

ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ

**КАТЕДРА „АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО
ЛЕЧЕНИЕ“**

Д-р ЕВЕЛИНА ХРИСТОВА ОДИСЕЕВА

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

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ ПЕТРОВ, Д.М.Н**

Гр. София, 2012 г.

Дисертационният труд съдържа общо 199 страници и е онагледен с 58 фигури и 41 таблици. Библиографията включва 316 заглавия, от които 4 на кирилица и 312 на латиница.

Пациентите включени в проучването са оперирани в Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология, част от тях са наблюдавани в ранния следоперативен период в Клиника по реанимация към Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“ в Периода 2004-2009 година.

Статистическият анализ е извършен от доц. Мирчо Вуков, д.м.

Дисертантът работи в Катедрата по анестезиология и интензивно лечение към Военномедицинска академия – гр. София.

Докторатът е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от разширен Катедрен съвет при Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“ към ВМА – гр.София на 04.07.2012 година.

Публичната защита на дисертационният труд ще се състои на 2012 година в Аулата на ВМА, гр. София, Бул. „Георги Софийски“ № 3 на открито заседание на научното дружество.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на ВМА на адрес www.vma.bg

СЪДЪРЖАНИЕ :

I.	ВЪВЕДЕНИЕ	стр.1
II.	ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР	стр.3
III.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	стр. 5
IV.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	стр.6
	1. Материал	стр.6
	2. Използвани методи	стр.8
	3. Дизайн на проучването	стр.10
	4. Хирургичен екип	стр.17
V.	РЕЗУЛТАТИ	стр.19
VI.	ОБСЪЖДАНЕ	стр. 50
VII.	ИЗВОДИ	стр.81
VIII.	ПРИНОСИ	стр.82
IX.	ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА	стр.84

Списък на съкращенията :

КРК – колоректален карцином
ALT - Alanine transaminase
AST - Aspartate transaminase
CI – Confidential Interval – доверителен интервал
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) Пряно 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
КC - Купферови клетки (Kupffer cells)
LFTs - чернодробни функционални тестове
LDLT– чернодробна трансплантация от жив донор (Living Donor Liver Transplantation)
LT – чернодробна трансплантация Liver Transplantation
MAP – средно артериално налясане Mean Arterial Pressure
MHC - 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 Venous Pressure)
RBC – еритроцитен концентрат (Red Blood Cell)
ROS - реактивни кислородни радикали
SpO₂ – периферна кислородна консумация
SVR - Системно съдово съпротивление
VCI – долна празна вена
THVE – тотално васкуларно съдово изключване
VO₂I –Индекс на кислородна консумация (Oxygen Consumption Index)

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Анестезиологията е сравнително нова медицинска специалност, но с богата 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.

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 рискована 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 отошение 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.

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. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

1. Хеморагията е сериозен проблем в чернодробната хирургия и винаги съществува риск 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. Основният хирургичен маньовър за ограничаването на кръвозагубата - съдовите клипсажи, имат сериозни ограничения и не винаги могат да бъдат прилагани с необходимата степен на сигурност:
5. Най-разпространената концепция за анестезията в чернодробната хирургия е поддържане на ниско централно венозно налягане. Има сериозни противоречия и дебати относно ползата и вредата от този маньовър, което налага да се уточни ролята и ефикасността на стратегията за поддържане на ниско ЦВН в чернодробната хирургия. .

6. Необходима е по-голяма яснота относно интраоперативните фактори благоприятстващи хеморагията в чернодробната хирургия свързани с анестезията и инфузионната терапия.
7. 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, периперативно и следоперативно оптимизиране на чернодробната функция.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Задачата на анестезиолога в един хирургичен екип е да осигури сигурността на пациента и да създаде комфорт за работата на хирурга. При чернодробни 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 аlogenната 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.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща група пациенти с чернодробни резекции, оперирани в Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология 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.

1.3. Етиологията на чернодробното заболяване, повод за резекционна хирургия беше в 96,9% (n=126) злокачествено заболяване - първичен хепатоцелуларен карцином или метастазиране 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. 1), в който бяха отразени следните клиничко-патологични данни:

– **Предоперативен период** - демографски данни на пациента, анамнестични данни за минали и придружаващи заболявания,

2.1.5. Метод за оценка и стратификация на чернодробната функция

- Скала на Child-Turcotte-Pugh
- The Model of End-Stage Liver Disease

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

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

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

2.3. 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:

- Deskриптивна статистика за всички получени експериментални 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 биопродукти.

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 затопляха преди инфузията.

3.2.2. Мониторинг – след като пациента е въведен в анестезия поставяхме централен венозен катетър във v.jugularis interna, канюлирахме се a.radialis при показания (предвиждана употреба 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 отчитяхме 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 кръвене 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.

– **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

– **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, около 6 mm/Hg със следните методи:

- Оптимизация на мониторинга за оценка на хемодинамиката
- Позиция на пациента – обратен Trendelenburg 15°
- Furanthril – при ЦВН > 10 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 интра-оперативен контрол на хемоглобин и хематокрит, при стойности на Hb <80 g/L и Ht < 0,23 и по възможност след завършване на паренхимната част от резекцията.
- При пациенти с коронарна артериална 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 шев 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 биваше екстубиран в операционната зала. При липса на данни за кървене от дренажите и стабилна хемодинамика те бяха преведени в Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология, като ги настаняхме 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.
- Антитромботична терапия - прилагаме нискомолекулен хепарин 8 часа следоперативно в профилактична дозировка.

- Инфузионна терапия - Рингер Лактат, физиологичен серум, глюкоза 5%, а при необходимост от обемно заместване Naes Steril, в количество 30-50 mL/kg дневни нужди и заместване на загубите от дренажи и назогастрична сонда.
- Прилагахме 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 топлатата 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 Makuuchi. 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 клампажа на 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 на периода на проучването.

VI. РЕЗУЛТАТИ

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

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

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 1). 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.

Таблица 1: Разпределение по етиологична причина за чернодробна резекция

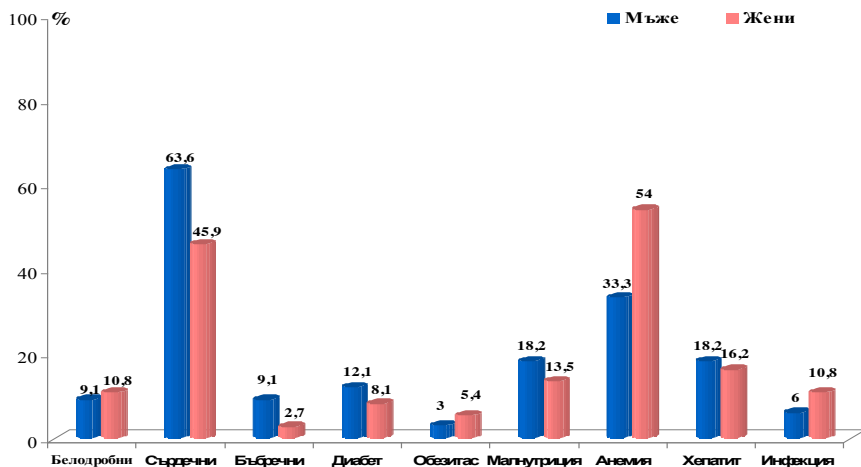
Етиология	2004-2007 Брой	2008-2009 Брой	Общ брой	%
Метастази КРК*	34	34	68	52,3
Хепатоцелуларен карцином	16	8	24	18,46
Метастази от други тумори	6	5	11	8,46
Карцином на ЕЖП *	5	5	10	7,69
Холангиокарцином	6	3	9	6,92
Метастази Ca gl.mammae	2	1	3	2,30
Ca vesicae felleae	1	0	1	0,76
Бенигнени заболявания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

*КРК – колоректален карцином * ЕЖП – екстрахепатални жлъчни пътища

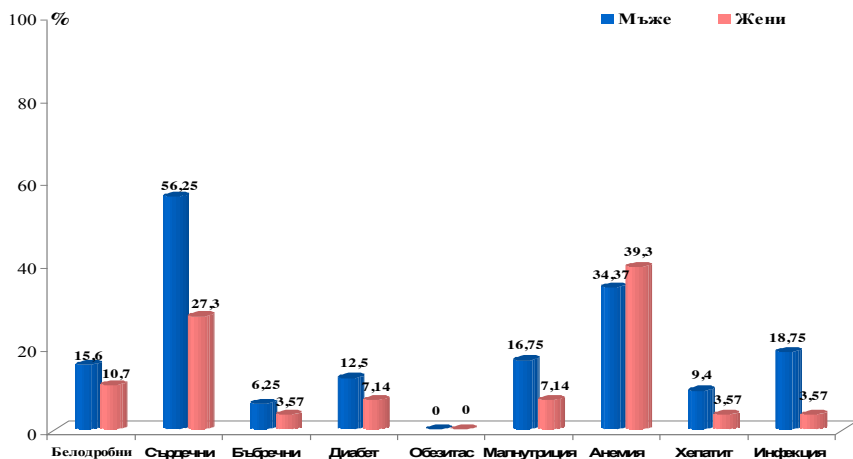
От всички изследвани пациенти само 36 бяха без предшестваща оперативна интервенция .От останалите 94 пациента за Период 1 37 (54,2%)са имали една предхождаща операция, а 12 пациента (24,2%) са били оперирани повече от един път. За Период 2 броя на пациентите бяха съответно 29 (51,6 %) със една и 19 (31,6%) с повече от една интервенция преди чернодробната резекция. 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 коморбидитета е в пряка зависимост от пола на пациентите, за неговия анализ те бяха разделени на две групи – мъже и жени. Установихме, че мъжете са със значитимо 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 (фиг.2).



Фиг.2: Процентно разпределение на изследваните пациенти според съпътстващите заболявания за периода 2004 -2007 година.



Фиг.3: Процентно разпределение на изследваните пациенти според съпътстващите заболявания за периода 2008 -2009 година.

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.3).

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

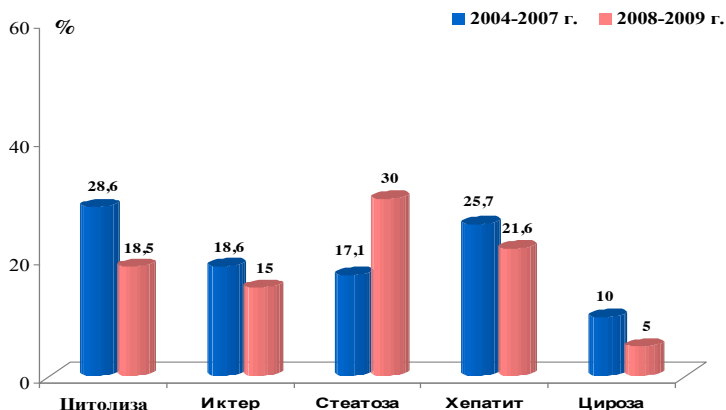
Таблица 2: Процентно разпределение по степента на анестезиологичния риск на изследваните пациенти за всеки от двата периода

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

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 4). Пациентите с доказана цироза бяха двойно повече в първия период, а с хистологично диагностициран хепатит – 4 % повече (25,7% срещу 21,6%).



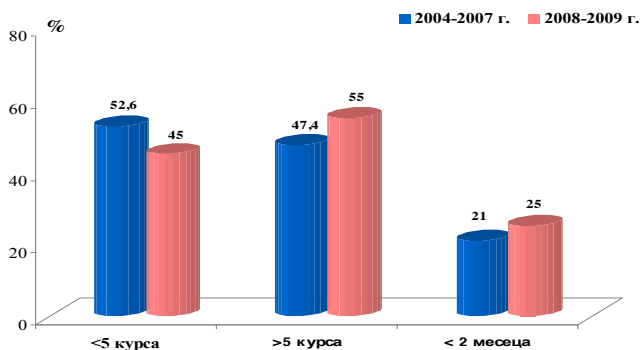
Фиг.4: Процентно разпределение на изследваните пациенти по съпътстващата чернодробна патология сравнени за двата периода.

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

Таблица 3: 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%
Цирроза	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.5)

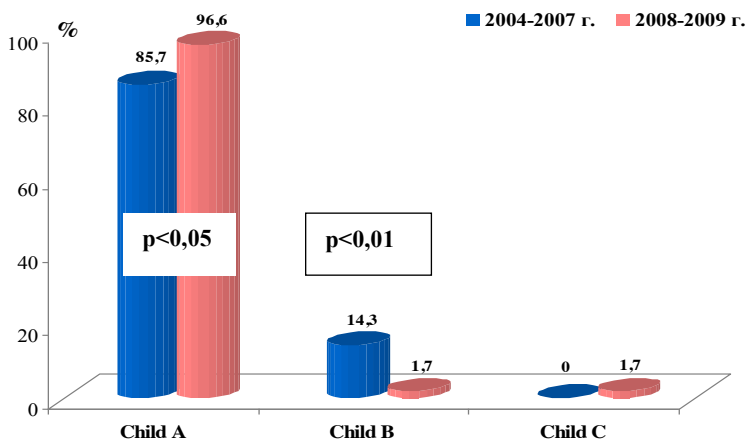


Фиг.5: Процентно разпределение на пациентите с предшестваща химиотерапия сравнени за двата периода

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 предшестваща 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. 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 B - 14,3% срещу 1,7% ($p < 0,01$), без пациент Child C. Във втория период имаше един пациент със Child C - 1,7% (фиг.6).

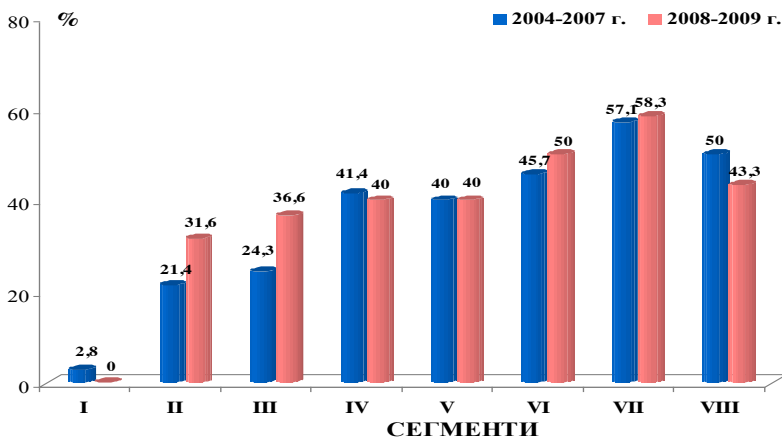


Фиг.6: Процентно разпределение на изследваните пациенти според Child-Turcotte-Pugh score и сравнени за двата периода.

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.7). 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 $OR = 1,086$; $95\% CI = 1,007-1,171$)



Фиг.7 : Процентно разпределение на изследваните пациенти за двата периода според локализация на чернодробните лезии.

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. 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.

Сравняването между двата периода на групите мъже/мъже и жени/жени, показва 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 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

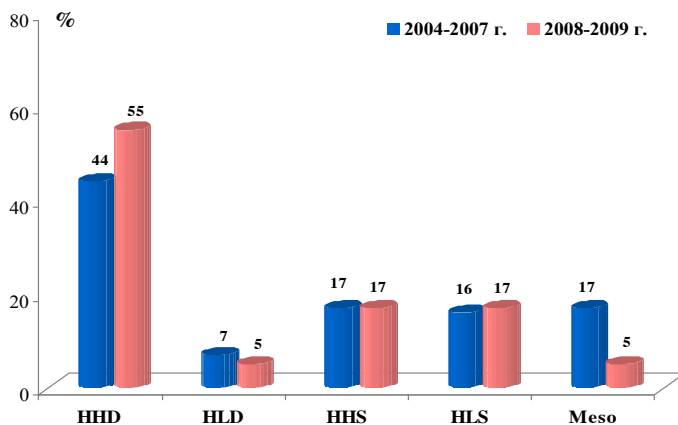
<1,7). Независимо от това стойностите на INR и АРТТ показват достоверна положителна корелация с интензивността на кръвозагубата ($r_{\text{Spearman}}=0,230$; $p=0,01$).

Корелационният анализ показва, 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 (ННД), дясна лобектомия IV, V, VI, VII, VIII сегменти (HLD), лява хемихепатектомия II, III, IV \pm I сегменти (HNS), лява лобектомия – II, III \pm I сегменти (HLS) със допълнителна сегментна резекция, централна мезохепатектомия IV, V сегменти (МНС) с допълнителна сегментна резекция.

На фигура 8 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.



Фиг.8: Процентно разпределение на изследваните пациенти според вида на извършените анатомични чернодробни резекции за двата периода.

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 ($r_{\text{Spearman}} = -0,189$, $p=0,05$).

8. 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)

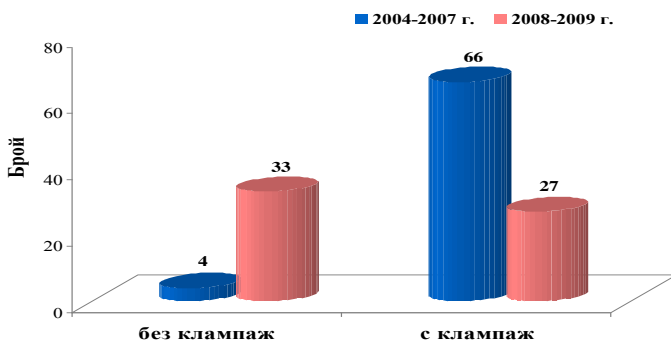
Установихме положителна статистически достоверна корелация на кръвозагубата с общата продължителност на операцията ($r_{\text{Spearman}}=0,368$; $p=0,01$) и с тази на хепатектомията ($r_{\text{Spearman}}=0,452$; $p=0,01$).

9. Съдови клампажи

9.1. Клампаж на хепатодуоденалния лигамент

Един от най-често употребяваните е клампажа на хепатодуоденалния лигамент – клампаж на аферентния кръвоток (приём 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 (фиг. 9).



Фиг.9: Разпределение на изследваните пациентите (брой) в зависимост от приложения клампаж на Pringle за двата периода на изследване.

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

За Период 1 в групата без приложение на Pringle влизат 5,7% ($n=4$) пациента 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-WhitneyUtest) между групите с клампаж и без клампаж, 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 клампаж беше $290,9 \pm 201,7$ mL, а на тези с клампаж - $361,1 \pm 286,0$ 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 клампаж имат по-голяма кръвозагуба.

Средната продължителност на съдовият клампаж (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 клампаж ($r_{\text{Spearman}} = 0,34$; $p < 0,01$).

9.2. 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.

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 ($r_{\text{Spearman}} = 0,139$)

10. 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 половината пациенти (9 на брой -50%) са били с кръвене 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 (норадреналин) 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 паренхимата.

11. Кръвозагуба

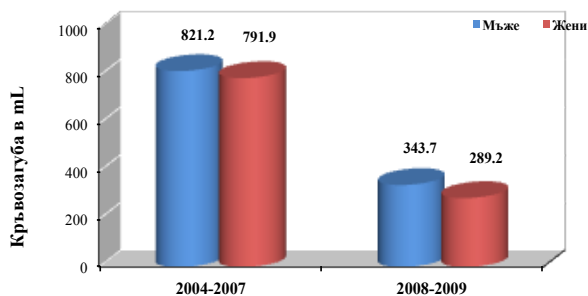
Един от най-търсените и оценявани показатели в тази серия пациенти е интраоперативната кръвозагуба. Оценката е визуална, като се отбелязва кръвта събирана в аспирационната система и кръвта, която е поета от компресите използвани от хирургичния екип - средна стойност 50 – 100 мл на компрес според интензивността 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 4 са представени данните за средната кръвозагуба във двата периода и за

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

Таблица 4: Средна кръвозагуба и стандартна девиация

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

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.



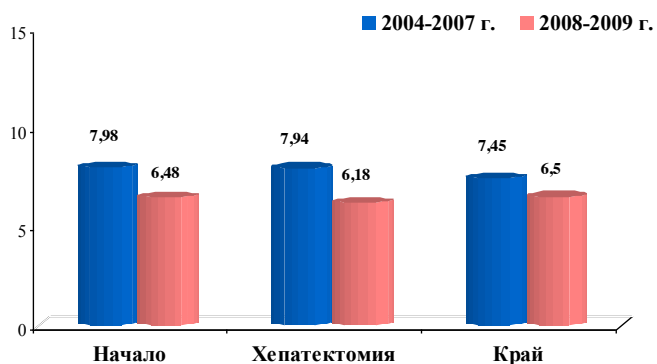
Фиг.10: Средни стойности на кръвозагубата разпределени по пол за двата периода.

И във двата периода кръвозагубата при мъжете е по-голяма по обем, макар и статистически недостоверно (фиг.10).

12. 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 11 и във таблица 5.



Фиг.11: Сравнени средните стойности на ЦВН при пациентите в различните етапи на операцията за двата периода на наблюдение.

И във трите етапа на оперативната интервенция ЦВН имаше пониски стойности в периода 2008-2009 година. Разликата в стойностите на ЦВН в началото на анестезията и по време на хепатектомията между двата периода беше статистически достоверна ($p=0,005$), докато за стойността в края на операцията не установихме значима разлика. В таблица 6 са представени корелационните коефициенти, които показват положителната зависимост на кръвозагубата със стойностите на ЦВН, като те също са статистически достоверни ($p<0,01$).

Таблица 6: Средни стойности на ЦВН в mmHg в различните етапи на оперативната интервенция

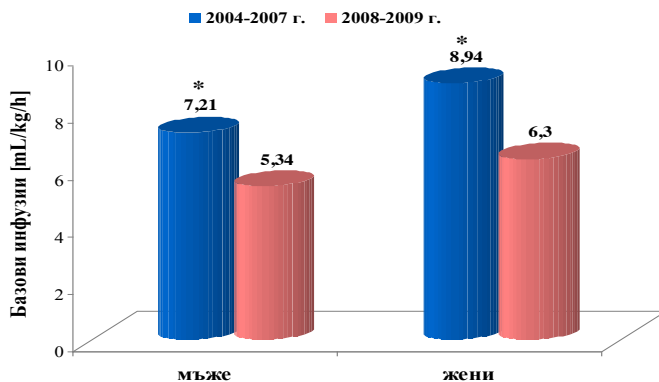
ЦВН	Начало	Хепатектомия	Край
2004-2007	7,98±2,16	7,94±2,31	7,45±2,7
2008-2009	6,48±2,21	6,18±2,55	6,53±2,92
Коефициент на значимост	$P<0,005$	$P<0,005$	$p>0,05$
Корелационен коефициент	$r_{\text{Spearman}}=0,469$	$r_{\text{Spearman}}=0,457$	$r_{\text{Spearman}}=0,360$

13. 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 базовите инфузионни разтвори до 5,8

$\pm 1,45$ mL/kg/h. Разликата в количеството на инфузиите между двата периода беше статистически достоверна ($p=0,00004$). Извършеният корелационен анализ показва достоверна зависимост на количеството прелати водно-електролитни разтвори с интраоперативната кръвозагуба и то с голям коефициент на корелация ($r_{\text{Spearman}} = 0,655$; $p > 0,01$) (фигура 12)



Фиг.12: Средни стойности на базовите инфузии при мъже и жени за двата периода на наблюдение.

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 $8,94 \pm 2,71$ mL/kg/h, а при мъжете $7,21 \pm 2,28$ mL/kg/h ($p=0,008$). Във втория период при жените бяха вливани също по-големи обеми $6,3 \pm 1,51$ mL/kg/h, от тези на мъжете - $5,37 \pm 1,28$ mL/kg/h ($p=0,0098$).

14. 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 и разликата в тяхното количество ($p=0,001$).

Корелационния анализ показва, че колоидите проявяват силна тенденция за увеличаване на кръвозагубата, която е статистически достоверна (таблица 7).

Таблица 7: Корелация на кръвозагубата с количеството преляти водно-електролитни и колоидни разтвори

		Кръво-загуба	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).

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.

15. Трансфузионен тригер

В Период 2004-2007 г. имахме 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 <80 g/L и хематокрит $<0,22$, като се изчакваше по възможност да се приключи паренхимната част на резекцията.

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 9).

Таблица 9: Корелация между трансфузията на кръв и плазма и кръвозагубата

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

В таблица 10 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.

Като цяло инфузионната терапия беше значително по-агресивна в първия период с по-голямо количество инфузии на водно-електролитни разтвори и колоиди. Това рефлектира в по-високо централно венозно налягане във фазата на хепатектомия.

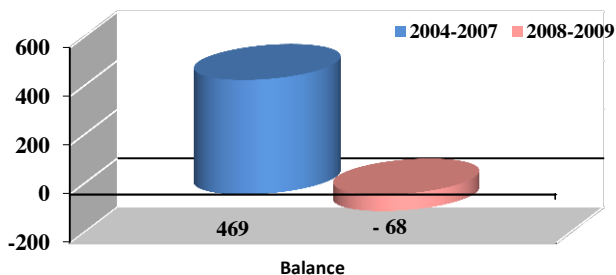
Таблица 10: Инфузионна терапия при хемотрансфузираните пациенти

	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)

В края на оперативната интервенция пациентите в Период 1 получили хемотрансфузия бяха с положителен баланс от 657±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.

16. Баланс на интраоперативни загуби и тяхното заместване

Баланса на вноса и загубата на течности по време на операцията в първият 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.15).



Фиг.15: Баланс на инфузионната терапия между двата периода

17. 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.

18. Ранен следоперативен период

18.1. 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. 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 чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология, където се провеждаше по-нататъчното лечение и наблюдение.

18.2. Анализ на лабораторните данни

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

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, като данните за първото денонощие са статистически достоверни ($p < 0,05$).

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%. В периода 2008-2009 година постоперативните нива на албумина бяха по-високи още от първия ден 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.

Чернодробните функционални тестове АСАТ и АЛАТ бяха с 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. Макар и тази тенденция да беше добре очертана данните не са статистически значими ($p > 0,05$).

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

Внимателно оценихме и следоперативната бъбречна функция, поради вероятността рестриктивната инфузионна терапия да провокира преренална бъбречна недостатъчност. В първия 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. Разликите не са статистически достоверни, но доказват че няма основание да се приема, че рестриктивния режим на инфузии има негативно отражение върху бъбречната функция.

19. Анализ на следоперативния морбидитет и морталитет

19.1. 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 хиперволемия 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.

19.2. 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 11 са представени данните за двата периода.

Таблица 11: 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%

Прави впечатление, че с рестриктивния режим на вливанията в периода 2008-2009 г. количеството на формирания асцит беше значително по-малко ($p < 0,001$). Пациентите с асцит над 600 мл за 24 часа са двойно повече в първия период от тези във втория (34,4% срещу 15% , $p = 0,001$).

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.

19.3. 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%) през 2008-2009 година ($p < 0,001$). Бъбречната дисфункция беше реверзибелна при всички пациенти, като не се е налагала бъбречна заместителна терапия.

19.4. 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%) .

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 (8,6% смъртност в периода).

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.

19.5. Смъртност

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

19.6. 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).

20. Логистичен регресионен анализ

След като с корелационният анализ бяха уточнени потенциалните фактори влияещи на кръвозагубата, подложихме получените резултати на регресионен логистичен анализ. 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 представени на таблица 12 :

Таблица 12: Логистичен регресионен анализ - независими фактори за интраоперативна кръвозагуба

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

В ранния следоперативен период кръвозагубата е отговорна за следните усложнения представени на таблица 13.

Таблица 13 : Логистичен регресионен анализ на усложненията свързани с кръвозагубата и хемотрансфузията

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

VII. ОБСЪЖДАНЕ

1. Предиктори за интраоперативна кръвозагуба в предоперативния период

1.1. 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 отидиференцира 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 “случаи”, а тези с кръвозагуба под 500 мл – “контроли”.

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 кръвенето, тяхната тежест не се потвърди с логистичния регресионен анализ и от данните събрани в предоперативния период не успяхме да създадем прогностичен модел за кръвозагуба

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 е свързано с токсична морфологична увреда и нарушено качество на чернодробния паренхим.
4. Пациенти с декомпенсирано хепатоцелуларно заболяване и 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 климпажи, инфузионната и трансфузионна стратегия.

2.1. Интраоперативна 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 14).

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 14: Чернодробна резекция – фази на операцията (74)

I фаза	II фаза	III фаза
Дисекция Идентификация на еферентните и аферентните съдове Относително малка кръвозагуба	Трансекция на паренхима Кръвозагубата зависи от : – Хирургичната техника – Качеството на дроба – Централно венозно налягане	Проверка на резекционната повърхност – Хемостаза – Билиостаза – Затваряне
Допълнителни средства за ограничаване на кръвозагубата:	Хирургична апаратура	Топикални средства

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

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 ($r_{\text{Spear}} = 0,452$; $p < 0,01$).

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, която също е 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.

1. 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.

2. 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 показва, че 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, луксирването 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.

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). (таблица 15). Преди да се извърши дефинитивно тотално съдово изключване е необходимо да се тества хемодинамичния толеранс на пациента към него.

Таблица 15: Хемодинамични 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 клампаж 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. 16).

При правилно извършен клампаж кървенето при трансекция на черния дроб е минимално. Непълният 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.



Фигура 16: Алгоритъм за клампаж на долната празна вена.

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 паренхимата, 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.

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.

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 ексцесивните 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 синусоидалните ендотелни клетки (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.

2.6. Съдови клампажи и кръвозагуба

2.6.1. Анализ на тотално съдово изключване – THVE

В първия 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, 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.

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

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.

2.6.2. 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 16), 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 16: 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).

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 имахме 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 напротив има положителна корелация с нея.

2.7. 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. 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 екартьори 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 остава висок и при по-големи 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. Къмплаянсът в горната празна вена е почти равен с този на дясното предсърдие (т.е много по-нисък от къмплаянса 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 капилляри 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.

При клампажа на 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.

В нашата група пациенти имаше статистически 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.

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 17.

Таблица 17 : 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 (до 14 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 (до 14 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, обеминият статус на пациента може да бъде увеличен значително преди да се променят стойностите на ЦВН.

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. Резултатът не противоречи на изводите, които направихме тъй като ЦВН е показател за обеминият статус на пациента, макар и не винаги достатъчно достоверен.

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 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). 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 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 изпражнение на стомаха, по-късно захранване, 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 (Hepatic 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 редукция на кръвотока.

Исхемията засяга предимно жлъчните пътища хранени от артериалния ток.

При резизиране на голям обем чернодробен паренхим, кръвотокут от спланхникуса и хепаталната артерия в обем от 1800 мл/мин се разпределя на по-малка площ и предизиква 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 спланхниковата 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.

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.
- Съобразяхме 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 поддържана 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 $468,9 \pm 585,3$ мл с голяма горна граница на вливанията до 1800 мл, докато във втория период средният баланс беше леко отрицателен - минус $67,7 \pm 335,6$ мл (диапазон от минус 700 до 700 мл).

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 тази на пациентите в периода 2004-2007, но остана в границите на нормата.

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

2.8. 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 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.

Бързото обемно заместване увеличава рязко хидростатичното налягане в системната циркулация и създава предпоставка за по-интензивно кървене. Кръвта е най-добрият плазмоекспандер и нерядко агресивната ресусцитация и преливането на големи обеми биопродукти преципитира остра хиперволемия (Transfusion Associated Cardiac Overload - ТАСО). Обемното свръхнатоварване предизвиква белодробна конгестия с диспнея и хипоксемия, високо ЦВН и преднатоварване, 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.

Обмислената трансфузионна стратегия, която беше приложена при пациентите от 2008-2009 година също беше една от основните разлики между двата периода на проучването. 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 $Hb < 80 \text{ g/L}$ и $Ht < 23\%$.

- При остра масивна кръвозагуба на повече от 30% от обема на циркулиращата кръв хеморансфузия се извършваше и 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 мл (само при един пациент с 600 мл кръвозагуба).

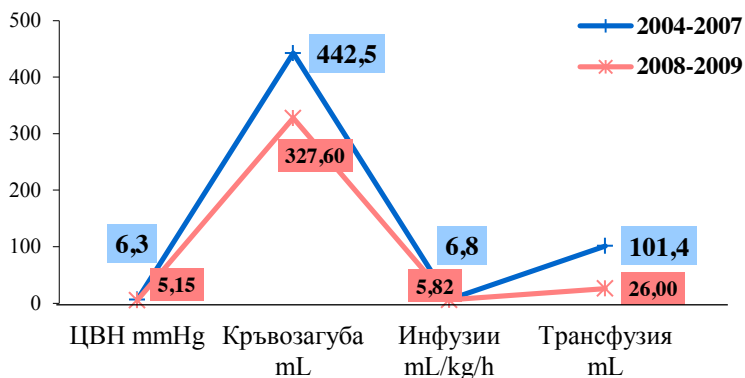
Тактиката да се задържа кръвопреливането до завършване на паренхимната част на резекцията, заедно с рестрикцията на инфузиите доведе до сериозно ограничаване и на кръвозагубата. В нашето проучване най-силно е изразена корелацията между кръвозагубата и хемотрансфузиите. Непараметричният корелационен анализ 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 18). Логаритмичният регресионен анализ идентифицира трансфузията на кръв като независим фактор увеличаващ кръвозагубата с $OR = 2,644$ и доверителен 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 18: Корелационен анализ на връзката хеморагия/хемотрансфузия

			Трансфузии Кръв	Трансфузии Плазма
Spearman's rho	In_Кръвозаг	Correlation Coefficient	0,842(**)	0,600(**)
		Sig. (2-tailed)	,000	,000
		N	130	130

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: 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.

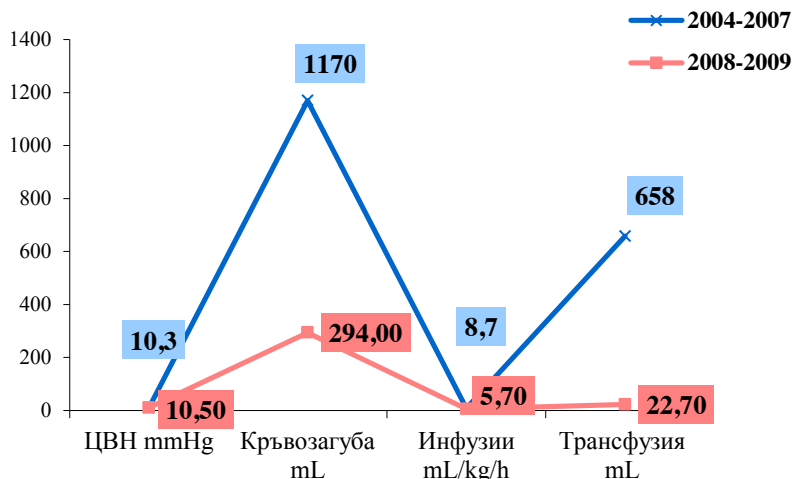


Фигура 17: Сравнение на данните за кръвозагубата, инфузионния и трансфузионен режим между двата периода при стойности на ЦВН < 9 mmHg

За първият период 2004-2007 година пациентите с ЦВН < 9 mmHg бяха 60% (n=42), а за втория период бяха 83,3%. От Фигура 17 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.



Фигура 18: Сравнение на данните за кръвозагубата, инфузионния и трансфузионен режим между двата периода при стойности на ЦВН > 9 mmHg

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 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 периоперативните 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. 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 – сборник с материали.
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. Пенюв, Н.Владов, Н.Петров
IV Национална конференция по трансфузионна терапия
21-22 октомври 2011, София