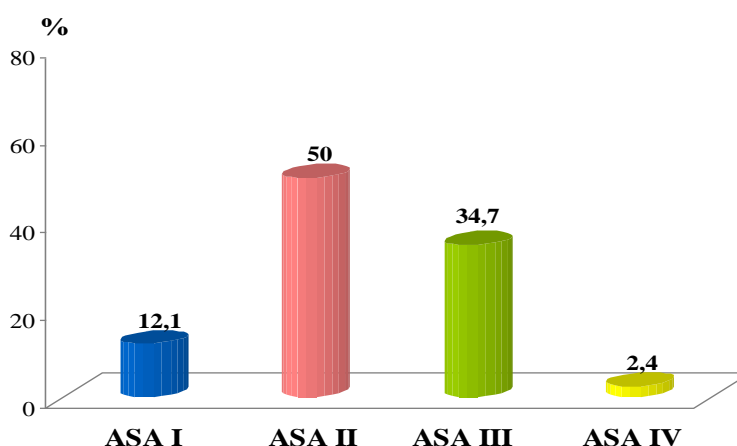
Фиг.26:Процентно разпределение на изследваните пациенти според съпътстващите заболявания за периода 2004 -2007 година.

Установихме, че мъжете са със значимо по-висок процент на бъбречни заболявания от жените за първия период (9,1% срещу 2,7%, $p < 0,01$), докато за сърдечно-съдови заболявания диабет, хепатит, малнутриция и анемия нямаше достоверна разлика в процентното разпределение между двата пола за периода

В Период 2 има статистически значима разлика между мъже и жени по отношение на сърдечно-съдови ($p=0,01$) и бъбречни заболявания ($p=0,05$) (фиг.27).



Фиг.27: Процентно разпределение на изследваните пациенти според съпътстващите заболявания за периода 2008 -2009 година.



Фиг.28: Процентно разпределение на изследваните пациенти според степента на анестезиологичния риск оза всички пациенти

При определяне степента на анестезиологичният риск по приетата в България класификация на American Society of Anesthesiologist Grading - ASA установихме, че в първа група (ASA I) попадат 12,1 % от всички болни, във втора група (ASA II) попадат 50% от всички изследвани пациенти, в трета (ASA III) – 34,7 %, и в четвърта (ASA IV) – 2,4% (таблица 8, фиг.28).

Таблица 8: Процентно разпределение по степента на анестезиологичния риск на изследваните пациенти за всеки от двата периода

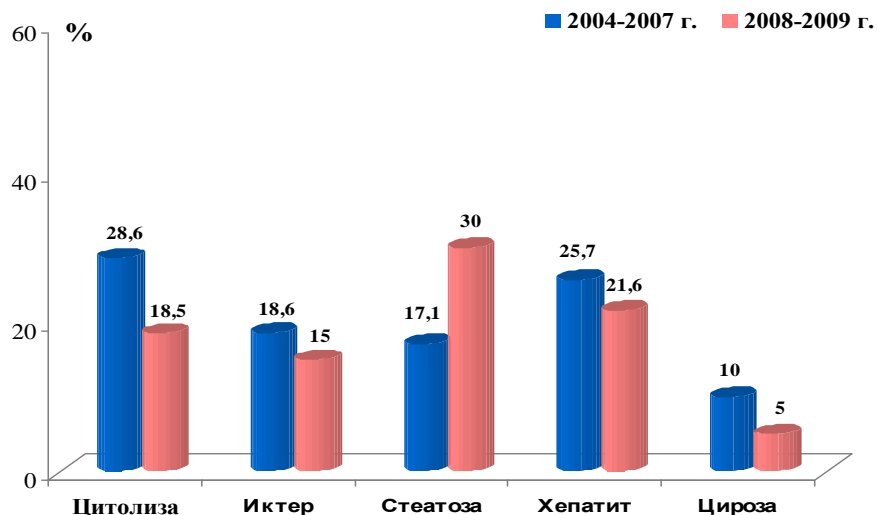
Скала	Процентно разпределение на пациентите	
	2004 - 2007	2008 - 2009
ASA I	17,40%	5,60%
ASA II	40,60%	63,00%
ASA III	37,70%	31,50%
ASA IV	4,30%	0

Междугруповото сравнение показва значимо ($p < 0.05$) по-висок процент на пациенти с оценка на анестезиологичния риск ASA II и ASA IV във втория период в сравнение с първия, докато за ASA III не намерихме достоверна разлика в процентното им разпределение.

4. Чернодробна патология

Малка част от пациентите съобщаваха за предшестваща или съпътстваща чернодробна патология. Предоперативно бяха проследени лабораторните резултати, предиктори за нарушена чернодробна функция като иктер, цитолиза и нарушения в хемостазата. Качеството на чернодробния паренхим се оценяваше хистологично от патологоанатом при обсервация на резецирания интраоперативно материал.

Само трима пациента бяха с незначителни нарушения в хемостазата, но 28,6% от първия период и 18,5% от втория бяха с цитолиза и 18,6% от първия период и 15% от втория с иктер (фиг.29). Пациентите с доказана цироза бяха двойно повече в първия период, а с хистологично диагностициран хепатит – 4 % повече (25,7% срещу 21,6 %).



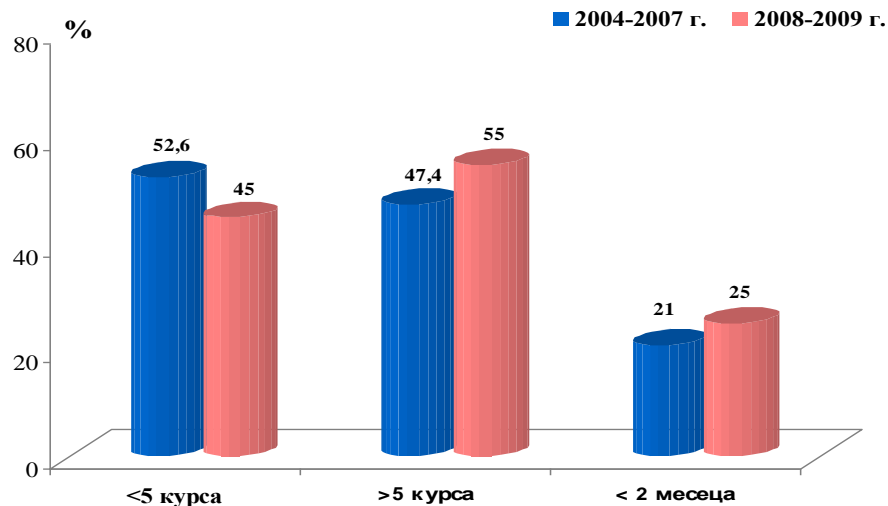
Фиг.29: Процентно разпределение на изследваните пациенти по съпътстващата чернодробна патология сравнени за двата периода.

Хепатит, цироза със съответните клинични признаци цитолиза и иктер, както и стеатозата бяха преобладаващи при мъжете и в двата периода (таблица 9). По-високата честота на стеатоза във втория период корелираше с по-големия процент на пациентите с предшестваща химиотерапия (27,1% срещу 33,3%).

Таблица 9: Разпределение по пол на чернодробната патология за двата периода в проценти.

Период	2004-2007		2008-2009	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени
Хепатит	27,3%	24,3%	25%	17,8%
Цироза	18,2%	2,7%	3,1%	7,14%
Стеатоза	24,2%	13,5%	34,4%	25%
Химиотерапия	27,3%	27%	37,5%	28,6%

Освен по-големият брой пациенти с предшестваща химиотерапия, във втория период бяха повече пациентите с проведени над 5 предоперативни курса (55 % срещу 47,4%), като имаше такива с по 12 и 24 курса (фиг.30).

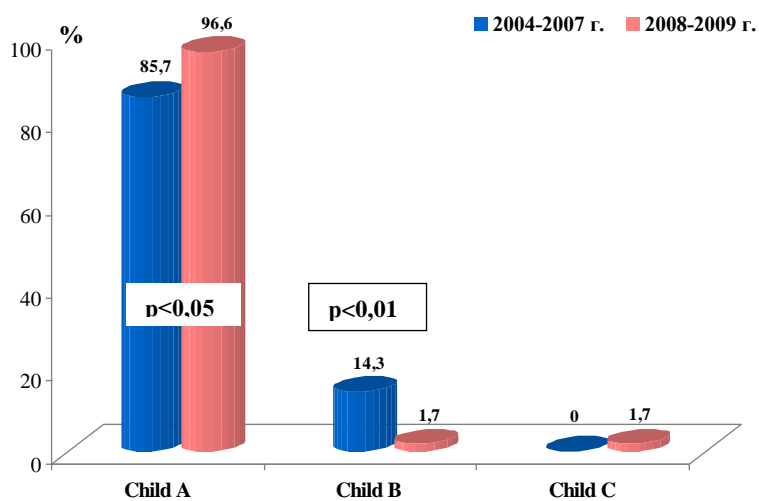


Фиг.30: Процентно разпределение на пациентите с предшествваща химиотерапия сравнени за двата периода

В първия период 21% и във втория период 25% от пациентите имаха интервал по-малък от 2 месеца между последния курс и операцията, което е от значение за регенерацията на токсично увредения от химиотерапията чернодробен паренхим.

Не намерихме достоверна разлика в процентното разпределение на пациентите с предшествваща химиотерапия във двата периода ($p=0,36$).

За стандартизиране на пациентите и за оценка на оперативния риск ние оценявахме тяхната чернодробна патология по скалата на Child-Turcotte-Pugh, която дава ориентировъчна прогноза по отношение на периоперативния морбидитет и морталитет(фиг.31).



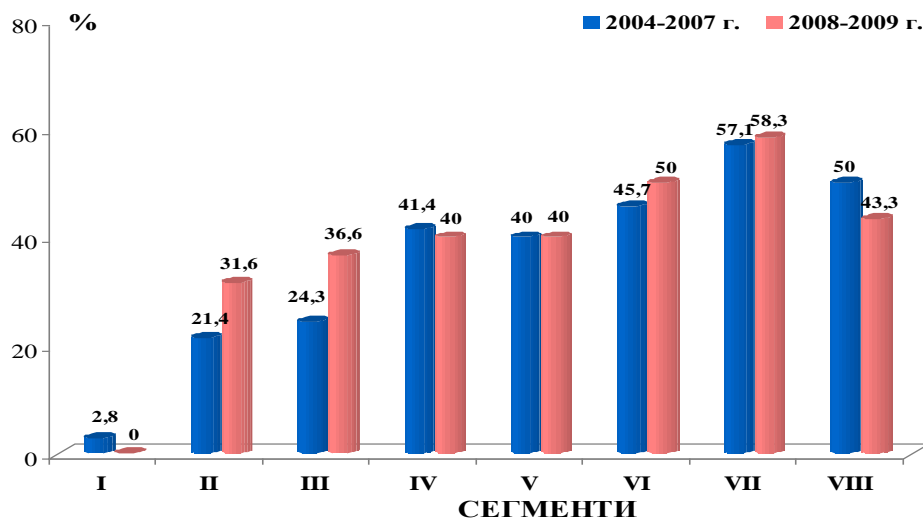
Фиг.31: Процентно разпределение на изследваните пациенти според Child-Turcotte-Pugh score и сравнени за двата периода.

Във група А попадат най-голям брой пациенти и от двата периода (85,7% в първи и 96,6% във втори период; $p < 0.05$) в сравнение с останалите две групи В и С. В първият период имаше значително повече пациенти Child В - 14,3% срещу 1,7% ($p < 0,01$), без пациент Child С. Във втория период имаше един пациент със Child С - 1,7% .

5. Локализация на чернодробните лезии

Най-честата локализация на чернодробните лезии беше в десния лоб – VI, VII, VIII сегмент, като обикновено бяха засегнати от два до три сегмента (фиг.32). Статистическата обработка на данните показва положителна корелация на кръвозагубата с локализацията на тумора в осми сегмент ($r_{\text{Pearson}} = 0,253$; $p = 0,01$), докато лезиите във втори и трети сегмент имат обратен коефициент на корелация и по-слаба тенденция за кървене ($r_{\text{Pearson}} = -0,330$ $p = 0,01$)

Извършеният логистичен регресионен анализ показва, че локализацията на тумора в осми сегмент е независим рисков фактор за по-висока кръвозагуба с $OR = 1,086$; $95\% \text{ CI} = 1,007-1,171$)



Фиг.32: Процентно разпределение на изследваните пациенти за двата периода според локализация на чернодробните лезии.

При 30% от пациентите в първия период и 45,1% в втория туморът имаше контакт с големи венозни съдове – някоя от трите чернодробни вени,

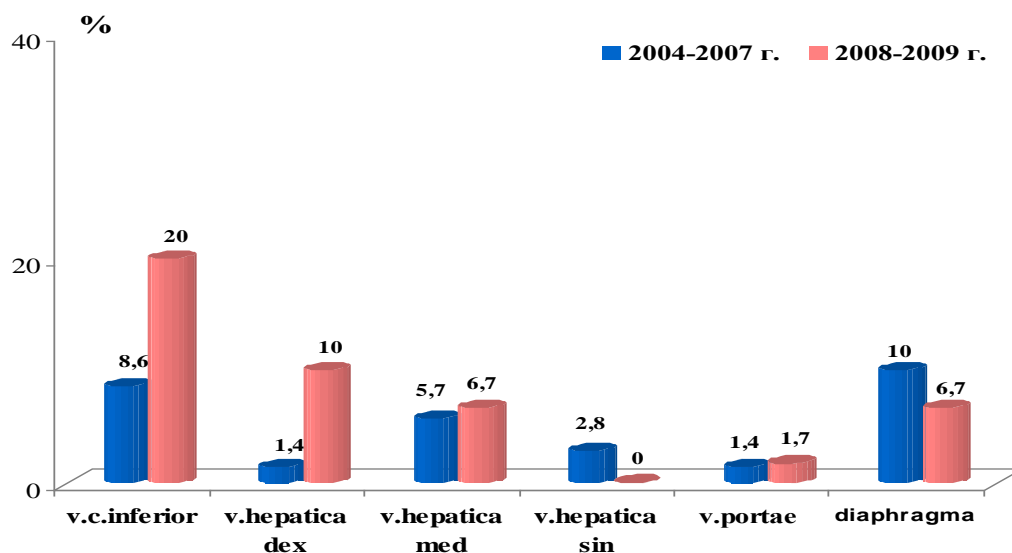
долната празна вена, порталната вена или имаше контакт с диафрагмата (фиг.33).

Туморите в близост до долната празна вена или хепаталните вени не показаха тенденция за увеличаване на кръвозагубата, но статистически достоверна по-масивна кръвозагуба се наблюдаваше при тези, които имаха контакт с диафрагмата ($r_{\text{Pearson}} = 0,183$; $p < 0.05$), особено в първия период (таблица 10).

Таблица 10: Средна кръвозагуба \pm SD в mL при контакт на тумора с долната празна вена, чернодробните вени и диафрагмата

Период	V.cava inf.	V.hepat.dex.	V.hepat.med.	V.hepat.sin.	V.portae	Diafragma
2004-2007	966.67 ($\pm 314,1$)	*200,00 (\pm)	766,67 ($\pm 896,3$)	*500,00(\pm)	400,00 ($\pm 282,8$)	1257,14 ($\pm 752,5$)
2008-2009	433.33 ($\pm 307,3$)	350,00 ($\pm 137,8$)	387,50 ($\pm 383,3$)	*0(\pm)	*100,00	287,50 (± 225)

* - само един пациент



Фиг.33: Процентно разпределение на изследваните пациенти за двата периода според контакт на тумора с чернодробните вени и диафрагмата.

6. Лабораторни показатели

При постъпване в клиниката на всички пациенти бяха изследвани и анализирани показателите на стандартната кръвна картина, биохимичен анализ на серум, разширена хемостаза и анализ на урината. В следоперативния период същите изследвания се извършваха от 1-ви до 3-ти

следоперативен ден ежедневно и след това по показания до изписването на пациентите от болницата.

Поради различните референтни граници за мъже и жени на някои показатели, лабораторните данни се анализираха поотделно за двата пола (таблица 11).

Таблица 11: Средни стойности \pm SD на предоперативните лабораторни показатели на изследваните пациенти за двата периода.

Показатели	2004-2007		2008-2009	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени
Hb	134,12 (\pm 21,51)	118,57 (\pm 14,67)	128,4 (\pm 20,95)	122,78 (\pm 15,82)
Ht	0,38 (\pm 0,06)	0,35 (\pm 0,04)	0,37 (\pm 0,056)	0,35 (\pm 0,05)
Thr	258 (\pm 89,5)	322,86 (\pm 145,41)	272,3 (\pm 126,4)	282,3 (\pm 127,05)
ASAT	38,9 (\pm 21,5)	34,14 (\pm 26,23)	38,3 (\pm 26,61)	38,9 (\pm 37,69)
ALAT	46,2 (\pm 38,81)	34,26 (\pm 29,94)	37,03 (\pm 32,96)	33,5 (\pm 34,27)
Bilirubin	15,8 (\pm 8,33)	19,43 (\pm 44,14)	17,22 (\pm 15,13)	16,7 (\pm 11,84)
Bilirub_Direct	4,9 (\pm 4,81)	7,43 (\pm 22,08)	4,375 (\pm 4,34)	4,9 (\pm 6,21)
INR	1,08 (\pm 0,15)	1,12 (\pm 0,15)	1,03 (\pm 0,1)	1,03 (\pm 0,10)
APTT	30,5 (\pm 3,42)	31,40 (\pm 5,73)	29,28 (\pm 2,6)	29,5 (\pm 7,64)
Fibr	6 (\pm 5,93)	5,35 (\pm 1,57)	5,4 (\pm 1,54)	5,02 (\pm 1,36)
Urea	7,54 (\pm 10,82)	4,84 (\pm 1,98)	5,7 (\pm 3,5)	8,1 (\pm 15,47)
Creatinin	90,98 (\pm 26,82)	72,86 (\pm 19,17)	94,25 (\pm 29,34)	81,5 (\pm 40,32)
Protein	74,09 (\pm 5,99)	71,60 (\pm 8,41)	70,37 (\pm 4,65)	70,46 (\pm 6,90)
Albumin	38,9 (\pm 5,08)	38,51 (\pm 4,88)	40,19 (\pm 3,5)	39,6 (\pm 5,04)

При сравнение на групите мъже/жени за периода 2004-2007 г. наблюдавахме статистически значима разлика по отношение на хемоглобина

($z = -3,632$, $p = 0,0003$, Mann-Whitney U test), хематокрита ($z = 2,564$, $p = 0,01$, Mann-Whitney U test), уреята ($z = -2,343$, $p = 0,019$, Mann-Whitney U test) и креатинина ($z = -3,853$, $p = 0,00011$, Mann-Whitney U test). За периода 2008-2009 г. значима разлика ($z = -3,56$, $p = 0,00079$, Mann-Whitney U test) намерихме единствено за стойностите на креатинина.

При сравнението между двата периода на групите мъже/мъже и жени/жени, намерихме достоверна разлика в групата на жените за INR ($z = 2,545$, $p = 0,0109$, Mann-Whitney U test) и стойностите на общия белтък при мъжете ($z = 2,781$, $p = 0,0054$, Mann-Whitney U test).

Специфичен проблем беше предоперативната анемия. Референтните стойности на хемоглобина са различни при мъже и жени, затова диагноза анемия се поставяше при стойности под 120 g/L за жените и 130 g/L за мъжете. В периода 2004-2007 година 51% от жените и 36% от мъжете бяха с анемия – общо за периода 44,3% (31 пациента). През 2008-2009 година 43% от жените и 40,6% от мъжете бяха с хемоглобин под референтните стойности, като общо пациентите с анемия бяха 41,6% за периода (25 пациента). Не установихме статистически значима разлика за тези параметри между пациентите в двата периода.

Като предоперативна подготовка хемотрансфузия беше осъществена при 11,4 % ($n=8$) от болните в първия период и 6,7 % ($n= 4$) от пациентите във втория период. Средните стойности на хемоглобина допуснати предоперативно за Период 1 бяха 100g/L (жени 103 g/L, мъже 114 g/L), а за Период 2 - 90 g/L (92 g/L жени и 96g/L за мъжете).

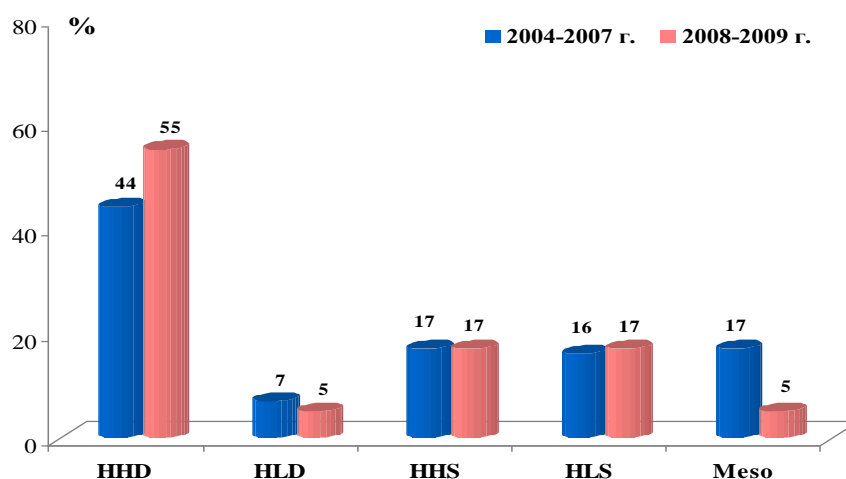
Пациентите с нарушение на хемостазата бяха малко на брой ($n=4$) и с незначителни отклонения от референтните стойности ($INR < 1,7$). Независимо от това стойностите на INR и АРТТ показват достоверна положителна корелация с интензивността на кръвозагубата ($r_{\text{Spearman}}=0,230$; $p=0,01$).

Корелационният анализ показа, че кръвозагубата е в позитивна корелация със стойностите на ASAT ($r_{\text{Spearman}}=0,202$; $p=0,05$) и ALAT ($r_{\text{Spearman}}=0,703$; $p=0,01$), общия билирубин ($r_{\text{Spearman}}=0,716$; $p<0,01$), креатинина ($r_{\text{Spearman}}=0,459$; $p=0,01$) и има отрицателна корелация между нея и стойностите на албумина ($r_{\text{Spearman}} = -0,186$; $p=0,05$).

7. Вид на оперативната интервенция

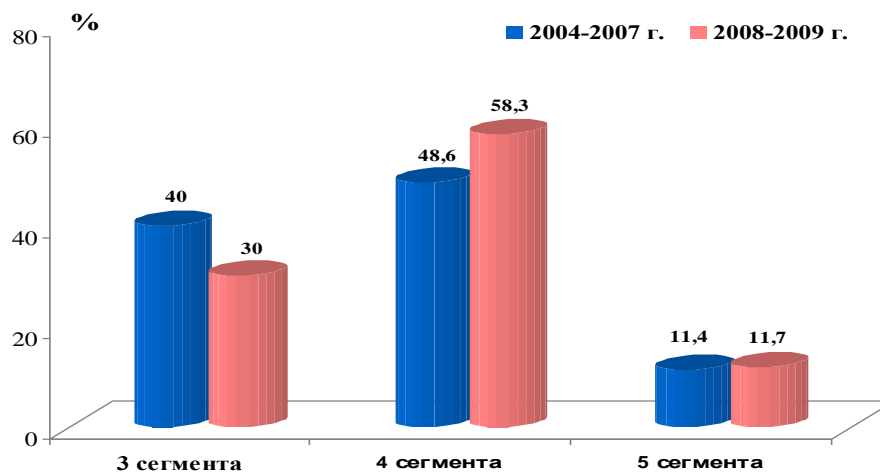
Извършените анатомични чернодробни резекции, които включваха повече от 3 сегмента бяха дясна хемихепатектомия - V, VI, VII, VIII сегменти (HND), дясна лобектомия IV, V, VI, VII, VIII сегменти (HLD), лява хемихепатектомия II, III, IV ± I сегменти (HHS), лява лобектомия – II, III ± I сегменти (HLS) със допълнителна сегментна резекция, централна мезохепатектомия IV, V сегменти (MHC) с допълнителна сегментна резекция.

На фигура 34 са представени видовете чернодробни резекции в проценти, извършени в двата периода. Най-голям брой бяха пациентите с анатомична дясна хемихепатектомия - 44% (n=31) в първия период и 55% (n=32) във втория. Разликата от 11% повече във втория период е статистически достоверна ($p < 0,05$). За всички останали резекции не намерихме статистически достоверна разлика в процентното им разпределение за двата периода - левите хемихепатектомии и хемилобектомии бяха почти еднакви, а в първия период с 2% бяха повече десните лобектомии и с 12% повече централните резекции. Корелационният анализ показва връзката на хеморагията с вида на резекцията. Дясната хемихепатектомия имаше положителна корелация с кръвозагубата ($r_{\text{Spearman}}=0,248$; $p=0,01$), а пациентите с лява хемихепатектомия бяха с негативна тенденция ($r_{\text{Spearman}} = -0,189$, $p=0,05$).



Фиг.34:Процентно разпределение на изследваните пациенти според вида на извършените анатомични чернодробни резекции за двата периода.

При 18 пациента от първия период (25,7%) и 16 пациента от втория (26,7%) освен класическа анатомична резекция бяха извършени допълнително и метастазектомии, а при 17 (24,3%) и 14 (23,3%) съответно бяха резецирани допълнително още по един или повече сегмента. Броят на резецираните сегменти за пациент е представен на фиг. 35 и таблица 12 и таблица 13.



Фиг.35: Процентно разпределение на изследваните пациенти с резецирани 3, 4 и 5 сегмента за двата периода.

В периода 2004-2007 пациентите с резецирани 3 сегмента са повече с 10% от периода 2008-2009, а във втория период са повече пациентите с резекция на 4 или 5 сегмента.

Таблица 12: Брой и процентно разпределение на пациентите по пол за 2004-2007 година в зависимост от броя на резецираните сегменти.

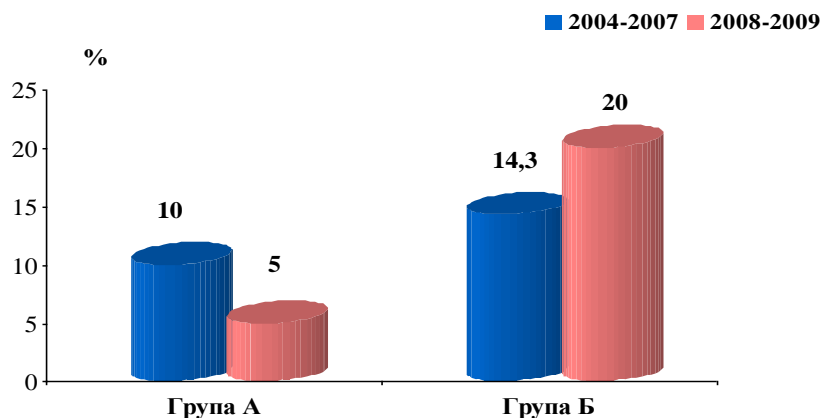
	2004-2007					
	Мъже		Жени		Общо	
Пациенти	Брой	%	Брой	%	Брой	%
3 сегмента	18	54,5	10	27,0	28	40,0
4 сегмента	11	33,3	23	62,2	34	48,6
5 сегмента	3	8,1	4	10,8	8	11,4

Таблица 13: Брой и процентно разпределение на пациентите по пол за 2008-2009 година в зависимост от броя на резецираните сегменти

Пациенти	2008-2009					
	Мъже		Жени		Общо	
	Брой	%	Брой	%	Брой	%
3 сегмента	12	37,5	6	21,4	18	30,0
4 сегмента	17	53,1	18	64,3	35	58,3
5 сегмента	3	9,4	4	14,3	7	11,7

8. Синхронни резекции

От общия брой пациенти 30 (23%) бяха със синхронна резекция на първичния тумор и чернодробните метастази. Обследвахме тази група пациенти като я разделихме на две подгрупи според реда на извършване на резекцията – група А (n=7 в Период 1; n=3 в Период 2) в която са пациентите, при които първо е резециран първичния тумор, след което е извършена резекцията на метастазите и група Б (n=17 в Период 1; n=15 в Период 2), при която двете интервенции са извършени в обратен ред (фиг.36).



Фиг.36: Процентно разпределение на изследваните пациенти със синхронна резекция на тумора и чернодробни метастази за двата периода.

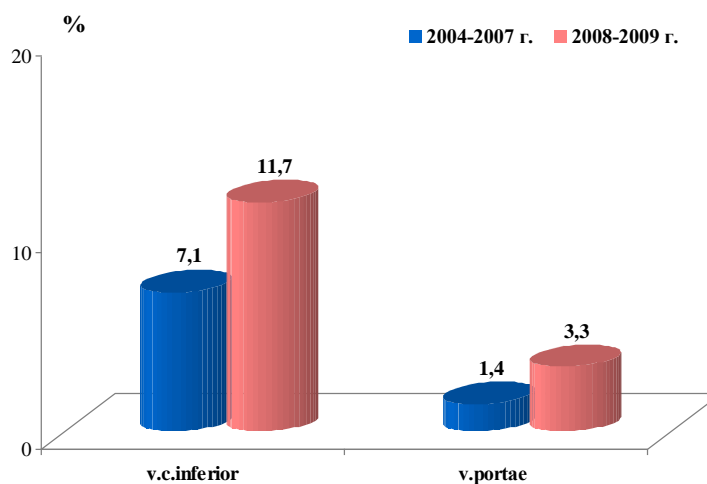
Не намерихме достоверна разлика в процентното разпределение на пациентите за двата периода (24,3% срещу 25%) .

Средната кръвозагуба в mL при синхронните резекции е 710 mL в първия период и 616 mL втория период. Не намерихме корелация между

синхронните резекции и кръвозагубата, която ги съпровожда при пациентите в периода 2004-2007. Във периода 2008-2009 кръвозагубата при тези със синхронни резекции е 2 пъти по-голяма по обем от групата пациенти без синхронна резекция, което обаче няма статистическа достоверност.

9. Съдови резекции

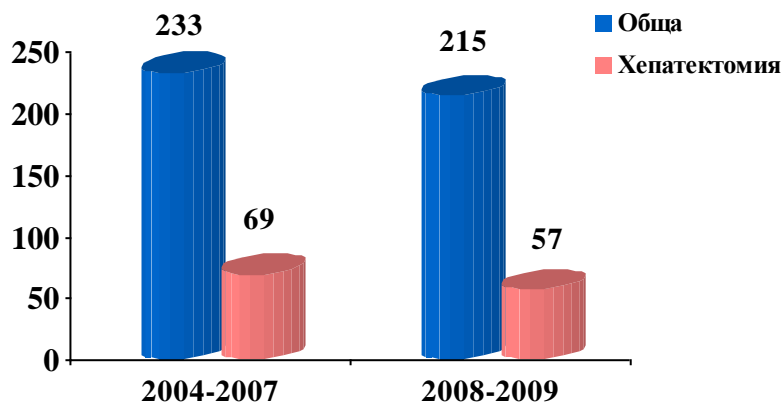
В периода 2004-2007 година симултантно с чернодробната резекция е извършена и резекция на долната празна вена при 7,1% (n=5) от пациентите, а във периода 2008-2009 при 11,7% (n=7). По-малко са симултантните резекции на порталната вена - в първия период 1,42% (n= 1) и 3,3% (n=2) във втория период (фиг.37). Няма корелация между съдовите резекции и кръвозагубата.



Фиг.37: Процентно разпределение на пациентите с извършени съдови резекции на долната празна вена и на порталната вена за двата периода.

10. Продължителност на оперативната интервенция

Средната продължителност на оперативната интервенция в първия период беше 233 ± 66 min (120 – 480 min), а на хепатектомията $69,1 \pm 22,9$ min (30 - 150 min). Във втория период общата продължителност беше $215 \pm 60,8$ min (120 – 480min), на хепатектомията – $57,2 \pm 20,7$ min (30 -140 min) (фиг.38).



Фиг.38: Продължителност на оперативната интервенция и хепатектомията в минути за двата периода.

Установихме положителна статистически достоверна корелация на кръвозагубата с общата продължителност на операцията ($r_{\text{Spearman}}=0,368$; $p=0,01$) и с тази на хепатектомията ($r_{\text{Spearman}}=0,452$; $p=0,01$).

11. Съдови клампажи

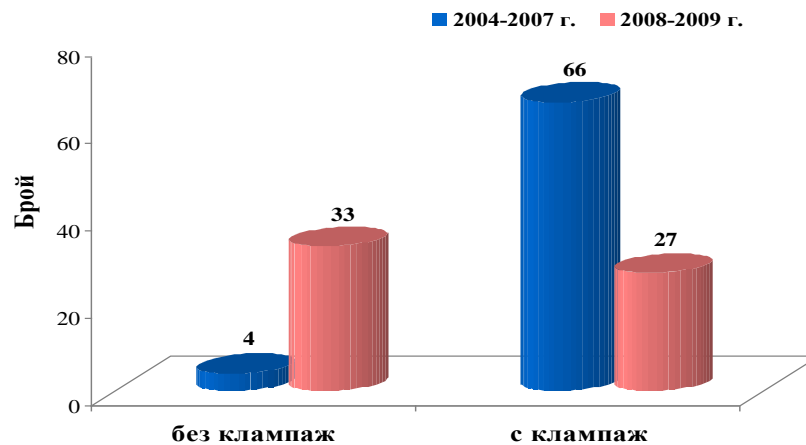
11.1. Клампаж на хепатодуоденалния лигамент

Един от най-често употребяваните клампажи в чернодробната хирургия е клампажа на хепатодуоденалния лигамент – клампаж на аферентния кръвоток (прием на Pringle). В нашата серия пациенти той беше приложен при 71,5 % ($n=93$) от цялата група.

В Период 1 94,3% ($n=66$) от оперативните интервенции бяха осъществени с приложение на този съдов клампаж, докато във Период 2 употребата му беше намалена наполовина, само при 45% ($n=27$) от пациентите.

Макар съдовите клампажи да имат за цел ограничаване на кръвенето, в нашата серия пациенти корелационният анализ показва достоверна положителна корелация между приложението на клампажа и хеморагията ($r_{\text{Pearson}} = 0,379$; $p=0,01$).

За да анализираме допълнително клампажната техника, изследваните пациенти за двата периода бяха разделени на две групи – без приложение и със приложение на съдов клампаж на Pringle (фиг. 39).



Фиг.39: Разпределение на изследваните пациенти (брой) в зависимост от приложения клямпаж на Pringle за двата периода на изследване.

В групата без приложение на Pringle влизат 5,7% (n=4) от Период 1 и 55% (n=33) от Период 2, а във групата със Pringle влизат съответно 94,3% (n=66) и 45% (n=27).

За периода 2004-2007 г. не намерихме статистически достоверна разлика в средните стойности на кръвозагубата ($z = 0,76$, $p = 0,45$, Mann-Whitney U test) между групите с клямпаж и без клямпаж, макар средната кръвозагуба във групата с Pringle да беше с около 200 mL повече - $975 \pm 573,7$ mL (50-1800 mL) срещу $795,5 \pm 522,8$ mL (200-2300 mL) от пациентите без Pringle.

За периода 2008-2009 г. средната кръвозагуба на пациентите без клямпаж беше $290,9 \pm 201,7$ mL, а на тези с клямпаж - $361,1 \pm 286,0$ mL. И тук, както и за периода 2004-2007 г не намерихме статистически достоверна разлика в средните стойности на кръвозагубата ($z = 0,497$, $p = 0,61$, Mann-Whitney U test) за двете групи, въпреки че пациентите със клямпаж имат по-голяма кръвозагуба.

Средната продължителност на съдовият клямпаж (Pringle) през периода 2004-2007 г. беше $24,9 \pm 12,5$ min (между 7- 70 min), а тази за периода 2008-2009г. – $29,2 \pm 14,6$ min (между 6 - 70 min). От направения корелационен анализ установихме положителна зависимост между степента на кръвозагуба и продължителността на съдовия клямпаж ($r_{\text{Spearman}} = 0,34$; $p < 0,01$).

С цел да се ограничи увреждащия ефект на топлата исхемия прилагаме прекондициониране при част от пациентите – 10 min клампаж и 5 min деклампаж. Данните за боя на пациентите, при които е приложено прекондициониране са представени на таблица14.

Таблица14: Прекондициониране при клампаж на Pringle

	2004-2007		2008-2009	
Клампаж	66	100%	27	100%
Прекондициониране	30	45,4%	17	63%

11.2. Тотално съдово изключване

В първият период 2004-2007 г. извършихме тотално съдово изключване (TVE) при 4-ма пациента (5,7%), а в периода 2008-2009 г. - при 3-ма (5 %). Средната кръвозагуба беше 950 ± 245 mL за първия период и $216,7 \pm 76,4$ mL за втория период. Разликата в кръвозагубата между двата периода бе статистически значима ($p < 0,01$).

Средната продължителност на TVE беше $20 \pm 7,07$ мин за Период 1 и $13,7 \pm 7,1$ мин за Период 2.

Специфичните хемодинамични промени (намаление на венозното връщане, на минутния сърдечен обем и хипотензия) при тоталното съдово изключване ни накараха да обследваме по-внимателно тази група пациенти. Приехме за значима хипотензията, когато систоличното артериално налягане под 80 mmHg за повече от 5 минути по време на клампажа, а средното налягане под 60 mmHg.

Приложението на TVE беше свързано с хипотензивни епизоди по време на клампажа при 3-ма пациенти от Период 1 и един от Период 2 , при които кръвозагубата беше 1000 mL и тя беше вероятната причина за хипотензията. Във Период 2 един пациент беше с хипотензивен епизод , който се дължеше на намаление минутния обем на сърцето, тъй като този болен беше с незначителна кръвозагуба – 200 mL (таблица 15). По един пациент от първи и втори период не са имали хипотензивен период по време на тоталното съдово изключване.

Таблица 9: Хипотензивни епизоди при тотално съдово изключване

	2004-2007 - 4 пациента				2008-2009 - 3 пациента		
Кръвозагуба [mL]	900	700	1200	1000	1000	200	300
Хипотензия	да	не	да	да	да	да	не

Корелационният анализ показва обратна зависимост между кръвозагубата и приложеното тотално съдово изключване ($r_{\text{Pearson}} = -0,191$; $p = 0,05$). Продължителността на TVE не показва съществено отношение към кръвозагубата ($r_{\text{Spearman}} = 0,139$)

12. Хипотензивни периоди по време на анестезията

В периода 2004-2007 от 70 пациента 17 (24,3%) имаха хипотензивен епизод по време на оперативната интервенция, а през 2008-2009 година пациентите с хипотензия бяха 18 (30%). Корелацията между кръвозагубата и хипотензивните периоди е положителна ($r_{\text{Pearson}} = 0,375$; $p = 0,01$), като 13 (76,5%) пациента в първия период са имали кръвозагуба над 500 ml и хемодинамичната нестабилност е следствие от нея, а във втория 9 (50%) пациента са били с кървене над 500 ml.

Броят на хипотензивните епизоди и тяхната продължителност също показват достоверна зависимост със кръвозагубата ($r_{\text{Spearman}} = 0,384$ и $r_{\text{Spearman}} = 0,416$; $p = 0,01$).

При употребата на съдов клампаж в първия период 8 пациента, а във втория 7 са имали хипотензивен епизод след деклампажа, което се дължи на по-изявен реперфузионен синдром. Тези хипотензивни състояния също имат позитивна връзка с хеморагията, която е статистически значима ($r_{\text{Pearson}} = 0,341$; $p = 0,01$).

Хемодинамична стабилност в периода 2004-2007 постигахме предимно с обемно заместване, като инотропен медикамент (допамин) беше използван само в 29,42% от случаите с хипотензия. Във втория период вазоконстриктор (норадrenalин) беше ползван при всички хипотензивни пациенти и беше предпочитан метод за поддържане на оптимални стойности на кръвното налягане (систола над 80 mmHg и средно артериално налягане >60 mmHg),

като се ограничаваше максимално обемното заместване по време на трансекцията на паренхима.

13. Големина на резецирания черен дроб

При всички пациенти се претегляше резецираната част на черния дроб. Средната стойност за цялата група беше $776,71 \pm 409,71$ грама.

В Период 2004-2007 големината на резецираният дроб беше средно $706,3 \pm 334$ грама (270-1500 грама) и корелираше позитивно с кръвозагубата ($p=0,045$). В Период 2008-2009 средното тегло беше $952 \pm 619,8$ (300 - 4000) и макар резектата да беше по-голям от този в Период 1 не се прояви зависимост с обема на кръвозагубата, което се вижда на [таблица 16](#).

Таблица 16: Тегло на резецирания черен дроб и кръвозагуба

Тегло	2004-2007			
	брой	%	големина	хеморагия [mL]
до 600 g	34	48,6	$398 \pm$	$625 \pm$ (200-1800)
600-1000 g	20	28,6	$869 \pm$	$1025 \pm$ (300-2300)
над 1000 g	16	22,8	$1158 \pm$	$856,3 \pm$ (300 -2000)

Тегло	2008-2009			
	брой	%	големина	хеморагия [mL]
	16	26,7	$425 \pm$	$221 \pm$ (50-950)
до 600 g	24	40	$815 \pm$	$341 \pm$ (100-1000)
600-1000 g	20	33,3	$1574 \pm$	$380 \pm$ (100-900)
над 1000 g				

Кръвозагубата е отчетливо по-висока според големината на тумора в първия период, но данните не са статистически достоверни и тази зависимост не се потвърждава във втория период.

14. Кръвозагуба

Един от най-търсените и оценявани показатели в тази серия пациенти е интраоперативната кръвозагуба. Оценката е визуална, като се отбелязва кръвта събирана в аспирационната система и кръвта, която е поета от компресите използвани от хирургичния екип - средна стойност 50 – 100 мл на компрес според интензивността на напояването му. Макар и не много прецизен този метод е ползван по един и същи начин за всички пациенти през цялото време на проучването. На таблица 17 са представени данните за средната кръвозагуба във двата периода и за цялата група пациенти.

Средната кръвозагуба за цялата група от 130 пациента е 595,6 mL±486,8mL (range 50- 2300 ml). Кръвозагубата в периода 2004-2007 е 805,7 ml±523 ml, а за периода 2008-2009 е 323,15 ml±244,7 ml. Разликата между двата периода е статистически достоверна ($p<0.0001$).

Таблица 17: Средна кръвозагуба и стандартна девиация

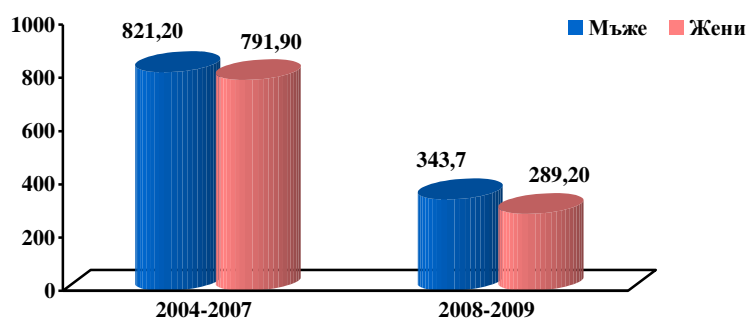
Report				
Кръвозагуба				
Период	Средна кръвозагуба	N= пациенти	Std. Deviation	Median
2004 - 2007	805,71	70	523,058	600,00
2008 - 2009	323,15	60	244,701	250,00
Обща кръвозагуба	595,56	130	486,819	400,00

Във таблица 18 са представени в детайли количеството на кръвозагубата в ml, броя и процента на пациентите.

Най-много на брой са пациентите с кръвозагуба 300 mL (n=16) , след тях тези с 400 mL (n=15), след това съответно 600 mL и 100 mL. Над 1000 mL кръв са загубили 15,4 % (n=20) от всички пациенти, като 5 от тях са загубили 1800 mL и 3-ма над 2000mL.

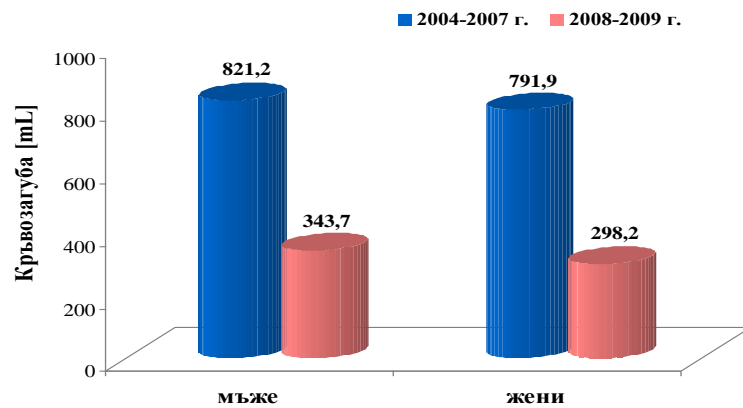
Таблица 18: Кръвозагуба в mL и брой и процент на пациентите

	Кръвозагуба в mL	Брой пациенти	%	Кумулативен %
Valid	50	1	0,8	0,8
	100	11	8,9	9,7
	150	8	6,5	16,1
	200	8	6,5	22,6
	250	3	2,4	25,0
	300	16	12,9	37,9
	350	1	0,8	38,7
	400	15	12,1	50,8
	450	2	1,6	52,4
	500	7	5,6	58,1
	600	11	8,9	66,9
	700	6	4,8	71,8
	750	1	0,8	72,6
	800	5	4,0	76,6
	900	8	6,5	83,1
	950	1	0,8	83,9
	1000	6	4,8	88,7
	1200	2	1,6	90,3
	1300	1	0,8	91,1
	1500	1	0,8	91,9
	1600	1	0,8	92,7
	1700	1	0,8	93,5
	1800	5	4,0	97,6
	2000	1	0,8	98,4
2100	1	0,8	99,2	
2300	1	0,8	100,0	
	Total	130	100,0	



Фиг.40: Средни стойности на кръвозагубата разпределени по пол за двата периода.

И във двата периода кръвозагубата при мъжете е по-голяма по обем, макар и статистически недостоверно (фиг.40). На фигура 41 е представена графично разликата в средната кръвозагуба на двата пола – мъже/мъже и жени/жени за всеки период от проучването.

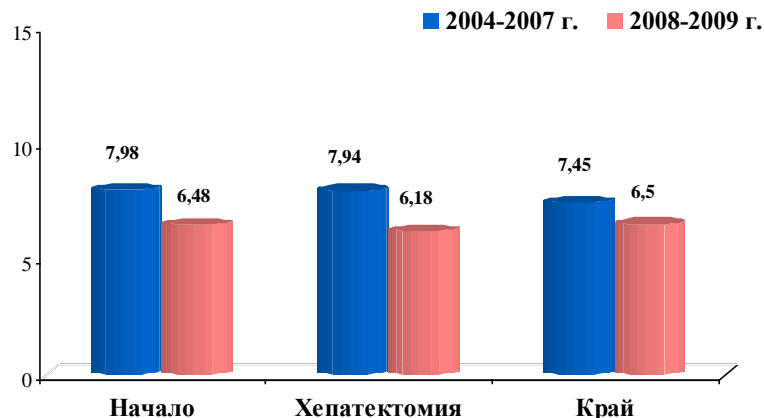


Фиг.41: Сравнена средна кръвозагуба между 2004-2007 и 2008-2009 за двата пола поотделно

15. Стойности на централното венозно налягане

При всички 130 пациента беше поставен централен венозен катетър и беше проследявано ЦВН като част от хемодинамичния мониторинг и критерий за адаптиране на интраоперативната флуидна терапия. Референтната нулева точка беше средна аксиларна линия. Мониторингът беше непрекъснат, с графично и цифрово изображение. Отбелязвани бяха три стойности на ЦВН - в началото на операцията 15 минути след поставяне на централния катетър, в етапа на хепатектомия, като се записваше усреднената стойност от измерванията през 10 минути и в края на операцията преди затваряне на коремната стена.

Получените данни са представени графично на [фигура 42](#) и във [таблица 19](#). И във трите етапа на оперативната интервенция ЦВН имаше по-ниски стойности в периода 2008-2009 година.



Фиг.42: Сравнени средните стойности на ЦВН при пациентите в различните етапи на операцията за двата периода на наблюдение.

Разликата в стойностите на ЦВН в началото на анестезията и по време на хепатектомията между двата периода беше статистически значима ($p=0,005$), докато за стойността в края на операцията не установихме значима разлика. В таблица 19 са представени корелационните коефициенти, които показват положителната зависимост на кръвозагубата със стойностите на ЦВН, като те също са статистически достоверни ($p<0,01$).

Таблица 19: Средни стойности на ЦВН в mmHg в различните етапи на оперативната интервенция

ЦВН	Начало	Хепатектомия	Край
2004-2007	7,98±2,16	7,94±2,31	7,45±2,7
2008-2009	6,48±2,21	6,18±2,55	6,53±2,92
Коефициент на значимост	$P<0,005$	$P<0,005$	$p>0,05$
Корелационен коефициент	$r_{\text{Spearman}}=0,469$	$r_{\text{Spearman}}=0,457$	$r_{\text{Spearman}}=0,360$

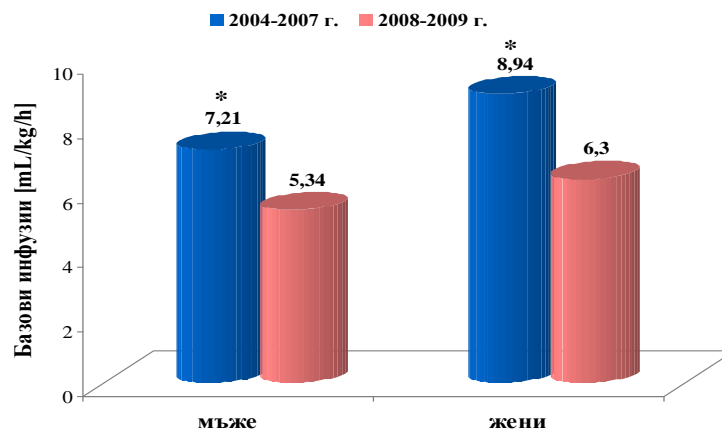
16. Количество на инфузирани водно-електролитни разтвори

Основната промяна в протокола на анестезия беше количеството на инфузираните разтвори по време на операцията. В Период 1 прилагаме либерална стратегия на вливанията 8 – 10 mL/kg/h, според приетата практика в голямата абдоминална хирургия. Средното количество на инфузиите в този период беше 8,12±2,64 mL/kg/h.

В Период 2 стремежа да намалим ЦВН с контракция на обема доведе до сериозно ограничаване на базалните инфузионни разтвори до $5,8 \pm 1,45 \text{ mL/kg/h}$. Разликата в количеството на инфузиите между двата периода беше статистически значима ($p=0,00004$). Извършеният корелационен анализ показва достоверна зависимост на количеството преляти водно-електролитни разтвори с интраоперативната кръвозагуба и то с голям коефициент на корелация ($r_{\text{Spearman}} = 0,655$; $p>0,01$).

Сравняването на групите мъже и жени показва един интересен факт – количеството на базовите инфузии при жените беше по-голямо, отколкото при мъжете и за двата периода. Вливанията на ВЕР при жените в периода 2004-2007 г. беше $8,94 \pm 2,71 \text{ mL/kg/h}$, а при мъжете $7,21 \pm 2,28 \text{ mL/kg/h}$ ($p=0,008$). Във втория период при жените бяха вливани също по-големи обеми $6,3 \pm 1,51 \text{ mL/kg/h}$, от тези на мъжете - $5,37 \pm 1,28 \text{ mL/kg/h}$ ($p=0,0098$) (фиг. 43).

Независимо от по-голямите по обем инфузионни разтвори не намерихме статистически значима разлика в количеството на кръвозагуба между мъже и жени във всеки от периодите, макар при мъжете тя е да по-голяма и в двата периода.



Фиг.43: Средни стойности на базовите инфузии при мъже и жени за двата периода на наблюдение.

17. Колоидни разтвори

Колоидите са основно средство за обемно заместване в коремната хирургия, което най-често предхожда употребата на кръвни продукти. В период 2004-2007 колоиди бяха инфузирани на 60 пациента (85,7%) като

средното количество беше $9,45 \pm 4,24$ mL/kg (range 3,2 - 22,3 mL/kg), докато във период 2008-2009 бяха вляти само на 36 пациента (60%), в среден обем $6,41 \pm 3,4$ mL/kg (range 1,06-14,7 mL/kg). Разликата в броя на пациентите с инфузирани колоиди е статистически достоверна ($p=0,001$), както е достоверна и разликата в тяхното количество ($p=0,001$).

Както при инфузиите на водно-електролитните разтвори средното количество на преляти колоиди при жените също беше статистически достоверно по-голямо от това при мъжете за първия период – $9,39 \pm 5,48$ mL/kg срещу $6,7 \pm 4,4$ mL/kg ($p=0,008$). Във втория период подобна разлика не се наблюдава – $3,98 \pm 4,46$ mL/kg срещу $3,66 \pm 3,75$ mL/kg.

Корелационния анализ показва, че колоидите проявяват силна тенденция за увеличаване на кръвозагубата, която е статистически достоверна (таблица 20).

Таблица 20: Корелация на кръвозагубата с количеството преляти водно-електролитни и колоидни разтвори

		Кръвозагуба	Инфузии ВЕР	Инфузии Колоиди	Инфузии мл/кг/ч
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1,000	,655(**)	,659(**)	,460(**)
	N = пациенти	130	130	130	130
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					

Интерес представлява съотношението между различните компоненти на инфузионната терапия – обема на перфузиите – водно-електролитни и колоидни разтвори, кръвозагубата, стойностите на ЦВН, диурезата и крайният баланс.

На таблица 21 са систематизирани тези данни като пациентите са разделени на две групи – пациенти, на които бяха перфузирани колоиди и такива, които не са получили колоиди.

. Пациентите, които са получили колоиди имаха по-голяма кръвозагуба и във двата периода на проучването ($p < 0,001$), по-високо централно венозно налягане и бяха изведени от операционната зала със положителен баланс докато тези, при които не са перфузирани колоиди бяха с негативен баланс, по-ниски стойности на ЦВН и по-малка кръвозагуба.

Таблица 21: Систематизирани данни за инфузионната терапия съобразно пациентите със и без преливане на колоиди

	2004-2007		2008-2009	
	с колоиди	без колоиди	с колоиди	без колоиди
Брой пациенти	60	10	36	24
Проценти %	85,7 %	14,3 %	60 %	40 %
ВЕР в мл/кг/ч	8,24	7,39	6,54	6,16
Колоиди в мл/кг	9,45	0	6,41	0
Баланс в мл	551,7	- 80	49	- 223
Диуреза в мл/кг/ч	1,84	1,05	0,75	0,66
ЦВН * в mmHg	8,08/8,15/7,6	7,4/6,7/6,4	6,54/6,14/6,7	6,16/6,05/6,3
Кръвозагуба мл	845,7	570	429	179,2

* ЦВН- в началото, по време на хепатектомията и в края на операцията

18. Трансфузионен тригер

Решението за извършване на хемотрансфузия често е субективно, като има специфична психологична компонента, която е отражение на толеранса на всеки анестезиолог към кръвозагубата по време на операция. Поставянето на точни критерии за корекция на кръвозагубата и тяхното спазване беше основната промяна в нашият протокол за инфузионна и трансфузионна стратегия.

В Период 2004-2007 г. имавме либерална трансфузионна стратегия, като се вземаше решение за хемотрансфузия след достигане на кръвозагуба повече от 500 mL, независимо в каква фаза е оперативната интервенция, докато във Периода 2008-2009 г. преливахме кръв само след изследване на пълна кръвна картина и при резултати на хемоглобин <85 g/L и хематокрит <0,22, като се изчакваше по възможност да се приключи паренхимната част на резекцията.

В нашата група пациенти проучихме при какви най-ниски стойности на кръвозагуба е била предприемана хемотрансфузия. Така през Периода 2004-2007 година се очерта тенденцията при средно 600 mL кръвозагуба да се прелива кръв, докато в Периода 2008-2009 кръвопреливане беше извършвано след достигане на средно 875 mL кръвозагуба.

Връзката между кръвозагубата и хемотрансфузията беше подложена на непараметричен корелационен анализ, който показва силна зависимост между двата параметъра. Кръвта е най-добрият плазмоекспандер и самото кръвопреливане увеличава риска от кървене поради увеличаване на обема на циркулиращата кръв и феномена на Transfusion Associated Cardiac Overload. В нашето проучване най-силно беше изразена корелацията между кръвозагубата и хемотрансфузиите (таблица 22).

Таблица 22: Корелация между трансфузията на кръв и плазма и кръвозагубата

			Трансфузии Кръв	Трансфузии Плазма
Spearman's rho	Кръвозагуба	Correlation Coefficient	0,842(**)	0,600(**)
		N = пациенти	130	130

В таблица 23 са отразени данните на пациентите, които са получили хемотрансфузия интраоперативно. В Период 1 те бяха 43-ма на брой (61,42%), а във втория период – 6 пациента (10 %). Средната кръвозагуба на трансфузираните пациенти в първия период е 1047±473,51mL (от 200 до 2300 mL), 2,5 пъти по-висока тази на пациентите във втория период, при които средната кръвозагуба беше 419±162,9 mL (100-1000) . Пациентите от Периода 2004-2007 са получили 1,5 пъти по-голямо количество еритроцитен концентрат интраоперативно.

Таблица 23: Инфузионна терапия при хемотрансфузираните пациенти

	2004-2007	2008-2009
Хемотрансфузирани	43 (61,42%)	6 (10%)
Средна кръвозагуба [mL]	1047 (200-2300)	419 (100-1000)
Прелят RBC [mL]	545 (250-1330)	356 (273-556)
ВЕР [mL]	8,79	5,98
Колоиди [mL]	9,8	6,08
ЦВН хепатектомия [mmHg]	8,79	6,08
Баланс [mL]	657 (от -400 до 1800)	340 (от 273 до 556)

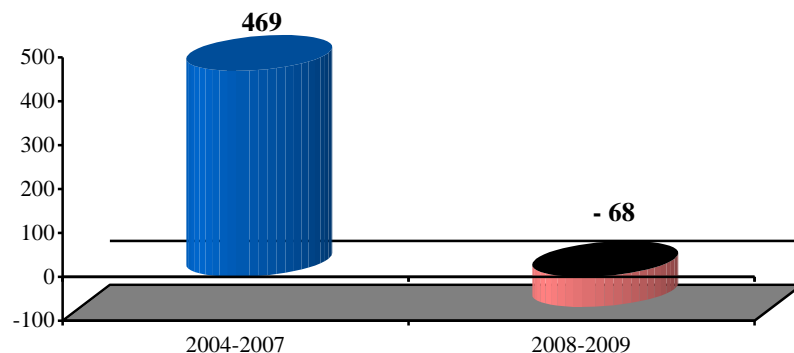
Като цяло инфузионната терапия беше значително по-агресивна в първия период с по-голямо количество инфузии на водно-електролитни разтвори и колоиди. Това рефелектира в по-високо централно венозно налягане във фазата на хепатектомия. В края на оперативната интервенция пациентите в Период 1 получили хемотрансфузия бяха с положителен баланс от $657 \pm 584,6$ mL, което е двойно по-вече от баланса на пациентите с хемотрансфузия от Период 2 (340 ± 373 mL) ($p < 0,01$).

Прави впечатление също по-големият диапазон на баланса при хемотрансфузираните пациенти в края на операцията във първия период – от минус 400мл до 1800 мл, докато във втория период баланса беше положителен до максимум 556 мл.

19. Баланс на интраоперативните загуби и тяхното заместване

За да се изчисли баланса на вноса и загубите по време на анестезията пресмятахме прелятите водно-електролитни разтвори, колоиди, кръв и плазма. Загубите от оперативното поле пресмятахме по формула – за първи час 8 mL/kg, втори и трети час по 5 mL/kg и следващите часове по 3 mL/kg. Към тези загуби се прибавяше, диурезата и кръвозагубата.

Баланса на вноса и загубата на течности по време на операцията в първия период беше със средна стойност $468,9 \pm 585,3$ mL (от минус 800 до 1800 mL), а във втория период средно минус $67,7 \pm 335,6$ mL (от минус 700 до 700 mL). Разликата е статистически достоверна ($p = 0,001$) (фиг.44).



Фиг.44: Баланс на инфузионната терапия между двата периода в mL

20. Бъбречна функция

Най-често цитираното възможно усложнение на рестриктивната инфузионна терапия и ниското централно венозно налягане е възникване на преренална бъбречна дисфункция с намаляване на диурезата. В нашата група пациенти не беше открита статистически достоверна разлика в количеството диуреза в двата периода.

За нормална диуреза при възрастни се приема количеството от 0,5-1 mL /kg/час. В периода 2004-2007 диурезата беше средно $1,72 \pm 1,53$ mL /kg/час (от 0,4 до 6,4 mL/kg/час), а при един отрицателен инфузионен баланс в Периода 2008-2009 тя беше в границите на нормата – $0,74 \pm 0,47$ mL /kg/час (от 0,16 до 3,2 mL/kg/час).

21. Ранен следоперативен период

21.1. Извеждане в реанимация

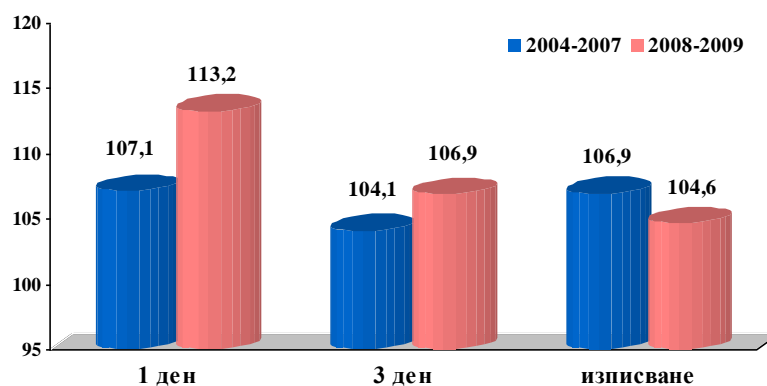
В Период 2004-2007 г. 65 (92,86%) пациента са изведени от операционната зала в реанимационното отделение, като 52-ма от тях (80%) бяха интубирани. В Период 2007-2008 г. преведените от операционната зала в реанимация бяха 48 пациента (80%), 22-ма (45,8%) от които бяха интубирани. Данните са със статистически достоверна разлика и за преведените в реанимация ($p=0,029$) и за интубираните пациенти ($p=0,0047$). Средното време за екстубация в първия период беше 5,1 часа (от един до 24 часа), а във втория беше средно 2,6 часа (от един до 15 часа).

Средният престой в реанимация беше 1,5 дни (от един до 6 дни) за Период 1, а за Период 2 – 1,2 дни (от един до 4 дни).

След първоначалния период на реанимационно наблюдение пациентите се превеждаха в Клиниката по чернодробна, панкреатична и трансплантационна хирургия, където се провеждаше по-нататъчното лечение и наблюдение.

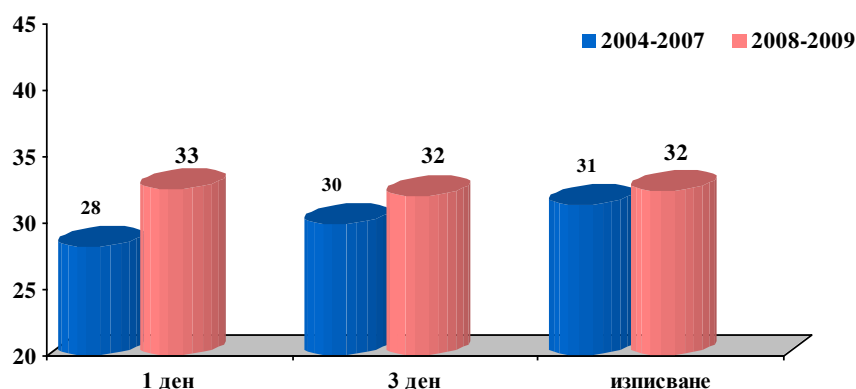
21.2. Анализ на лабораторните данни

Първите три дни бяха проследявани ежедневно пълна кръвна картина, биохимия с чернодробни функционални проби и хемостаза.



Фиг.45: Пълна кръвна картина средни стойности на хемоглобина следоперативно в двата периода

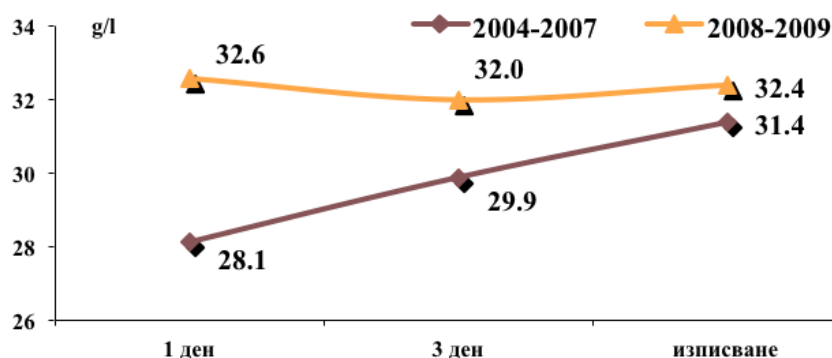
Пълната кръвна картина в ранния следоперативен период показва, че независимо от по-често осъществяваните хемотрансфузии, стойностите на хемоглобина и хематокрита при пациентите в Период 2004-2007 бяха по-ниски (фиг.45 и фиг.46), като данните за първото денонощие са статистически достоверни ($p < 0,05$).



Фиг.46: Средни стойности на хематокрита постоперативно в двата периода

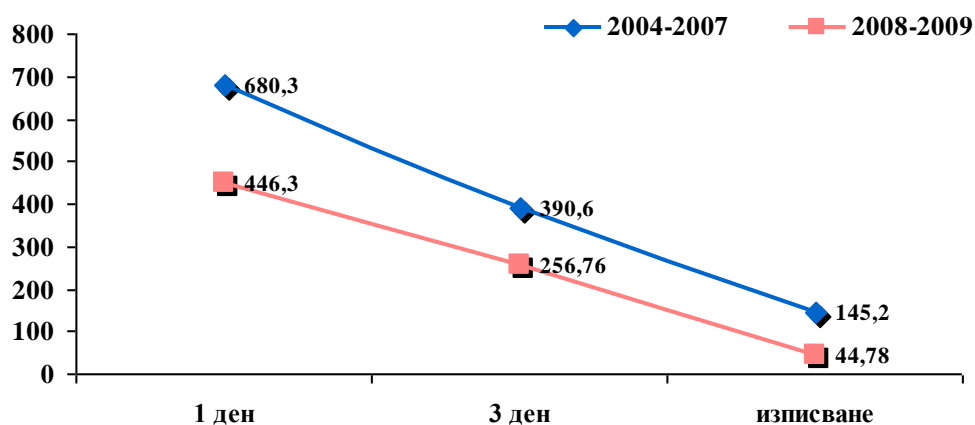
При масивна кръвозагуба се губят много плазмени протеини. Албуминът е активната фракция на протеина в серума, която играе важна роля за поддържане на хомеостазата, волемията и за преразпределението на много медикаменти, затова ние рутинно замествахме загубите с преливане на Human albumine 20% 100 мл. В периода 2008-2009 година постоперативните нива на албумина бяха по-високи още от първия ден (фиг.47) и останаха по-високи до изписването на пациентите, като бяха преляти средно 3,4 флакона

Human albumin на пациент, докато в първия период бяха преляти средно 3,8 флакона.

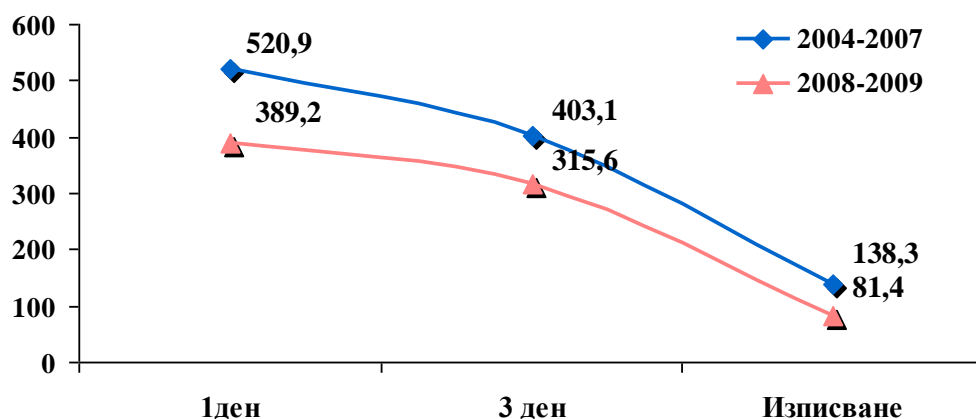


Фиг.47: Постоперативни стойности на албумина във двата периода ($p < 0,05$)

Чернодробните функционални тестове АСАТ и АЛАТ бяха с по-високи стойности при пациентите от периода 2004-2007. Вероятното обяснение за тази цитолиза е по-честата употреба на съдови клампажи и тежестта на топлата исхемия вследствие от тях, както и ефекта от хипотензивните епизоди по време на анестезията. Освен в ранния следоперативен период стойностите бяха по-високи при пациентите от първия период и преди напускане на болницата. Макар и тази тенденция да беше добре очертана данните не са статистически значими ($p > 0,05$) (фиг.48 и фиг.49).

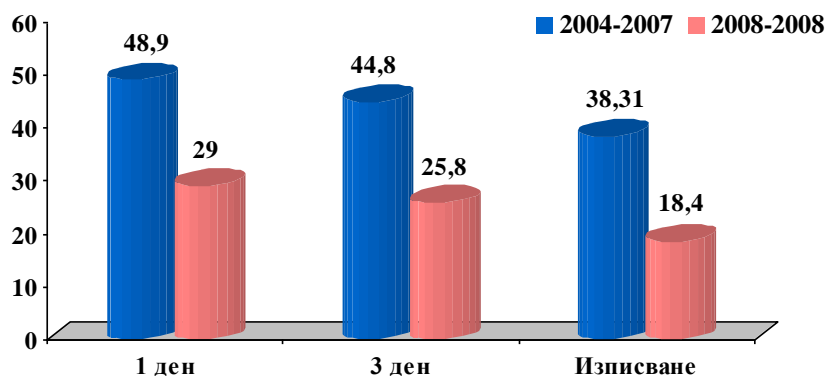


Фиг.48: Стойности на АСАТ в двата следоперативни периода



Фиг. 49: Стойности на ALAT в двата следоперативни периода.

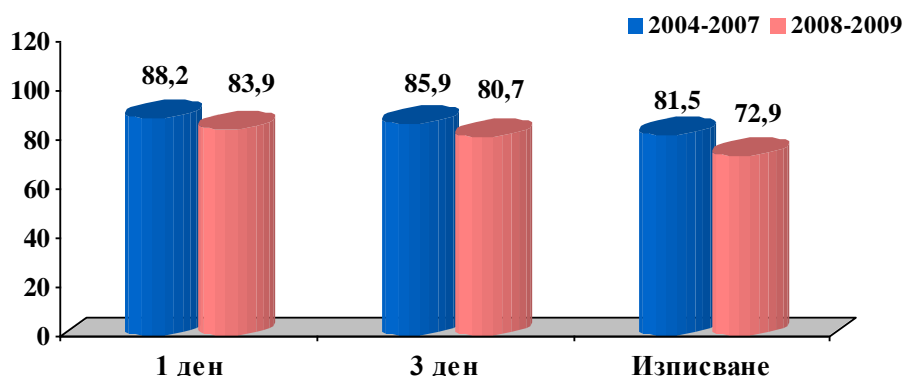
Билирубинът е показател за екскреторната функция на черния дроб. Средните стойности отново бяха по-високи във първия период и то статистически значимо, което показва известна следоперативна чернодробна дисфункция (фиг.50).



Фиг.50: Стойности на билирубина в двата следоперативни периода

Внимателно оценихме и следоперативната бъбречна функция, поради вероятността рестриктивната инфузионна терапия да провокира преренална бъбречна недостатъчност. В първият период независимо от либералния инфузионен режим 11 пациента (15,7%) получиха транзиторна бъбречна дисфункция следоперативно, като 5 (45,45%) от тях са били с азотна задръжка и предоперативно. Във втория период само 3-ма пациента (5%) (и тримата с бъбречна недостатъчност I степен предоперативно), бяха с реверзибелна бъбречна дисфункция, независимо от рестрикцията на инфузионните разтвори. Средните стойности на креатинина в периода

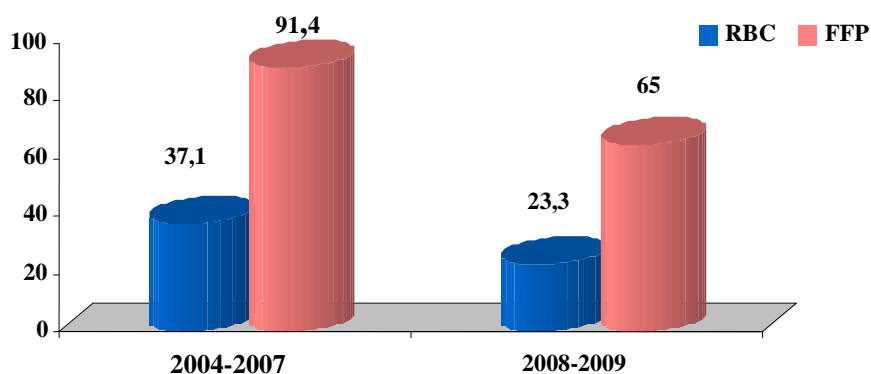
2008 - 2009 бяха дори по-ниски от тези в периода 2004 – 2007 (фиг.51). Разликите не са статистически достоверни, но доказват че няма основание да се приема, че рестриктивния режим на инфузии има негативно отражение върху бъбречната функция.



Фиг.51: Стойности на креатинина в двата следоперативни периода

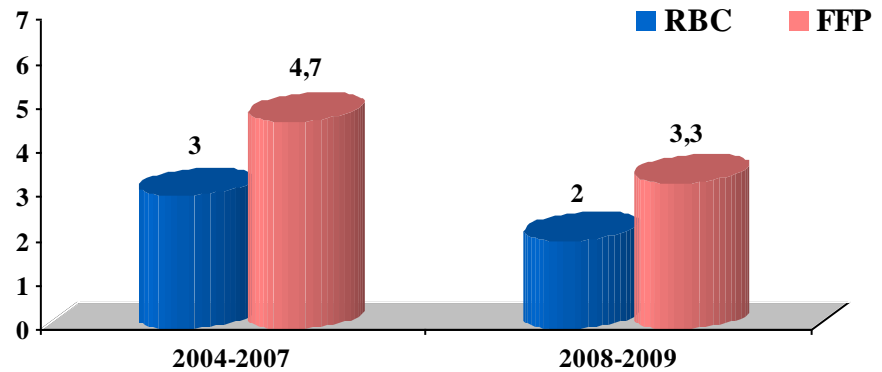
21.3. Следоперативни хемотрансфузии

Следоперативно при 37,1% от пациентите в първия период се наложи да бъде извършена хемотрансфузия, като средното количество прелят еритроцитен концентрат беше 3 сака. Нарушенията в хемостазата бяха коригирани с преливане на плазма при 64 пациента (91,4%), средно по 4,7 единици в ранния следоперативен период .



Фиг. 52: Сравнение на трансфузираните пациенти (RBC и FFP) за двата периода в проценти

В периода 2008-2009 следоперативно бяха трансфузирани 14 пациента (23,3%), средно 2 сака еритроцитен концентрат, а прясно замразена плазма беше преливана при 39 човека (65%) средно 3,3 единици (фиг. 52 и фиг.53).



Фиг. 53: Количество на трансфузиите (RBC и FFP) за двата периода

22. Анализ на следоперативния морбидитет и морталитет

22.1. Белодробни и сърдечно-съдови усложнения

В периода 2004-2007 пациентите с регистрирани белодробни усложнения следоперативно бяха 27 на брой (38,6%), а в периода 2008-2009 те бяха 21 (35%). От тях най-чести бяха плевралните изливи, като при 14 пациента от първия период и 19 от втория беше осъществена торакоцентеза за дренаж. Останалите пациенти бяха лекувани консервативно.

Релативната хиперволемиа се отразява неблагоприятно и на сърдечно-съдовата функция. На фона на коморбидитет от страна на сърдечно-съдовата система 19 пациента в първия период (27,1%) и 8 от втория (13,3%) имаха епизоди на хипертония, аритмия, предсърдно мъждене и екстрасистолия.

22.2. Абдоминални усложнения

Следоперативната поява на асцит е често срещано последствие на чернодробните резекции, което се потвърди и в нашата серия пациенти. От 130 само 23-ма пациента (17,7%) нямаха асцит следоперативно. В първия период те бяха 8 пациента (11,4%), а във втория двойно повече - 15 (25%) ($p=0,01$). На таблица 24 са представени данните за двата периода. Прави

впечатление, че с рестриктивния режим на вливанията в периода 2008-2009 г. количеството на формираня асцит беше значително по-малко ($p < 0,001$). Пациентите с асцит над 600 мл дневно са двойно повече в първия период от тези във втория (34,4% срещу 15% , $p = 0,001$).

Таблица 24: Количество на асцит в следоперативния период

	2004-2007		2008-2009	
Без асцит	8	11,4%	15	25%
До 300 мл/24 ч	17	24,4%	19	31,7%
До 600 мл/24 ч	21	30%	17	28,3%
>600 мл/24 ч	24	34,3%	9	15%

Друго интраабдоминално усложнение е формирането на биломи. Недостатъчно адекватната хирургична билиостаза е една от причините за натичане на жлъчка от резекционната повърхност. От друга страна жлъчното дърво се кръвоснабдява от артериалния кръвоток, затова неговата редукция води до исхемизиране, отключване на некротични процеси и заличаване на малките жлъчни пътища. В периода 2004-2007 биломи бяха регистрирани при 16 пациента (22,85%) , докато във периода 2008-2009 само при 9 (15%).

Интраабдоминалните инфекции и тези на оперативната рана са статистически достоверно повече в първия период (25,7 % vs 10 % във втория период) ($p = 0,01$).

Следоперативна хеморагия беше наблюдавана при 3-ма пациента в първия период (4,3%) и само при един пациент във втория период (1,7%).

Ревизия по повод на кървене или инфекция беше извършена при 9 пациента (12,85%) през 2004-2007 и при 3-ма пациента (5%) в групата от 2008-2009 година.

22.3. Органна дисфункция

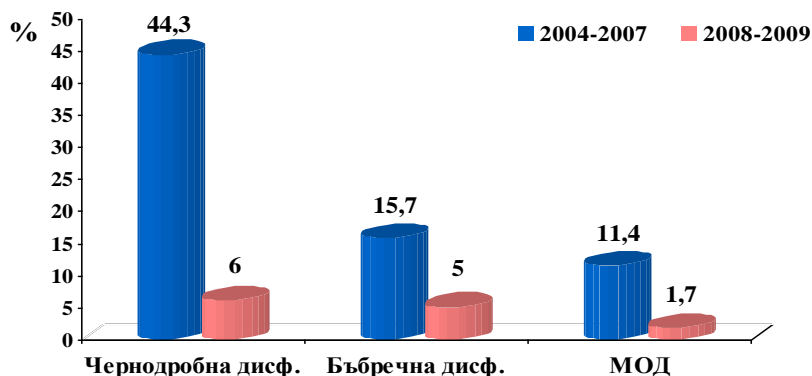
Преходно нарушение на чернодробната функция беше наблюдавано при 31 пациента (44,3%) в първия период, а във втория период само при 10 пациента (6%), като данните са статистически достоверни ($p < 0,001$).

Бъбречна дисфункция се прояви при 11 пациента (15,71%) в периода 2004-2007 и при 3-ма пациента (5%) 2008-2009 година ($p < 0,001$). При всички пациенти тя е реверзибелна, като не се е налагала бъбречна заместителна терапия (фиг.54).

22.4. Мултиорганна дисфункция (МОД)

В първия период нарушение на повече от една органна система е наблюдавано при 8 пациента (11,4%) , докато във втория период само при един (1,7%) .

Групата на пациентите с МОД в Период 2004-2007 включваше 4 пациента с метастази от КРК, един с метастаза от карцином на млечната жлеза и трима с холангиокарцином. При един пациент бяха резецирани 3 сегмента, при 6 пациента – 4 сегмента и при един пациент – 5 сегмента. Продължителността на операцията и на хепатектомията не се различаваха съществено от общите за периода 2004-2007 – 285 минути и 60 минути. Средната интраоперативна хеморагия беше $900 \pm 533,8$ mL за тези пациенти, като интраоперативно на 7 от тях бяха преляти средно 380 ± 356 mL кръв и $388,6 \pm 373,4$ mL плазма. В първия следоперативен ден болните бяха с анемия независимо от интраоперативната хемотрансфузия – $103 \pm 10,5$ g/L Hb и $0,27 \pm 0,07$ Ht. В следоперативния период на тези пациенти бяха преливани допълнителни количества кръв и плазма, като за целия престой бяха преляти средно 6,85 единици еритроцитен концентрат и 9,62 единици плазма на всеки от тях.



Фиг. 54: Процентно съотношение на пациентите с черндробна, бъбречна и мултиорганна дисфункция за двата периода.

Мултиорганната дисфункция включваше чернодробна недостатъчност при 7 пациента, инфекция при 7, билом - 3 пациента. Пациентът без инфекция беше със следоперативна хеморагия, за което бе извършена ревизия и хирургична хемостаза, след което отключи чернодробна и бъбречна недостатъчност. Средният болничен престой на тази група пациенти беше $23 \pm 10,1$ дни. От тези 8 пациента шест починаха (75% смъртност).

Пациентът с МОД в периода 2008-2009 година беше опериран по повод на карцином на екстрахепаталните жлъчни пътища и беше извършена дясна хемихепатектомия – резецирани бяха 4 сегмента, като резецираният дроб беше с тегло 1600 гр. Още предоперативно пациента имаше данни за анемия и холангит. Операцията бе извършена без съдови клампажи, като интраоперативната кръвозагуба беше 400 мл. Следоперативно се разви инфекция с белодробна и сърдечно-съдова недостатъчност. Трансфузирани бяха 11 единици кръв и 16 единици плазма за 31 дневния следоперативен период. Пациентът беше изписан в задоволително състояние.

22.5. Смъртност

За периода 2004-2007 година смъртността беше 8,57% , докато през 2008-2009 година нямаше следоперативна смъртност.

22.6. Следоперативен болничен престой

Общият следоперативен болничен престой за периода 2004-2007 беше $12,9 \pm 6,5$ дни (4 -36 дни), а за периода 2008-2009 - $11,4 \pm 6,1$ дни (5-34 дни).

23. Логистичен регресионен анализ

След като с корелационният анализ бяха уточнени потенциалните фактори влияещи на кръвозагубата, подложихме получените резултати на регресионен логистичен анализ. Той се прилага за описание на връзката между една зависима и една или повече независими променливи. В нашия случай зависимата променлива беше кръвозагуба над 500мл (случаи), кръвозагуба под 500мл (контроли), а независимите променливи – потенциал-

ните фактори разглеждани в проучването, които показаха положителна корелация с кръвозагубата.

От предоперативните фактори единствено локализацията на чернодробната лезия остана независим фактор свързан с по-голямата кръвозагуба, с отношение на шансовете (OR) 1,006 , 95% доверителен интервал (CI) = 1,001-1,016.

В интраоперативния период независимите фактори отговорни за по-голямата кръвозагуба са свързани продължителността на оперативната интервенция и хепатектомията, употребата на клампаж на хепато-дуоденалния лигамент, централното венозно налягане в началото на операцията и по време на хепатектомията, количеството на инфузии на водно-електролитни и колоидни разтвори и в най-голяма степен от извършените хемотрансфузии.

На таблица 25 са представени данните за тази зависимост, отношение на шансовете и интервал на доверителност.

Таблица 25: Логистичен регресионен анализ - независими фактори за интраоперативна кръвозагуба

Независима променлива (фактор)	Вид на променливата	Отношение на шансовете (OR)	95% доверителен интервал на OR
Обща продължителност на операцията	Количествена 15 min	1,091	1,001 - 1,189
Продължителност на хепатектомията	количествена 5 min	1,102	1,015 -1,197
Съдови клампажи Pringle - да/не	Качествена	5,279	2,013 -13,843
Съдови клампажи Pringle- продължителност	Количествена 5 min	1,169	1,042 -1,312
ЦВН mmHg - начало	Количествена 1 mmHg	1,467	1,217 -1,768
ЦВН mmHg - хепатектомия	Количествена 1 mmHg	1,356	1,156 -1,590
Инфузии - Колоиди	Количествена 100 ml	1,536	1,312 -1,798
Инфузии - мл/кг/ч	Количествена 1 ml	1,611	1,319 - 1,968
Трансфузии на RBC	Количествена 50 ml	2,644	1,814 - 3,853
Трансфузии FFP	Количествена 50 мл	1,692	1,381 - 2,074

В ранния следоперативен период кръвозагубата е отговорна за следните усложнения представени на таблица 26.

Таблица 26 : Логистичен регресионен анализ на усложненията свързани с кръвозагубата и хемотрансфузията

Независима променлива (фактор)	Вид на променливата	Отношение на шансовете (OR)	95% доверителен интервал на OR
Извеждане реанимация	качествена	6,169	1,348- 28,242
Извеждане интубирани	качествена	5,369	2,403 - 11,995
ICU екстубация	Количествена -1 час	1,169	1,037 - 1,317
Престой в ICU	Количествена -1 ден	2,425	1,442 - 4,078
INR 1 ден	Количествена - 0,1	94,187	14,401 - 615,997
Усложнения – Бял дроб	качествена	2,407	1,159 - 5,001
Усложнения - С.с.с-ма	качествена	3,164	1,313 - 7,627
Усложнения	до 600 mL	7,407	1,881 - 29,163
Абдоминални - асцит	над 600 mL	8,000	1,985 - 32,234
Усложнения-инфекции	качествена	3,947	1,481 - 10,520
Чернодр. дисфункция	качествена	3,980	1,825 - 8,681

VII. ОБСЪЖДАНЕ

1. Предиктори за интраоперативна кръвозагуба в предоперативния период

Вероятностите в чернодробната хирургия са твърде много – от отстраняване на една периферно разположена малка лезия до голяма по обем интервенция с резекция на повече от 3 сегмента, централна резекция или реконструкция на магистрални съдове. От друга страна пациентите, обект на чернодробна хирургия могат да бъдат в добро здраве, с едно локализирано заболяване или да имат тежки морфологични и функционални промени в чернодробния паренхим. Поради тази причина от голямо значение в предоперативния период е правилната оценка на пациента със две основни цели : да предвиди дали съществува риск за масивна кръвозагуба и на второ място да се подходи към него така, че този риск да не бъде реализиран.

Предоперативната оценка и подготовка на пациента се извършва в две основни направления:

- оценка на чернодробната патология и функция
- оценка на общото състояние пациента и неговите придружаващи заболявания.

1.1.Оценка на чернодробната патология и функция

.За да бъде коректна тази оценка, трябва да се вземат под внимание етиологията на чернодробното заболяване, вида и тежестта на предвижданата операция (281). Неадекватният функционален резерв на остатъчния чернодробен паренхим води до нарушена регенерация и прогрес към чернодробна недостатъчност (256). Внимателното обследване на индивидуалните за всеки пациент рискови фактори, чернодробни резерви, качество и обем на остатъчния чернодробен паренхим до голяма степен намалява риска от интраоперативна хеморагия и следоперативна чернодробна дисфункция (195).

Няма единствен и точен метод за уточняване на границите на безопасност в чернодробната хирургия. Най-често използваната методика за оценка на чернодробната функция е класификацията на Child-Turcotte-Pugh

описана в детайли в главата “Материал и методи” (137), но тя дава само ориентировъчна прогноза по отношение на периперативния морбидитет и морталитет. Пациентите с компенсирано чернодробно заболяване Child A имат около 10% периперативна смъртност. Липсата на портална хипертония (порто-хепатален градиент < 10 mmHg) и нормален билирубин са предиктори за добра прогноза. Пациентите с Child B са със значителен риск (40% смъртност), особено при обширни чернодробни резекции. Болните, които попадат в клас Child C са противопоказани за планова оперативна интервенция поради високия периперативен морталитет – над 70%. На фона на декомпенсирано чернодробно заболяване дори ексцизирането на малка лезия или извършването само на експлоративна лапаротомия е животозатрашаващо (256).

Оценката на функционалните чернодробни резерви със скалата на Child-Turcotte-Pugh не винаги е достатъчно прецизна (81,132, 85,117). Поради тази причина се търсят нови възможности и една от малкото алтернативи е MELD score (the Model of End-Stage Liver Disease) (283, 60). MELD е скала създадена специално за оценка на преживяемостта след поставяне на TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Този модел в момента е единствения достатъчно обективен метод за стратификация на пациентите със чернодробна цироза, кандидати за трансплантация, но много експерти смятат че може да се използва и за предоперативна оценка в чернодробната хирургия. Предимството е, че тази скала е по-сензитивна и може да бъде актуализирана често. При стойности под 10 точки пациента е стабилен и може да бъде опериран без особен риск. Когато MELD е между 10 и 15 трябва да се прецени внимателно ползата и риска от операцията. При стойности над 15 хирургична интервенция е противопоказана.

Противниците на идеята да се ползва MELD score като предиктор в чернодробната хирургия се аргументират с факта, че тази скала може да се използва като достоверен метод за оценка на смъртността само при пациенти с цироза (133), но същото се отнася и за скалата на Child-Turcotte-Pugh. И двете методики са безполезни при пациентите без паренхимно чернодробно заболяване. От друга страна тези скали дават възможност да се предвиди морбидитета, морталитета и развитието на чернодробна дисфункция

следоперативно, но не дават никаква прогноза по отношение на риска от интраоперативна кръвозагуба.

В нашето проучване една от основните поставени задачи беше възможността да се предвидят пациентите с риск от интраоперативна хеморагия. Поради тази причина обследвахме внимателно групите в двата периода и се опитахме да стратифицираме риска за хеморагия с познатите досега методики за оценка на чернодробната патология.

В нашата серия пациенти в първият период само 7 (10%), а във вторият период 6 (10%) бяха със MELD над 10. Не намерихме връзка между стойностите на MELD и кръвозагубата, както и със следоперативните усложнения, в частност чернодробна дисфункция, за разлика от данните публикувани от други автори (289, 262, 254). Причината за това вероятно е ниския MELD score в нашата група пациенти, което се дължи на факта, че най-честата причина за чернодробна резекция бяха метастази от колоректален карцином - 52,3% и пациентите, при които можеше да се очаква по-сериозно нарушение на чернодробната функция бяха сравнително малко – с хепатоцелуларен карцином (18,5%), с холангиокарцином (6,92 %) и с карцином на екстрахепаталните жлъчни пътища (7,69 %).

За да стандартизираме статуса на пациентите с чернодробно заболяване и за предоперативна оценка освен MELD използвахме също Child-Turcotte-Pugh. Голяма част от пациентите с КРК имаха чернодробни метастази на фона на неувреден чернодробен паренхим и затова попаднаха в клас Child A. Причината за следоперативна чернодробна дисфункция при тях бяха или голяма по обем резекция, продължителна топла исхемия или увреда на паренхима от предоперативната химиотерапия, както е докладвано и от други автори (30, 109). Друга по-малка част от пациентите бяха с дифузен паренхимен процес – хепатит, стеатоза, цироза, при които тумора възниква на фона на променен чернодробен паренхим и тези пациенти попаднаха в по-висок клас на Child – B и C. Наличието на портална хипертензия – варици, асцит, спленомегалия и тромбоцитопения се търсеше активно, тъй като това са основните противопоказания за операция (226). За да оценим до каква степен етиологията на заболяването може да бъде предиктор за

интраоперативната хеморагия и чернодробна дисфункция, ние в детайли разгледахме този проблем в следващата точка на изложението.

1.2. Етиология на чернодробното заболяване

От 130 пациента в нашата група пациенти, само четирима (3,97%) бяха със бенигнено заболяване и съответно със Child-Turcotte-Pugh score A. Останалите 124 болни (96,9%) бяха с малигнени тумори, като от тях 68 (52,3%) бяха с метастази от КРК. От тези пациенти по-голямата част – 65 на брой (95,6%) имаха оценка на чернодробната функция Child A, трима пациента (4,4%) бяха Child B и нямаше нито един пациент Child C.

Останалите 58 пациента бяха разпределени в следните групи : НСС – 18,5% (n=24), холангиокарцином – 6,9% (n=9), ЕЖП – 7,69 % (n=10), метастази от други солидни тумори – 8,46% (n=11).

От тези 58 пациента 84,5% (n= 49) бяха Child A, 13,8% (n=8) Child B и Child C – 1,7% (n=1). В групата Child B попаднаха най-много от пациентите с НСС (n= 5), холангиокарцином (n=2) и с карцином на екстрахепатални жлъчни пътища (n=1), а болният който се оцени като Child C в Период 2 беше с хепатоцелуларен карцином.

Оформиха се две основни етиологични групи – 84 болни (61,6%) с метастазиране на солидни тумори в черния дроб – колоректален, млечна жлеза, бъбрек, стомах, ГИСТ и група с първичен хепатоцелуларен карцином в неговите разповидности (НСС, холангиокарцином, карцином на екстрахепаталните жлъчни пътища) – 42 пациента (32,3%). Повечето пациенти с оценка по Child B и C бяха от втората група.

На таблица 27 са представени и сравнени клиничните данни за пациентите с метастази от КРК и други солидни тумори и тези с първичен хепатоцелуларен карцином, обобщени за цялата група от 130 пациента .Всяка от двете етиологични групи имаше своите специфични характеристики. Болните с метастази от солидни тумори бяха с по-добри показатели по отношение на чернодробната функция и по отношение на общото състояние - процента на пациентите с малнутриция в тази група беше 5 пъти по-малък, те

имаха 3,5 пъти по-малка честота на съпътстваща инфекция, както и по-нисък ASA Score.

Таблица 27: Клинични данни за пациентите от двете основни етиологични групи

Симптоми	Метастази от КРК и други солидни тумори n=84		Първични тумори на черния дроб n=42	
	Брой	%	Брой	%
Цитолиза	9	6,9 %	25	19,2 %
Иктер	8	6,1 %	14	10,7 %
Хепатит	11	8,46 %	19	14,6 %
Цироза	2	1,53 %	8	6,1 %
Малнутриция	3	2,3 %	16	12,3 %
ASA II	43	30,1 %	21	16,1 %
ASA III	22	16,9 %	24	18,5 %
Химиотерапия	37	28,5 %	7	5,4 %
Стеатоза	22	16,9 %	10	7,7 %
Стеатоза-средна	15	11,5 %	7	5,4 %
Тежка	4	3,1 %	1	0,8 %
Инфекция	3	2,3 %	10	7,7 %

Особеността при пациентите с метастази беше по-честа чернодробна стеатоза в умерена и тежка форма, поради провежданата химиотерапия в тази група. В първия период 19 (44,2%) от 43-ма пациента с метастази от КРК и други солидни тумори бяха получили общо 98 курса химиотерапия (средно 5 курса на болен), а във втория период 20 (57,1%) пациента от 35 бяха получили 121 курса химиотерапия (средно по 6 курса).

Нямаше съществена разлика в предоперативните лабораторни показатели между групата с метастази и тази с първични тумори на черния дроб по отношение на пълна кръвна картина и хемостаза. Чернодробните функционални тестове на пациентите от първата група в повечето случаи бяха нормални - ASAT (средна стойност 37 U/l) и ALAT (средно 36 U/l), за разлика от тези в групата с НСС, при които стойностите бяха по-високи - ASAT беше със средна стойност 50 U/l и ALAT - 54 U/l. Стойностите на общия билирубин

също бяха в референтни граници при пациентите с метастази, докато при тези с НСС бяха по-високи – 19 $\mu\text{mol/l}$ срещу 32 $\mu\text{mol/l}$.

В следоперативния период морбидитета беше по-висок при пациентите с чернодробни тумори. Усложненията от страна на белия дроб – белодробен застой, плеврални изливи, възпалителни промени бяха почти еднакви по честота в двете групи, за разлика от достоверно повечето сърдечно-съдови усложнения, по-честата поява на биломи, инфекции и мултиорганна дисфункция при групата с НСС (таблица 28). По-отношение появата на постоперативна чернодробна дисфункция, резултатите са почти еднакви - 30,4% (n=24) за пациентите с метастази и 36,2 % (n=17) за групата с НСС (p=0,49). Вероятната причина е чернодробната стеатоза, която е по-честа и по-тежка при пациентите с метастази от КРК.

Таблица 28: Морбидитет и морталитет в двете основни етиологични групи

	Метастази от КРК и други солидни тумори (n=84)		Първични тумори на черния дроб (n=42)		Коефициент на достоверност
Бял дроб	28	35,44 %	20	42,5 %	p=0,3
С.с.с-ма	13	16,45 %	14	29,8 %	p=0,04
Чернодробна недостатъчност	24	30,4 %	17	36,2 %	P=0,49
Бъбречна недостатъчност	9	11,4 %	5	10,6 %	p>0,81
Билом	7	8,8 %	13	27,6 %	p=0,003
Инфекции	10	12,6 %	12	25,5 %	p=0,035
МОД	4	5,06 %	5	10,6 %	p=0,145
Ревизии	8	10,1 %	4	8,5 %	p<0,3
Постоперативна хеморагия	3	3,8 %	1	2,1 %	p<0,35
Починали	3	3,8 %	3	6,4 %	p=0,022

Тези данни напълно потвърждават публикуваните от Belghiti et al (20) за следоперативната заболеваемост и морталитет при хирургично лечение на НСС.

В нашата серия пациенти не се намери връзка между етиологията на заболяването и обема на кръвозагубата. При пациентите с метастази от солидни тумори средната кръвозагуба е 551,5 mL (range 100-2300 mL), а при тези с първичен черноробен тумор е 602,8 mL (range 50 -1800 mL). Разликата не е статистически значима ($p>0,05$).

Проучвайки предоперативната оценка на чернодробната функция на пациентите с обичайните методики - Child-Turcotte-Pugh и MELD, ние стигнахме до извода, че тя не може да даде достоверна зависимост с интраоперативната кръвозагуба и не позволява да се предвиди нейният обем. Етиологията на заболяването и функционалните резерви имат отношение към следоперативната чернодробна дисфункция, септичните усложнения, мултиорганната дисфункция, но не и към интраоперативната кръвозагуба.

1.3. Оценка на лабораторните показатели

1.3.1. Чернодробни функционални тестове

В нашето проучване показателите, които очертават тенденция към по-голямо кървене са стойностите на чернодробните функционални тестове – ASAT и ALAT. Появата на тези ензими в серума на пациента са свързани с увреда и цитолиза на чернодробния паренхим. ASAT е ензим, който се освобождава и от други тъкани освен черният дроб, затова показва по-малка зависимост, но ALAT е специфичен чернодробен ензим и абнормните му стойности очертават много силна корелация с интраоперативната кръвозагуба ($r=0,703$; $p=0,01$). Резултатите получени от корелационния анализ показваха, че пациентите с по-високи стойности на ASAT, ALAT и билирубин имат тенденция към по-голяма кръвозагуба, но логистичният регресионен анализ не потвърди ролята на тези показатели като независими предиктори за интраоперативна хеморагия.

1.3.2. Оценка на хемостазата

В чернодробната хирургия нарушението в хемостазната система е специфичен фактор, който сериозно може да повлияе обема на интраоперативната кръвозагуба. Кръвосъсирването се осъществява от взаимно-

действието между съдовата стена, тромбоцитите, коагулационните фактори и фибринолитичната система. Всички тези компоненти могат да бъдат сериозно повлияни от нарушената чернодробна функция и да се потенцира опасно дори една минимална кръвозагуба (273). Коагулацията е многофазов процес с участието на десетки ензими, техните активатори и инхибитори, а терапевтични решения се вземат на базата на три до четири рутинно изследвани параметъра – тромбоцити, INR, АРТТ, фибриноген и неговите разградни продукти.

Независимо от лабораторните данни за абнормна хемостаза, голяма част от пациентите с цироза могат да бъдат оперирани без особено голяма кръвозагуба, което подсказва, че нарушението извън референтните стойности на лабораторните тестове не отразява реалния статус на системата. Това е причина много от експертите в чернодробната хирургия да приемат предоперативния конвенционален хемостазен анализ за лош предиктор на кръвозагубата, дори и когато става въпрос за чернодробна трансплантация (88, 273). Нещо повече, Lisman T. et al. въведе понятието „ребалансирана хемостаза“ като доказа, че при цироза не е нарушен процеса на формиране на тромбин, който е крайния продукт на коагулационната каскада. Хемостазната система е в необходимия баланс, макар и с по-ниски резервни възможности и по-лесно да излиза от равновесие (163). Тя е нестабилна не само по отношение на кръвенето, но и по отношение на тромбо-емболичните компликации. Затова рутинното преливане на кръв и биопродукти за корекция на абнормното протромбиново време и брой на тромбоцитите вече не се препоръчва и ние подкрепяме тази теза с данните получени в нашето проучване (164).

В нашата група пациентите с абнормни стойности на хемостазните показатели са малко на брой. В първият период само четирима са със лабораторни данни за нарушена хемостаза, а във вторият период нито един.

От анализа на лабораторните показатели се очерта умерена тенденция за кървене при абнормни стойности на INR и аРТТ ($r_{\text{Pearson}}=0,239$; $p=0,01$). Много по-силна тенденция за кървене се прояви при стойности на билирубина над референтните ($r_{\text{Spearman}}=0,716$; $p=0,01$). Наличието на хипербилирубинемия е свързано с липса на ентерохепатален цикъл на жлъчни соли и намалена

резорбция на витамин К в червата. При неговата липса витамин К зависимите фактори на протромбиновия комплекс - FII, FVII, FIX, FX се синтезират до неактивни прекурсори – т.нар. PIVKA (Proteins Induced by Vitamin K Antagonism or Absence). Едновременно с това се нарушава и синтеза на естествените антикоагуланти – протеин С и протеин S, който също е свързан с наличието на витамин К. Балансът на количеството прокоагуланти и антикоагуланти е запазен, затова не се открива никаква лабораторна констелация, като удължаване на INR и намаляване на протромбиновото време.

Поради тази причина корекция на хемостазата в нашата група пациенти беше предприемана най-вече при тези с механичен иктер и стойности на билирубина над 35 $\mu\text{mol/L}$, като за целта се назначаваше рутинна субституция на витамин К – от 10 до 20 мг дневно. При липса на ефект до 48 часа предоперативно трансфузирахме прясно замразена плазма, което се наложи при 4 пациента в първия период, а във периода 2008-2009 при нито един.

1.4.Влияние на коморбидитета

Придружаващите заболявания на пациентите за двата периода са представени във Фигура 26 и Фигура 27 от главата „ Резултати“. По-значима разлика между двата периода имаше по отношение на сърдечно-съдовите заболявания, броя на пациентите с хепатит (17,1% срещу 7,4%) и анемия (44,3 срещу 33,3%). Предоперативната анемия е честа находка при пациентите с малигнени заболявания. Причините са много - етиологията, съпътстващите инфекции, малнутрицията и подтисната костно-мозъчна функция. Някои водещи експерти в чернодробната хирургия свързват по-голямата кръвозагуба с тежестта на предоперативната анемия, което се обяснява с един реологичен феномен. Еритроцитите се движат в центъра на кръвоносните съдове, като изтласкват тромбоцитите в периферията, в непосредствена близост до съдовата стена. По-близкият контакт на тромбоцитите с мястото на съдовата лезия и експозицията на тъканен фактор, води до по-бърз и мощен хемостазен отговор.

Cockbain A. et al. чрез регресионен анализ намира като предиктор за хеморагия предоперативната анемия със стойности на Hb < 12,5 g/dL (54). В нашата серия пациенти ние не наблюдавахме такава зависимост. Пациентите с предоперативна анемия бяха повече в периода 2004-2007 година - 10 пациента (14,3 %) срещу 4 пациента (6,7 %) през 2008-2009 година и в първия период бяха извършени повече предоперативни трансфузии. Средната предоперативна стойност на хемоглобина за Периода 2004-2007 беше 110 g/L, а за Периода 2008-2009 - 90 g/L. Независимо от по-ниските стойности на хемоглобина във втория период, кръвозагубата беше достоверно по-малка.

Обратна зависимост се очерта между кръвозагубата и стойностите на албумина. Колкото по-висок беше той, толкова по-малка бе кръвозагубата ($R = -0,186$; $P = 0,05$). Мултивариабилният регресионен анализ доказва протективния ефект на албумина ($OR = 0,787$; 95% доверителен интервал: 0,713- 0,869).

От останалите лабораторни показатели в позитивна корелация с интраоперативната кръвозагуба бяха свързани по-високите стойности на креатинина ($r_{Spearman} = 0,459$; $p < 0,01$). Нарушенията на хемостазата при пациенти с азотна задръжка се дължат на абнормна тромбоцитна адхезия и агрегация (дефектен фактор на Von Willebrand), понижен тромбоцитен фактор III и нарушение на протромбиновия метаболизъм.

От страна на коморбидитета, в нашата серия пациенти единствено при тези с азотна задръжка се очерта позитивна корелация с интраоперативната кръвозагуба ($r = 0,460$; $p < 0,01$).

1.5. Локализация на тумора

Анализът на разположението и големината на чернодробната лезия показва, че единствено локализацията във VIII-ми сегмент е свързана с по-голяма хеморагия. Логистичният регресионен анализ потвърди тази тенденция, като я определи като независим фактор свързан с по-голяма кръвозагуба ($r_{Pearson} = 0,259$; $p < 0,01$). Локализацията във II и III сегмент показва обратна корелация – при тези резекции кръвозагубата е по-малка.

Централните резекции (мезохепатектомия – резекция на IV и V

сегмент) имат две резекционни повърхности и повечето автори докладват за по-голяма кръвозагуба, но в нашата група пациенти, тази зависимост не се потвърди.

Специфични проблеми създава локализацията на тумора в близост до големи венозни съдове – долната празна вена, чернодробните или порталната вена. Очаква се кръвозагубата да е по-голяма, когато има необходимост от експозиция на долната празна вена и този фактор е част от предлагания от Pulitano C. et al. модел на трансфузионен риск (229).

В периода 2004-2007 година при 30% пациента (n=21), а в периода 2008-2009 при 45% (n=27) чернодробните лезии имаха контакт с големи съдове или диафрагмата. Данните са представени в таблица 29. Най-честата съдова резекция беше тази на долната празна вена и беше извършена при 9,2% (n=12) от пациентите в цялата група. По-малко на брой бяха резекциите на порталната вена 2,3% (n= 3).

Таблица 29:

Период	v.cava inf.	v.hepat.dex	v.hepat.med	v. hepat.sin	v.portae	Diafragma
2004-2007	8,57% (n=6)	1,4% (n=1)	5,7% (n=4)	2,9% (n=2)	1,4% (n=1)	10% (n=7)
2008-2009	20% (n=12)	10% (n=6)	6,7% (n=4)	0 0	1,7 (n=1)	6,7% (n=4)

В нашата серия пациенти не се потвърждават анализите на Pulitano C., тъй като локализацията в близост до долната празна вена не показва достоверна корелация с кръвозагубата. Не се установи достоверна зависимост между извършените съдови резекции и обема на кръвозагубата. Единствената корелация с кръвозагубата се прояви при туморите, които са в контакт с диафрагмата ($r_{\text{Spearman}}=0,183$; $p=0,05$). В тази област е ограничена възможността за налагане на съдови климпажи преди да се извърши тотална мобилизация на дроба, което беше вероятната причина за по-интензивна кръвозагуба. В направената литературна справка няма публикувана такава зависимост.

1.6. Големина на тумора

Някои експерти в чернодробната хирургия, като Pulitano C. и Cockbain A. смятат че туморите над 35 мм са предиктори за интраоперативна хеморагия (54, 229). В нашата серия пациенти няма статистически значима

разлика в средната големина на туморите за двата периода. В първия период средната големина на тумора е 70 мм (от 30 до 200 мм), а във втория период - 79 мм (от 20 до 350 мм) и статистическата обработка на данните не установи корелация с количеството кръвозагуба.

1.7.Предхождащи операции и кръвозагуба

Без предшестваща оперативна интервенция бяха 32,8% (n=23) от пациентите в първия период и 18,3% (n=11) от тези във втория период. От останалите пациенти в първия период 54,3% (n=38), а във втория 50% (n=30) са имали само по една оперативна интервенция. Повече от една операция са имали 12,9% (n=9) пациента в първия и 31,6% (n=19) пациента от втория.

Непараметричният унивариабилен анализ показва тенденция за увеличаване на кръвенето при една предшестваща операция ($r_{\text{Spearman}}=0,314$; $p<0,01$), а при повече от една операция тази тенденция се засилва почти трикратно ($r_{\text{Spearman}}=0,852$; $p<0,01$). Много от експертите в чернодробната хирургия намират подобна зависимост. Причината за по-интензивна кръвозагуба са срастванията, които често са силно васкуларизирани, като същевременно не може да се приложи съдов контрол с клампаж, по-трудното мобилизиране на черния дроб и загубата на анатомичните репери след вече осъществявана хирургична интервенция.

1.8.Вид на оперативната интервенция

Вида на чернодробната резекция зависи от локализацията и големината на тумора, като обема на резекцията се съобразява с функционалните резерви на чернодробния паренхим. Чистите анатомични резекции извършени в нашата серия пациенти са представени в процентно отношение на таблица 30. Статистически значима разлика за двата периода има само в групата на извършените десни лобектомии (разширени десни хемихепатектомии) ($p=0,0215$).

От непараметричният унивариабилен анализ се очерта положителна тенденция към кръвозагуба при групата с дясна хемихепатектомия и то с добра статистическа достоверност ($r_{\text{Spearman}}= 0,248$; $p=0,01$). В литературната

справка такава зависимост досега не е описана. При извършването на резекция на задните сегменти – sg V и sg VIII се налага дисекция за освобождаване на дроба от придържащите го лигаменти, която е технически по-трудна, работи се в близост до диафрагмата и големите венозни съдове, предпоставка е за удължаване на оперативната интервенция и по-интензивно кървене.

Таблица 30 : Видове чернодробни резекции с броя на резецирани сегменти

	Брой сегменти	2004-2007	2008-2009
Дясна хемихепатектомия	V, VI, VII, VIII	44%	55%
Дясна лобектомия	IV, V, VI, VII, VIII	7%	5%
Лява хемихепатектомия	II, III, IV +I	17%	17%
Лява лобектомия	II, III +I	16%	17%
Мезохепатектомия	IV, V	17%	5%

Централна чернодробна резекция се извършва при тумори в областта на IV сегмент и в хилуса на черния дроб и има за цел да съхрани част от паренхима, който не е засегнат в дясно или вляво от тумора. Хирургичната работа се затруднява от дисекцията в централната част на дроба, оформят се две резекционни повърхности, които са предпоставка за по-голяма кръвозагуба. Резултати за кръвозагубата при мезохепатектомия са публикувани за първи път през 1993 година от Wu C.C. (311). С натрупването на опит времето за извършване на резекцията и кръвозагубата да намаляват значително (от 2450 mL в първата публикация до 914 mL), но този вид резекция все още се свързва с по-голяма хеморагия (257, 187). За разлика от публикуваните данни такава зависимост не е открита в нашата серия пациенти. В първия период при 5-те пациента с мезохепатектомия средната кръвозагуба не беше по-голяма от тази в групата ($800 \pm 554,9$ mL), както и при тримата пациента във втория период ($283,3 \pm 117,85$ mL).

Пациентите с лява хемихепатектомия имат обратна тенденция за кървене ($r_{\text{Spearman}} = -0,189$; $p=0,05$), което се свързва отново със степента на сложност на хирургичната техника.

1.9. Профил на пациента с риск за интраоперативна хеморагия

Една от основните задачи в нашето проучване беше да се създаде прогностичен модел за риск от интраоперативна хеморагия въз основа на данните събрани в предоперативния период.

Унивариационният анализ отдиференцира факторите от демографската характеристика, етиологията и данните от клиничното обследване на пациентите, които очертават тенденция към по-интензивна кръвозагуба и които са с най-голяма достоверна разлика между двата периода. След това подложихме тези данни на обработка с методиката на логистичен регресионен анализ.

Принципно регресионният анализ се прилага за описание на връзката между една зависима и една или повече независими променливи. Когато зависимата (изходната) променлива е дискретна, т.е. когато тя може да приема две, а понякога и повече от две стойности, тогава като стандартен метод за анализ се използва логистичния регресионен анализ. В нашия случай зависимата променлива беше “кръвозагуба над 500мл - кръвозагуба под 500мл”, а независими променливи бяха потенциалните фактори, влияещи на кръвозагубата и разглеждани в първата част на проучването (предоперативен период). Част от тях бяха количествени променливи, а друга част – качествени. Условно лицата с наличие на кръвозагуба над 500 мл наричахме “случай”, а тези с кръвозагуба под 500 мл – “контроли”.

В медицинските проучвания от вида “случай-контрола” като мярка за силата на връзката между един фактор и дадено усложнение се използва понятието отношение на шансовете (OR).

Отношението на шансовете се използва като приблизителна мярка на рисковото отношение за попадение в групата „случай” в зависимост от определен фактор или определена група фактори. Отношението на шансовете за всеки фактор показва силата на неговото действие, намерена на база

данните от извадката. За целите на изследването не е толкова важна намерената от извадката стойност. По-важно е да се намери някаква оценка на неизвестното отношение на шансовете за цялата потенциална популация от сходни пациенти, от която е направена нашата извадка. Това може да стане като се намери 95% доверителен интервал на отношението на шансовете. Това е интервал, в който с 95% степен на сигурност може да се твърди, че се намира неизвестното популационно отношение на шансовете. По този начин правим определени изводи за популацията на базата на данните от една единствена извадка. Как се интерпретира връзката между отношенията на шансовете (OR) и доверителния интервал (CI)?

- ако OR е по-голямо от 1 и долната граница на 95% доверителен интервал е по-голяма от 1, то фактора е рисков;
- ако OR е по-малко от 1 и горната граница на 95% доверителен интервал е по-малка от 1, то фактора е протективен;
- ако долната граница на 95% доверителен интервал е по-малка от 1, а горната – по-голяма от единица, то няма строго доказателство, че фактора има статистически значима връзка със зависимата променлива в рамките на логистичния модел; в този случай са необходими и други проучвания със същия или по-голям обем на извадката, за да може да се каже нещо по-определено за фактора.

Логистичният регресионен анализ дава възможност да се уточни вероятността един болен да принадлежи към групата „случаи”, т.е. вероятността болния да има кръвозагуба над 500 мл. Тази вероятност е функция на един или няколко фактори, които участват в множествен логистичен регресионен модел. В повечето случаи факторите се определят от компютъра на базата на статистически критерии в стъпкова процедура на избор.

Логистичният регресионен анализ се използва по два начина:

1. Изучаване на самостоятелното действие на всеки фактор върху зависимата променлива и
2. Изучаване на съвместното действие на повече фактори и създаване на модел за прогнозиране.

В нашето проучване единственият фактор от предоперативната оценка на пациента, който логистичният регресионен анализ идентифицира с достатъчно висок доверителен интервал (95%) като отговорен за по-голяма кръвозагуба, беше локализацията на тумора (OR =1,086; 95% доверителен интервал 1,007 - 1,171). Независимо от тенденцията, която други фактори показаха при параметричния анализ за увеличаване на кървенето, тяхната тежест не се потвърди с логистичния регресионен анализ и от данните събрани в предоперативния период не успяхме да създадем прогностичен модел за кръвозагуба

В проучената литература има публикувани два модела за прогнозиране вероятността от извършване на хемотрансфузия, което на практика индиректно отразява степента на очакваната кръвозагуба.

През 2009 година Sima C. et al. се предлагат 2 метода за предвиждане на вероятността от хемотрансфузия – номограма и трансфузионна скала. Тези две методики са получени при анализ на данните от 1204 пациента оперирани в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center между 1995 и 2000. Факторите, които участват в трансфузионната скала са етиологията на заболяването (първичен чернодробен карцином), броя планираните за резекция сегменти, стойностите на предоперативния хемоглобин и броя на тромбоцитите (266).

Една година по-късно (2010 г.) Cockbain също предлага Transfusion Risk Score, в който влизат повече фактори – хемоглобин < 12,5 g/L, предоперативен билиарен дренаж, артериална коронарна болест, тумори >3,5 см, повторна резекция и обширна резекция на повече от 5 сегмента (54). Тази скорова система е изработена на базата на 480 последователни извършени чернодробни резекции.

В нашето проучване повечето от тези фактори не бяха потвърдени от логистичният регресионен анализ. Вероятните причини са няколко:

- На първо място броя на пациентите в нашето проучване са значително по-малко от тези в цитираните по-горе студии.
- Критерия за включване в проучването беше високообемна чернодробна резекция, която е с по-сложна хирургична техника, пациентите са с по-напреднало заболяване и която във всички случаи е по-рискова по отношение на кръвозагубата. Така селектирани

пациентите не позволяват да се отдиференцират някои от факторите, които биха очертали група с по-масивно кървене на фона на общия брой извършени резекции.

- Някои от цитираните фактори не бяха потвърдени в нашата извадка данни дори и при унивариационен анализ.

Унивариабилният анализ все пак очерта профила на пациента, при когото има тенденция и можем да очакваме по-масивна кръвозагуба. Той е със следните характеристики:

1. От различните етиологични групи най-рискови са пациентите с холангиокарцином поради две причини – по-голяма честота на инфекция и холангит и по-чести нарушения на хемостазата от наличната хипербилирубинемия.
2. Пациентите с чернодробни функционални тестове извън референтните стойности и по-специално на ALAT, което е признак за цитолиза и за лошо качество на чернодробния паренхим.
3. Пациентите с химиотерапия в пряка зависимост от броя на проведените курсове, което също е свързано с качеството на чернодробния паренхим.
4. Пациенти с нарушения в хемостазата, най-често при болните с първичен хепатоцелуларен карцином, холангиокарцином и цироза в напреднал стадий.
5. Пациенти с механичен иктер и високи стойности на билирубина.
6. Пациентите с придружаващо бъбречно заболяване и азотна задръжка.
7. Пациентите, които имат една и повече от една оперативни интервенции извършени в миналото.
8. Пациенти, при които се предвижда дясна хемихепатектомия, дясна или лява разширена хепатектомия, както и тези с резекция на повече от 4 сегмента.
9. Пациенти с локализация на чернодробната лезия в VIII сегмент или в непосредствен контакт с диафрагмата.
10. В съображение трябва да се обсъждат и пациентите с резекция на долната празна вена, тъй като при тях винаги съществува риск от внезапна масивна кръвозагуба поради неудачи в съдовия клампаж,

непредвидено разкъсване на съда или неудачно поставена съдова клампа.

Колкото повече от изброените фактори се комбинират при един пациент, толкова по-голям е риска от интраоперативна хеморагия и е необходимо да бъдат предвидени стандартно 2-3 сака еритроцитен концентрат, подбрани според разширена антигенна формула.

2. Интраоперативен период

Анестезията в чернодробната хирургия има много особености, но те не са по отношение на това какви медикаменти да се използват или не, а по отношение поддържане на хемодинамична стабилност, като в момент на масивна кръвозагуба действията на анестезиолога са насочени към овладяване на хиповолемичен шок. Много са факторите, които имат голямо значение за преживяемостта и морбидитета в ранния следоперативен период. Когато се познават в детайли особеностите на физиологията на чернодробния паренхим и кръвообращение, хирургичните прийоми използвани в тази хирургия, действията на анестезиолога могат да повлияят значително безопасното протичане на интервенцията и следоперативните резултати.

Унивариабилния анализ на данните от интраоперативния период дефинира факторите, които оказват влияние върху кръвозагубата. Те са свързани с продължителността на оперативната интервенция, употребата на съдови клампажи, инфузионната и трансфузионна стратегия.

2.1.Интраоперативна кръвозагуба

На какво се дължи кръвозагубата по време на една оперативна интервенция – естествено на работата на хирурга. Това е едно много опростено и схематично обяснение, което е вярно, но не е единствената и най-важна причина. Наистина голям процент от случаите на интраоперативна кръвозагуба се дължи на неадекватна хирургична хемостаза – т.н. „silk deficiency“ или най-малкото започва с нея, но кървенето без хирургичен контрол бързо води до появата на коагулопатия от консумацията на фактори на кръвосъсирване, хемодилуция, хипотермия и ацидоза, тъканна хипо-

перфузия, които засилват процеса и го превръщат във вициозен цикъл. Затова е от голямо значение отрано да бъде предотвратена възможността за по-масивна кръвозагуба.

Всяка оперативна интервенция има план и фази, които са специфични за всеки вид хирургия. В чернодробната хирургия фазите са три :

- Фаза 1 - дисекция и мобилизиране на черния дроб, отделянето му от придържащите го лигаменти и сраствания с околните тъкани, идентификация на еферентните и аферентните съдове на тази част на дроба, която предстои да бъде резецирана.
- Фаза 2 - трансекция на паренхима
- Фаза 3 - проверка на резекционната повърхност, хемостаза и затваряне на оперативния разрез.

Кръвозагубата варира през трите фази на интервенцията (таблица 31).

Първата фаза обичайно се характеризира с малко кръвене. Изключение правят два вида пациенти:

- тези с предшестващи операции и вследствие на това обширни интраабдоминални адхезии, при отстраняването на които може да се стигне понякога до значителна кръвозагуба
- пациенти с портална хипертония и развита колатерална мрежа, която не подлежи на съдов контрол.

Таблица 31: Чернодробна резекция – фази на оперативната интервенция-(74)

I фаза	II фаза	III фаза
<p>Дисекция</p> <ul style="list-style-type: none"> – Идентификация на еферентните и аферентните съдове – Относително малка кръвозагуба 	<p>Трансекция на паренхима</p> <p>Кръвозагубата зависи от :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Хирургичната техника – Качеството на дроба – Централно венозно налягане 	<p>Проверка на резекционната повърхност</p> <ul style="list-style-type: none"> – Хемостаза – Билиостаза – Затваряне
<p>Допълнителни средства за ограничаване на кръвозагубата:</p>	<p>Хирургична апаратура</p>	<p>Топикални средства</p>

Принципно най-голяма кръвозагуба се наблюдава във втората фаза на операцията - трансекцията на паренхима. В тази фаза, според повечето автори

от значение за интензивността на хеморагията е качеството на чернодробния паренхим, използвания метод за трансекция и стойностите на централното венозно налягане.

В третата фаза на операцията кръвозагубата също е по-малка.

2.2. Продължителност на оперативната интервенция

Повечето експерти с опит в чернодробната хирургия намират връзка между продължителността на оперативната интервенция и кръвозагубата.

Средната обща продължителност на оперативната интервенция при нашите пациенти беше 223,39 минути ($\pm 62,82$), а средната продължителност на хепатектомията - 63,31 минути ($\pm 21,6$).

Корелационният анализ показва, че общата продължителност на операцията има достоверна зависимост към величината на кръвозагубата ($r_{\text{Spear}} = 0,368$; $p < 0,01$), а при увеличаване на времето за хепатектомия тази зависимост се усилва ($r_{\text{Spear}} = 0,452$; $p < 0,01$).

Средната продължителност на оперативната интервенция в първия период беше 233 мин (120 – 480 мин), а на хепатектомията 69,1 мин (30 -150 мин). Във втория период общата продължителност беше 215 мин (120 – 480), на хепатектомията – 57,2 (30 -140 минути).

В нашето проучване зависимостта на кръвозагубата към времето за хирургична работа се прояви не само при унивариабилният анализ. Логистичният регресионен анализ определя това време като индивидуален рисков фактор с $OR = 1,091$; 95% доверителен интервал (CI) : 1,001-1,189, а за времето на хепатектомията $OR = 1,102$; CI : 1,015-1,197. Продължителността на оперативната интервенция зависи от техническата сложност на извършваната хепатектомия. В нашата група пациенти този факт се потвърждава от резултатите получени за локализация на тумора, вида на извършваната анатомична резекция, резекция на повече от 4 сегмента, като и резекция на сегментите в задната повърхност на дроба, които са също рисков фактор за по-голяма кръвозагуба.

2.3. Хемодинамична стабилност

Поддържане на стабилна хемодинамика е една от основните задачи по време на анестезията. Много са факторите, които имат тенденция да нарушат това равновесие.

- Предоперативен период - загуба на обем от рестрикция на прием на храна и течности и почистване на гастро-интестиналния тракт. Ние не намираме, че загубата е голяма, тъй като пероралният прием на течности при пациентите се поддържа до 12 часа през нощта преди операцията. При необходимост се назначават предоперативни вливания.
- Интраоперативен период :
 - кръвозагуба, преместване на интраваскуларен обем в т.н. трето пространство и загуба при евапоризацията от оперативното поле, което в голямата абдоминална хирургия може да има ексцесивни размери.
 - Ефекта на анестетиците допринася за намаляване стойностите на кръвното налягане поради умерената вазодилатация, която повечето от тях предизвикват и депониране на част от интраваскуларния обем в периферията с релативна хипотония.
 - Употребата на различни съдови клампажи води понякога до сериозни хемодинамични ефекти и релативна хиповолемия.

Така намаляването на преднатоварването (загубата на обем, реален или в повечето случаи относителен) е основна причина за хипотензивните епизоди по време на анестезия, което се предотвратява с инфузията на базови разтвори в количества достатъчни да се компенсират тези загуби.

2.4. Интраоперативна хипотензия

В чернодробната хирургия тежката хипотензия е често срещано състояние, което застрашава живота на пациента, както по време на оперативната интервенция, така и следоперативно. За да се осигури оптимална доставка на кислород към чернодробната тъкан, за да максимализира шанса за възстановяване на чернодробната функция и

регенерация на дроба след неговата резекция, хипотензивните епизоди трябва да се избягват, тъй като те са еквивалент на топла исхемия, отговорна за масивна цитолиза и постоперативна дисфункция.

Кои са основните причини за хипотензия в чернодробната хирургия? Едно проучване проведено от Gelmanas A. et al. (98) и публикувано през 2006 година, си поставя за цел да уточни причините за хемодинамичната нестабилност в серия пациенти с чернодробни резекции – дали става въпрос за хиповолемиа и/или за нисък сърдечен дебит. Авторите обследват 58 пациента с клас ASA I–II. Протоколът на анестезия е стандартизиран при всички пациенти, като са регистрирани много други хемодинамични параметри освен стандартния мониторинг: инвазивно кръвно налягане, налягане във горната (SVC) и долна празна вена (IVC), минутен обем на сърцето (CO), системно съдово съпротивление (SVR), средно и вклинено налягане в белодробната артерия, параметрите за кислороден транспорт, кръвозагуба и диуреза. Всички хипотензивни периоди (намаление на кръвното налягане под 20% за 1 минута) и епизодите с нисък сърдечен индекс (под 30% , независимо дали е придружено с хипотензия) са регистрирани и анализирани. Хемодинамична нестабилност е установена при 86% от случаите, като при 46% от тях тя е продължила повече от 1 минута. Кръвозагубата е причина само за 14% от хипотензивните епизоди, сърдечна аритмия за 2% , ниско SVR – за 6%, неясни причини – за 6% . При останалите 72% от хипотензивните епизоди причината е рязко повишение на натиска върху долната празна вена (IVC), намаляване на венозното връщане към сърцето, на налягането в горната празна вена (SVC) и минутния сърдечен обем. Това проучване много ясно илюстрира факта, че основната и най-честа причина за хемодинамичната нестабилност при чернодробните резекции са хирургичните манипулации и намаляването на кръвотока в долната празна вена от ретракция или нейното инцидентно притискане.

За да се ориентира правилно каква е причината за моментната хипотензия, анестезиологът трябва да поддържа тясна комуникация с хирузите, да е наясно в каква фаза е оперативната интервенция и каква манипулация се извършва в момента. Непрекъснатия мониторинг на кръвозагубата също е от голямо значение, тъй като хипотензия без

кръвозагуба говори за намаляване на минутния сърдечен обем от друга причина. Най-често долната празна вена се притиска при хирургичен достъп до туморите разположени в задната повърхност на черния дроб, натиск върху черния дроб с ръка или екартьор от асистента на оператора, луксирането на дроба за да се извърши неговото освобождаване от околните структури.

В нашето проучване 35 пациента от 130 (26,9 %) са имали хипотензивни периоди по време на анестезия, като са регистрирани само тези моменти, когато хипотензията е продължила повече от 5 минути. По-кратките моменти на хипотензия са повече и са свързани с манипулациите в оперативното поле. При обсъждане с хирургичния екип и промяна позицията на дроба в тези случаи бързо се постига нормализиране на кръвното налягане. Тези кратки епизоди на хипотензия се контролират от анестезиолога с внимателно проследяване в какъв етап е операцията и каква манипулация се извършва в оперативното поле.

В периода 2004-2007 от 70 пациента 17 са имали хипотензивен епизод повече от 5 минути по време на анестезия (24,3% от 70 пациента), а през 2008-2009 година тези пациенти са били 18 (30% от 60 човека).

Корелацията между кръвозагубата и хипотензивните периоди е положителна ($r_{\text{Pearson}} 0,384$; $p=0,01$), като 13 пациента в първия период (76,5% от пациентите с хипотензия) са имали кръвозагуба над 500 ml, а във втория 9 пациента (50% от тези с хипотензия) са били с кървене над 500 ml (таблица 32). При кръвозагуба в такъв обем може да се приеме, че хемодинамичната нестабилност е следствие от хиповолемия.

Таблица 32: Интраоперативни хипотензивни епизоди

Хипотензивни епизоди				
	2004-2007		2008-2009	
Брой пациенти	17	24,3 %	18	30%
Кръвозагуба >500 мл	13	18,6 %	9	15 %
Вазоактивни медикаменти	5 от 17	29,4%	18	100%

В нашите резултати потвърждават данните на Gelmanas. Кратките периоди на хипотензия, които се повлияват от промяна позицията на дроба, или от натиска върху долната празна вена не са провокирани от загубата на

обем. От по-продължителните епизоди на хипотензия не всички се дължат на интраоперативна кръвозагуба. В нашата серия те са 62,8% (n=22 от 35 пациента с хипотензия). При останалите пациенти, причината също е нисък минутен сърдечен обем поради съдов клампаж или притискане на долната празна вена.

2.5. Съдови клампажи

Клампажните техники в чернодробната хирургия са сериозна предпоставка за хемодинамична нестабилност. Системната циркулация се повлиява или по време на самият клампаж или след деклампажа. Топлата исхемия, неизбежна при съдовото изключване е генератор на медиатори и метаболитна ацидоза, които са причина за специфични промени в циркулацията след деклампажа. Този феномен се нарича реперфузионен синдром и се дефинира като намаление на средното артериално налягане с 30 % от изходното в първите 5 минути след деклампажа и ниско периферно съдово съпротивление.

Една от най-често използваните клампажни техники е прекъсване на аферентния кръвоток (клампажа на хепатодуоденалния лигамент, маньовър на Pringle). Той може да се прилага и от не много опитни хирурзи без да се извършва дисекция на структурите в хилуса на черния дроб. Хемодинамичните промени по време на клампажа са незначителни - сърдечният индекс намалява с 10%, но се генерира рефлекс, който увеличава периферната съдовата резистентност и като краен резултат средното артериално налягане се увеличава с около 10% (304).

Комбинираният клампаж на аферентния и еферентния ток (тотално чернодробно съдово изключване - THVE) предизвиква сериозни промени по отношение на системната хемодинамика (305). Супресията на кавалния ток намалява венозното връщане към сърцето от 40 до 50% в зависимост от наличните колатерали при портална хипертония. Тази релативна хиповолемия предизвиква намаляване на средното артериално налягане с 10-12%, намаляване налягането в белодробната артерия с 25%, редукция на сърдечния индекс от 40% до 50% и увеличаване на периферното съдово съпротивление до 80% (таблица 33).

Преди да се извърши дефинитивно тотално съдово изключване е необходимо да се тества хемодинамичния толеранс на пациента към него.

Таблица 33: Сравнение на хемодинамичните промени при аферентен и тотален чернодробен съдов клампаж (79)

Хемодинамични параметри	Pringle	THVE
Венозно връщане	↓ 20%	↓ 40 -50%
Сърдечен индекс	↓ 15%	↓ 40 - 50%
Налягане в a.pulmonalis	↓ 15%	↓ 25%
Периферно съдово съпротивление	↑.....	↑ До 80%
АН– средно	↑ 10%	↓ ↓

Ако след клампажа в рамките на 5 минути сърдечния индекс намалее с повече от 50% и средното АН с повече от 30% от изходните стойности е необходимо да се деклампира долната празна вена и да се извърши обемно заместване с 500-1000 мл инфузионен разтвор или колоид. Тестът се извършва повторно и при стабилни хемодинамични показатели се пристъпва към продължителен клампаж и хепатектомията (фиг. 55).

При правилно извършен клампаж кръвенето при трансекция на черния дроб е минимално. Ако настъпи конгестия на дроба, което увеличава опасно кръвенето от резекционните повърхности, то тя най-вероятно се дължи на следните причини:

- Неадекватно клампиране на аферентния кръвен ток - на порталния педикул или долната празна вена.
- Артериален кръвоток през неразпознатата лява хепатална артерия или хиперваскуларизирани перихепатални адхезии.
- Еферентен венозен кръвен ток в изключената долна празна вена през анатомични (дясна адренална вена) или патологични вени (адхезии от тумора).



Фигура 55: Алгоритъм за клампаж на долната празна вена.

Некомплетният съдов клампаж предизвиква хемодинамична нестабилност, която трудно се толерира от пациента и е предпоставка за сериозно кървене по време на трансекцията на паренхима.

При стабилни показатели по време на теста за толеранс много рядко се стига до тежки нарушения в хемодинамиката по време на клампажа, с изключение на случаите с масивно кървене и хиповолемия. Показателите са стабилни за около 30 -40 минути от началото на клампажа, след което обикновено се налага да се подпомага циркулацията с малка доза инотропни медикаменти и вазоконстриктори. Необходимо е да се следи кръвно-газовия анализ и да се коригира тежката декомпенсирана метаболитна ацидоза ($pH < 7,25$), тъй като в условията на ацидоза ефекта на катехоламините намалява значително. Основният проблем при този клампаж е, че ако е започната резекцията на паренхима, при лош хемодинамичен толеранс не може да се извърши деклампаж поради опасност от хеморагия.

Не е желателно да се извършва масивно обемно заместване по време на клампажа, тъй като при деклампажа в системната циркулация навлиза внезапно голям обем. Това може да причини остро десностранно сърдечно

обременяване и конгестия на резидуалния черен дроб – една от основните предпоставки за следоперативна чернодробна дисфункция.

При употребата на различни видове клампажни техники, единствено тоталното съдово изключване (THVE) предизвиква значителни хемодинамични промени поради значително намаление на венозното връщане и в резултат това намален минутен обем.

2.6. Реперфузионен синдром

Временното прекъсване на кръвния ток в дадена тъкан и последващото му възстановяване след определен период от време, тригерира мощен инфламаторен отговор, който се дефинира като синдром на исхемично-реперфузионна увреда (IRI). Тя е комплексен феномен, който се проявява в много клинични ситуации като чернодробна хирургия, трансплантация, травма и хеморагичен шок. В черния дроб синусоидалните ендотелиални клетки (SEC) и Купферовите клетки (KC) са една добре координирана защитна система, но в условията на топла исхемия те генерират субстрати за локална и системна възпалителна реакция. Липсата на структурно обособена базална мембрана (особеност при синусоидите) и фенестрацията на SEC благоприятства тесния контакт между кръвта и хепатоцитите, които са особено уязвими. Исхемията активира купферовите клетки и те стават основен генератор на реактивни кислородни радикали (ROS) по време на инициалния реперфузионен период. Купферовите клетки генерират също първични цитокини като TNF- α - β , IL-1, IFN- γ и Granulocyte Colony-Simulating Factor (GCSF), TxA₂, които потенциират тяхната активация и предизвикват струпване и агрегация на неутрофили, лимфоцити и тромбоцити в черния дроб. Двата процеса предизвикват вазоконстрикция и повишена съдова пропускливост, формирайки едеми и тромбози (66).

Комбинацията от исхемия и последващата реперфузия парадоксално увеличават чернодробната увреда. В този процес се разграничават две фази – ранна локална фаза до 2 часа след реперфузията и късна системна фаза от 6 до 48 часа. В ранната фаза се продуцират експесивните количества реактивни кислородни радикали, а в късната се разгъва картината на системна

възпалителна реакция. Ефектът е паренхимна цитолiza с излив на вътреклетъчните ензими (ASAT, ALAT) и засилена хепатоцитна апоптоза, некро-апоптоза и клетъчна смърт на SEC.

Един положителен резултат от модифицираната стратегия и намалена кръвозагуба е, че във втория период на проучването значително беше ограничена употребата на клампаж на хепатодуоденалния лигамент – от 94,3% до 45% от пациентите. Това рефлектира и в следоперативните резултати по отношение на чернодробната дисфункция – тя беше намалена от 44,3% в първия период до 6% във втория. Намалената употреба на съдови клампажи намали също и честотата на реперфузионния синдром. В нашето проучване в първия период 28 (40%) пациента, а във втория 7 (11,7%) имаха хипотензивен епизод след деклампажа вследствие на реперфузионен синдром. Колкото по-хиповолемичен беше болният преди деклампажа, толкова по-тежък беше реперфузионния синдром.

Тези хипотензивни състояния имаха позитивна корелация с хеморагията, която беше статистически достоверна ($r_{\text{Pearson}} = 0,341$; $p < 0,01$). Този факт ние обясняваме със възникването на метаболитна ацидоза, неизменен елемент в реперфузионната увреда, която предизвиква също и нарушение в хемостазата. Затова преди да се възстанови кръвообращението ние предприемахме мерки за възстановяване на обема циркулираща кръв, използвахме вазоконстриктори, намалявахме инхалационният анестетик и с умерена хипервентилация коригирахме декомпенсираната метаболитна ацидоза.

След всеки деклампаж има реперфузионен синдром, само тежестта му е различна – от незначителен до тежък. При добра комуникация с хирургичния екип, момента на деклампаж може да бъде уточнен и болният да бъде подготвен за етапа на реперфузия.

2.7. Съдови клампажи и кръвозагуба

2.7.1. Анализ на тотално съдово изключване – THVE

В първият период THVE беше извършено при 4-ма пациента (5,7%), в периода 2008-2009 също беше приложено при 4-ма пациента (6,9%). Локализацията на туморите, при които се налагаше THVE беше най-често в

IV, V и VIII сегмент на черния дроб (таблица 34), като те бяха в непосредствен контакт или с долната празна вена и/или някоя от хепаталните вени.

Задължително извършвахме тест за толерантност и преди да се извърши дефинитивният клампаж, при показания замествахме обемно пациента . Когато се налагаше тотално съдово изключване задължително се мониторираше инвазивно кръвно налягане поради резките промени, които могат да настъпят в хемодинамиката.

Таблица 34 : Локализация на тумора и извършване на THVE

Период	Етиология	Локализация	Съдов контакт	Кръво-загуба	Хипотензия	Чернодробна дисфункция	Хемотрансфузия
2004- 7	КРК	IV, VIII	vhd, vhs	700	Не	Не	Да
2004- 7	КРК	VI,VII,VIII	VCI	900	Да	Да	Да
2004- 7	КРК	IV,V	VCI,vhd	1000	Да	Да	Да
2004- 7	КРК	IV,V,VI	vhm	300	Не	Да	Не
2008-9	НСС	IV,VII,VIII	VCI	1000	Да	Да	Да
2008-9	КРК	V,VII,VIII	VCI,vhd,vhm	200	Да	Да	Не
2008-9	КРК	II,III,VIII	VCI, vhd	300	Не	Не	Не
2008-9	КРК	IV - VIII	VCI	150	Не	Не	Не

VCI – v.cava inferior, vhd – v.hepatica dextra, vhm – v. hepatica media, vhs – v.hepatica sinistra

В групата с тотално съдово изключване в периода 2004-2007 средната кръвозагуба беше 725 ml, а в периода 2008-2009 тя беше по-малка - 412 ml. Приложението на THVE беше свързано с хипотензивни епизоди по време на клампажа при 3-ма пациенти от първия период и един от втория, всички със значителна кръвозагуба. Само един пациент (от периода 2008-2009) имаше хипотензия без съществена кръвозагуба – 200 мл. Един пациент от първия период и двама от втория период са понесли съдовото изключване без съществена промяна в хемодинамиката (таблица 35).

Малкият брой пациенти не позволява задълбочен анализ на тази група, но корелационният анализ показва обратна тенденция за кръвозагубата при пациентите с THVE.

Таблица 35 : Хипотензивни епизоди и кръвозагуба при THVE

	2004-2007 – 4 пациента				2008-2009 - 4 пациента			
Кръвозагуба мл	900	700	1200	1000	1000	200	300	150
Хипотензия	да	не	да	да	да	да	не	не

Хемодинамична стабилност по време на клампажа в периода 2004-2007 се постигаше предимно с обемно заместване, като инотропен медикамент (допамин) беше използван само в 29,42% от случаите. Във втория период вазоконстриктор (норадреналин) ползвахме в 100% от случаите и това беше предпочитаният метод за поддържане на оптимални стойности на средното кръвно налягане (MAP >60 mmHg), като ограничавахме максимално обемното заместване.

2.7.2. Анализ на клампажа на Pringle

В нашата група пациенти клампаж на хепатодуоденалния лигамент – Pringle беше приложен при 71,5 % от всички 130 пациента. Както вече беше споменато в първия период 94,3% от оперативните интервенции са осъществиха с приложение на този съдов клампаж, докато във втория период употребата му беше намалена наполовина - само при 45% от пациентите.

Корелационният анализ показва силна позитивна зависимост между приложението на Pringle и хеморагията (таблица 36), като тя е статистически достоверна ($r_{\text{Pearson}} = 0,379$; $p < 0,01$).

При обработката на данните с логистичен регресионен анализ приложението на Pringle се очерта като независим фактор отговорен за кръвозагубата и то с доста високо отношение на шансовете $OR=5,279$ и доверителен интервал 95% CI: 2,013 – 13,843.

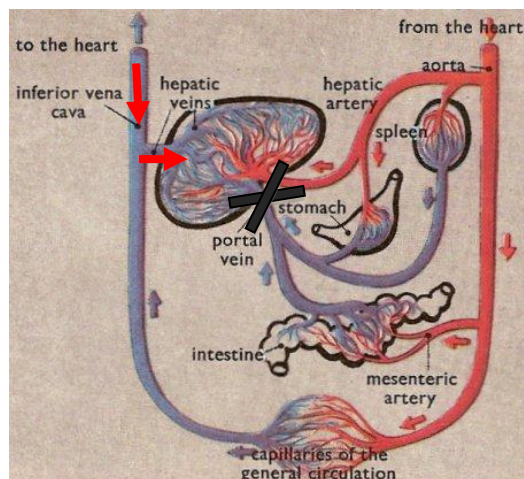
Логично е да се предположи, че тази корелация е позитивна, защото възникването на кръвозагуба е наложило употребата на клампажа, но в действителност редът на действията е обратен. Клампажът се извършва преди да е започната паренхимната част на резекцията.

Таблица 36: Корелация между кръвозагубата и клампажа на аферентния кръвен ток

Correlations Съдови клампажи			
		In_Кръвозаг	Pringle да/не
In_Кръвозаг	Pearson Correlation	1	0,379(**)
	Sig. (2-tailed)		0,000
	N	130	130
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).			

Обяснението на този феномен е физиологичният градиент на налягането между системното кръвообращение и спланхникуса, което насочва кръвотока към долната празна вена. Средното налягане в артерия хепатика е равно на това в аортата, а в порталната вена налягането е от 6 до 10 mmHg. Смесването на артериалния и портален кръвоток осигурява налягане в синусоидите с 2 до 4 mmHg по-високо от това в долната празна вена – физиологичен градиент за вливане на кръвта в системната циркулация в посока към сърцето. Налягането в синусоидите зависи от чернодробния аферентен кръвен ток, чернодробното съдово съпротивление и налягането в чернодробните вени, което от своя страна е функция на това във горната празна вена и дясното предсърдие. В случаите на клампиране на аферентния кръвоток (маньовър на Pringle) и при наличие на резекционна повърхност градиента не може да се поддържа, много бързо намалява и налягането в чернодробните вени става зависимо изцяло от ЦВН. Всяко увеличение на налягането в горната празна вена (централно венозно налягане) обръща ретроградно кръвотока към синусоидите, насочва го към резекционната повърхност и предизвиква по-интензивно кървене (фиг. 56).

В периода 2004-20078 пациентите оперирани без употребата на клампаж бяха само четирима, което не позволи да се обособят две статистически сравними групи в този период – с клампаж и без клампаж.



Фигура 56: Ретрогаден кръвоток от горната празна вена
<http://www.daviddarling.info/encyclopedia/L/liver.html>

Независимо, че по-голям процент пациенти са оперирани с налагане на протективния за кръвозагубата клампаж на Pringle в периода 2004-2007 година (94,3%, n=66), сравнението между двата периода показва, че средната кръвозагуба в тази група беше достоверно по-голяма пациентите оперирани във периода 2008-2009, при които клампажа беше приложен само при 45% от пациентите (n=27).

В периода 2008-2009 имаме добре обособени две групи пациенти – с клампаж (45%, n=27) и без клампаж (55%, n=33). Средната кръвозагуба при пациентите оперирани с клампаж беше малко по-голяма - 361 mL, докато при пациентите без клампаж тя беше 290 mL, макар разликата да не е статистически достоверна.

Продължителността на клампажа също има отношение към кръвозагубата, като корелацията е позитивна ($r_{\text{Spearman}} = 0,340$ с $p < 0,01$), което беше потвърдено и от логистичния регресионен анализ (OR=1,169; CI 95% 1,042 –1,312).

От така получените данни, в нашето проучване не се доказва протективният ефект на този вид клампаж по отношение на кръвозагубата за разлика от повечето публикации в световен мащаб, а има положителна корелация с нея.

2.8. Централно венозно налягане

Един основен постулат в чернодробната хирургия, въведен още през 1998 година, който и до днес не се подлага на съмнение е, че при чернодробна резекция е необходимо да се поддържа ниско ЦВН. Малко са авторите, които се придържат към ЦВН около нулата, повечето се обединяват около стойността под 5 смН₂О, което се равнява на 6,8 mmHg. За да не се получава дидактично объркване ще продължим да обсъждаме стойностите на ЦВН в mmHg. Нормалните стойности на средното централно венозно налягане са от 2 до 8 mmHg (2,5-12 смН₂О), което теоретично означава че налягането, което се препоръчва не е ниско, а в референтни стойности и нещо повече – в горната граница на нормата (3). За да се поддържа тази стойност повечето експерти прилагат няколко метода – позиция на пациента в обратен Trendelenburg, диуретици, нитроглицерин, милринон, флеботомия – всичките насочени към рестрикция (реална или релативна) на плазмения обем. Ние си задаваме въпроса – необходимо ли е да се инфузират на пациента големи обеми течности, след което да се предприемат действия за намаляване на плазмения обем. И естествено възниква въпроса – ниските стойности на ЦВН или рестрикцията на плазмения обем е феномена, който води до по-малка кръвозагуба?

От друга страна доколко е достоверна стойността на ЦВН по време на чернодробна хирургия е факт, който вече сериозно се поставя под съмнение. Чернодробните екартъори повдигат и притискат гръдната стена, работата в непосредствена близост до диафрагмата, увеличава торакалното налягане и повишава ЦВН, както и притискането на долната празна вена води до нереални негови стойности по време на хепатектомията.

Между венозния къмплаянс на системното кръвообращение и на чернодробната венозна система има една много съществена разлика. В системното кръвообращение при увеличение на налягането в капацитетната венозна система с 5-6 mmHg над обичайното, венозния къмплаянс намалява, докато в чернодробната венозна капацитетна система къмплаянсът се увеличава и при по-високи налягания върху съдовата стена, което позволява черния дроб да увеличи значително обема си. Например, за да се увеличи

налягането в хепаталните вени от 0 до 9,4 mmHg, е необходимо чернодробния обем да се удвои (125). По този механизъм черния дроб изпълнява ролята на буфер за бърза промяна в обема на циркулиращата кръв, особено при инфузиране на големи обеми от течности. Къмплайнът в горната празна вена е почти равен с този на дясното предсърдие (т.е много по-нисък от къмплайна на долната празна вена и на чернодробните вени), което способства за депониране на кръв във чернодробната венозна система. Тези физиологични особености на чернодробната венозна капацитетна система позволяват да се увеличи значително кръвният обем в черния дроб преди да се увеличи стойността на ЦВН. При наличието на резекционна повърхност с отворени венозни капиляри и синусоиди, която играе ролята на клапан за повишеното налягане и обем, резултатът е по-интензивно кървене при поддържане на умерено високи стойности на ЦВН. В чернодробната венозна система обема на депонираната кръв и стойностите на ЦВН не са във линейна зависимост.

Когато се клампира входящия кръвоток (клампаж на Pringle), интрахепаталното налягане спада бързо и налягането в чернодробните вени става изцяло зависимо от стойността на централното венозно налягане. Когато ЦВН стане по-високо от това във синусоидите, кръвотока обръща посоката си и се създава предпоставка за по-интензивно кървене от резекционната повърхност. Затова приложението на Pringle според нас налага императивно по-ниски стойности на централното венозно налягане и в този случай е задължително да се вземат мерки за неговото намаляване.

Всички тези разсъждения ни накараха да се опитаме да докажем ползата и необходимостта от проследяване на ЦВН. Измерванията се осъществиха в mmHg, като се регистрираше средното налягане във трите фази на операцията – начало, хепатектомия и край. Референтната точка беше средна аксиларна линия.

В нашата група пациенти имаше достоверна разлика между двата периода в стойностите на ЦВН във началната фаза (между 15 и 30 мин след интубацията) и фазата на хепатектомия, а в края на операцията (третата фаза) тази разлика липсваше. Разликата в първите две фази между двата периода беше от 1,5 до 1,7 mmHg ($p < 0,01$), докато в третата фаза беше под 1 mmHg. В

първият период 2004-2005 скоростта на базалните инфузии беше константна през целия интраоперативен период, докато в периода 2008-2009 ограничавахме базалните интраоперативни инфузии още от увода в анестезия до завършване на трансекцията на паренхима. След това се стремяхме да заместим загубата на обем (кръвозагуба и евапорация от оперативното поле) като увеличавахме скоростта на инфузиите, което доведе до приблизително еднакви показатели на ЦВН в края на операцията за пациентите от двата периода.

Логаритмичният регресионен анализ показва, че ЦВН е независим фактор, който е отговорен за кръвозагубата в началото на операцията с OR = 1,467; 95% CI: 1,217 -1,768 и по време на хепатектомията с OR =1,356; 95%CI: 1,156 -1,590. Но коя е критичната стойност на ЦВН, тази над която кръвозагубата става по-интензивна?

За да отговорим на този въпрос разгледахме в детайли количеството на кръвозагубата при различните стойности на ЦВН при пациентите във двата периода. Резултатите са представени в таблица 37.

Таблица 37 : Брой и процент на пациентите със различни стойности на ЦВН и сравняване на кръвозагубата между двата периода

2004-2007				
ЦВН - mmHg	Начало Брой (%)	Хепатектомия Брой (%)	Край Брой (%)	Кръвозагуба мл
< 4 mmHg	0	0	0	0
4-7 mmHg	30 (42,8%)	36 (51,4%)	35 (50%)	602±337
8-9 mmHg	24 (34,3%)	17 (24,3%)	13 (18,6%)	688±369
>10 mmHg (max14 mmHg)	16 (22,8%)	17 (24,3%)	12 (17,1%)	1329±577
2008-2009				
ЦВН - mmHg	Начало Брой (%)	Хепатектомия Брой (%)	Край Брой (%)	Кръвозагуба мл
<4 mmHg	4 (6,7%)	4 (6,7%)	6 (10%)	287±300
4-7 mmHg	40 (66,7%)	41 (68,35)	36 (60%)	341±238
8-9 mmHg	8 (13,3%)	8 (13,3%)	12 (20%)	256±186
>10 mmHg (max14 mmHg)	8 (13,3%)	7 (11,7%)	6 (10%)	300±275

От най-съществено значение за кръвозагубата са стойностите на ЦВН по време на хепатектомията и поради тази причина сравнявахме групите според тях. Най-много бяха пациентите с ЦВН между 4 и 7 mmHg и в двата периода (51,4% и 68,35%).

Така сравнени резултатите показаха, че при едни и същи стойности на ЦВН кръвозагубата беше двойно по-голяма в периода 2004-2007. Не по-малко интересен е факта, че 11,7% пациенти от период 2008-2009 година са били със ЦВН над 10 mmHg (срещу 24,3% от първия период), а кръвозагубата при тях не е била по-голяма от средната за периода. При едни и същи стойности на ЦВН (>10 mmHg) в първия период кръвозагубата е била 3,5 пъти по-висока от тази във втория.

От тези данни могат да се направят три извода:

- Дори при стойности на ЦВН над нормалните (10-14 mmHg) кръвозагубата може да не бъде голяма.
- Вероятно други фактори имат по-голяма тежест за възникване на масивна хеморагия.
- Високите стойности на ЦВН има вероятност да не са достоверни и да не отразяват обемния статус на пациента, а да са предизвикани от притискане на долната празна вена, повишено интраторакално налягане от екартьорите и др.

Така ние смятаме, че не е необходимо да се вземат специални мерки за намаляване на ЦВН и още по-малко е нужно да се стремим към ниски стойности, както се препоръчва от повечето автори. За да бъде извършена безопасно една чернодробна резекция е достатъчно поддържането на нормално централно венозно налягане. Смятаме, че не стойността на ЦВН е тази, която определя по-ниската кръвозагуба, а обемния статус на пациента, който централното венозно налягане ЦВН не отразява реално. Черният дроб изпълнява функцията на обемен резервоар, а още повече когато по време на резекцията резекционната повърхност действа като клапан за свръхналягане, обемният статус на пациента може да бъде увеличен значително преди да се променят стойностите на ЦВН.

Във периода 2008-2009 година не предприемахме никакви специални действия за намаляване на ЦВН. Стремяхме се чрез рестрикция на обемното

заместване да поддържа контракция на обема, но централното венозно налягане в повечето от случаите беше в границите на нормата. Ограничаването на кръвозагубата във този период според нас не беше свързано с поддържането на ниско ЦВН, а със значителна рестрикция на инфузионните разтвори интраоперативно и то най-вече заради факта, че инфузионната терапия беше съобразена изцяло с фазите на оперативната интервенция.

2.9. Инфузионна стратегия

До 90-те години на миналия век беше широко разпространено схващането, че ранната агресивна ресусцитация в така наречения „златен час“ (golden hour) след травма или масивно кървене е от голямо значение за спасяване на пациента, като се смяташе че това е подход, който е най-близък до физиологичния. С годините тази теза не се подкрепи с достатъчно доказателства и от десетилетия базисните познания и препоръки за приложението на интравенозни разтвори се промениха значително. Агресивната флуидната ресусцитация, извършена без да бъде осъществен хирургичен контрол на хеморагията, може да увеличи значително интензивността на кървене, поради разкъсване на формираните ранни меки тромби преди тяхното стабилизиране, възникване хемодилуция и на коагулопатия (259, 6).

В The Cochrane Database of Systematic Reviews има 6 рандомизирани клинични проучвания, които попълват всички критерии и нито едно от тях не показва данни за поддържане на тезата, че ранното вливане на големи обеми разтвори е полезно при една хеморагия без осъществен хирургичен контрол (148).

Базирайки се на тези данни се стигна до заключение, че агресивната ресусцитация не е необходима в ранния период на кървене, а напротив тя трябва да се извършва внимателно и с малки обеми.

През 1999 година навлезе и термина “ресусцитационна увреда“ (resuscitation injury), като това понятие включва голям спектър от различни последствия на агресивната флуидна терапия. Привържениците на големите

обеми изотонични кристалоиди смятат, че те са необходими не само за да заместят интраваскуларния обем, но и интерстициалния дефицит. Те препоръчват флуидно заместване в обем 3 пъти на кръвозагубата, а при септичен шок даже 8:1. Фокусирайки се към заместване на загубите на обем, не се държи сметка на цитотоксичния ефект на кристалоидите и имунната активация на организма. По време на войната във Виетнам изотоничните разтвори намираха широко приложение и през този период за първи път беше описано развитието на т.н. “шоков бял дроб” (shock lung/Da Nang lung), по-късно наречен остър респираторен дистрес синдром, при войници получили масивни вливания на кристалоиди. И до ден днешен ARDS и MODS са основната причина за смъртност в по-късния период на пациентите с травма и масивна кръвозагуба и съвременната парадигма е, че пораженията на клетъчно ниво се дължат не само на шокото състояние, но са и реакция към нашите ресусцитационни стратегии (56).

Освен непосредствения страничен ефект на агресивната ресусцитация (засилване на хеморагията), късните усложнения са системен инфламаторен отговор, анемия, тромбоцитопения, електролитни и алкално-киселинни нарушения, сърдечни и белодробни компликации. От изключително голямо значение е свръхобемното натоваарване, което води до :

- Увеличено преднатоваарването на сърдечните вентрикули
- Белодробна конгестия, едем, изливи и нарушен газообмен – предпоставка за възникване на възпалителни усложнения;
- Компартмент синдром, оток на червата с продължителен и тежък илеус, забавено изпразване на стомаха, по-късно хранване, хемодинамични и белодробни усложнения свързани с повишеното интраабдоминално налягане;
- Периферни тъканни отоци, които затрудняват лимфния дренаж, локалната оксигенация и забавят заздравяването на раните, включително и на извършените чревни анастомози.
- Натоваарване на бъбреците, с голяма вероятност за декомпенсация (11).

Обемното свръхнатоваарване в чернодробната хирургия, крие допълнителни рискове и предизвиква по-сериозни специфични усложнения.

В чернодробното кръвообращение основният хемодинамичен феномен, който е биологична константа е НАВР (Haptic Artery Buffer Response). При намаляване на налягането в порталната вена се увеличава артериалния кръвен ток, а увеличеното портално налягане предизвиква вазоконстрикция на хепаталната артерия и намаляване на кръвотока в нея. Артерията пренася 50% от необходимата кислородна доставка към черният дроб, която намалява драстично при редуция на кръвотока. Ишемията засяга предимно жлъчните пътища хранени от артериалния ток.

При резизиране на голям обем чернодробен паренхим, кръвотокът от сплахникуса и хепаталната артерия в обем от 1800 мл/мин се разпределя на по-малка площ и предизвиква релативна портална хипертония с всички нейни последствия – намален артериален кръвоток, чернодробна конгестия, увеличена трансудация с асцит, белодробни изливи, загуба на течности в третото пространство. Ремоделирането на спланхникусовата циркулация продължава от една до две седмици след операцията. Непосредственият постоперативен ефект на порталната хипертония може да застраши живота на болния с развитие на чернодробна дисфункция, исхемични промени в жлъчното дърво, некрози на билиарните анастомози, биломи и други усложнения.

Когато се обсъжда инфузионната терапия основните въпроси, които принципно се дискутират са два :

- Какво количество инфузии е необходимо.
- Какъв вид инфузионен разтвор да бъде прелят.

Вече не се подлага на съмнение факта, че както при всички други медикаменти, инфузионните разтвори имат индикации за приложение, терапевтични дози, потенциални странични ефекти и компликации.

Основният проблем при вливане на кристалоиди е краткият им обемен ефект – около 30 минути. Обемът на разпределение е предимно в интерстициума, като само 25% се задържа интраваскуларно. За постигане на нормоволемичен ефект е необходимо инфузиране на големи обеми, превишаващи 3-4 пъти кръвозагубата. При вливане на големи обеми Рингер Лактат и физиологичен серум възниква дилуционна коагулопатия и

хиперхлоремия с развитие на метаболитна ацидоза и допълнително нарушение в хемостазата (2).

По отношение на синтетичните колоидни разтвори – негативният им ефект върху коагулацията е много по-могнен от този на кристалоидите. Hydroxyethyl starch (HES Steril) предизвиква ефлукс на плазмените протеини от кръвта към интерстициалното пространство, редукция на плазмената концентрация на Factor VIII, инхибиция на тромбоцитната функция и нарушена връзка между активирания FXIII с фибриновите полимери (204). Крайният ефект е бавно нарастване на съсирека, слабата му резистентност към хидростатичното налягане в кръвоносните съдове и към фибринолизата. Нискомолекулните колоидни разтвори предизвикват по-слабо нарушение на хемостазната система, докато 6% HES 130/0.4 не позволява дори полимеризацията на фибрин *in vitro* (93). Ресусцитацията с 6% HES 130/0.4 сравнен с Ringer Lactat в експериментални серии на прасета с голяма чернодробна травма, довежда до прогресивно увеличение на кръвозагубата и съответно на смъртността (314).

Другият проблем при инфузията на колоиди е индуцирането на прогресивна хипокалциемия, което допълнително повлиява неблагоприятно хемостазния процес. Хипокалциемията от 0,6– 0,7 mmol/L е проблем също и при преливането на големи количества от фракционирани кръвни продукти (RBC, FFP и PLT), тъй като те се съхраняват в разтвори съдържащи цитрат, който хелира йонизирания калций в кръвта.

Вливането на големи обеми инфузионни разтвори с цел да се увеличи плазменият обем води до един физичен феномен, който сам по себе си е предпоставка за увеличаване интензитета на кървене – увеличено хидростатично налягане в интраваскуларната система. Този механизъм за потенциране на кръвозагубата е от особено значение в чернодробната хирургия, защото при пациентите с чернодробно заболяване и портална хипертония има оформени колатерали, на които е невъзможно да се осъществи съдов контрол.

Една от основните разлики в анестезиологичната стратегия между двата периода на проучването беше промяната в протокола на интраоперативните вливания.

В периода 2004-2007 година прилагаме либерален режим на инфузии. Загубата от евапоризацията от оперативното поле изчислявахме на 8-10 мл/кг, всеки хипотензивен период беше коригиран с увеличение на скоростта на инфузиите, замествахме първите 500 мл кръвозагуба с колоиден разтвор и кристалоиди и само в единични случаи беше прилаган инотропен медикамент (допамин).

Във вторият период 2008-2009 г въведохме рестриктивен режим на инфузионна интраоперативна терапия. Новата стратегия включваше няколко основни момента:

- Придържахме се към рестрикция на вливанията още от увода в анестезия.
- Съобразявахме инфузионната терапия с фазите на операцията.
- Ограничихме значително вливането на колоидни разтвори.
- Разработихме специфичен протокол за поддръжка на хемодинамичната нестабилност на пациента, към който се придържахме стриктно.

Публикувани са най-различни режими на заместване на загубите по време на операция – от 4-5 мл/кг до 10-15 мл/кг. в зависимост от вида на оперативната интервенция. В голямата коремна хирургия препоръките са в горната граница на този диапазон. С цел да се ограничи обемното заместване и да се понижат стойностите на централното венозно налягане ограничихме значително скоростта на инфузиите до завършване на фазата на трансекция на паренхима - от 70 до 150 мл/час. За разлика от останалите автори, ние не прецизирахме вливанията на кг/тегло. От там идва и разликата в количеството на инфузиите на кг/тегло между мъже и жени, която се получи в нашите резултати.

Една от основните разлики между двата периода освен количеството беше и ритъма, с който бяха преливани тези разтвори. Във първия период 2004-2007 година това беше извършвано с константна скорост, като при необходимост от обемно заместване се увеличаваше скоростта на инфузиите.

В периода 2008-2009 година скоростта на базовите инфузии беше съобразена с фазите на оперативната интервенция. До завършване на паренхимната част на резекцията те бяха силно редуцирани – 70 – 150 mL/h,

като при кръвозагуба и хемодинамична нестабилност бяха прилагани болуси от по 150- 200 mL колоиден разтвор - Haes Steril 10% 200/0.5. При мобилизацията на дроба има чести моменти на хипотензия поради притискане на долната празна вена и намаляване на венозното връщане, затова много внимателно прецизирахме показанията за обемно заместване при хемодинамична нестабилност. Естествен рефлекс е, когато има по-интензивно кървене и/или хипотензия да се засили скоростта на инфузията и да се вливат колоиди, с цел да се компенсира загубата на обем и да се поддържа перфузията на микроциркулацията, но много често не се държи сметка за това, че повишеното хидростатично интраваскуларно налягане е предпоставка за по-интензивно кървене. Хемодинамиката (средното артериално налягане) беше поддържано с ниски дози от вазоконстриктор – Норадреналин (Arterenol – 0,05 - 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). При необходимост от обемно заместване се предпочитаха колоидни разтвори, като се стремяхме да ограничим максимално количеството им – максимално до 7-8 mL/kg тегло. След приключване резекцията на паренхима се увеличаваше скоростта на инфузията с цел да се достигне нормоволемия и пациента да бъде изведен от операционната зала със стабилна хемодинамика.

В края на оперативната интервенция изчислявахме баланса на вливания и интраоперативни загуби. В първият период пациентите излизаха от операционната зала с положителен баланс от средно $468,9 \pm 585,3$ mL с голяма горна граница на вливанията до 1800 mL, докато във втория период средният баланс беше леко отрицателен - минус $67,7 \pm 335,6$ mL (диапазон от минус 700 до 700 mL).

За да оценим влиянието на интраоперативното обемно заместване по отношение на кръвозагубата и следоперативните усложнения, ние разделихме пациентите от двата периода в две подгрупи: група 1 - пациенти с положителен баланс (над 0 mL) на вливанията и група 2 - пациенти с отрицателен баланс (под 0 mL). В период 2004-2007 в група 1 влязоха 50 пациента със среден баланс 456 ± 437 mL, а в група две останалите 20 човека със среден баланс – минус 222 ± 191 mL. За периода 2008-2009 пациентите бяха съответно - група 1 – 19 пациента със среден баланс $311 \pm 213,7$ mL, а в

група 2 – 41 пациента с баланс минус 750 ± 214 . Данните са представени на таблица 38. От тях ясно се очертава тенденцията за по-голяма кръвозагуба и трансфузия на биопродукти при пациентите с положителен баланс.

Смята се, че рестрикцията на вливанията дава отражение върху бъбречната функция, но разликата е незначителна и във двете групи. Във периода 2008-2009 часовата диуреза е по-ниска от пациентите в периода 2004-2007, но остана в границите на нормата.

Таблица 38: Инфузионна и трансфузионна интраоперативна стратегия

	Баланс мл	Колоиди мл/кг	Кръвозагуба мл	Трансфузия мл	Плазма мл	Диуреза мл/кг/час
2004-2007 година						
Група 1- n=50	456±437	8,9±8,5	861±1012	368±683	141±179	1,8±1,5
Група 2- n=20	-222±191	5,9±1,5	680±540	266±358	137±222	1,4±1,4
2008-2009 година						
Група 1- n=19	311±213,7	6,8±4,3	437±284	63±89	37,4±88	0,77±0,5
Група 2- n=41	-750 ±214	2,5±3,2	269±205	28±107,3	23,4±107	0,71±0,4

Група 1 – положителен баланс , Група 2- отрицателен баланс

Какво е влиянието на положителният баланс в ранния следоперативен период? Пациентите с положителен баланс и от двата периода се извеждат по-често от операционната зала интубирани , имат повече белодробни, сърдечно-съдови усложнения, чернодробна и бъбречна дисфункция (таблица 39).

Таблица 39: Влияние на положителния баланс върху ранния следоперативен период в проценти за всяка група в двата периода

Усложнения	Резимация	Интубирани	Бял дроб	С.с.с-ма	Чернодр. дисфункция	Бъбречна недостат.
2004-2007 година						
Група 1- n=50	n= 46 92 %	n=38 76%	n=20 40%	n=17 34%	n=24 48%	n=7 14%
Група 2- n=20	n=18 90%	n=14 70%	n=7 35%	n=2 10%	n=7 35%	n=1 5%
2008-2009 година						
Група 1- n=19	n=16 84%	n=9 47,3%	n=10 52,6%	n=4 21%	n=4 10,5%	n=1 5,3%
Група 2- n=41	n=32 78%	n=13 31,7%	n=5 12,2%	n=2 4,87%	n=3 7,3%	n=1 2,4%

2.10. Трансфузионен тригер

Преливането на кръв и биопродукти е манипулация, която се извършва често в медицинската практика, но не винаги с достатъчно ясни показания. От една страна до преди две десетилетия нямаше уточнени протоколи за индикациите и контраиндикации за кръвопреливане. Не беше уточнен “трансфузионния тригер” или критичния праг, при който лекарят взема решение за хемотрансфузия. От друга страна всеки лекар влага субективен елемент при назначаване на кръвопреливане, който отразява неговия опит, несигурност и толерантност към анемията и кръвозагубата. Интересен факт е, че в повечето случаи в съзнанието на лекаря и на пациента хемотрансфузията винаги се приема за позитивен акт, които дори и да е излишен в конкретния случай, няма да навреди.

Теоретичният „трансфузионен тригер“ е обект на широка дискусия в медицинската общност. Основният дебат е дали трябва да се предприема хемотрансфузия на базата на определени цифри (лабораторни показатели) или на базата на параметри от клиничния статус на пациента. На [таблица 40](#) е представен трансфузионния тригер препоръчван от различни оперативни центрове и медицински научни дружества.

През 1994 работна група на the American Society of Anesthesiologists предприе проучване на 1417 статии и ревьюта и през 1996 година публикува “Practice Guidelines for Blood Component Therapy” . Експертите обединяват своите виждания в опит да се създадат препоръки базирани на доказателства (evidenced-based) и точни индикации за преливане на кръв и кръвни продукти в перипарталния и перипарталния период (12). В тези препоръки се подчертава, че рядко има индикации за кръвопреливане при стойности на хемоглобин над 10 g/dL и почти винаги се налага хемотрансфузия при хемоглобин под 6 g/dL. Експертите препоръчват решението за кръвопреливане да се взема не на базата на определени стойности на кръвните показатели, а да се основава на вероятността да възникнат компликации свързани с неадекватна тъканна оксигенация. В съображение влизат кардиопулмоналните резерви на пациента, тежестта на кръвозагубата, кислородната консумация и атеросклеротичния риск.

Таблица 40: Evidence-based препоръки за трансфузия на кръв и биопродукти

	Еритро. Конц. RBC	Тромбоцити (PLT)	Плазма (FFP)	Криопреципитат
American Society of Anesthesiologists „Guidelines for Blood Component Therapy“	Рядко при Hgb>10g/dL	Рядко при PLT>100,000 Често при PLT<50,000 При PLT между 50,000 и100,000 решението се базира на оценка на риска	Наличие на микроваскуларно кървене и PT или PTT - 1.5 пъти над нормата При липса на лаб. резултати: След трансфузия на 1 тотален кръвен обем	При нива на фибриноген <80 mg/dL до 100 mg/dL или когато нивата не могат да се достигнат бързо
Coffland & Shelton	Показания - симптомите, а не стойността на Hb и Hct	PLT < 50,000	-	Стойности на фибриноген – минимум 50-100 mg/dL
Crosson	-	PLT < 100,000	PT или PTT - 1.5 пъти над нормата След 10 единици RBCs	Fibrinogen < 150 mg/dL
Dennis (1992)	-	1.Отрича се профилактичната употреба. 2.Удължено време на кървене при преливане на 5U RBCs; 3.При PLT < 100,000	След 10 единици RBCs	-
Faringer et al (1993)	HCT < 30%	1.Пенетрираща травма с ниски PLT: 2.Отлага се докато не се прояви микроваскуларно кървене	-	Фибриноген < 100 mg/dL
Hurley Medical Center	-	Микроваскуларно кървене и PLT < 50,000	Първоначално : 2U FFP след 10U RBCs Последващи : 1U FFP след всеки 5U RBC Контрол на коагулацията	-
Spence (60)	Само стойността на Hb не е показание за кръвопреливане	-	-	-

Публикуваните препоръки отричат приетото до този момент правило "10/30"– т.е. кръвопреливане при хемоглобин 10 g/dL и хематокрит 30%. Повечето експерти застават зад мнението, че решението за кръвопреливане не трябва да се взема единствено въз основа на лабораторните показатели, а е много важно те да бъдат преосмислени в контекста на физиологичните и

хирургични фактори, които могат да повлияят на тъканната оксигенация на пациента в периперативния период.

Основната функция на кръвта е да транспортира кислорода до клетките. Кислородната доставка към тъканите се определя от минутния сърдечен обем и кислородното съдържание на кръвта ($DO_2 = CI \times CaO_2$), където CI е сърдечният индекс, а CaO_2 е кислородното съдържание. Последното се изчислява по формулата: $0,0031 \times SaO_2 \times Hb + 0,0031 \times PaO_2$.

При намаление на един от двата или и на двата компонента (хемоглобина и минутния сърдечен обем) кислородната доставка става неадекватна и не успява да посрещне потребностите от кислород в тъканите.

Начините да се увеличи доставката на кислорода към тъканите са два – увеличение на хемоглобина и съответно кислородното съдържание на кръвта и увеличение на минутния сърдечен обем. При хронична анемия организмът включва физиологични рефлексии за компенсиране на кислородната доставка и се адаптира към нея. По-опасна е анемията свързана с остра кръвозагуба, поради намаляване и на двата компонента на кислородна доставка. При помасивна кръвозагуба, въпросът на който е необходимо да се отговори своевременно е какво количество кръв е необходимо за да се осигури адекватен кислороден транспорт към тъканите. Именно това е критичната точка, при която кръвопреливането е показано, за да увеличи от една страна минутния сърдечен обем и от друга страна – кислородното съдържание на кръвта. В момента на остра кръвозагуба от по-голямо значение е бързото възстановяване на обема на циркулиращата кръв, за да се избегне физиологичният отговор към хиповолемичен шок – вазоконстрикция в микроциркулацията и пренасочване на обема към жизнено важните органи – сърце, мозък, бял дроб и др. За постигане на тази цел доскоро се препоръчваше бързо обемно заместване с кристалоиди или колоиди на първите 500 мл кръвозагуба в отношение 3:1 и след това преливане на еритроцитен концентрат, плазма, при необходимост тромбоцити и криопреципитат.

Бързото обемно заместване увеличава рязко хидростатичното налягане в системната циркулация и създава предпоставка за по-интензивно кървене. Кръвта е най-добрият плазмоекспандер и рядко агресивната ресусцитация и

преливането на големи обеми биопродукти преципитира остра хиперволемия (Transfusion Associated Cardiac Overload - TACO). Обемното свръхнатоварване предизвиква белодробна конгестия с диспнея и хипоксемия, високо ЦВН и преднатоварване, което може да провокира конгестивна сърдечна недостатъчност. Клиничната картина е подобна на TRALI, феномен който се среща значително по-рядко от TACO, но за разлика от имунната белодробна увреда, която има морфологичен субстрат трансфузионната хиперволемия се подобрява със стимулация на диурезата. Особено рискови са пациентите с ограничени компенсаторни възможности, с хиперволемия преди трансфузията (бъбречна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност) и тези с ограничен интраваскуларен обем – възрастни хора и малки деца. Пациентите с тежка хронична анемия, но обемно компенсирани също попадат в групата с риск при агресивна трансфузия за корекция на хемоглобина и хематокрита.

В чернодробната хирургия обемният статус на пациента е от голямо значение за интензивността на интраоперативното кървене поради способността на черния дроб да функционира като буфер между системната и спланхникусова циркулация и да депонира големи обеми кръв. Не рядко, с презумцията, че пациента неминуемо ще загуби кръв при резекцията, анестезиолозите с малък опит в чернодробната хирургия се стремят да посрещнат тази кръвозагуба с кръвопреливане в аванс, с което увеличават значително вероятността от по-масивна оперативна кръвозагуба.

Друга от основните разлики между двата периода на проучването беше обмислената трансфузионна стратегия, която беше приложена при пациентите от 2008-2009 година. Кръвопреливане се извършваше като се спазваха следните принципи:

- Уточни се трансфузионен тригер, който се спазваше стриктно – хемотрансфузия се извършваше само след изследване на пълна кръвна картина и стойности на Hb < 80 g/L и Ht < 23%.
- При остра масивна кръвозагуба на повече от 30% от обема на циркулиращата кръв хеморансфузия се извършваше без лабораторен контрол.

- При наличие на кръвозагуба повече от 500 mL и без възможност за установяване на хирургичен контрол.
- Хемотрансфузията се отлагаше до завършване на трансекцията на паренхима, което успяхме да постигнем в 97% от случаите.
- При пациентите с исхемична коронарна болест (CAD) трансфузионния тригер беше по-висок - Hb <90 g/l и Ht <30%.
- Трансфузирахме плазма само при три показания – нарушение на хемостазните показатели – INR >1,5 и APTT > 45, праг на фибриногена под 100 mg/dL и след преливане на 3 сака еритроцитен концентрат.
- След завършване на трансекцията на паренхима преливахме Humanalbumin 20% в количество според кръвозагубата. Стремяхме се да постигнем минимални стойности на албумина 30 g/L.

Този протокол ограничи много осъществените хемотрансфузии във втория период 2008-2009 година и от 60 пациента само 6 (10%) са получили алогенна кръв. Но по-значимия установен факт е, че като се придържахме към тази стратегия кръвозагубата във втория период намаля драстично – от 805,71 mL средна кръвозагуба през 2004-2007 година до 323,15 mL през 2008-2009 година.

Значително се промени и трансфузионният праг. През 2004-2007 година сме започвали кръвопреливане при кръвозагуба от 600 mL (при един пациент дори 400 mL), докато в периода 2008-2009 г. кръвопреливането е осъществявано след кръвозагуба от 875 mL (само при един пациент с 600 mL кръвозагуба).

Тактиката да се задържа кръвопреливането до завършване на паренхимната част на резекцията, заедно с рестрикцията на инфузиите доведе до сериозно ограничаване и на кръвозагубата. В нашето проучване най-силно е изразена корелацията между кръвозагубата и хемотрансфузиите. Непараметричният корелационен анализ показва силна зависимост между кръвозагубата и хемотрансфузията с най-висок корелационен коефициент от всички проучени вариабилни ($r_{\text{Spearman}} = 0,842$ с $p < 0,01$) ([таблица 41](#)).

Логаритмичният регресионен анализ идентифицира трансфузията на кръв като независим фактор увеличаващ кръвозагубата с OR = 2,644 и дове-

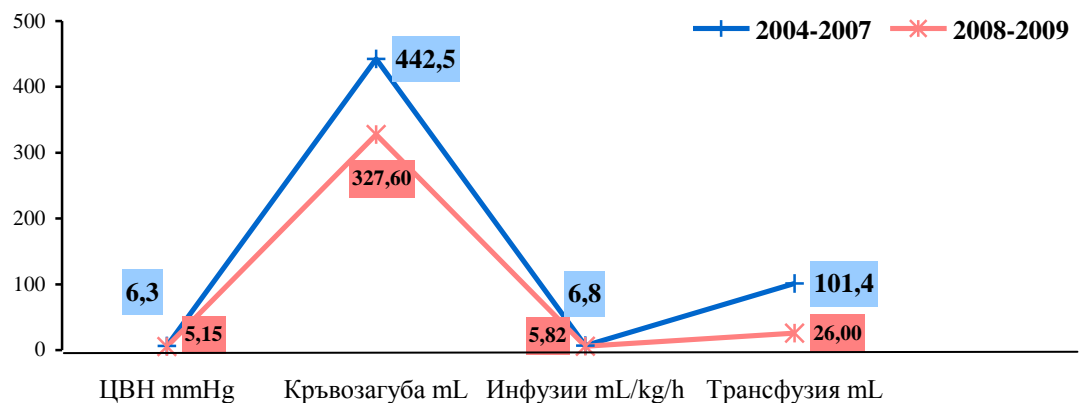
рителен интервал 95% CI =1,814 -3,853. Трансфузията на плазма също е независим фактор с OR= 1,692 и CI = 1,381-2,074.

Таблица 41: Корелационен анализ на връзката хеморагия/хемотрансфузия

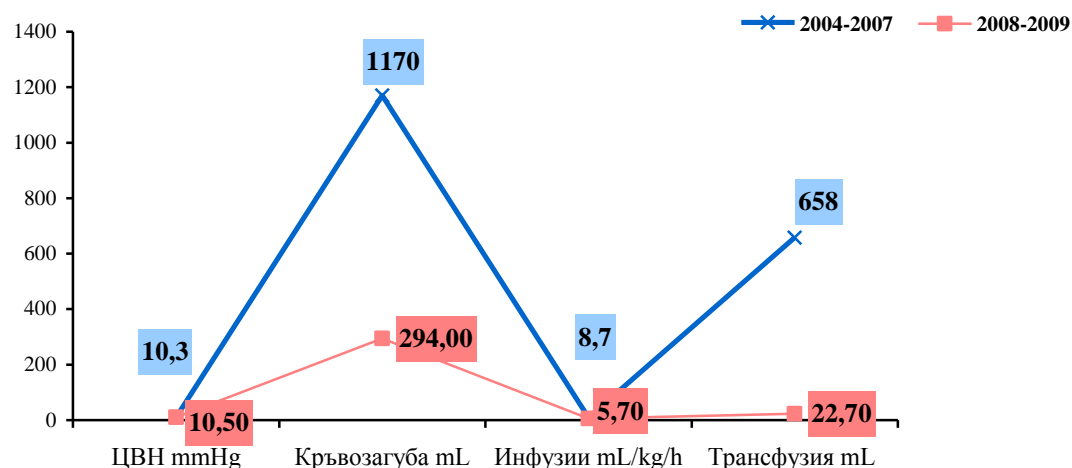
Correlations					
			In_Кръвозаг	Трансфузии Кръв	Трансфузии Плазма
Spearman's rho	In_Кръвозаг	Correlation Coefficient	1,000	0,842(**)	0,600(**)
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000
		N	130	130	130
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					

За да оценим връзката между факторите, които показват най-голяма зависимост и тежест по отношение на кръвозагубата, ние систематизирахме данните за пациентите в двата периода по следният начин (Фигура 57 и 58) :

- Разделихме пациентите за всеки период на две групи според централно венозно налягане - над и под 9 mmHg (тази стойност се определи като критична за тежестта на кръвозагубата при статистическата обработка на данните).
- Систематизирахме данните за кръвозагубата, количеството на инфузираните кристалоиди и извършената хемотрансфузия.



Фигура 57: Сравнение на данните за кръвозагубата, инфузионния и трансфузионен режим между двата периода при стойности на ЦВН < 9 mmHg



Фигура 58: Сравнение на данните за кръвозагубата, инфузионния и трансфузионен режим между двата периода при стойности на ЦВН > 9 mmHg

За първият период 2004-2007 година пациентите с ЦВН < 9 mmHg бяха 60% (n=42), а за втория период бяха 83,3%. От Фигура 55 се вижда, че кръвозагубата при стойности на ЦВН < 9 mmHg е почти идентична във двата периода, разликата в инфузионния режим е 1 mL/kg/h, а кръвопреливане е предприемано при малък брой пациенти и в незначителен обем.

По-голям интерес представляват данните за групите с ЦВН > 9 mmHg. В тази група влизаха 40% (n=28) от пациентите от периода 2004-2007 и 16,7% (n=10) от тези в периода 2008-2009 година. Средната стойност на ЦВН беше почти еднаква за пациентите от двата периода – 10,3 и 10,5 mmHg, но кръвозагубата е в пъти по-голяма в първия период. Това е поредният аргумент, който потвърждава че стойността на ЦВН сама за себе си няма голямо значение за кръвозагубата, а водещ е обемния статус на пациента. Разликата в инфузионния режим между двата периода беше 3mL/kg/h кристалоиди и най-вече извършената хемотрансфузия. В първият период бяха трансфузирани по-големи количества и без да се взема под внимание етапа на хирургичната интервенция, докато във втория се спазваше определен трансфузионен тригер и се отлагаше момента на трансфузия след завършване трансекцията на паренхима.

Така получените резултати недвусмислено показват връзката между обемния статус на пациента и интензивността на хеморагията. Именно тук е мястото и ролята на анестезиолога, който с действията си може неволно да

потенцира опасно кръвозагубата и да затрудни работата на хирургичния екип. Всяка кръвозагуба е инициирана от резекционната хирургия, но нейната динамика зависи в много голяма степен от уменията и познанията на анестезиолога, като това е особено актуално в чернодробната хирургия.

VIII. ИЗВОДИ

1. . На базата на данните събрани в предоперативния период не може да се създаде математически модел за идентифициране на пациентите с по-голям риск от интраоперативна хеморагия, тъй като те не са достатъчно сензитивни и достатъчно информативни.
2. Статистическата обработка на данните в предоперативния период очерта профила на пациентите с риск за интраоперативна хеморагия
3. Факторите, които определят риска за хеморагия при пациентите с изолирани чернодробни метастази и неувреден паренхим са свързани с локализацията на лезията, вида и обема на чернодробната резекция.
4. ЦВН не е достоверен показател за обемния статус на пациента в чернодробната хирургия и не е необходимо да се поддържа в ниски граници
5. При обследване на факторите, които са отговорни за по-интензивна кръвозагуба в интраоперативния период, като водещ се очерта обемният статус на пациента.
6. Връзката между кръвозагубата и хемотрансфузията е двупосочна и не добре прецизираното кръвопреливане, извършено в неподходящ етап на операцията може да увеличи значително кръвозагубата.
7. Хемодинамичният мониторинг е от решаващо значение за правилната интерпретация на хипотензивните епизоди по време на чернодробната резекция.

IX. ПРИНОСИ

1. За първи път в България е извършен статистически анализ на 130 високообемни чернодробни резекции - най-голямата представена до сега серия пациенти, в която се анализират периперативните фактори свързани с хеморагията в чернодробната резекционна хирургия.
2. На базата на статистическата обработка на предоперативните данни за пациентите се систематизира профила на тези, при които съществува риск от масивна кръвозагуба.
3. Анализират се факторите в интраоперативния период, които имат отношение към интраоперативната кръвозагуба и на базата на логаритмичен регресионен анализ се оценява тяхната тежест.
4. Изясняват се и се представят аргументи за мястото и ролята на централното венозно налягане в чернодробната хирургия. В контекста на получените резултати се преосмисля значението на този показател като определящ безопасността на чернодробната резекция.
5. Анализират се в детайли причините за интраоперативната хемодинамична нестабилност и се представя протокол за контрол и поддръжка на хемодинамиката.
6. Определя се инфузионната и трансфузионна стратегия, нейното значение за интраоперативните и постоперативните усложнения и се създава алгоритъм за осъществяване на интраоперативна хемотрансфузия.
7. Представя се анестезиологична стратегия насочена към превенция и контрол на кръвозагубата, като се създава алгоритъм за поведение при пациенти с чернодробна резекция по отношение на предоперативна подготовка и интраоперативно поведение.

Х. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ермолов АС, Чжао АВ, Чугунов АО ;История развития хирургии печени; Бюллетень сибирской медицины, № 3, 2007.
2. Цанева П., Периоперативна обемно-заместваща терапия – сборник материали конференция БААТА 2010 г.
3. Хинков О.; Мониторинг при интензивно лечение; монография; издателство Алтенбург.
4. Abdalla Ed, Noun R, Belghiti J; Hepatic vascular occlusion: which technique? Surg Clin N Am 84 (2004) 563–585.
5. Adams PT, Davenport RD, Reardon DA, Roth MS; Detection of circulating donor white blood cells in patients receiving multiple transfusions.; Blood 1992;80:551–5.
6. Alam B.H.; Advances in Resuscitation Strategies; Int J Surg. 2011; 9(1): 5–12.
7. Aldrighetti L, Pulitano C, Arru M, Catena M, Finazzi R, Ferla G; "Technological" approach versus clamp crushing technique for hepatic parenchymal transection: a comparative study. J Gastrointest Surg 2006;10:974-9.
8. Almac E, Ince C; The impact of storage on red cell function in blood transfusion. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2007, 21:195-208.
9. Altura BM, Halevy S; Cardiovascular Action of Anesthetics and Drugs Used in Anesthesia, p 127. Basel, Karger, 1986.
10. Allen PJ, Jarnagin WR; Current status of hepatic resection. AdvSurg 2003;37:29-49.
11. Alsous F,Khamiees M,DeGirolamo A Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock:a retrospective pilot study. Chest 2000, 117:1749–54.
12. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996;84:732–747.
13. Anderson KC, Weinstein HJ; Transfusion-associated graft-versus-host disease. ; N Engl J Med. 1990;323:315–321.
14. Asahara T, Katayama K, Itamoto T, Yano M, Hino H, Okamoto Y, Nakahara H,Dohi K, Moriwaki K, Yuge O; Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg 1999;23:676–680.
15. Asfar P, De Backer D, Meier-Hellmann A, Radermacher P, Sakka SG ; Clinical review:Influence of vasoactive and other therapies on intestinal and hepatic circulations in patients with septic shock. Crit Care 8:170, 2004.
16. AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP; Safety of the blood supply in the United States: opportunities and controversies. Ann Intern Med 1997;

- 127:904–9.
17. Belghiti J, Di Carlo I, Sauvanet A, Uribe M, Fekete F; A ten-year experience with hepatic resection in 388 patients: evolutions in indications and of operative mortality. *Eur J Surg* 1994; 160: 277–282.
 18. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A ; Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996;224:155–61.
 19. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al; Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg.* 1999;229(3):369-375.
 20. Belghiti J., Kianmanesh R; Surgical treatment of hepatocellular carcinoma; *HPB (Oxford)*. 2005; 7(1): 42–49.
 21. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191;38-46
 22. Bismuth H ; Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982;6:3-9.
 23. Bismuth H; A text and atlas of liver ultrasound. London: Chapman and Hall Medical; 1991; p.2-15.
 24. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ; Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg* 1989;210:13–9.
 25. Bismuth H; Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver and biliary tract [CD-ROM]*. Edinburgh (UK): Churchill Livingstone;1994.
 26. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D et al; Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AnnSurg* 1996; 224: 509–520.
 27. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM; Transfusion induced immunomodulation and its clinical consequences.; *Transfus Med Rev* 1990;4:24–35
 28. Brecher ME, Hay SN; Bacterial contamination of blood components.*Clin Microbiol Rev.* 2005 Jan;18(1):195-204.
 29. Brown P; Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on risk from blood product therapy. *Haemophilia.* 2007;13(suppl. 5):32–39.
 30. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 2005;42(5):1208-36.
 31. Busch ORC, Hop WCJ, van Papendrecht MAWH et al; Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer.; *N Engl J Med* 1993;328:1372–6
 32. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ; Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 2003; 289:959–62.
 33. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, et al; Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg* 1999;134:25–9.

34. Campra JL, Reynolds TB; The hepatic circulation. In Arias IM, Jakoby WB, Popper H et al (eds): *The Liver: Biology and Pathobiology*. New York, Raven Press, 1988, p 911.
35. Capon SM, Goldfinger D ; Acute hemolytic transfusion reaction, a paradigm of the systemic inflammatory response: new insights into pathophysiology and treatment. *Transfusion* 1995;35:513–520. (Erratum in *Transfusion* 1995;35:794).
36. Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G; Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988; 1: 727–729.
37. Carson JL; Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *Am J Surg* 1995;170(suppl 6A):S32–S36.
38. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA; Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; 42: 812–818.
39. Castaing D, Garden OJ, Bismuth H; Segmental liver resection using ultrasound-guided selective portal venous occlusion. *Ann Surg* 1989;210:20–3.
40. Center for Biologics Evaluation and Research. Washington, DC; Food and Drug Administration; 2008. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: annual summary for fiscal years 2005 and 2006.
41. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M; A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723–40.
42. Chen H, Merchant NB, Didolkar MS; Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality; *J Gastrointest Surg*. 2000 Mar-Apr;4(2):162-7.
43. Chen CL, Chen YS, deVilla V et al; Minimal blood loss living donor hepatectomy. *Transplantation* 2000;69; 2580-2586.
44. Cherqui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, Fagniez PL; Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections. *Ann Surg*. 1999;230(1):24-30.
45. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stephan F, Bensaid S et al; Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg* 2000;232:753-61.
46. Chui AK, Moulton CE, Lau WY; Trendelenburg patient positioning: a reevaluation. *J Am Coll Surg* 2000;190:760–1.
47. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH; Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma.; *Br J Surg* 1993;80:427-32
48. Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lo CM, Fan ST; Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma, *British Journal of Surgery* 2009; 96: 81–87.

49. Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, Brunetti F, Fagniez PL; Anatomical bi- and trisegmentectomies as alternatives to extensive liver resections. *Ann Surg* 2003, 238:29-34.
50. Chouillard E, Gumbs A, Cherqui D; Vascular clamping in liver surgery: physiology, indications and techniques ; *Annals of Surgical Innovation and Research* 2010; 4:2.
51. Choukèr A, Martignoni A, Schauer R, Dugas M, Rau H, Jauch K, Peter K, Thiel M ; Beneficial Effects of Ischemic Preconditioning in Patients Undergoing Hepatectomy *Arch Surg/Vol* 140, Feb 2005.
52. Claas FH, Roelen DL, van Rood JJ, Brand A.; Modulation of the alloimmune response by blood transfusions.; *Transfus Clin Biol.* 2001 Jun;8(3):315-7.
53. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC; Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000;232:155–62.
54. Cockbain A, Masudi T, Lodge P, Toogood G, Prasad R; Predictors of blood transfusion requirement in elective liver resection HPB (Oxford). 2010 February; 12(1): 50–55.
55. Coffland FI, Shelton DM. Blood component replacement therapy. *Crit Care Clin* 1993; 5:543–556.
56. Committee on fluid resuscitation for combat casualties. Report of the Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1999. Fluid resuscitation: state of the science for treating combat casualties and civilian trauma.
57. Constant DL, Slakey DP, Campeau RJ, Dunne JB ; Laparoscopic nonanatomic hepatic resection employing the Ligasure device. *JLS* 2005;9:35-8.
58. Couinaud C; Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digest Surg* 1999;16:459-67.
59. Crosson JT. Massive transfusion. *Clin Lab Med* 1996;16:873–82.
60. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006;12(6):966–71.
61. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HG et al; Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig Surg* 2005;22:265–75.
62. Dellinger EP, Anaya DA; Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Crit Care* 2004; 8(Suppl 2):S18–23.
63. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, Lienhart A, Huguet C; Vascular Occlusions for Liver Resections Operative Management and Tolerance to Hepatic Ischemia: 142 Cases; *Ann. Surg.* February 1989; 211-218.

64. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y; Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2000;4:178–84.
65. Dennis JW. Blood replacement, massive transfusion, and hemostasis in hemorrhagic shock. *Trauma Q* 1992;8:62–8.
66. Dixon E., Vollmer C., Jr., Bathe O., Sutherland F.; Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection; *The American Journal of Surgery* 190 (2005) 75–86.
67. Djaldetti M, Fishman P, Bessler H, Chaimoff C; pH-induced platelet ultrastructural alterations. A possible mechanism for impaired platelet aggregation. *Arch Surg* 1979; 114: 707–10.
68. Dooren MC, Ouwehand WH, Verhoeven AJ, von dem Borne AE, Kuijpers RW; Adult respiratory distress syndrome after experimental intravenous gamma-globulin concentrate and monocyte-reactive IgG antibodies.; *Lancet*. 1998;352:1601–1602.
69. Douning LK, Ramsay MA, Swygert TH, Hicks KN, Hein HA, Gunning TC, Suit CT; Temperature corrected thrombelastography in hypothermic patients. *Anesth Analg* 1995;81: 608–11.
70. Dzik WH; Is the febrile response to transfusion due to donor or recipient cytokine? *Transfusion*. 1992;32:594.
71. Dzik WH; Mononuclear cell microchimerism and the immunomodulatory effect of transfusion.; *Transfusion* 1994;84:2021–30.
72. Eder AF, Chambers LA; Noninfectious complications of blood transfusion ; *Arch Pathol Lab Med*. 2007 May;131(5):708-18.
73. Eddy VA, Morris JA, Culliname DC; Hypothermia, coagulopathy, acidosis. *Surg Clin North Am* 80:845, 2000.
74. Edris M. Alkozai, Ton Lisman, Robert J. Porte; Bleeding in Liver Surgery: Prevention and Treatment ; *Clin Liver Dis* 13 (2009) 145–154.
75. Eid EA, Sheta SA, Mansour E; Low central venous pressure anesthesia in major hepatic resection. *Middle East J Anesthesiol*. 2005 Jun;18(2):367-77.
76. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B; Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited; *World J Gastroenterol* 2010 December 28; 16(48): 6046-6057.
77. Elias D, Lasser P, Debaene B, Doidy L, Billard V, Spencer A et al; Intermittent vascular exclusion of the liver (without vena cava clamping) during major hepatectomy. *Br J Surg* 1995;82:1535–9.
78. Englesbe M, Pelletier S, Diehl K, Sung R, Wendy W, Punch J, Bartlett R ; Transfusions in Surgical Patients 2005 American College of Surgeons; 2004.09.04.
79. Eyraud D, Richard O, Borie DC, Schaup B, Carayon A, Vezinet C, et al. Hemodynamic and hormonal responses to the sudden interruption of caval

- flow: insights from a prospective study of hepatic vascular exclusion during major liver resections. *Anesth Analg* 2002;95:1173–8.
80. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J; Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:117-20.
 81. Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2002;49(43):17-20.
 82. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J; Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999 ; 229:322-330.
 83. Farid H, O'Connell T.; Hepatic resections: changing mortality and morbidity ; *Am Surg.* 1994 Oct;60(10):748-52.
 84. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD. Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 1993;34:481–485.
 85. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg.* 2004 Nov;188(5):580-3.
 86. Feng Z-Y, Xu X, Zhu S-M, Bein B, Zheng S-S ; Effects of Low Central Venous Pressure During Preanhepatic Phase on Blood Loss and Liver and Renal Function in Liver Transplantation ; *World J Surg* (2010) 34:1864–1873.
 87. Ferrer F, Rivera J, Corral J, et al; Evaluation of pooled platelet concentrates using pre-storage versus post-storage WBC reduction: impact of filtration timing.; *Transfusion* 2000;40: 781–8.
 88. Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J Clin Anesth* 2000;12:319–23.
 89. Fioole B, Liem MS, Hennipman A, Borel Rinkes IH. Partial liver resections: mortality, morbidity and risk factors for postoperative complications in 133 patients/137 operations; Utrecht University Medical Center 1991/2000 ; *NedTijdschr Geneesk.* 2002 Feb 2;146(5):210-217.
 90. Fong Y, Shriver C, Melendez J, Marx W, Blumgart L; One Hundred Consecutive Hepatic Resections Blood Loss, Transfusion, and Operative Technique John D. Cunningham, MD; *Arch Surg.* 1994;129(10):1050-1056
 91. Fong Y, Blumgart LH; Useful stapling techniques in liver surgery. *J Am Coll Surg* 1997;/185:/93-100.
 92. Foster JH, Berman MM; Solid liver tumors. *Major Probl Clin Surg* 1977; 22: 1–342.
 93. Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W, Velik-Salchner C, Friesenecker B. The effect of fibrinogen substitution on

- reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg* 2006; 102: 347–51.
94. Fung MK, Downes KA, Shulman IA; Transfusion of platelets containing ABO-incompatible plasma: a survey of 3156 North American laboratories.; *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Jun;131(6):909-16.
 95. Gantt CL; Red blood cells for cancer patients.; *Lancet* 1981;2:363.
 96. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR et al; Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994; 116:703–711.
 97. Gelman S, Ernst EA; Role of pH, PCO₂ and O₂ content of portal blood in hepatic circulatory autoregulation. *Am J Physiol* 233:E255, 1977.
 98. Gelmanas, A.; Karbonskiene, A. ; Hemodynamic changes in liver surgery: A-206; *European Journal of Anaesthesiology*: June 2006 - Volume 23 - Issue - p 54.
 99. Giordano Ch, Deitte L., Gravenstein N., Rice M., What Is the Preferred Central Venous Pressure Zero Reference for Hepatic Resection? *Anesthesia & Analgesia* ; Sept 2010; Vol.111; Num3.
 100. Gholson C, Provenza JM, Bacon BR; Hepatologic considerations in patients with parenchymal liver disease undergoing surgery. *Am J Gastroenterol* 1990;85:487–96.
 101. Goldsmith NA, Woodburne RT; Surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstetr* 1957;195:310-8.
 102. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP; Transfusion medicine. First of two parts—blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340:438–47.
 103. Gozetti G, Mazziotti A, Grazi GL, Jovine E, Galluci A, Gruttadauria S, Frena A, Morganti M, Ercolani G, Masetti M et al; Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg* 1995;82:1105–1110.
 104. Grass JA, Wafa T, Reames A et al; Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment.;*Blood.* 1999;93:3140–3147 .
 105. Greenway CV, Lautt WW; Hepatic circulation. In Schultz SG (ed): *In Handbook of Physiology*.
 106. Groth CG; There is no need to give blood transfusions as pretreatment for renal transplantation in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 1987.
 107. Guo Y, Lin C, Lau W, Long D, Lao C, Wen Z, Lai E, Wang X, Li L , Qing X; Hemodynamics and oxygen transport dynamics during hepatic resection at different central venous pressures in a pig model ; *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 516-520.
 108. Habib N; Early mortality in 100 consecutive liver resections in 96 patients with benign and malignant liver tumours ; *Ann R Coll Surg Engi* 1995; 77: 107-110.

109. Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Gastrol Hepatol* 2007;4(5):266-76.
110. Hashimoto T, Kokudo N, Orii R et al; Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007;245:686–91.
111. Hatano Y, Murakawa M, Segawa H, Nishida Y, Mori K; Venous air embolism during hepatic resection. *Anesthesiology* 1990; 73:1282–5.
112. Heaney J, Stanton W, Halbert D, Seidel J; An Improved Technic for Vascular Isolation of the Liver:Experimental Study and Case Reports; *Annals of Surgery*, Feb 1966, 237-241.
113. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E ; A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group.*; *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340(6):409-17.
114. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch KW, Gabka C, Mempel M, Dieterich HJ, Eissner HJ, Schildberg FW; Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. ; *J Clin Oncol.* 1994 Sep;12(9):1859-67.
115. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG; Three reported cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission following transfusion of labile blood components. *Vox Sang* 2006; 91:348.
116. Horgan PG; A novel technique for parenchymal division during hepatectomy. *Am J Surg* 2001;181:236-7.
117. Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, Rosenberg ES, Easley KA, Anania FA, Rutherford RE; 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 Mar 21;14(11):1774-80.
118. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR; Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg.* 1992; 163(6):602-605.
119. Huguet C, Gavelli A, Bona S ; Hepatic resection with ischemia of the liver exceeding one hour. *J Am Coll Surg.* 1994;178(5):454-458.
120. Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM et al; Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surgery* 1992;111:251–9.
121. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR;Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg* 1992;163:602–5.
122. Hurley Medical Center Trauma Services. Massive Transfusion Protocol. Flint, MI: Hurley Medical Center; 1996.
123. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K,Takayama T, Makuuchi M; One Thousand Fifty-Six Hepatectomies Without Mortality in 8 Years; *Arch Surg.* 2003;138:1198-1206.

124. Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, et al; Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy. *Liver Transpl.* 2004;10(6):771-778.
125. Innerhofer P, Tilz G, Fuchs D, et al.; Immunologic changes after transfusion of autologous or allogeneic buffy coat-poor versus WBC-reduced blood transfusions in patients undergoing arthroplasty. II Activation of T cells, macrophages, and cell mediated lympholysis.; *Transfusion* 2000;40:821-7.
126. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, Dematteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart L; Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. Analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. *AnnSurg* 2002; 236:397-407.
127. Johansson PI, Stensballe J; Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study.; *Vox Sang* 2009; 96: 111-8.
128. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR ; Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma.; *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 45, 1-8.
129. Johnson M, Mannar R, Wu AV; Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection ; *Br J Surg.* 1998 Feb;85(2):188-90.
130. Jones AL: Anatomy of the normal liver. In Zakim D, Boyer T (eds); *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3rd ed, p 3. Philadelphia, WB Saunders, 1996.
131. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ; Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998;85:1058-60.
132. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-470).
133. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M , Yamashita K, et al; Perioperative Management of Hepatic Resection Toward Zero Mortality and Morbidity: Analysis of 793 Consecutive Cases in a Single Institution; *Journal of the American College of Surgeons* Vol. 211, Issue 4, Oct 2010, 443-449.
134. Kaneko H, Otsuka Y, Takagi S, Tsuchiya M, Tamura A, Shiba T; Hepatic resection using stapling devices. *Am J Surg* 2004;/187:/280-4.
135. Kang Y, Audu P; Coagulation and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44:17-36.
136. Kenneth K. Tanabe ; The Past 60 Years in Liver Surgery; *CANCER Supplement* October 1, 2008, Vol. 113, Number 7, 1888-1896.
137. Kanzler S, Teufel A, Galle PR. ; Liver function test to predict hepatic failure after liver resection—expensive and without clinical relevance? ; *Zentralbl Chir.* 2007;132(4):267-73.

138. Kemeny MM, Battifora H, Blayney DW, Cecchi G, Goldberg DA, Leong LA et al; Sclerosing cholangitis after continuous hepatic artery infusion of FUDR. *Ann Surg* 1985; 202: 176–181.
139. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M; Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. ; *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(2):137-44.
140. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM , Buell JF, Pennington LJ, Soldano DA, et al; Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel. *Am Surg* 2003;69:815-9.
141. Kim YK, Chin JH, Kang SJ, Jun IG, Song JG, Jeong SM, Park JY, Hwang GS; Association between central venous pressure and blood loss during hepatic resection in 984 living donors. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2009; 53: 601–606.
142. Kleinman S, Chan P, Robillard P; Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev* 2003; 17:120–62.
143. Knotzer H, Pajk W, Maier S, Dunser MW, Ulmer H, Schwarz B, Salak N, Hasibeder WR; Comparison of lactated Ringer’s, gelatine and blood resuscitation on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension in haemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 2006; 97: 509–16.
144. Konigsrainer I, Ladurner R, Steurer W, Konigsrainer A; Complete Versus Selective Portal Triad Clamping for Minor Liver Resections; *Annals of Surgery*, Vol 243, Num 1, Jan 2006.
145. Koo BN, Kil HK, Choi JS, Kim JY, Chun DH, Hong YW; Hepatic resection by the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator increases the incidence and severity of venous air embolism. *Anesth Analg* 2005;101:966-70.
146. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y; Influence of transfusion on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237:860–870.
147. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA; Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA*. 2002;287:1968–1971.
148. Kwan I, Bunn F, Roberts I. WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee: Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding following trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
149. Kwon A-Hon, Matsui Yi, Kamiyama Y; Perioperative Blood Transfusion in Hepatocellular Carcinomas Influence of Immunologic Profile and Recurrence Free Survival; *Cancer* Feb15, 2001 / Vol 91 / N 4.
150. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ; Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996;82:187-204.

151. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J; Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 1131–1136.
152. Lauth WW; The 1995 Ciba-Geigy award lecture: Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 74:233, 1996.
153. Lauth WW, Greenway C; Hepatic venous compliance and role of liver as a blood reservoir: *American Journal of Physiology*, 1976 Vol 231, Issue 2, 292-295.
154. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JWC; The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2559–2566.
155. Lee DC, Kil HK, Choi JS, Hong YW, Joo ST, Koo BN; The Incidence and Severity of Venous Air Embolism Determined by Transesophageal Echocardiography in Hepatic Resection Using a Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator Dong. *Korean J Anesthesiol.* 2004 Jul;47(1):64-68.
156. Lentschener C, Ozier Y; Anesthesia for elective liver resection: some points could be revisited. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 780-788.
157. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA; How Should Transection of the Liver Be Performed? A Prospective Randomized Study in 100 Consecutive Patients: Comparing Four Different Transection Strategies ; *Ann Surg* 2005;242: 814–823.
158. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O, Clavien PA; Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery; *HPB* 2009,11, 290–295.
159. Liau K, Blumgart L, DeMatteo R ; Segment-oriented approach to liver Resection; *Surg Clin N Am* 84 (2004) 543–561
160. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F; Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *JTrauma* 2008; 65:951–60.
161. Lin TY; A simplified technique for hepatic resection: the crush method. *Ann Surg* 1974;180:285-90.
162. Link KH, Pillasch J, Formentini A, Sunelaitis E, Leder G, Safi F; Downstaging by regional chemotherapy of non-resectable isolated colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 381–388.
163. Lisman T, Porte RJ; Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. ; *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878-85. Epub 2010 Apr 16.
164. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007;24: 250–8.
165. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Lam CM, Wong J; Improved operative and survival outcomes of surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2006;93: 1488–1494.

166. Liu Y, Cai M, Duan S, Peng X, Lai Y, Li Y; Effect of controlled low central venous pressure on renal function in major liver resection. *Chin Ger J Clin Oncol* 2008;7;1:7–9.
167. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG; Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363:417–21.
168. Lopez-Plaza I; Transfusion guidelines and liver transplantation: time for consensus. *Liver Transpl* 2007;13:1630–2.
169. Madjdpour C, Heindl V, Spahn DR ; Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:283–98.
170. Makino Y, Yamanoi A, Kimoto T, Nazmy El- Assal O, Kohno H, Nagasue N;The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterology* 2000;95:1294–1300.
171. Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, Takayama T; Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):74–81.
172. Makuuchi M, Mori T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H; Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1987; 164(2):155-15.
173. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J; Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg.* 1997;226(6):704-711.
174. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R et al.; Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
175. Marcucci C, Madjdpour C, Spahn DR; Allogeneic blood transfusions: benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. ; *Br Med Bull* 2004;70:15–28.
176. Marik PE., Baram M, Vahid B.;Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness?A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares; *Chest* 2008;134;172-178.
177. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E; The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg* 97:1756,2003.
178. Martini WZ, Holcomb JB ; Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg* 2007; 246: 831–5.
179. Martini WZ ; Coagulopathy by Hypothermia and Acidosis: Mechanisms of Thrombin Generation and Fibrinogen Availability ; *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* ; July 2009 - Volume 67 - Issue 1 - pp 202-209.

180. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB ; Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma* 2006; 61: 99–106.
181. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, et al.; Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg* 2004;98:1245–51.
182. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, et al; Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl* 2006;12:117–23.
183. Matthews BD, Pratt BL, Backus CL, Kercher KW, Mostafa G, Lentzner A, et al; Effectiveness of the ultrasonic coagulating shears, LigaSure vessel sealer, and surgical clip application in biliary surgery: a comparative analysis. *Am Surg* 2001;67: 901-6.
184. McClusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE; Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World J Surg* 1997;21:330-42.
185. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA; Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study; *Ann Surg.* 2007;245(6):923
186. McManigal S, Sims KL; Intravascular hemolysis secondary to ABO incompatible platelet products. An underrecognized transfusion reaction.; *Am J Clin Pathol.* 1999 Feb;111(2):202-6.
187. Mehrabi A, Mood ZA, Roshanaei N, Fonouni H, Müller SA, Schmied BM, Hinz U, Weitz J, Büchler MW, Schmidt J.; Mesohepatectomy as an option for the treatment of central liver tumors.; *Am Coll Surg.* 2008 Oct;207(4):499-509.
188. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al; Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998;187:620–5.
189. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH; Febrile transfusion reaction: what blood component should be given next?; *Vox Sang.* 1982;42:318–321.
190. Meric F, Patt YZ, Curley SA, Chase J, Roh MS, Vauthey JN et al; Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 490–495.
191. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P; Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007; 105:905–17.
192. Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M, et al; Transfusion associated transmission of West Nile virus, United States 2003 through 2005. *Transfusion* 2006;46:2038–46.

193. Moore B; Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Clinical presentation, treatment, and prognosis.; *Crit Care Med.* 2006;34:S114-S117.
194. Moulton CA, Chui AK, Mann D, Lai PB, Chui PT, Lau WY; Does patient position during liver surgery influence the risk of venous air embolism? *Am J Surg* 2001;181:366–7.
195. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg.* 2005;190(1):87-97.
196. Murphy P, Heal JM, Blumberg N; Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusion.; *Transfusion* 1991;31:212–7.
197. Muylle L;The role of cytokines in blood transfusion reactions.; *Blood Rev* 1995;9:77–83.
198. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ; Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* 2000; 87: 1553–1562.
199. Nagasue N, Ono T, Kohno H, El-Assal ON, Taniura H, Uchida M; Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Br J Surg* 2001;88:515–522.
200. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y: One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. *Surgery* 2005;137:148–155.
201. Nathens AB.; Massive transfusion as a risk factor for acute lung injury: Association or causation?. *Crit Care Med.* May 2006;34:S144-S150.
202. Navarra G, Spalding D, Zacharoulis D, Nicholls JP, Kirby S, Costa I, et al. Bloodless hepatectomy technique. *HPB* 2002;/4:/95-7.
203. Niemann C., Feiner J, Behrends M, Eilers H, Ascher N., Roberts J; Central venous pressure monitoring during living right donor hepatectomy; *Liver Transplantation* Volume 13, Issue 2, pages 266–271, Feb 2007.
204. Nielsen VG. Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1163–71.
205. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254–1262.
206. Nossaman BD ; Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI): Report of 2 Cases and a Review of The Literature; *Ochsner J.* 2008 Spring; 8(1): 32–38.
207. Nuzzo G, Giuliani F, Giovannini I, Maria Vellone, De Cosmo G, Capelli G; Liver resections with or without pedicle clamping; *The American Journal of Surgery*; Volume 181, Issue 3 , Pages 238-246, March 2001.

208. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Kleinman SH, Vamvakas EC. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion* 2007; 47:316–25.
209. Ohto H, Anderson KC; Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients.; *Transfus Med Rev.* 1996;10:31–43.
210. O'Leary JG, Friedman LS ; Predicting surgical risk in patients with cirrhosis: from art to science. *Gastroenterology* 2007;132:1609–11.
211. O'Leary JG, Yachinski PS, Friedman L ; Surgery in the patient with liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13(2):211.
212. Onaitis M, Morse M, Hurwitz H, Cotton P, Tyler D, Clavien P et al. Adjuvant hepatic arterial chemotherapy following metastasectomy in patients with isolated liver metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 782–788.
213. Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI.; Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants.; *Transplant Proc* 1973; 5~253-9. 19:153-4.
214. Opelz G.; The role of HLA matching and blood transfusions in the cyclosporin era. *Transplant Proc* 1989;21:609–12.
215. Ozier Y, Pessione F, Samain E, et al. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 2003;97:671–9.
216. Pamecha V, Gurusamy K, Sharma D, Davidson B; Techniques for liver parenchymal transection: a meta-analysis of randomized controlled trials; *HPB* 2009, 11, 275–281.
217. Palmer M, Miller CW, van Way CW III, Orton EC. Venous gas embolism associated with argon-enhanced coagulation of the liver. *J Invest Surg* 1993;6:391–9.
218. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1082–1088.
219. Peters WR, Fry RD, Fleshman JW, Kodner JJ.; Multiple blood transfusions reduce the recurrence rate of Crohn's disease.; *Dis Colon Rectum.* 1989 Sep;32(9):749-53.
220. Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien PA; Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing Intermittent Portal Triad Clamping Versus Ischemic Preconditioning With Continuous Clamping for Major Liver Resection; *Ann Surg* 2006;244: 921–930.
221. Pol B., Campan P., Hardwigsen J., Botti G., Pons J., Patrice Le Treut Y. Morbidity of Major Hepatic Resections: a 100-Case Prospective Study *Eur J Surg* 1999; 165: 446–453.
222. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yeun WK, Yueng C, Wong J: Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases. Analysis of

- 1,222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004;240:698–710.
223. Poon RT, Fan ST, Wong J. Liver resection using a saline linked radiofrequency dissecting sealer for transection of the liver. *J Am Coll Surg* 2005;200:/308-13.
224. Poon RT, Ng KK, Lam CM, Ai V, Yuen J, Fan ST, et al. Learning curve for radiofrequency ablation for liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg* 2004;/239:/441-9.
225. Poon R.; Current techniques of liver transection; *HPB*, 2007; 9: 166-173
226. Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. *Liver Transpl.* 2004;10(2 suppl 1):S39–45.
227. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB.; Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. ;*Am Rev Respir Dis.* Jul 1983;128:185-189.
228. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski CJr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology.* 1996;12:87–89.
229. Pulitano C.,Arru M., Bellio L., Rossini S., Ferla G., Aldrighetti L.; A risk score for predicting perioperative blood transfusion in liver surgery; *British Journal of Surgery* 2007; 94: 860–865.
230. Raghavan M, Marik PE ; Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill.; *Chest.* 2005 Jan;127(1):295-307.
231. Rappaport AM, Wanless IR: Physioanatomic considerations. In Schiff L, Schiffer (eds):*Diseases of the Liver*, 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1993.
232. Rappaport AM: Hepatic blood flow. In Javitt NB (ed): *Liver and Biliary Test Physiology*. Baltimore, University Park Press, 1980, p 1.
233. Rosen Ch., Nagorney D, Taswell H, Helgeson S, Ilstrup D, van Heerden J, Adson M; Perioperative Blood Transfusion and Determinants of Survival After Liver Resection for Metastatic Colorectal Carcinoma; *Ann. Surg.* October 1992;493-504.
234. Rau HG, Wichmann MW, Schinkel S, Buttler E, Pickelmann S, Schauer R, et al. Surgical techniques in hepatic resections: Ultrasonic aspirator versus Jet-Cutter. A prospective randomized clinical trial. *Zentralbl Chir* 2001;126:586-90.
235. Redai I, Emond J, Brentjens T. Anesthetic considerations during liver surgery. In: Khatri VP, Schneider PD, eds. *Liver Surgery: Modern Concepts and Techniques*. *Surgical Clinics of North America* 2004; 84: 401–11238.238.
236. Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S; One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery.*BrJSurg.*1996 Nov;83(11):1526-9.

237. Romano F, Franciosi C, Caprotti R, Uggeri F, Uggeri F. Hepatic surgery using the Ligasure vessel sealing system. *World J Surg* 2005;29:110-2.
238. Romlin B, Petruson K, Nilsson K. Moderate superficial hypothermia prolongs bleeding time in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 198–201.
239. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemo-therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460–466.
240. Rudmann S: *Textbook of blood banking and transfusion medicine*: Saunders. 1995.
241. Rui Jing-an, Zhou Li, Liu Fu-di, Chu Qing-fu, Wang Shao-bin, Chen Shu-guang, Qu Qiang, ei Xue, Han Kai, Zhang Ning, Zhao Hai-tao : Major hepatectomy without blood transfusion: report of 51 cases; *Chinese Medical Journal*, 2004, Vol. 117 No.5:673-676.
242. Rutkauskas S, Gedrima V, Pundzius J, Barauska G, Basevičius A ; Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver; *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(2).
243. Ryu H.G., Nahm F. S., Sohn H.M., Jeong E.J. ,Jung C.W.; Low Central Venous Pressure with Milrinone During Living Donor Hepatectomy; *World J Surg* (2010) 34:1864–1873.
244. Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Sakamoto Y, Kokudo N, Seki M, et al. Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *Am J Surg* 2006;192:41-5.
245. Sakamoto Y, Makuuchi M, Takayama T, Minagawa M, Kita Y.; Pringle’s maneuver lasting 322 min. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(25):457-458.
246. Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, et al.; Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligasure diathermy: preliminary results of 16 liver resections. *World J Surg* 2004;28:166-72.
247. Salt WB II. ; Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review. *J Insur Med* 2004; 36: 27–41.
248. Sand L., Rizell M., Houltz E., Karlsten K., Wiklund J., Odenstedt H., Stenqvist O.,Lundin S.; Effect of patient position and PEEP on hepatic, portal and central venous pressures during liver resection; *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*; Vol 55, Issue 9, pages 1106–1112, October 2011.
249. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y., Yamamoto J., Yamasaki S., Kosuge T.; One Hundred Two Consecutive Hepatobiliary Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma With Zero Mortality; *Ann Surg* 2006;244: 240–247.
250. Scatton O, Massault PP, Dousset B, Houssin D, Bernard D, Terris B, Soubrane O; Major liver resection without clamping: A prospective

- reappraisal in the era of modern surgical tools.; *Journal of the American College of Surgeons*; Nov2004, Vol. 199 Issue 5, p702-708.
251. Scheele J. Liver resection for colorectal metastases.; *World J Surg*1995; 19:59–71.
252. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A.; Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:1241–6.
253. Scheele J, Stangl R.; Segment-orientated anatomical liver resections. In Blumgart LH, Fong Y, editors. *Surgery of the liver and biliary tract*. 2000. p. 1743–64.
254. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84 (2):355-73.
255. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, et al.; Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:438–41.
256. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC; Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):373-9.
257. Scudamore CH, Buczkowski AK, Shayan H, Ho SG, Legiehn GM, Chung SW, Owen DA. Mesohepatectomy. *Am J Surg*. 2000 May;179(5):356-60.
258. Seed CR, Kiely P, Keller AJ.; Residual risk of transfusion transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and human T lymphotropic virus. *InternMed J* 2005; 35:592–8.
259. Selby JB, Mathis JE, Berry CF, Hagedorn FN, Illner HP, Shires GT. Effects of isotonic saline solution resuscitation on blood coagulation in uncontrolled hemorrhage. *Surgery* 1996;119:528–533.
260. Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) annual report 2004. Available at: <http://www.shotuk.org/>
261. Shimamura Y, Gunven P, Takenaka Y, Shimizu H, Akimoto H, Shima Y, et al.; Selective portal branch occlusion by balloon catheter during liver resection. *Surgery* 1986;100:938–41.
262. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(3):325–30.
263. Shukla et al.; Surgery for malignant liver tumors, *J Cancer Res Ther*, July-September 2009 – Vol5, Issue 3.
264. Silliman CC, Curtis BR, Kopko PM, et al.; Donor antibodies to HNA-3a implicated in TRALI reactions prime neutrophils and cause PMN-mediated damage to human pulmonary microvascular endothelial cells in a two-event in vitro model.; *Blood*. 2007;109:1752–1755.

265. Silliman CC. ; The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med.* May 2006;34:S124-131.
266. Sima C.; Jarnagin W; Fong Y; Elkin E; Fischer M; Wuest D; D'Angelica M; DeMatteo R.; Blumgart, L.; Gönen M; Predicting the Risk of Perioperative for Patients Undergoing Elective Hepatectomy *Annals of Surgery.* 250(6):914-921, December 2009.
267. Smith JA. Possible venous air embolism with a new water jet dissector. *Br J Anaesth* 1993;70:446–7.
268. Smyrniotis V, Farantos Ch, Kostopanagiotou G, Arkadopoulos, N; Vascular Control during Hepatectomy: Review of Methods and Results; *World Journal of Surgery*; Nov2005, Vol. 29 Issue 11, p1384-1396.
269. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou G, Kontis JC, et al. Selective hepatic vascular exclusion (SHVE) versus Pringle maneuver in major liver resections: a prospective study. *World J Surg.* 2003;27(7):765-769.
270. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, et al. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004;187:398–402.
271. Soonawalla ZF, Stratopoulos C, Stoneham M, Wilkinson D, Britton BJ, Friend PJ. Role of the reverse-Trendelenberg patient position in maintaining low-CVP anaesthesia during liver resections. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Mar;393(2):195-8. Epub 2007 Sep 6.
272. Spence RK. Emerging trends in surgical blood transfusion. *Semin Hematol* 1997;34: 48–53.
273. Steib A, Freys G, Lehmann C, et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth* 2001;48:1075–9.
274. Stella M, Percivale A, Pasqualini M, Profeti A, Gandolfo N, Serafini G, et al. Radiofrequency-assisted liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:797-801.
275. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, et al: Perioperative blood transfusion are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastased. *Ann Surg* 1988; 208: 679–687.
276. Strasberg SM: Terminology of liver anatomy and liver resections: Coming to grips with hepatic Babel. *J Am Coll Surg* 184:413, 1997
277. Strobel E.; Hemolytic Transfusion Reactions; *Transfus Med Hemother* 2008;35:346–353.
278. Sugo H, Mikami Y, Matsumoto F, Tsumura H, Watanabe Y, Kojima K, et al. Hepatic resection using the harmonic scalpel. *Surg Today* 2000;30:959-62.
279. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg* 2001;136:922-8.

280. Tanabe G, Sakamoto M, Akazawa K, Kurita K, Hamanoue M, Ueno S, Kobayashi Y, Mitue S, Ogura Y, Yoshidome N, et al. Intraoperative risk factors associated with hepatic resection. *Br J Surg*. 1995 Sep;82(9):1262-5.
281. Tanaka A, Yamaoka Y. Hepatic resection: perioperative course and management. *Ann Ital Chir* 1997;68(6):759-65).
282. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C.; Impact of Allogenic Packed Red Blood Cell Transfusion on Nosocomial Infection Rates in the Critically Ill Patient ; Published: 12/03/2002).
283. Teh SH, Christein J, Donohue J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005;9(9): 1207–15.
284. Terblanche J., *Surgery of Liver Tumours, HPB Surgery*, 1989, Vol. 1, pp. 173-184.
285. Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association; IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy & Resections. *Hepato- Pancreato-Biliary Association* 2003;2(3):333–9. Available at: www.ihpba.org. (Liver Resection Guidelines).
286. *The Gastrointestinal System.*; Bethesda, Md, American Physiological Society, 1989, p 1519.
287. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al.; Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33:721–726.
288. Triulz DJ, Blumberg N, Heal JM.; Association of transfusion with post-operative bacterial infection.; *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992;32:517–24.
289. Tu R, Xia LP, Yu AL, Wu L.; Assessment of hepatic functional reserve by cirrhosis grading and liver volume measurement using CT. *World J Gastroenterol.*;2007;13(29):3956-61.
290. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Hayami S, Kawai M, Tani M, Yamaue H; Half clamping of the infrahepatic inferior vena cava reduces bleeding during a hepatectomy by decreasing the central venous pressure ; *Langenbecks Arch Surg* (2009) 394:243–247.
291. Van Gulik T, de Graaf W, Dinant S, Busch O, Gouma D; Vascular Occlusion Techniques during Liver Resection; *Dig Surg* 2007;24:274–281.
292. Van der Bilt JD, Kranenburg O, Nijkamp MW, Smakman N, Veenendaal LM, te Velde EA, Voest EE, van Diest PJ, Borel Rinkes IH; Ischemia/reperfusion accelerates the outgrowth of hepatic micrometastases in a highly standardized murine model. *Hepatology* 2005; 42: 165–175.
293. Van der Bilt JD, Nijkamp MW, Livestro DP, de Hoog J, te Velde EA, Elias SG, van Hillegersberg R, Borel Rinkes IH.; Prognostic significance of vascular inflow occlusion during liver surgery for colorectal liver metastases. Department of Surgery and Julius Center for Health Sciences and Primary Care; University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

294. Vamvakas EC, Carven JH, Hibberd PL ; Blood transfusion and infection after colorectal surgery ;*Transfusion* 1996;36: 1000–8.
295. Vamvakas EC, Moore SB; Perioperative blood transfusion and colorectal cancer recurrence: a qualitative statistical overview and meta-analysis.; *Transfusion* 1993;33:754–65.
296. Vamvakas EC, Blajchman MA; Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction?; *Blood* 2001;97:1180–1195.
297. van der Bilt JDW., Livestro A, Borren R, van Hillegersberg IHM, Borel Rinkes; European Survey on the Application of Vascular Clamping in Liver Surgery *Dig Surg* 2007;24:423–435.
298. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Stafyla V, Theodoraki K, Yiallourou A, Theodosopoulos T, Kotis G, Fragoulidis G, Kotsis T, Smyrniotis V; The introduction of a simple maneuver to reduce the risk of postoperative bleeding after major hepatectomies ; *Journal of HBP Surgery* 2009, Volume 16, Number 4, 552-556.
299. Veychemans F, Michel I; Venous air embolism from an argon coagulator. *Anesthesiology* 1996;85:443–4.
300. Viganò L, Jaffary S, Ferrero A, Russolillo N, Langella S, Capussotti L; Liver Resection Without Pedicle Clamping: Feasibility and Need for “Salvage Clamping”. Looking for the Right Clamping Policy. Analysis of 512 Consecutive Resections; *J Gastrointest Surg* (2011) 15:1820–1828.
301. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D; Anemia and blood transfusion in critically ill patients ; *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12):1499-507.
302. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, et al; Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006;12:935–9.
303. Watson HG, Ludlan CA; Immunological abnormalities in haemophiliacs.; *Blood Rev* 1992;6:26–33.
304. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C; Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998; 44: 846–54.
305. Weber JC, Navarra G, Jiao LR, Nicholls JP, Jensen SL, Habib NA; n New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg* 2002;236:/560-3.
306. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J; Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90:33–41.
307. Wilson K, Ricketts MN; A third episode of transfusion-derived vCJD. *Lancet* 2006; 368:2037–9.
308. Wolberg A, Meng Z, Monroe D, Hoffman M; A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56; 1221–8.

309. Wood K, Jones N, Bushell A, Morris P; Alloantigen-induced specific immunological unresponsiveness ; *Phil. Trans. R.Soc. Lond B* 356, 665-680
310. Wu CC, Hwang CR, Lin TJ, P'eng FK; Effects and limitations of prolonged intermittent ischemia for hepatic resection of the cirrhotic liver. *Br J Surg.* 1996;83(1):121-124.
311. Wu CC, Ho WL, Chen JT, Tang CS, Yeh DC, Liu TJ, P'eng FK Mesohepatectomy for centrally located hepatocellular carcinoma: an appraisal of a rare procedure. *J Am Coll Surg.* 1999 May;188(5):508-15.
312. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al; Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 1994;115:303–309.
313. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF; The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991;214:107–113.
314. Zaar M, Lauritzen B, Secher NH, Krantz T, Nielsen HB, Madsen PL, Johansson PI. Initial administration of hydroxyethyl starch v/s lactated Ringer after liver trauma in the pig. *Br J Anaesth* 2009; 102: 221–6.
315. Zaima M, Mitsuyoshi A, Ikeda F; Hepatic Vascular Exclusion without Cross-clamping the Inferior Vena Cava for Liver Resections ; *Eur J Surg* 2000; 166: 495– 497.
316. Zou S, Fang CT, Schonberger LB; Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev.* 2008;22:58–69.

XI. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ЗА ОГРАНИЧАВАНЕ ОБЕМА НА КРЪВОЗАГУБАТА И СВЪРЗАНАТА С ТОВА ТРАНСФУЗИОННА ТЕРАПИЯ ПРИ ВИСОКООБЕМНИ ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ
Е.Одисеева, Н.Петров, Н.Владов
Сборник с материали от тематична конференция на БААТА
6-7 ноември 2009 г гр. Хисаря, България
2. СТРАТЕГИИ ЗА ОГРАНИЧАВАНЕ НА КРЪВОЗАГУБАТА ПРИ ВИСОКООБЕМНИ ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ.
Одисеева Е, Петров Н, Владов Н.
Анестезиология и интензивно лечение 2009, бр. 4, стр. 8 – 13.
3. ОСОБЕНОСТИ НА АНЕСТЕЗИЯТА ПРИ УПОТРЕБА НА КЛАМПАЖНИ ТЕХНИКИ В ЧЕРНОДРОБНАТА ХИРУРГИЯ
Е.Одисеева, И.Василевски, В.Михайлов, И.Такоров,Н.Владов,
К.Бучкова, Н.Петров,Н.Младенов
Анестезиология и интензивно лечение бр.4/2011 година XL
4. ОГРАНИЧАВАНЕ НА ИНТРАОПЕРАТИВНАТА КРЪВОЗАГУБА И ХЕМОТРАНСФУЗИЯ – ПРЕДПОСТАВКА ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА МОРБИДИТЕТА В ЧЕРНОДРОБНАТА ХИРУРГИЯ
Е.Одисеева
XIII Национален конгрес по хирургия
7-10 октомври 2010 година, София
5. ВЛИЯНИЕ НА ПЕРИОПЕРАТИВНАТА ХЕМОТРАНСФУЗИЯ ВЪРХУ МОРБИДИТЕТА И МОРТАЛИТЕТА В ЧЕРНОДРОБНАТА ХИРУРГИЯ
Е.Одисеева, К.Бучкова, В.Михайлов*, В.Василевски*, И.Такоров*, В. Пенев*, Н.Владов*, Н.Петров
IV Национална конференция по трансфузионна терапия
21-22 октомври 2011, София