

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“-ВАРНА
КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ, СПЕШНА, ИНТЕНЗИВНА
И МОРСКА МЕДИЦИНА**

д-р Боряна Найденова Иванова-Събева

**ДИНАМИКА НА КОАГУЛАЦИОННИЯ
СТАТУС ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ ПО
ПОВОД НА КОЛОРЕКТАЛНИ МЕТАСТАЗИ -
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧНИ ПРОБЛЕМИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователната и научна степен „доктор“
по научната специалност „анестезиология и интензивно лечение“
Шифър на специалността: 03.01.38

Научни ръководители:

Проф. д-р Вилиан Платиканов, д.м.
Доц. д-р Ивайло Въжаров, д.м.

Рецензенти:

Проф. д-р Димитър Д. Карадимов, д.м.н.
Проф. д-р Чавдар С. Стефанов, д.м.

Варна
2014

Дисертационният труд съдържа общо 158 страници, онагледен е с 26 фигури, 53 таблици и две приложения.

Книгописът включва 239 литературни източника, от които 18 на кирилица и 221 на латиница.

Проучванията са осъществени в Катедрата по анестезиология, хипербарна и интензивна медицина при МБАЛ-Варна към ВМА-София и в Катедрата по анестезиология, спешна, интензивна и морска медицина при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”- Варна.

Докторантът работи в Катедрата по анестезиология, спешна, интензивна и морска медицина при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”- Варна.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен към защита пред научно жури от разширен Катедрен съвет при Катедрата по анестезиология, спешна, интензивна и морска медицина при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”-Варна на 21.VII.2014 г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на2014 г.
в на открито заседание на научно жури.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицински университет-Варна на адрес: www.mu-varna.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение	5
2. Цел и задачи	6
3. Материал и методи	6
4. Резултати	7
4.1. Динамика на стойностите на лабораторните показатели	7
4.2. Брой и относителен дял на болните с нормални, повишени и намалени стойности на лабораторните показатели	12
4.3. Следоперативно проследяване на болните	31
5. Обсъждане	38
5.1. Нарушения на кръвосъсирването при чернодробните резекции	38
5.2. Анестезиологични проблеми, свързани с кръвосъсирването при чернодробните резекции	41
5.3. Роля на С-реактивния протеин	41
5.4. Диагностична стойност на биохимичните показатели	43
5.5. Роля на кортикостероидната терапия при чернодробните резекции	44
5.6. Чернодробна недостатъчност при чернодробните резекции	45
5.7. Следоперативни усложнения	46
5.8. Прогностични фактори при чернодробните резекции	47
5.9. Следоперативна преживяемост и смъртност	48
6. Изводи	51
7. Приноси на дисертационния труд	52
8. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд	53
Приложения	54

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БТЕ	белодробен тромбоемболизъм
ДВТ	дълбока венозна тромбоза
ДИК	дисеминирана интраваскуларна коагулация
КРК	колоректален карцином
КРР	колоректален рак
НМХ	нискомолекулярен хепарин
ПВ	протромбиново време
съавт.	съавтори
ФДП	фибрин-деградационни продукти
ЦВН	централно венозно налягане
aPTT	активирано парциално тромбoplastиново време
ASA	Американско дружество на анестезиолозите
AT-III	антитромбин-III
ALAT	аланин аминотрансфераза
ASAT	аспартат аминотрансфераза
GGTP	гама-глутамил трансептидаза
INR	international normalized ratio
kg	килограм
L	литър
mg	милиграм
min.	минута
mL	милилитър
PrC	протеин С
s.	секунда
U	едицица
UI	международни единици

1. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните две десетилетия е налице прогресивно нарастване на честотата на раковите заболявания в целия свят и свързаната с тях инвалидизация и смъртност на болните. Наблюдава се непрекъснато нарастване на броя на регистрираните случаи с рак на дебелото и/или правото черво (колоректален рак, КРР, респ. колоректален карцином, КРК), респ. с негови метастази в черния дроб.

КРК е значима причина за заболяемост и смъртност в развитите страни (Р. М. Heavey и съавт., 2004). Заболяемостта от този рак в България се характеризира с трайна тенденция към нарастване през последните години. При това през 2010 г. ракът на дебелото черво е на трето място по честота при мъжете и при жените, а смъртността от него е на второ при мъжете и жените. Ракът на правото черво и ануса е на пето място по честота при мъжете и на шесто - при жените, а смъртността от него е на шесто място при мъжете и на осмо - при жените (Български национален раков регистър, София, 2012).

Няма систематизирани данни за честотата на метастазите от КРК в черния дроб за нашата страна. В световен мащаб при 15-25% от болните с КРК се установяват синхронни, а при 20-25% - метахронни метастази. Черният дроб е единственото място за метастазиране при около една четвърт от болните с КРК (И. Плачков и съавт., 2006). Само част от тези болни са подходящи за радикално оперативно лечение, което значително влошава прогнозата при тях.

Консервативното и хирургическо лечение на болните с първичен и метастатичен КРК е изключително скъпо. При това неговата ефективност зависи основно от своевременната диагностика. Поради това все повече се осъзнава необходимостта от провеждане на добре координирани и съвместни мероприятия с комплексен - профилактичен, диагностичен, лечебен и рехабилитационен характер от специалисти в рамките на национални и международни интердисциплинарни колективи.

Като се има предвид важната роля на черния дроб за кръвосъсирването става очевидно, че своевременната диагностика и терапия на коагулационните нарушения при чернодробните резекции представляват определен интерес в този актуален проблемен кръг.

Анестезиологичните аспекти на статуса на кръвосъсирването при болните, подложени на резекции по повод на метастатичен чернодробен рак, не са проучени задоволително в българската научна литература.

Така възникна необходимостта от провеждане на едно тясно специализирано и систематизирано проучване върху резултатите от ежедневната хирургична практика у нас, чрез което да се открият най-съществените характеристики на констелацията от 24 най-често използвани у нас показатели на чернодробната функция и кръвосъсирването (чернодробни ензими, хематологични, биохимични и специфични коагулационни показатели), в резултат на което да се разработи, апробира и препоръча алгоритъм за рационалното им приложение при конкретните болни.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Ние си поставихме за **цел** да проследим динамиката на периоперативните изменения в състоянието на кръвосъсирването при пациенти, подложени на чернодробни резекции по повод на колоректални метастази с оглед усъвършенстване на лечебния подход при коагулационните нарушения, стратифициране на риска и оптимизиране на прогнозата при оперираните болни.

За постигане на основната цел си поставихме следните **задачи**:

1. Да проследим общия коагулационен статус един ден (респ. непосредствено) преди операцията, по време на операцията, както и на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

2. Да определим диагностично-прогностичното значение на промените в коагулационния статус при лекуваните болни с метастатичен рак на черния дроб.

3. Да изследваме динамиката на С-реактивния протеин и взаимовръзката му с показателите на кръвосъсирването, на чернодробната и бъбречна функция.

4. Да изследваме корелацията между характеристиките на чернодробните резекции и С-реактивния протеин и да прогнозираме изхода от операцията, преживяемостта без рецидиви и общата преживяемост на оперираните болни.

5. Да дефинираме индивидуализираното приложение на анестетиците при чернодробните резекции, съобразено с промените в коагулационния статус на болните.

6. Да разработим диагностично-прогностичен алгоритъм при болните с нарушения в коагулационния статус, подложени на чернодробни резекции по повод на метастатичен КРК.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Клиничният контингент, обект на настоящото проучване, са общо 107 последователно оперирани болни с чернодробни метастази от КРК. Касае се за 54 мъже на средна възраст от $65,02 \pm 10,44$ г. (между 31 и 81 г.) и 53 жени на средна възраст от $65,13 \pm 8,48$ г. (между 40 и 81 г.). Болните са хоспитализирани през периода от 1.1.2003 г. до 31.12.2010 г. в Катедрата по хирургия при ВМА-МБАЛ-Варна и през периода от 1.1.2011 г. до 31.12.2013 г. - в Катедрата по обща и оперативна хирургия и в Катедрата по хирургия при УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД-Варна. Всички показатели на оперираните болни са анализирани ретроспективно с изключение на следоперативната преживяемост и смъртност, които са проследени проспективно в продължение на тригодишен период.

Ние използвахме следните методи: клинични (пълен физикален преглед, оценка за класифициране по ASA, преценка на оперативния риск, предоперативна подготовка, анестезиологични протоколи, централно венозно налягане, мониторинг и инфузионна терапия през следоперативния период), лабораторни (24 показателя), хирургически (моносегментектомия, би- и трисегментектомия, хемихепатектомия и клиновидна резекция) и статистически (вариационен и корелационен анализ и метод на Kaplan-Meier).

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Динамика на стойностите на лабораторните показатели

На табл. № 1 и табл. № 2 са представени средните стойности на някои чернодробни ензими един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 1. Пред- и интраоперативни стойности на някои чернодробни ензими

Ензими	Преди операцията	По време на операцията
	х±	х±
ALAT (U/L)	28±7	29±7
ASAT (U/L)	21±8	23±8
GGTP (U/L)	67±15	67±19
алкална фосфатаза (U/L)	120±101	121±112
холинестераза (U/L)	4135±786	4060±905

Табл. № 2. Следоперативни стойности на някои чернодробни ензими

Показатели	На първия ден	На третия ден	На петия ден	На десетия ден
	х±	х±	х±	х±
ALAT (U/L)	100±46	201±55	179±44	72±18
ASAT (U/L)	81±19	175±49	120±28	63±19
GGTP (U/L)	61±31	80±38	180±61	71±34
алкална фосфатаза (U/L)	132±59	101±41	119±38	112±35
холинестераза (U/L)	4010±576	3825±496	3604±453	3591±367

Наблюдава се увеличаване на средните стойности на ASAT и ALAT на първия и третия ден след операцията и те започват да се нормализират след петия до десетия следоперативен ден. Средните стойности на GGTP се увеличават на третия и петия ден след операцията. Средните стойности на алкалната фосфатаза се покачват на първия следоперативен ден, като преходно фалшиво намаление може да се получи при хемотрансфузии поради присъствието на цитрат, който свързва цинкови и магнезиеви йони - кофактори на алкалната фосфатаза. Средните стойности на холинестеразата намаляват, макар и в различна степен, и остават по-ниски от предоперативните през целия анализиран следоперативен период. Разликите между стойностите на тези ензими преди операцията, от една страна, и на третия и на десетия ден след нея, от друга, са статистически достоверни ($p < 0,001$).

На табл. № 3 и табл. № 4 са представени средните стойности на някои хематологични и биохимични показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 3. Пред- и интраоперативни стойности на някои хематологични и биохимични показатели

Показатели	Преди операцията	По време на операцията
	x±	x±
еритроцити (10 ¹² /L)	4,15±0,26	4,11±0,28
хемоглобин (g/L)	121±29	102±27
хематокрит (L/L)	0,31±0,02	0,28±0,04
албумин (g/L)	34,1±4,1	33,3±3,7
общ белтък (g/L)	66,0±2,7	64,5±3,7
C-реактивен протеин (µg/L)	9,2±2,4	9,1±2,2
общ билирубин (µg/L)	14,7±2,0	27,1±3,4
урей (mmol/L)	8,2±0,56	9,1±0,67
креатинин (µg/L)	108,2±6,1	111,4±7,9

Табл. № 4. Следоперативни стойности на някои хематологични и биохимични показатели

Показатели	На първия ден	На третия ден	На петия ден	На десетия ден
	x±	x±	x±	x±
еритроцити (10 ¹² /L)	4,03±0,34	3,86±0,41	3,97±0,32	4,19±0,29
хемоглобин (g/L)	97±2,9	91±3,4	93±3,7	98±2,8
хематокрит (L/L)	0,24±0,05	0,25±0,08	0,26±0,07	0,29±0,09
албумин (g/L)	29,1±5,2	28,3±5,9	27,9±4,9	29,2±4,8
общ белтък (g/L)	61,3±4,9	59,9±4,1	58,4±3,8	61,8±3,9
C-реактивен протеин (µg/L)	46,6±3,9	39,4±4,8	21,7±2,9	14,3±3,4
общ билирубин (µg/L)	31,1±1,1	40,0±1,6	29,9±2,3	26,8±2,6
урей (mmol/L)	11,6±2,1	10,9±2,4	10,2±3,3	9,9±4,1
креатинин (µg/L)	125,4±6,9	115,8±6,1	105,6±5,9	100,4±5,6

Вижда се, че средният брой на еритроцитите намалява до третия ден, след което постепенно нараства. Подобна е и динамиката на хемоглобина и хематокрита. Албуминът и общият белтък намаляват до петия ден. C-реактивният протеин нараства изключително много още на първия ден, след което постепенно намалява до десетия ден, без да се нормализира. Общият билирубин нараства до третия ден, след което се понижава, без да достига предоперативното си ниво. Средните стойности на уреята и креатинина нарастват на първия ден, след което бавно намаляват, но не се нормализират.

На табл. № 5 и табл. № 6 са представени средните стойности на някои коагулационни показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Средният брой на тромбоцитите намалява рязко на първия и третия ден, след което бавно се увеличава. ПВ, ПВ/INR, аРТТ, фибриногенът и D-димерите нарастват от първия до петия ден, а протромбиновата активност намалява през този период.

На табл. № 7 и табл. № 8 са представени средните стойности на някои коагулационни показатели при болните с моносегментектомия един ден (респ.

непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 5. Пред- и интраоперативни стойности на някои коагулационни показатели

Показатели	Преди операцията	По време на операцията
	x±	x±
тромбоцити ($10^9/L$)	286±141	280±124
ПВ (s)	13,5±2,2	13,5±2,7
протромбинова активност (%)	91±10	91±13
ПВ/INR	1,1±0,6	1,1±0,8
aPTT (s)	29,8±2,3	29,9±2,4
фибриноген (g/L)	3,83±1,58	3,90±2,09
D-димери (mg/L)	0,1±0,4	0,2±0,3
тропонин (ng/mL)	0,21±0,04	0,21±0,05

Табл. № 6. Следоперативни стойности на някои коагулационни показатели

Показатели	На първия ден	На третия ден	На петия ден	На десетия ден
	x±	x±	x±	x±
тромбоцити ($10^9/L$)	215±87	145±78	183±96	231±141
ПВ (s)	14,7±2,8	15,5±2,7	16,1±1,9	14,2±2,6
протромбинова активност (%)	76±7	70±5	68±7	77±10
ПВ/INR	1,27±0,8	1,34±0,9	1,37±0,8	1,25±1,0
aPTT (s)	33,1±9	34,2±11	36,1±8	34,1±12
фибриноген (g/L)	4,2±1,1	4,5±1,2	4,8±1,6	4,1±1,7
D-димери (mg/L)	0,32±0,03	0,63±0,05	0,74±0,09	0,51±0,03
тропонин (ng/mL)	0,22±0,09	0,22±0,10	0,21±0,10	0,20±0,08

Табл. № 7. Пред- и интраоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с моносементектомия (n=39)

Показатели	Преди операцията	По време на операцията
	x±	x±
Тромбоцити ($10^9/L$)	286±120	280±123
ПВ (s)	13,4±2,2	13,4±2,6
протромбинова активност (%)	92±11	92±12
ПВ/INR	1,12±0,6	1,12±0,8
aPTT (s)	29,7±1,3	29,7±1,4
Фибриноген (g/L)	3,81±1,59	3,82±1,88
D-димери (mg/L)	0,1±0,1	0,2±0,2
Тропонин (ng/mL)	0,21±0,06	0,21±0,07

При тези болни се установяват сравнително по-леко изразени промени в динамично проследените средни стойности на коагулационните показатели.

Табл. № 8. Следоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с моносегментектомия (n=39)

Показатели	На първия ден	На третия ден	На петия ден	На десетия ден
	x±	x±	x±	x±
тромбоцити (10 ⁹ /L)	221±87	150±91	189±79	246±123
ПВ (s)	14,1±1,8	14,9±2,3	15,5±1,6	14,3±1,9
протромбинова активност (%)	82±6	75±6	72±8	81±10
ПВ/INR	1,22±0,6	1,28±0,9	1,31±0,9	1,22±1,0
aPTT (s)	32,6±0,8	33,9±1,4	34,7±1,9	33,9±2,1
фибриноген (g/L)	4,4±2,0	4,8±1,7	5,1±1,6	4,2±1,5
D-димери (mg/L)	0,31±0,03	0,60±0,07	0,71±0,08	0,50±0,13
тропонин (ng/mL)	0,22±0,09	0,22±0,11	0,21±0,12	0,20±0,12

На табл. № 9 и табл. № 10 са представени средните стойности на някои коагулационни показатели при болните с би- и трисегментектомия един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 9. Пред- и интраоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с би- и трисегментектомия (n=37)

Показатели	Преди операцията	По време на операцията
	x±	x±
тромбоцити (10 ⁹ /L)	275±126	271±133
ПВ (s)	13,5±2,2	13,5±2,6
протромбинова активност (%)	91±13	91±14
ПВ/INR	1,11±0,5	1,11±0,7
aPTT (s)	29,8±1,7	29,8±1,9
фибриноген (g/L)	3,81±1,57	3,82±2,21
D-димери (mg/L)	0,1±0,1	0,2±0,2
тропонин (ng/mL)	0,21±0,06	0,22±0,07

Табл. № 10. Следоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с би- и трисегментектомия (n=37)

Показатели	На първия ден	На третия ден	На петия ден	На десетия ден
	x±	x±	x±	x±
тромбоцити (10 ⁹ /L)	221±81	146±92	183±76	232±140
ПВ (s)	14,3±1,9	15,2±2,4	15,5±1,9	14,6±1,7
протромбинова активност (%)	79±7	72±7	70±6	77±11
ПВ/INR	1,23±0,6	1,31±0,7	1,34±0,7	1,26±1,5
aPTT (s)	33,2±0,8	34,6±1,5	35,7±0,9	33,7±2,9
фибриноген (g/L)	4,09±2,01	4,6±2,08	4,70±1,76	4,1±1,71
D-димери (mg/L)	0,32±0,01	0,59±0,04	0,74±0,06	0,50±0,14
тропонин (ng/mL)	0,22±0,07	0,22±0,21	0,21±0,12	0,2±0,07

Касае се само за степенни различия в отделните средни стойности на коагулационните показатели в сравнение с болните с моносегментектомия.

На табл. № 11 и табл. № 12 са представени средните стойности на някои коагулационни показатели при болните с хемихепатектомия един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 11. Пред- и интраоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с хемихепатектомия (n=27)

Показатели	Преди операцията	По време на операцията
	x±	x±
тромбоцити (10 ⁹ /L)	270±139	268±123
ПВ (s)	13,7±2,1	13,7±2,5
протромбинова активност (%)	88±13	88±15
ПВ/INR	1,17±0,6	1,17±0,7
aPTT (s)	29,5±1,2	29,5±1,5
фибриноген (g/L)	3,74±1,59	3,74±2,21
D-димери (mg/L)	0,1±0,1	0,1±0,2
тропонин (ng/mL)	0,2±0,08	0,2±0,07

Табл. № 12. Следоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с хемихепатектомия (n=27)

Показатели	На първия ден	На третия ден	На петия ден	На десетия ден
	x±	x±	x±	x±
тромбоцити (10 ⁹ /L)	189±86	132±90	161±81	194±124
ПВ (s)	15,2±1,9	18,8±2,4	19,2±1,6	15,2±1,9
протромбинова активност (%)	72±7	57±7	54±7	73±11
ПВ/INR	1,31±0,7	1,66±0,7	1,79±0,5	1,29±1,1
aPTT (s)	33,5±0,7	35,2±1,3	36,9±0,8	34,6±2,1
фибриноген (g/L)	4,12±2,01	4,32±1,96	4,71±1,53	4,17±1,82
D-димери (mg/L)	0,30±0,01	0,58±0,03	0,72±0,06	0,51±0,12
тропонин (ng/mL)	0,2±0,09	0,2±0,16	0,21±0,11	0,2±0,05

При болните с хемихепатектомия на петия следоперативен ден се наблюдава значителна разлика спрямо болните с моносегментектомия по отношение на средните стойности на ПВ, протромбиновата активност, ПВ/INR и фибриногена.

На табл. № 13 и табл. № 14 са представени средните стойности на някои коагулационни показатели при болните с клиновидна резекция един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Установява се сходство на тези стойности и на динамиката им през първите дни след операцията при болните с клиновидна резекция и моносегментектомия.

Табл. № 13. Пред- и интраоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с клиновидна резекция (n=5)

Показатели	Преди операцията	По време на операцията
	x±	x±
тромбоцити (10 ⁹ /L)	310±110	303±98
ПВ (s)	12,3±2,1	12,1±2,7
протромбинова активност (%)	101±12	99±13
ПВ/INR	1,03±0,6	1,07±0,6
aPTT (s)	26,4±1,4	26,5±1,6
фибриноген (g/L)	3,71±1,5	3,78±2,11
D-димери (mg/L)	0,1±0,1	0,1±0,2
тропонин (ng/mL)	0,2±0,04	0,2±0,05

Табл. № 14. Следоперативни стойности на някои коагулационни показатели при болните с клиновидна резекция (n=4)

Показатели	На първия ден	На третия ден	На петия ден	На десетия ден
	x±	x±	x±	x±
тромбоцити (10 ⁹ /L)	258±86	162±96	199±72	234±112
ПВ (s)	13,9±1,6	14,6±2,6	14,5±1,6	14,1±1,8
протромбинова активност (%)	84±8	78±6	76±6	81±10
ПВ/INR	1,21±0,6	1,25±0,8	1,27±0,4	1,22±1,6
aPTT (s)	27,8±0,8	29,2±1,6	29,8±0,6	27,6±2,4
фибриноген (g/L)	3,84±2,22	4,02±2,14	4,06±1,64	3,76±1,72
D-димери (mg/L)	0,2±0,1	0,4±0,2	0,5±0,09	0,3±0,1
тропонин (ng/mL)	0,2±0,2	0,2±0,16	0,2±0,12	0,2±0,04

4.2. Брой и относителен дял на болните с нормални, повишени и намалени стойности на лабораторните показатели

На табл. № 15 - табл. № 20 е представена динамиката на разпределенията на болните с нормални, повишени и намалени стойности на чернодробните ензими един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 15. Разпределение на броя на болните според предоперативните стойности на някои чернодробни ензими (n=107)

Ензими	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
ALAT	100	93,4	7	6,6	0	0
ASAT	100	93,4	7	6,6	0	0
GGTP	103	96,3	4	3,7	0	0
алкална фосфатаза	90	84,1	15	14,0	2	1,9
холинестераза	102	95,3	0	0	5	4,7

Табл. № 16. Разпределение на броя на болните според интраоперативните стойности на някои чернодробни ензими (n=107)

Ензими	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
ALAT	100	93,4	7	6,6	0	0
ASAT	100	93,4	7	6,6	0	0
GGTP	103	96,3	4	3,7	0	0
алкална фосфатаза	90	84,1	15	14,0	2	1,9
холинестераза	102	95,3	0	0	5	4,7

Пред- и интраоперативните стойности на ALAT, ASAT, GGTP и холинестеразата са нормални при болшинството от болните, докато тези на алкалната фосфатаза са повишени при 14,0% от случаите. Още на първия и на третия ден след операцията е налице рязко увеличение на броя на болните с повишени стойности на ALAT ($p<0,01$) и ASAT ($p<0,01$), а по-слабо - на алкалната фосфатаза. Броят на болните с повишени стойности на GGTP нараства на първия и особено - на третия и петия ден ($p<0,01$). Броят на болните с понижени стойности на холинестеразата е сравнително малък, но нараства прогресивно от първия до петия следоперативен ден.

Табл. № 17. Разпределение на броя на болните със стойности на някои чернодробни ензими на първия ден след операцията (n=107)

Ензими	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
ALAT	36	33,7	71	66,3	0	0
ASAT	37	34,6	70	65,4	0	0
GGTP	96	89,7	11	10,3	0	0
алкална фосфатаза	64	59,8	39	36,5	4	3,7
холинестераза	104	97,0	0	0	3	3,0

Табл. № 18. Разпределение на броя на болните със стойности на някои чернодробни ензими на третия ден след операцията (n=107)

Ензими	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
ALAT	24	22,4	83	77,6	0	0
ASAT	26	24,3	81	75,7	0	0
GGTP	82	76,6	25	23,4	0	0
алкална фосфатаза	91	85,1	12	11,2	4	3,7
холинестераза	102	95,3	0	0	5	4,7

Табл. № 19. Разпределение на броя на болните със стойности на някои чернодробни ензими на петия ден след операцията (n=92)

Ензими	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
ALAT	24	26,1	68	73,9	0	0
ASAT	28	30,4	64	69,6	0	0
GGTP	53	57,6	39	42,4	0	0
алкална фосфатаза	89	84,8	13	14,1	1	1,1
холинестераза	84	91,3	0	0	8	8,7

Табл. № 20. Разпределение на броя на болните със стойности на някои чернодробни ензими на десетия ден след операцията (n=86)

Ензими	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
ALAT	72	83,7	14	16,3	0	0
ASAT	72	83,7	14	16,3	0	0
GGTP	75	87,2	11	12,8	0	0
алкална фосфатаза	79	91,9	7	8,1	0	0
Холинестераза	84	97,7	0	0	2	2,3

На десетия ден е налице значително намаляване на броя и относителния дял на болните с повишени стойности на ALAT, ASAT и GGTP и по-слабо намаляване - на тези с повишение на алкалната фосфатаза, докато броят на болните с намалени стойности на холинестеразата вече е незначителен.

На табл. № 21 - табл. № 26 е представена динамиката на разпределенията на болните с нормални, повишени и намалени стойности на някои хематологични и биохимични показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 21. Разпределение на броя на болните според предоперативните стойности на някои хематологични и биохимични показатели (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
еритроцити	94	87,8	2	1,9	11	10,3
хемоглобин	93	86,9	2	1,9	12	11,2
хематокрит	94	87,8	2	1,9	11	10,3
албумин	94	87,8	4	3,7	9	31,0
общ белтък	88	82,2	8	7,5	11	10,3
C-реактивен протеин	79	73,8	28	26,2	0	0
общ билирубин	105	98,2	2	1,8	0	0
урей	96	89,7	11	10,3	0	0
креатинин	99	92,5	8	7,5	0	0

Табл. № 22. Разпределение на броя на болните според интраоперативните стойности на някои хематологични и биохимични показатели (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
еритроцити	90	84,1	1	0,9	16	15,0
хемоглобин	91	85,0	1	0,9	15	14,1
хематокрит	89	83,2	1	0,9	17	15,9
албумин	94	87,8	4	3,7	9	8,5
общ белтък	87	81,3	8	7,5	12	11,2
С-реактивен протеин	79	73,8	28	26,2	0	0
общ билирубин	105	98,2	2	1,8	0	0
урей	96	89,7	11	10,3	0	0
креатинин	99	92,5	8	7,5	0	0

Прави впечатление нарастващият брой на болните с намалени предоперативни и особено този на болните с намалени интраоперативни стойности на еритроцитите, хемоглобина, хематокрита и албумина. При общия белтък се установяват болни както с понижени, така и с повишени стойности. Най-голям е броят и относителният дял на болните с пред- и интраоперативно повишени стойности на С-реактивния протеин. Заслужава да се отбележи липсата на болни с намалени стойности на С-реактивния протеин, общия билирубин, уреята и креатинина.

Табл. № 23. Разпределение на броя на болните със стойности на някои хематологични и биохимични показатели на първия ден след операцията (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
еритроцити	90	84,1	0	0	17	15,9
хемоглобин	89	83,2	1	0,9	17	15,9
хематокрит	87	81,3	1	0,9	19	17,8
албумин	71	66,3	3	2,8	33	30,8
общ белтък	73	68,2	7	6,6	27	25,2
С-реактивен протеин	10	9,4	97	90,6	0	0
общ билирубин	82	76,6	25	23,4	0	0
урей	97	90,6	10	9,4	0	0
креатинин	98	91,5	9	8,5	0	0

На първия следоперативен ден се наблюдава още по-голямо увеличение на броя на болните с намален брой на еритроцитите и с намалени стойности на хемоглобина, хематокрита и особено - на албумина и общия белтък. Интерес представлява рязкото увеличение на броя и относителния дял на болните с повишени стойности както на общия билирубин, така и на С-реактивния протеин. При тези два показателя, при уреята и при креатинина липсват болни с понижени стойности.

Табл. № 24. Разпределение на броя на болните със стойности на някои хематологични и биохимични показатели на третия ден след операцията (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
еритроцити	90	84,1	0	0	17	15,9
хемоглобин	89	83,2	1	0,9	17	15,9
хематокрит	88	82,2	1	0,9	18	12,2
албумин	67	62,6	0	0	40	37,4
общ белтък	61	57,0	4	3,7	42	39,3
С-реактивен протеин	12	11,2	95	88,8	0	0
общ билирубин	76	71,0	31	29,0	0	0
урей	96	89,7	10	9,4	1	0,9
креатинин	98	91,5	8	7,6	1	0,9

Табл. № 25. Разпределение на броя на болните със стойности на някои хематологични и биохимични показатели на петия ден след операцията (n=92)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
еритроцити	81	88,0	0	0	11	12,0
хемоглобин	80	86,9	0	0	12	13,1
хематокрит	81	88,0	0	0	11	12,0
албумин	46	50,0	0	0	46	50,0
общ белтък	46	50,0	3	3,3	43	46,7
С-реактивен протеин	13	14,1	79	85,9	0	0
общ билирубин	72	78,3	20	21,7	0	0
урей	80	86,9	11	12,0	1	1,1
креатинин	83	90,2	8	8,7	1	1,1

Табл. № 26. Разпределение на броя на болните със стойности на някои хематологични и биохимични показатели на десетия ден след операцията (n=86)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
еритроцити	75	87,2	0	0	11	12,8
хемоглобин	74	86,0	1	1,2	11	12,8
хематокрит	75	87,2	1	1,2	10	11,6
албумин	37	43,0	19	22,1	30	34,9
общ белтък	43	50,0	11	12,8	32	37,2
С-реактивен протеин	29	33,7	57	66,3	0	0
общ билирубин	74	86,0	12	14,0	0	0
урей	73	84,8	12	14,0	1	1,2
креатинин	79	91,9	6	6,9	1	1,2

Тази тенденция се запазва при показателите, изследвани на третия и петия ден след операцията. На десетия следоперативен ден е налице намаляване на броя и относителния дял на болните с повишени стойности на С-реактивния протеин, общия билирубин и креатинина, както и на броя и относителния дял на болните с понижени стойности на албумина и общия белтък. Липсва динамика в броя и относителния дял на болните с намалени стойности на еритроцитите, хемоглобина и хематокрита между петия и десетия ден след операцията.

На табл. № 27 - табл. № 32 е представена динамиката на разпределенията на болните с нормални, повишени и намалени стойности на някои коагулационни показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Непосредствено преди и по време на операцията са налице по-голям брой и относителен дял на болните с намален брой на тромбоцитите. По отношение на ПВ, протромбиновата активност и ПВ/INR има по 5 болни както с повишени, така и с понижени стойности, докато по отношение на D-димерите и тропонина няма болни с намалени стойности.

Табл. № 27. Разпределение на броя на болните според предоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	83	77,6	5	4,7	19	17,7
ПВ	97	90,6	5	4,7	5	4,7
протромбинова активност	97	90,6	5	4,7	5	4,7
ПВ/INR	97	90,6	5	4,7	5	4,7
aPTT	100	93,4	4	3,6	3	3,0
фибриноген	101	94,4	4	3,6	2	2,0
D-димери	101	94,4	6	5,6	0	0
тропонин	106	99,1	1	0,9	0	0

Табл. № 28. Разпределение на броя на болните според интраоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	83	77,6	5	4,7	19	17,7
ПВ	97	90,6	5	4,7	5	4,7
протромбинова активност	97	90,6	5	4,7	5	4,7
ПВ/INR	97	90,6	5	4,7	5	4,7
aPTT	100	93,4	4	3,6	3	3,0
фибриноген	101	94,4	4	3,6	2	2,0
D-димери	101	94,4	6	5,8	0	0
тропонин	106	99,1	1	0,9	0	0

Табл. № 29. Разпределение на броя на болните със стойности на някои коагулационни показатели на първия ден след операцията (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	84	78,5	2	1,9	21	19,6
ПВ	101	94,4	4	3,7	2	1,9
протромбинова активност	101	94,4	2	1,9	4	3,7
ПВ/INR	101	94,4	4	3,7	2	1,9
aPTT	101	94,4	4	3,7	2	1,9
фибриноген	103	96,4	3	2,8	1	0,9
D-димери	103	96,4	4	3,7	0	0
тропонин	105	98,1	2	1,9	0	0

Табл. № 30. Разпределение на броя на болните със стойности на някои коагулационни показатели на третия ден след операцията (n=107)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	84	78,5	1	0,9	22	20,6
ПВ	97	90,6	6	5,7	4	3,7
протромбинова активност	97	90,6	4	3,7	6	5,7
ПВ/INR	98	91,6	5	4,7	4	3,7
aPTT	101	94,4	4	3,7	2	1,9
фибриноген	99	92,5	6	5,6	2	1,9
D-димери	101	94,4	6	5,6	0	0
тропонин	105	98,1	2	1,9	0	0

Табл. № 31. Разпределение на броя на болните със стойности на някои коагулационни показатели на петия ден след операцията (n=91)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	78	85,7	1	1,1	12	13,2
ПВ	84	92,3	4	4,4	3	3,3
протромбинова активност	84	92,3	3	3,3	4	4,4
ПВ/INR	84	92,3	4	4,4	3	3,3
aPTT	87	95,6	2	2,2	2	2,2
фибриноген	83	91,2	6	6,6	2	2,2
D-димери	83	91,2	8	8,8	0	0
тропонин	88	96,7	3	3,3	0	0

Броят и относителният дял на болните с намален брой на тромбоцитите продължава да нараства на първия и третия следоперативен ден и започва да намалява едва след петия следоперативен ден. На първия следоперативен ден преобладават броят и относителния дял на болните с нормални стойности на

останалите коагулационни показатели. Резултатите по отношение на ПВ, протромбиновата активност и ПВ/INR на третия ден след операцията са сходни с интраоперативните. На петия ден са налице по-голям брой и относителен дял на болните с повишени стойности на фибриногена и тропонина.

Табл. № 32. Разпределение на броя на болните със стойности на някои коагулационни показатели на десетия ден след операцията (n=82)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	71	86,6	1	1,2	10	12,2
ПВ	76	92,7	3	3,6	3	3,6
протромбинова активност	76	92,7	3	3,6	3	3,6
ПВ/INR	76	92,7	3	3,6	3	3,6
aPTT	77	93,9	3	3,6	2	2,5
фибриноген	75	91,5	4	4,9	3	3,6
D-димери	77	93,9	5	6,1	0	0
тропонин	81	98,8	1	1,2	0	0

На десетия ден след операцията преобладават броят и относителният дял на болните с нормални стойности на коагулационните показатели. Имайки предвид значението на обема на резецирания чернодробен паренхим за функционирането на системата на кръвосъсирването, ние проследихме нашите болни по отношение на наличието или липсата на промяна в стойностите на коагулационните показатели след приложението на различните чернодробни резекции (с отстраняване на един, два, три или повече чернодробни сегмента).

На табл. № 33 - табл. № 38 е представена динамиката на разпределенията на болните с нормални, повишени и намалени стойности на някои коагулационни показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на моносегментектомията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея.

Табл. № 33. Разпределение на броя на болните с моносегментектомия според предоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=45)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	39	86,7	2	4,5	4	8,8
ПВ	42	93,3	1	2,2	2	4,5
протромбинова активност	42	93,3	2	4,5	1	2,2
ПВ/INR	42	93,3	1	2,2	2	4,5
aPTT	44	97,8	0	0	1	2,2
фибриноген	42	93,3	3	6,7	0	0
D-димери	43	95,5	2	4,5	0	0
тропонин	44	97,8	1	2,2	0	0

Табл. № 34. Разпределение на броя на болните с моносегментектомия според интраоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=45)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	39	86,7	2	4,5	4	8,8
ПВ	42	93,3	1	2,2	2	4,5
протромбинова активност	42	93,3	2	4,5	1	2,2
ПВ/INR	42	93,3	1	2,2	2	4,5
aPTT	44	97,8	0	0	1	2,2
фибриноген	42	93,3	3	6,7	0	0
D-димери	42	93,3	2	4,5	1	2,2
тропонин	44	97,8	1	2,2	0	0

Непосредствено преди и по време на операцията са налице малко по-голям брой и относителен дял на болните с намален брой на тромбоцитите. По отношение на останалите коагулационни показатели има единични болни с повишени и с понижени стойности. Липсват болни с намалени стойности на фибриногена и тропонина. Прави впечатление, че на първия ден след операцията липсват болни с понижени стойности на редица коагулационни показатели (ПВ, ПВ/INR, фибриноген, D-димери и тропонин). На третия следоперативен ден продължава умереното повишаване на броя и относителния дял на болните с намален брой на тромбоцитите и на тези с повишени стойности на ПВ, ПВ/INR и фибриногена.

Табл. № 35. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на първия ден след моносегментектомията (n=45)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	40	88,9	1	2,2	4	8,9
ПВ	44	97,8	1	2,2	0	0
протромбинова активност	44	97,8	0	0	1	2,2
ПВ/INR	44	97,8	1	2,2	0	0
aPTT	43	95,5	1	2,2	1	2,2
фибриноген	44	97,8	1	2,2	0	0
D-димери	43	95,5	2	4,5	0	0
тропонин	44	97,8	1	2,2	0	0

През периода от петия до десетия следоперативен ден настъпва постепенно повишаване на броя на болните с нормални стойности на коагулационните показатели. Повишени или намалени стойности на отделните показатели се срещат само при един или двама болни. По отношение на aPTT всички болни са с нормални стойности още на петия ден, а по отношение на тропонина - на десетия ден след операцията.

Табл. № 36. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на третия ден след моносегментектомията (n=45)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	39	86,7	1	2,2	5	11,1
ПВ	40	88,9	3	6,6	2	4,5
протромбинова активност	40	88,9	2	4,5	3	6,6
ПВ/INR	40	88,9	3	6,6	2	4,5
aPTT	43	95,5	1	2,2	1	2,2
фибриноген	42	93,3	3	6,7	0	0
D-димери	43	95,5	2	4,5	0	0
тропонин	44	97,8	1	2,2	0	0

Табл. № 37. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на петия ден след моносегментектомията (n=32)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	28	87,9	1	3,1	3	9,0
ПВ	30	93,8	1	3,1	1	3,1
протромбинова активност	30	93,8	1	3,1	1	3,1
ПВ/INR	30	93,8	1	3,1	1	3,1
aPTT	32	100,0	0	0	0	0
фибриноген	29	90,6	2	6,3	1	3,1
D-димери	31	96,9	1	3,1	0	0
тропонин	31	96,9	1	3,1	0	0

Табл. № 38. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на десетия ден след моносегментектомията (n=27)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	24	88,9	1	3,7	2	7,4
ПВ	26	96,3	0	0	1	3,7
протромбинова активност	26	96,3	1	3,7	0	0
ПВ/INR	26	96,3	0	0	1	3,7
aPTT	24	88,9	1	3,7	2	7,4
фибриноген	25	92,6	2	7,4	0	0
D-димери	26	96,3	1	3,7	0	0
тропонин	27	100,0	0	0	0	0

На табл. № 39 - табл. № 44 е представена динамиката на разпределенията на болните с нормални, повишени и намалени стойности на някои коагулационни показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на би- и трисегментектомията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея. Вижда се, че настъпилите динамични промени в броя и относителния ден

на болните с патологично изменени стойности на някои от изследваните коагулационни показатели са по-силно изразени, отколкото при болните, подложени на моносегментектомия.

Табл. № 39. Разпределение на броя на болните с би- и трисегментектомия според предоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=50)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	39	78,0	2	4,0	9	18,0
ПВ	45	90,0	2	4,0	3	6,0
протромбинова активност	45	90,0	2	4,0	3	6,0
ПВ/INR	45	90,0	2	4,0	3	6,0
aPTT	48	96,0	1	2,0	1	2,0
фибриноген	48	96,0	1	2,0	1	2,0
D-димери	49	98,0	1	2,0	0	0
тропонин	50	100,0	0	0	0	0

Макар и много по-малък в сравнение с броя на болните с нормален брой на тромбоцитите, броят на болните с намален брой на тромбоцитите е по-голям от този на болните с повишен брой на тромбоцитите преди операцията. Все пак тази разлика е по-малка по време на операцията. Броят на болните с намалени стойности на ПВ и протромбиновата активност е малко по-голям преди, отколкото по време на операцията, а този на болните с намалени стойности на ПВ/INR е по-голям по време на операцията.

Табл. № 40. Разпределение на броя на болните с би- и трисегментектомия според интраоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=50)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	41	82,0	2	4,0	7	14,0
ПВ	46	92,0	2	4,0	2	4,0
протромбинова активност	46	92,0	2	4,0	2	4,0
ПВ/INR	47	94,0	2	4,0	1	2,0
aPTT	48	96,0	1	2,0	1	2,0
фибриноген	48	96,0	1	2,0	1	2,0
D-димери	49	96,0	1	2,0	0	0
тропонин	50	100,0	0	0	0	0

Всички болни са с нормални стойности на тропонина един ден (респ. непосредствено) преди, по време на операцията и на десетия ден след нея. Стойностите на D-димерите са нормални при повечето болни още по време на операцията и остават такива до края на периода.

Табл. № 41. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на първия ден след би- и трисегментектомията (n=50)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	41	82,0	1	2,0	8	16,0
ПВ	48	96,0	1	2,0	1	2,0
протромбинова активност	48	96,0	1	2,0	1	2,0
ПВ/INR	48	96,0	1	2,0	1	2,0
aPTT	48	96,0	1	2,0	1	2,0
фибриноген	49	98,0	1	2,0	0	0
D-димери	49	98,0	1	2,0	0	0
тропонин	49	98,0	1	2,0	0	0

Стойностите на ПВ, протромбиновата активност и ПВ/INR са повишени при само един и понижени само при един болен на първия, третия, петия и десетия ден след операцията, тези на фибриногена - преди операцията и на десетия ден след нея, а тези на aPTT- само при един болен на първия, третия и петия ден след нея. Броят на болните с повишени стойности на фибриногена е по-голям от броя на болните с понижени стойности на фибриногена на първия, третия и петия ден след операцията.

Броят и относителният дял на болните с намален брой на тромбоцитите намаляват значително на петия и десетия ден след операцията, като още на третия ден липсват болни с повишен брой на тромбоцитите.

Табл. № 42. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на третия ден след би- и трисегментектомията (n=50)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	42	84,0	0	0	8	16,0
ПВ	48	96,0	1	2,0	1	2,0
протромбинова активност	48	96,0	1	2,0	1	2,0
ПВ/INR	44	96,0	1	2,0	1	2,0
aPTT	48	96,0	1	2,0	1	2,0
фибриноген	47	94,0	2	4,0	1	2,0
D-димери	48	96,0	2	4,0	0	0
тропонин	49	98,0	1	2,0	0	0

Табл. № 43. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на петия ден след би- и трисегментектомията (n=30)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	27	90,0	0	0	3	10,0
ПВ	28	93,4	1	3,3	1	3,3
протромбинова активност	28	93,4	1	3,3	1	3,3
ПВ/INR	28	93,4	1	3,3	1	3,3
aPTT	28	93,4	1	3,3	1	3,3
фибриноген	27	90,0	2	6,6	1	3,3
D-димери	28	93,4	2	6,6	0	0
тропонин	29	96,7	1	3,3	0	0

Табл. № 44. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на десетия ден след би- и трисегментектомията (n=26)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	22	84,6	0	0	4	15,4
ПВ	24	92,4	1	3,8	1	3,8
протромбинова активност	24	92,4	1	3,8	1	3,8
ПВ/INR	24	92,4	1	3,8	1	3,8
aPTT	25	96,2	1	3,8	0	0
фибриноген	24	92,4	1	3,8	1	3,8
D-димери	24	92,4	2	7,6	0	0
тропонин	26	100,0	0	0	0	0

На табл. № 45 - табл. № 50 се вижда динамиката на разпределенията на болните с нормални, повишени и намалени стойности на някои коагулационни показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на хемихепатектомията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея. Макар и да са получени при значително по-малък брой болни, подложени на хемихепатектомията, отколкото при болните, подложени на резекции на два или три чернодробни сегмента и особено - само на един чернодробен сегмент с метастаза от КРР, нашите резултати свидетелстват за по-значителни нарушения на статуса на кръвосъсирването при болните, подложени на резекции на четири и повече чернодробни сегмента.

Относителният дял на болните с намален брой на тромбоцитите нараства постепенно между първия и третия ден след операцията, след което спада на петия и особено - на десетия ден след нея.

Табл. № 45. Разпределение на броя на болните с хемихепатектомия според предоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=20)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	N	%
тромбоцити	13	65,0	1	5,0	6	30,0
ПВ	17	85,0	2	10,0	1	5,0
протромбинова активност	17	85,0	1	5,0	2	10,0
ПВ/INR	17	85,0	2	10,0	1	5,0
aPTT	16	80,0	3	15,0	1	5,0
фибриноген	18	90,0	0	0	2	10,0
D-димери	17	85,0	3	15,0	0	0
тропонин	20	100,0	0	0	0	0

Табл. № 46. Разпределение на броя на болните с хемихепатектомия според интраоперативните стойности на някои коагулационни показатели (n=20)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	13	65,0	1	5,0	6	30,0
ПВ	17	85,0	2	10,0	1	5,0
протромбинова активност	17	85,0	1	5,0	2	10,0
ПВ/INR	17	85,0	2	10,0	1	5,0
aPTT	16	80,0	3	15,0	1	5,0
фибриноген	18	90,0	0	0	2	10,0
D-димери	17	85,0	2	10,0	1	5,0
тропонин	20	100,0	1	5,0	0	0

Табл. № 47. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на първия ден след хемихепатектомията (n=20)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	13	65,0	0	0	7	35,0
ПВ	17	85,0	2	10,0	1	5,0
протромбинова активност	17	85,0	1	5,0	2	10,0
ПВ/INR	17	85,0	2	10,0	1	5,0
aPTT	18	90,0	2	10,0	0	0
фибриноген	18	90,0	1	5,0	1	5,0
D-димери	19	95,0	1	5,0	0	0
тропонин	20	100,0	0	0	0	0

Относителният дял на болните с повишени стойности на ПВ и ПВ/INR е малко по-голям от този на болните с намалени стойности на двата показателя през целия период на наблюдение, а броят на болните с повишени стойности на aPTT е малко по-голям от този на болните с намалени стойности преди и по

време на операцията, както и на първия, третия и десетия ден след нея. Относителният дял на болните с намалени стойности на протромбиновата активност е малко по-голям от този на болните с повишени стойности на този показател през целия период на наблюдение.

Табл. № 48. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на третия ден след хемихепатектомията (n=20)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	11	55,0	0	0	9	45,0
ПВ	17	85,0	2	10,0	1	5,0
протромбинова активност	17	85,0	1	5,0	2	10,0
ПВ/INR	17	85,0	2	10,0	1	5,0
aPTT	18	90,0	2	10,0	0	0
фибриноген	18	90,0	1	5,0	1	5,0
D-димери	18	90,0	2	10,0	0	0
тропонин	20	100,0	0	0	0	0

Табл. № 49. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на петия ден след хемихепатектомията (n=17)

Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	12	70,6	0	0	5	29,4
ПВ	14	82,3	2	11,8	1	5,9
протромбинова активност	14	82,3	1	5,9	2	8,3
ПВ/INR	14	82,3	2	11,8	1	5,9
aPTT	15	88,2	1	5,9	1	5,9
фибриноген	14	82,3	2	11,8	1	5,9
D-димери	16	94,1	1	5,9	0	0
тропонин	16	94,1	1	5,9	0	0

Табл. № 50. Разпределение на броя на болните според стойностите на някои коагулационни показатели на десетия ден след хемихепатектомията (n=14)

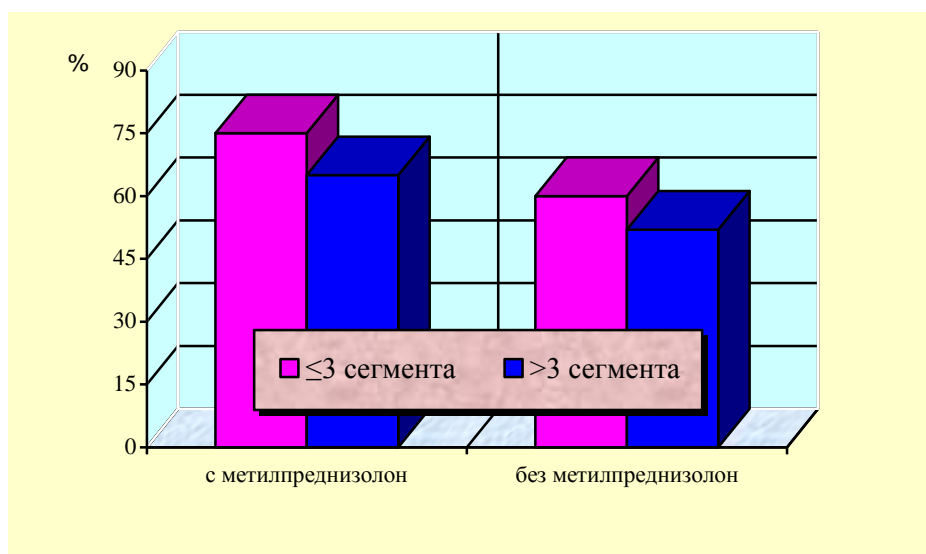
Показатели	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
тромбоцити	11	78,6	0	0	3	21,4
ПВ	11	78,6	2	14,3	1	7,1
протромбинова активност	11	78,6	1	7,1	2	14,3
ПВ/INR	11	78,6	2	14,3	1	7,1
aPTT	13	92,9	1	7,1	0	0
фибриноген	11	78,6	1	7,1	2	14,3
D-димери	12	85,7	2	14,3	0	0
тропонин	13	92,9	1	7,1	0	0

Интерес представлява динамиката на броя и относителния дял на болните с променени стойности на фибриногена. Непосредствено преди и по време на операцията при двама болни се установяват понижени стойности, а болни с повишени стойности липсват. На първия следоперативен ден има по един болен с повишени и с понижени стойности на фибриногена, на третия ден - двама болни с повишени и нито един - с понижени стойности, на петия ден - двама болни с повишени (11,8% от случаите) и един - с намалени стойности, а на десетия ден - един болен с повишени и двама болни (14,3% от случаите) - с намалени стойности на фибриногена.

Динамиката на разпределенията на пет болни с нормални, повишени и намалени стойности на някои коагулационни показатели непосредствено (един ден) преди и по време на клиновидната резекция, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея, показва следното:

Предоперативните и интраоперативни стойности на тромбоцитите, ПВ, протромбиновата активност и ПВ/INR са понижени при 2 болни. Стойностите на тези четири показателя на първия и третия ден след операцията са понижени при един болен, докато на петия и десетия ден след операцията вече са нормални. Предоперативните и интраоперативни стойности на аРТТ са понижени при един болен, а на фибриногена, D-димерите и тропонина са нормални. Стойностите на фибриногена и D-димерите на третия, петия и десетия ден след операцията са повишени при един болен.

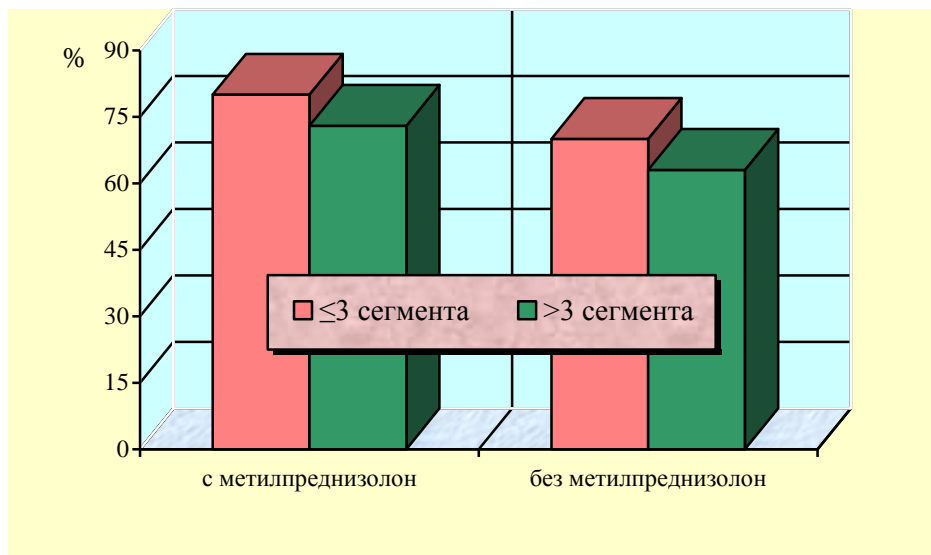
Ние сравнихме средните стойности на АТ-III и на PrC при общо 42 болни, оперирани през 2011-2013 г. При 19 от тях предоперативно е приложен метилпреднизолон, а при останалите 23 не е назначена кортикостероидна терапия. Чернодробна резекция на ≤ 3 сегмента е извършена при 14 болни от първата и при 19 болни - от втората група. Чернодробна резекция на повече от 3 сегмента е извършена при 5 болни от първата и при 4 болни - от втората група.



Фиг. № 1. Средни стойности на АТ-III с и без метилпреднизолон и резекция на ≤ 3 и >3 чернодробни сегмента (в %)

Резултатите от изследването на АТ-III при болните с различни по обем чернодробни резекции се виждат на фиг. № 1, а тези от изследването на PrC - на фиг. № 2.

Вижда се, че средните стойности на АТ-III са по-високи при болните с по-малко на брой резецирани чернодробни сегменти, от една страна, и след приложението на метилпреднизолон, от друга. Разликата между тези две групи болни е статистически достоверна ($p < 0,05$).



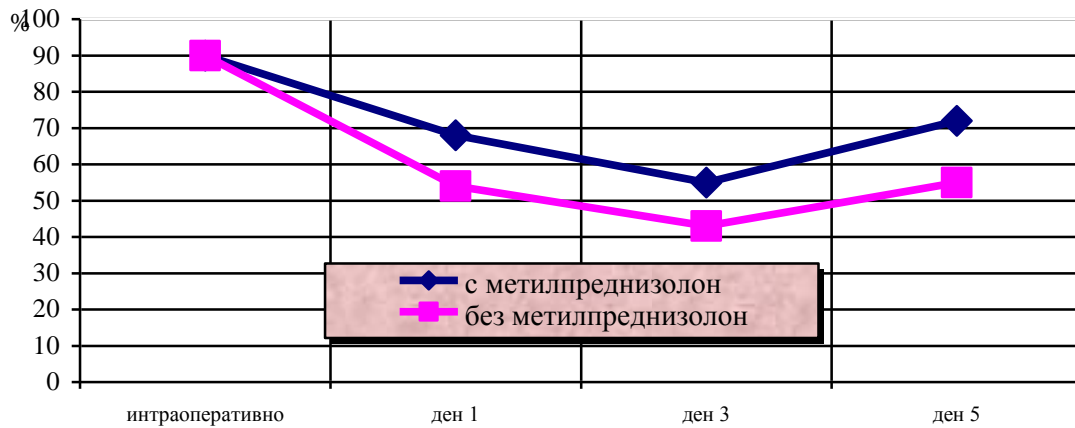
Фиг. № 2. Средни стойности на PrC с и без метилпреднизолон и резекция на ≤ 3 и > 3 чернодробни сегмента (в %)

Тази фигура показва сходна статистически значима зависимост ($p < 0,05$) по отношение на ролята на метилпреднизолон за поддържането на сравнително високи средни концентрации на PrC, особено при болните с по-малко на брой резецирани чернодробни сегменти.

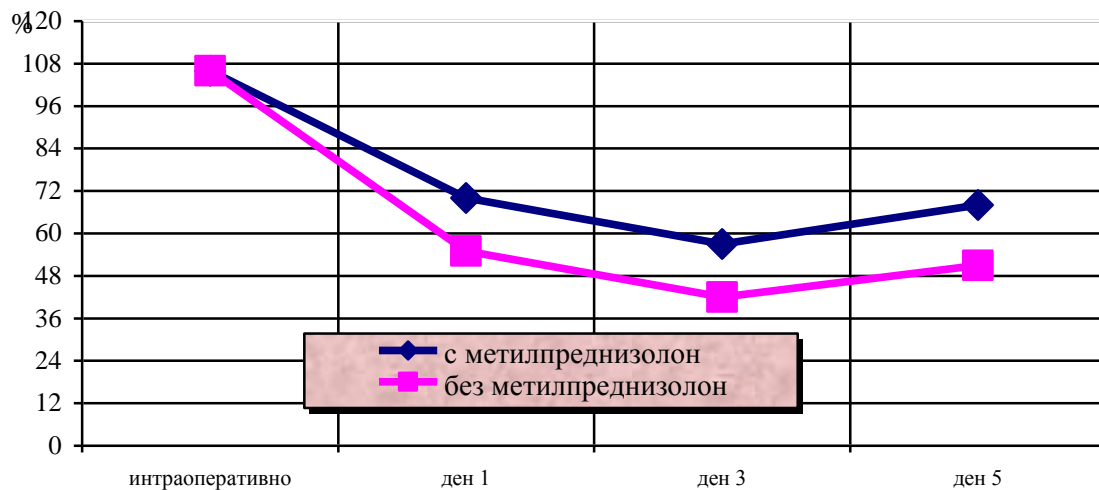
Ние съпоставихме динамиката на средните стойности на АТ-III, PrC, броя на тромбоцитите, ПВ/INR и С-реактивния протеин при същите две групи болни - с и без кортикостероидна терапия, по време на операцията, респ. на първия, третия и петия ден след нея. Получените резултати са представени на фиг. № 3 - фиг. № 7.

Тези фигури показват успоредно намаляване на средните стойности на посочените показатели в хода на следоперативното проследяване на болните. То е по-слабо изразено след приложението на метилпреднизолон.

На фиг. № 3 се вижда, че средната стойност на АТ-III спада значително на третия следоперативен ден, особено при болните без назначен метилпреднизолон, след което леко се повишава, но остава доста по-ниско под първоначалната стойност. Лечението с метилпреднизолон води до по-плавни успоредни промени в средната концентрация на АТ-III. Разликата между двете групи болни на петия следоперативен ден е статистически достоверна ($p < 0,05$).



Фиг. № 3. Динамика на средните стойности на АТ-III при болните с и без метилпреднизолон (в %)

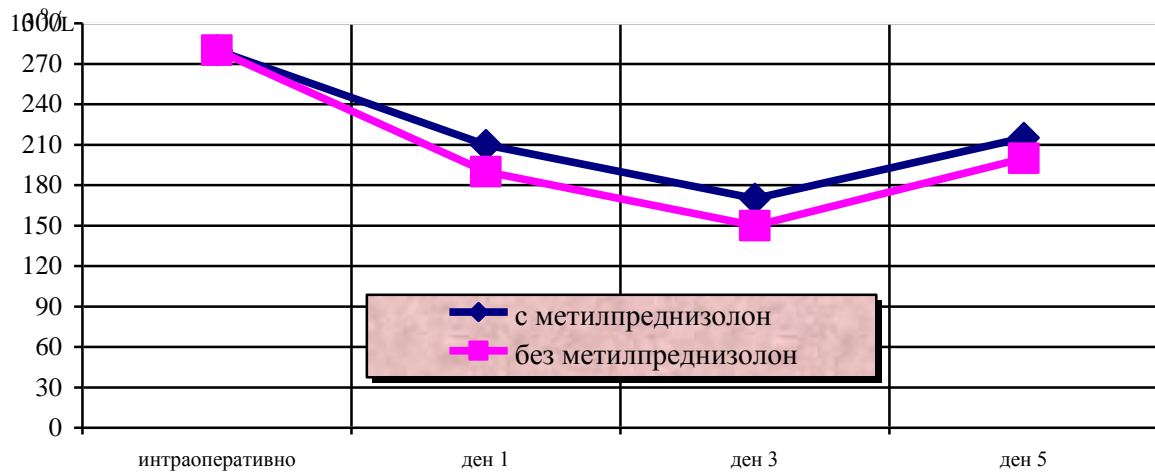


Фиг. № 4. Динамика на средните стойности на PrC при болните с и без метилпреднизолон (в %)

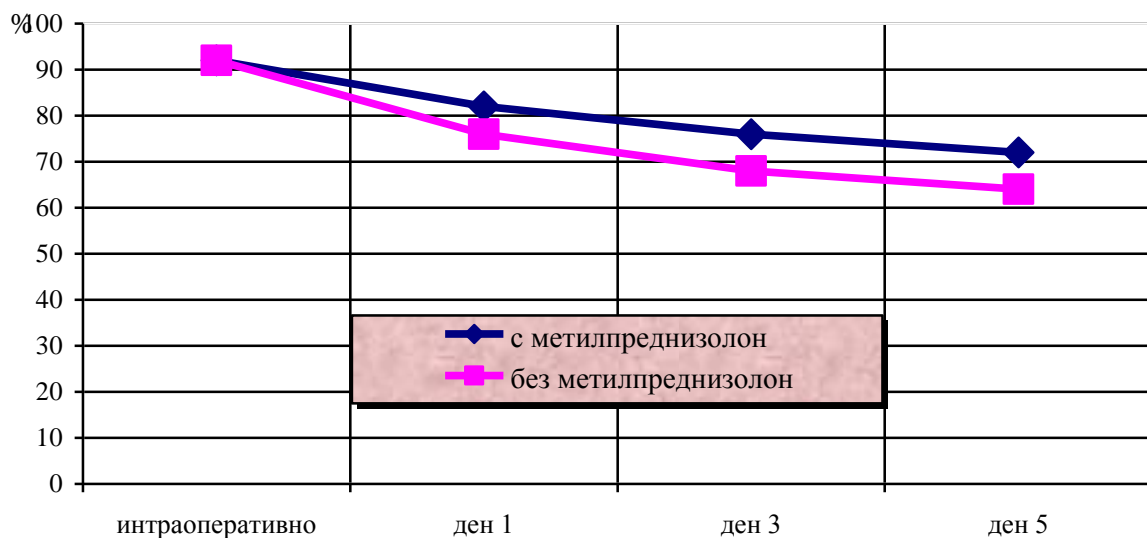
Средната стойност на PrC също намалява на първия и третия следоперативен ден и леко се повишава на петия ден, без да се нормализира (фиг. № 4). След приложението на метилпреднизолон тези промени са по-слабо изразени, като разликите с болните без кортикостероидна терапия са статистически достоверни ($p < 0,05$).

По отношение на промените на средния брой на тромбоцитите заслужава да се отбележи значителният му спад на третия следоперативен ден, последван в рамките на следващите два дена от възстановяване на нивото му от първия ден (фиг. № 5). В случая се наблюдава сравнително по-слаб ефект от кортикостероидната терапия ($p > 0,05$).

На фиг. № 6 се вижда непрекъснатото намаляване на средните стойности на протромбиновата активност през периода на наблюдение със статистически недостоверни разлики между болните от двете сравнявани групи (с и без метилпреднизолова терапия) ($p > 0,05$).



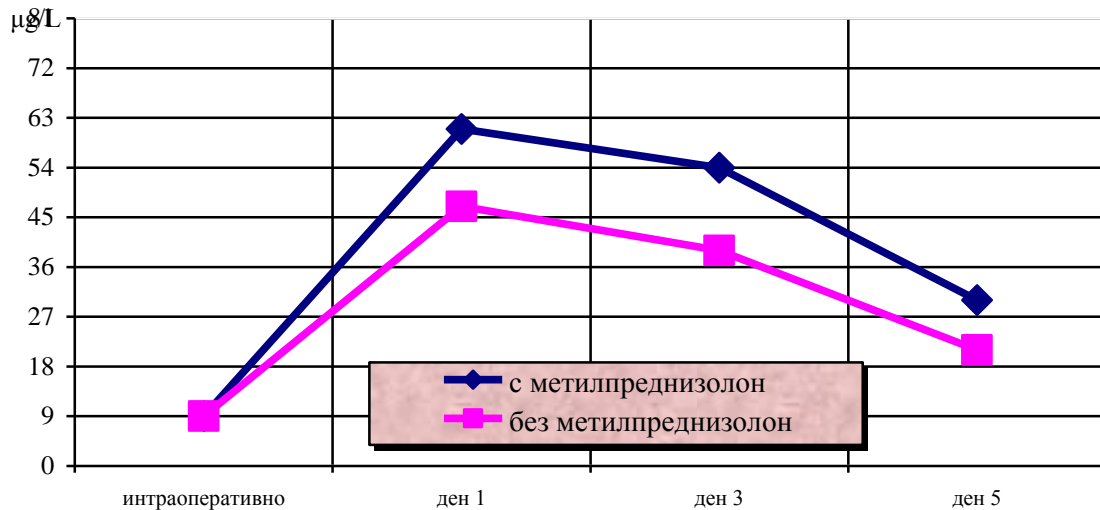
Фиг. № 5. Динамика на средния брой на тромбоцитите при болните с и без метилпреднизолон (в $10^9/L$)



Фиг. № 6. Динамика на средните стойности на протромбиновата активност при болните с и без метилпреднизолон (в %)

Средните стойности на С-реактивния протеин рязко нарастват на първия следоперативен ден, след което намаляват (фиг. № 7), което е особено силно изразено през периода от третия до петия ден.

Разликите между болните с и без метилпреднизолоново лечение на първия и третия следоперативен ден са статистически достоверни (61 спрямо 47 $\mu\text{g/L}$ на първия и съответно - 54 спрямо 39 $\mu\text{g/L}$ на третия ден) ($p < 0,01$).



Фиг. № 7. Динамика на средните стойности на С-реактивния протеин при болните с и без метилпреднизолон (в µg/L)

4.3. Следоперативно проследяване на болните

Някои съществени оперативни характеристики на болните според типа на чернодробните резекции са съпоставени в табл. № 51.

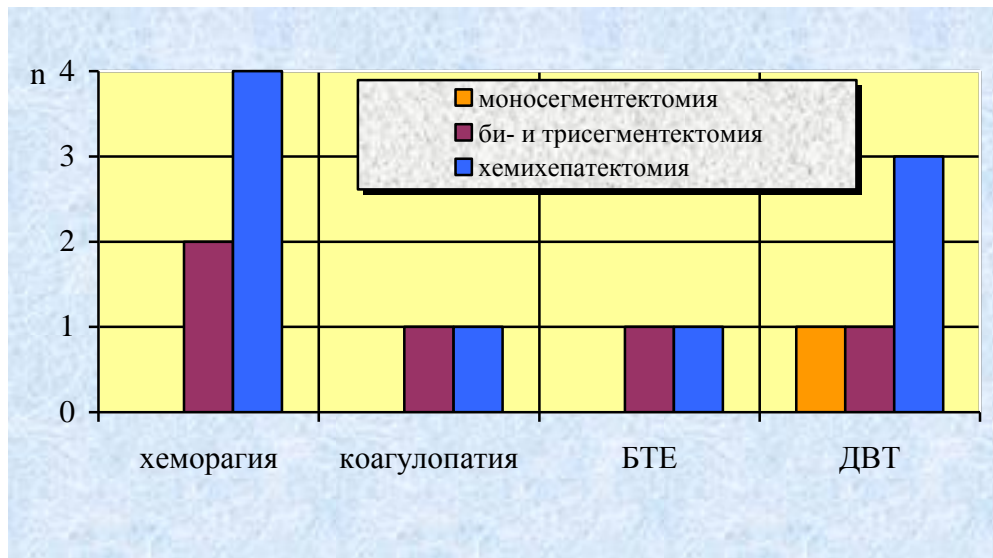
Табл. № 51. Оперативни характеристики на болните с различни чернодробни резекции

Показатели	Моноsegment-ектомия	Би- и трисegment-ектомия	Хемихепатектомия	Клин. резекция
	х±	х±	х±	х±
продължителност на операцията (min.)	204±31	226±29	241±44	149±22
обща кръвозагуба (mL)	495±46	657±78	778±39	384±31
използване на Pringle-маньовър (n)	9 (20%)	12 (28%)	15 (53%)	0 (0%)
необходимост от кръвопреливане (n)	6 (13%)	8 (19%)	11 (39%)	1 (20%)
престой в реанимацията (дни)	1,5±1,3	1,7±1,2	2,1±1,9	1,0±1,0
хоспитализация (дни)	13,1±2,0	14,0±1,8	15,1±2,1	10,2±1,9
повторна операция (n)	4 (8,9%)	4 (9,5%)	1 (3,6%)	1 (20%)

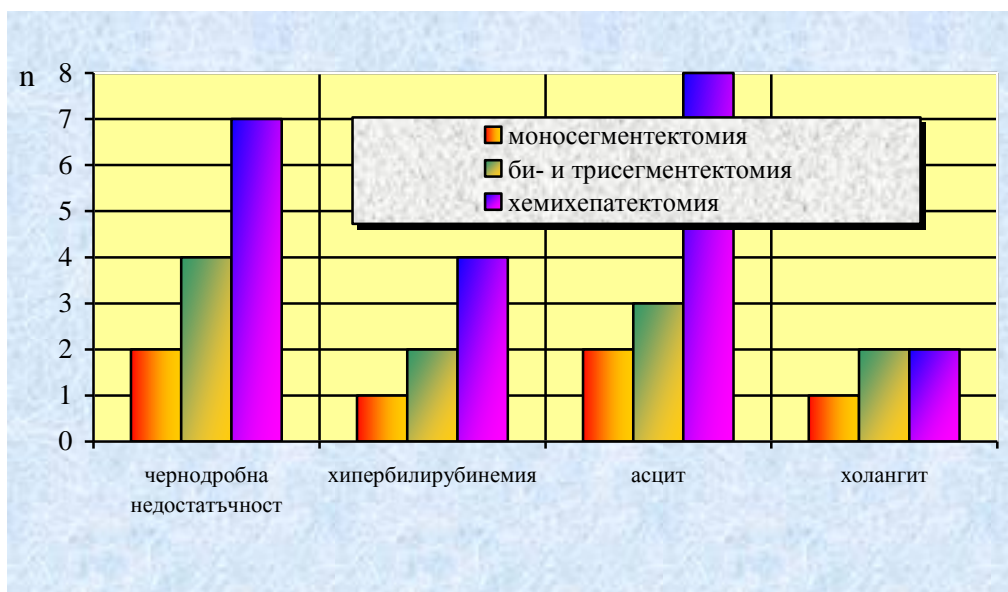
Вижда се, че моноsegmentектомията се характеризира с по-благоприятни оперативни показатели в сравнение с бисegmentектомията, трисegmentектомията и хемихепатектомията. Имат се предвид по-кратката продължителност на оперативната интервенция, по-малката обща кръвозагуба и свързаната с нея необходимост от кръвопреливане, по-краткият болничен престой и по-рядкото прибягване до Pringle-маньовър.

Ние проследихме появата на следоперативни усложнения при болните, подложени на чернодробни резекции по повод на метастатичен чернодробен рак през целия период на проучването.

На фиг. № 8 се вижда разпределението на следоперативните коагулационни усложнения според типа на чернодробната резекция. Те са относително редки и се срещат предимно при болните със сериозни придружаващи заболявания на черния дроб, белите дробове и сърдечно-съдовата система.



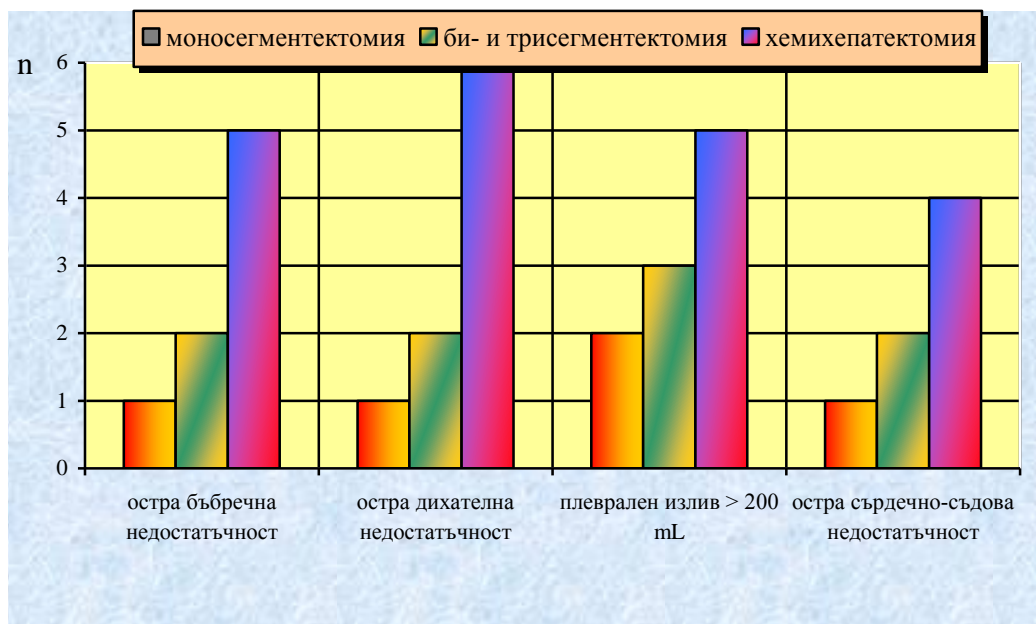
Фиг. № 8. Разпределение на следоперативните коагулационни усложнения според типа на чернодробната резекция



Фиг. № 9. Разпределение на следоперативните усложнения, свързани с черния дроб, според типа на чернодробната резекция

На фиг. № 9 е представено разпределението на следоперативните усложнения, свързани с черния дроб, според типа на чернодробната резекция. За отбелязване е появата на две и повече следоперативни усложнения при един и същ болен, което също е най-често при случаите с хемихепатектомия.

На фиг. № 10 се вижда разпределението на следоперативните усложнения, свързани с друга органна недостатъчност, според типа на чернодробната резекция. Касае се за тежка недостатъчност от страна на някои жизнено важни органи, лечението на която е сериозно предизвикателство за хирурга и анестезиолога. Представлява интерес и обстоятелството, че при 8 болни се наложи повторна, при двама болни - трета, а при една болна - четвърта чернодробна резекция.

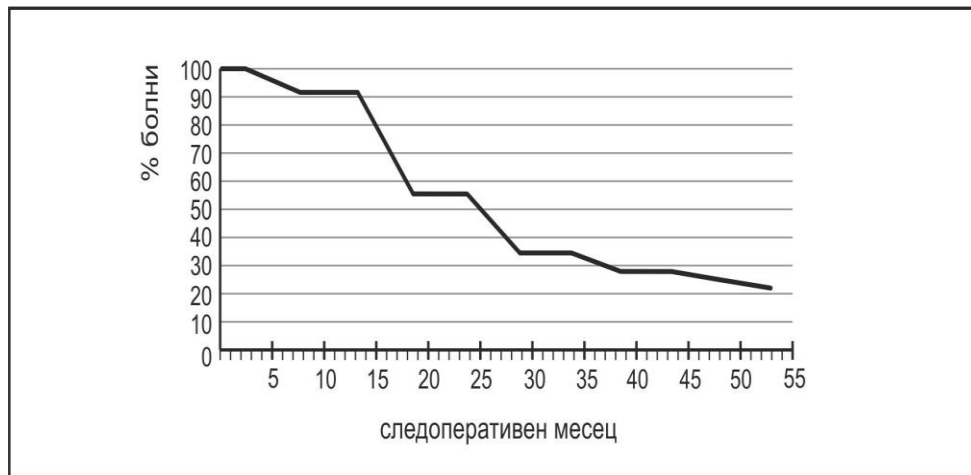


Фиг. № 10. Разпределение на следоперативните усложнения, свързани с друга органна недостатъчност, според типа на чернодробната резекция

Разпределението на броя и относителния дял на болните според типа на резекцията се вижда на табл. № 52, а преживяемостта на тези болни - на фиг. № 11.

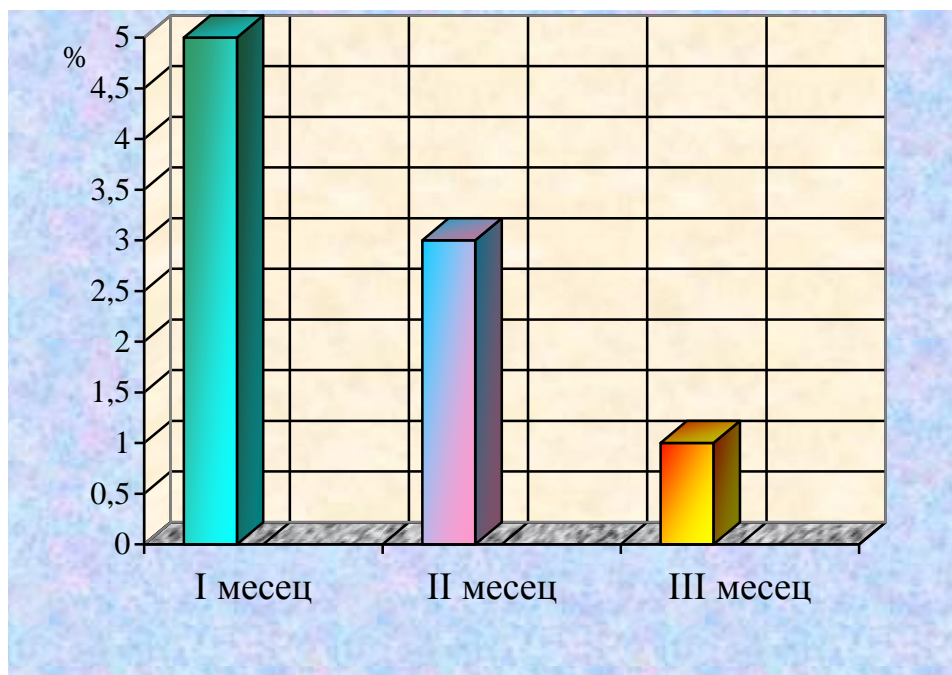
Табл. № 52. Разпределение на повторните резекции според типа на операцията

Резекции	втора		трета		четвърта		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%
моносегментектомия	3	27,3	1	9,1	0	0	4	36,4
би- и трисегментектомия	2	18,2	1	9,1	1	9,1	4	36,4
хемихепатектомия	1	9,1	0	0	0	0	1	9,1
клиновидна резекция	1	9,1	0	0	0	0	1	9,1
Общо	8	72,7	2	18,2	1	9,1	11	100,0



Фиг. № 11. Преживяемост на болните с втора, трета и четвърта по ред чернодробна резекция

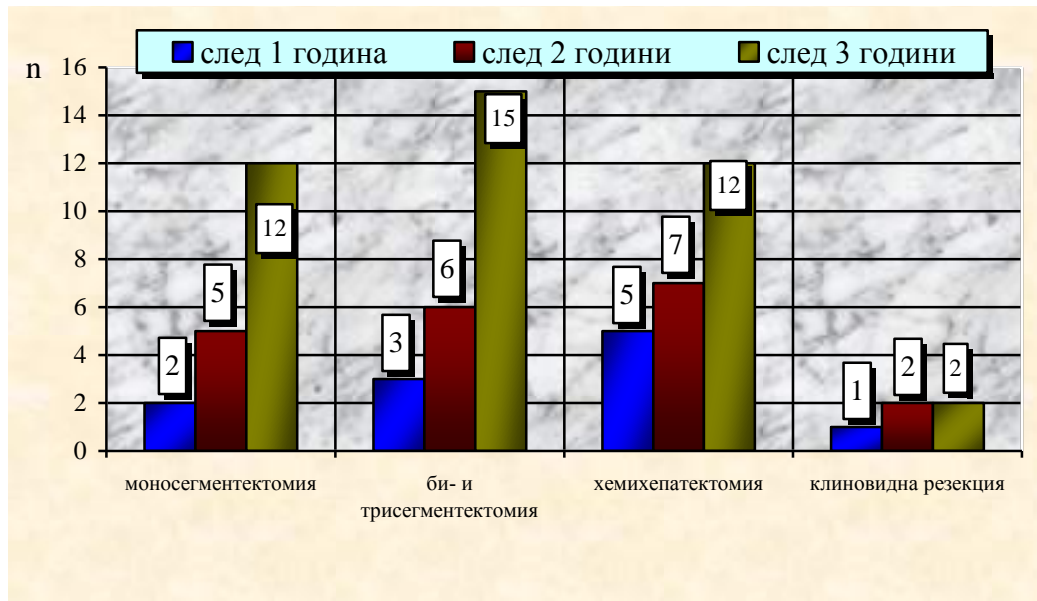
Общият брой на смъртните случаи през първите три месеца е 9. Смъртността в края на третия месец след операцията е 8,4% (фиг. № 12).



Фиг. № 12. Ранна следоперативна смъртност на болните с чернодробни резекции (в %)

Налице е зависимост между следоперативната смъртност и броя на резецираните чернодробни сегменти. При болните с отстранени ≤ 3 сегмента тя възлиза на 1,9% ($n=2$), а при болните с отстранени >3 сегмента тя достига до 6,5% ($n=7$) от случаите.

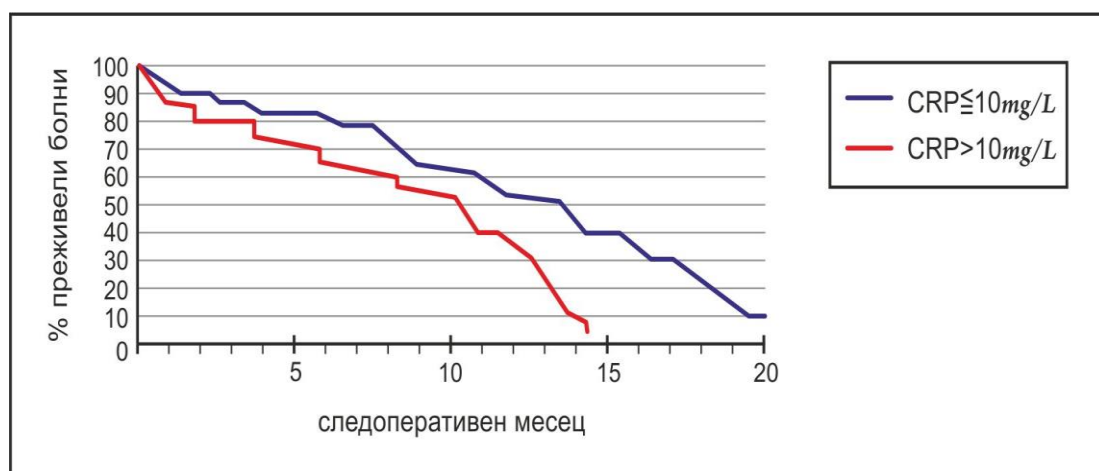
На фиг. № 13 е представен броят на починалите болни с различни типове чернодробни резекции една, две и три години след оперативната интервенция.



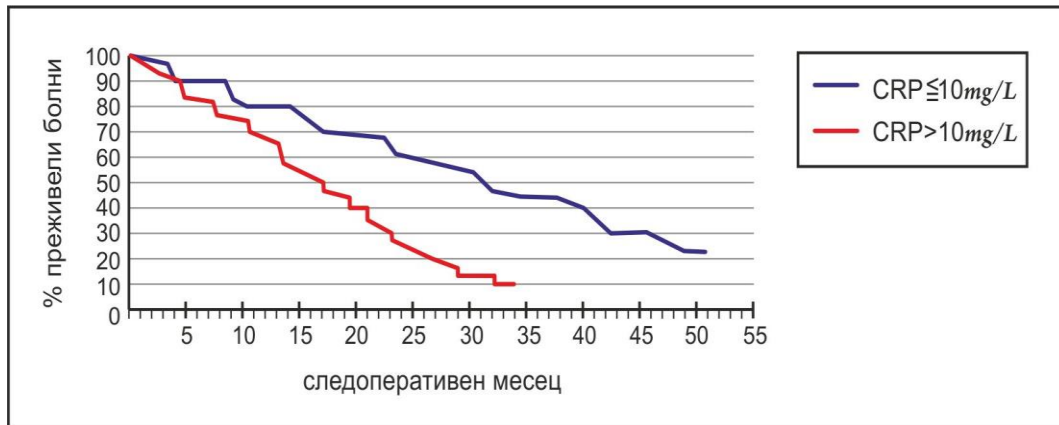
Фиг. № 13. Брой на смъртните случаи една, две и три години след чернодробната резекция

Вижда се, че броят на смъртните случаи рязко нараства три години след оперативната интервенция. Касае се за общо 72 починали болни през тригодишния период на следоперативно проследяване: 11 (15,3%) - през първата, 20 (27,8%) - през втората и 41 (56,9%) - през третата година след операцията.

На фиг. № 14 и фиг. № 15 се вижда преживяемостта на болните след чернодробната резекция в зависимост от праговата концентрация на С-реактивния протеин от 10 mg/L. Тя е по-добра при болните с ниски стойности на този показател. Установява се умерена корелационна зависимост ($r=0,38$; $p<0,05$) между концентрациите на С-реактивния протеин ≤ 10 mg/L и броя на преживените месеци след операцията.

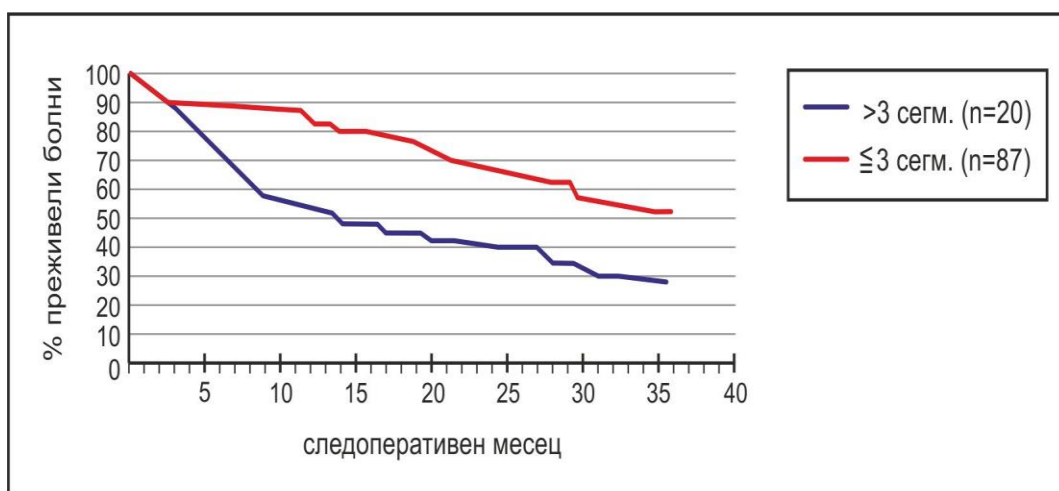


Фиг. № 14. Ранна преживяемост на болните в зависимост от концентрацията на С-реактивния протеин



Фиг. № 15. Преживяемост на болните в зависимост от концентрацията на С-реактивния протеин

На фиг. № 16 се вижда преживяемостта на болните след чернодробната резекция в зависимост от броя на резецираните чернодробни сегменти.



Фиг. № 16. Преживяемост на болните в зависимост от броя на резецираните чернодробни сегменти

Налице е умерена корелационна зависимост ($r=0,41$; $p<0,05$) между обема на чернодробната резекция (≤ 3 сегмента) и броя на преживените месеци след операцията.

На фиг. № 17 е представена общата тригодишна преживяемост на болните след чернодробната резекция по повод на метастатичен КРР.

Налице е постепенно намаляване на преживяемостта на оперираните 107 болни в продължение на тригодишния период на проследяване.



Фиг. № 17. Обща тригодишна следоперативна преживяемост на болните

5. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Нарушения на кръвосъсирването при чернодробните резекции

Ние проследихме динамиката на средните стойности на някои основни коагулационни показатели един ден (респ. непосредствено) преди и по време на операцията, респ. на първия, третия, петия и десетия ден след нея. Средният брой на тромбоцитите намалява рязко на първия и третия ден, след което се увеличава. ПВ, ПВ/INR, aPTT, фибриногенът и D-димерите нарастват от първия до петия ден, а протромбиновата активност намалява. Ние проследихме динамиката на броя на болните с нормални, повишени и намалени стойности на тези коагулационни показатели и на относителния им дял както в рамките на целия контингент, така и по отношение на трите различни типа на чернодробна резекция (моно-, би-, трисегментектомия и хемихепатектомия).

Непосредствено преди и по време на операцията броят на болните с намален брой на тромбоцитите и относителният им дял са по-големи. Те нарастват на първия и третия следоперативен ден и намаляват след петия следоперативен ден. На петия ден броят на болните с повишени стойности на фибриногена и тропонина и относителният им дял са по-големи. При болните с моносегментектомия се установяват сравнително по-леко изразени промени в динамично проследените средни стойности на коагулационните показатели в сравнение с целия изследван контингент.

При болните с би- и трисегментектомия се касае само за степенни различия в отделните средни стойности на коагулационните показатели в сравнение с болните с моносегментектомия, докато при болните с хемихепатектомия на петия следоперативен ден се установява значителна разлика спрямо болните с моносегментектомия по отношение на средните стойности на ПВ, протромбиновата активност, ПВ/INR и фибриногена. На първия ден липсват болни с понижени стойности на ПВ, ПВ/INR, фибриногена, D-димерите и тропонина. На третия следоперативен ден броят на болните с намален брой на тромбоцитите и относителният им дял както и на тези с повишени стойности на ПВ, ПВ/INR и фибриногена нарастват.

Ние установяваме, че броят на болните с намален брой на тромбоцитите и относителният им дял са по-големи непосредствено преди и по време на операцията. Налице са по 5 болни с повишени и с понижени стойности на ПВ, протромбиновата активност и ПВ/INR. Броят и относителният дял на болните с намален брой на тромбоцитите нарастват на първия и третия следоперативен ден и намаляват едва след петия следоперативен ден. Ние откриваме по-голям брой на болните с повишени стойности на фибриногена и тропонина и по-голям техен относителен дял на петия следоперативен ден.

Непосредствено преди и по време на моносегментектомията се установяват, че броят на болните с намален брой на тромбоцитите и относителният им дял са леко по-големи и че има единични болни с променени стойности на повечето коагулационни показатели, но нито един болен с намалени стойности на фибриногена и тропонина. Няма болни с понижени

стойности на ПВ, ПВ/INR, фибриноген, D-димери и тропонин на първия следоперативен ден, а на третия ден броят и относителният дял на болните с повишени стойности на ПВ, ПВ/INR и фибриногена и с намален брой на тромбоцитите нарастват. След това броят на болните с нормални стойности на коагулационните показатели се повишава. Всички болни са с нормални стойности на aPTT на петия и на тропонина - на десетия ден след операцията.

Стойностите на ПВ, протромбиновата активност, ПВ/INR, фибриногена и aPTT са променени само при единични болни след би- и трисегментектомията. Броят на болните с намален брой на тромбоцитите и относителният им дял намаляват значително на петия и десетия ден след операцията.

Ние откриваме нарастващ относителен дял на болните с намален брой на тромбоцитите между първия и третия ден след хемихепатектомията, който спада на петия и особено - на десетия ден след нея, по-голям относителен дял на болните с повишени, отколкото с намалени стойности на на ПВ и ПВ/INR през целия период на наблюдение, а на aPTT - само преди, по време, на първия, третия и десетия ден след хемихепатектомията.

Първоначално има двама болни с понижени стойности на фибриногена, а впоследствие, на първия ден - по един болен с повишени и с понижени стойности, на третия ден - по двама болни с повишени стойности, на петия ден - двама болни с повишени и един - с намалени стойности, а на десетия ден - един болен с повишени и двама болни - с намалени стойности.

При болните с клиновидна резекция отначало установяваме понижени стойности на тромбоцитите, ПВ, протромбиновата активност, ПВ/INR и aPTT, които след това се нормализират. Стойностите на фибриногена и D-димерите са повишени при един болен след операцията.

Ние установяваме статистически достоверни различия между стойностите на ALAT и ASAT преди чернодробната резекция, от една страна, и на третия и на десетия ден след нея, от друга, ($p < 0,001$), както и известна успоредност между динамиката на промените в тях и тази на ПВ, албумина и билирубина. Поради това според нас е необходимо интраоперативно контролиране на лабораторните показатели на кръвосъсирването.

Първичната хиперфибринолиза представлява повишена фибринолитична активност, независима от никакви други фактори, докато вторичната е последица от активирането на кръвосъсирването и следователно - от образуването на тромбин, което стимулира ендотела да произвежда повишени количества на t-PA. Измерването на фибринолитичната активност се затруднява при ниски концентрации на фибриногена.

Повишените титри на ФДП, най-често D-димер, са бързи маркери за хиперфибринолиза. Те обаче не са особено чувствителни и поради това не са приложими при следоперативното кървене, тъй като концентрациите им нарастват следоперативно при всички болни. При кървене, причинено от хиперфибринолиза, е подходящо да се назначи антифибринолитик. Имат се предвид апротининът, един мощен антиплазминов агент, прилаган в сърдечната и чернодробната хирургия, както и по-малко ефикасните трансекзамична и ипсилон-аминокапронова киселина. Хиперфибринолизата може да е от полза

при ДИК, тъй като предотвратява увреждането на органите вследствие на микросъдово отлагане на фибрин.

Ние доказваме статистически достоверни разлики по отношение на по-високите средни стойности на АТ-III и на PrC при болните с по-малко резецирани чернодробни сегменти и назначен метилпреднизолон от тези без кортикостеродна терапия ($p < 0,05$). По време на хепатектомията настъпва свръхсърваемост, която допринася за понижаване на нивата на АТ-III и PrC. Стресът от чернодробната резекция непосредствено след нея предизвиква екстензивна хиперкоагулация и хипофибринолиза при болните, при които не е назначено кортикостероидно лечение.

Възможно е фибринолизата без хиперкоагулация през късния следоперативен период да се причинява от локалната фибринолиза в заздравяващата рана. Тогава се наблюдава повишение на ПВ/INR, намаление на АТ-III и на броя на тромбоцитите при нормални aPTT и фибриноген. Подобно разминаване между лабораторните находки е по-силно изразено при болните с разширени, отколкото при тези с малки чернодробни резекции.

Диагностичните тестове за D-димери имат висока чувствителност (над 90%) за БТЕ с цел намаляване на фалшиво отрицателните резултати и достатъчно висока предсказваща стойност на отрицателния резултат (близка до 100%) за изключване на последваща венозна тромбоза. Различни фактори влияят върху резултатите от измерването на D-димера - периодът от началото на симптомите, локализацията на тромбите и продължителността на антикоагулантната терапия. Фибринолизата до третия следоперативен ден е първична (не се образува D-димер), след което настъпва вторична фибринолиза с повишени нива на D-димер.

Измененията в равновесието на хемостазата след чернодробна резекция са трудно предвидими. Отстраняването на значителна маса от черния дроб, намалената чернодробна синтеза на кръвосъсирващи фактори, съдовото клампиране и обширният кръвоизлив, налагащ масивни кръвопреливания, могат да доведат до състояние на хипокоагулобилитет. Хиперкоагулобилитет може да настъпи поради намалена чернодробна синтеза на антикоагуланти, обширна тъканна травма, хиперергичен протеинов отговор на острата фаза, умерена кръвозагуба и хемодилуция. Той води до тромбоемболични усложнения след чернодробните хирургически интервенции, но промените в хемостазата след чернодробната резекция са трудно предвидими.

През следоперативния период въпреки намалението на броя на тромбоцитите, повишението на ПВ/INR и нормалните стойности на aPTT може да се развие свръхсърваемост. Тези промени в коагулационния статус се повлияват благоприятно след приложение на НМХ.

Нашите резултати се доближават до тези, публикувани през последните няколко години от чуждестранните автори. Те позволяват открояването на няколко коагулационни показателя с конкретна диагностично-прогностична стойност по отношение на кръвосъсирването при болните, подложени на чернодробни резекции по повод на метастази от КРР: брой на тромбоцитите, ПВ/INR, aPTT, фибриноген, АТ-III и D-димери.

5.2. Анестезиологични проблеми, свързани с кръвосъсирването при чернодробните резекции

Индивидуализираната предоперативна подготовка и мониторингът на анестезията са от несъмнено значение за успеха на чернодробната резекция. Съблюдаването на разработения от нас алгоритъм в рамките на анестезиологичния протокол гарантира минимизирането на интра- и следоперативния риск за болния. Ние предотвратяваме ацидозата поради продължителната анхепатална фаза с прилагането на NaHCO_3 и поддържаеме INR, aPTT и PrC в нормални граници чрез преливане на плазма ($\leq 20 \text{ mL/kg}$).

Анестезиологичните методи за профилактика на значителната кръвозагуба при чернодробните резекции включват предотвратяване на претоварването с интраваскуларна течност, напр. чрез поддържане на ниско ЦВН, особено при частичните резекции. Нарушения на кръвосъсирването след чернодробна резекция се наблюдават дори и при болни с нормални предоперативни показатели на коагулацията и чернодробните проби. Тези данни са от особено значение за анестезиолозите, особено при провеждането на епидурална анестезия по повод на чернодробна резекция. Използването на анестезия с ниско ЦВН позволява да се избегне алогенното кръвопреливане.

При изследваните от нас случаи не се установиха статистически значими разлики в ефектите върху чернодробната функция при анестезия със севофлуран, изофлуран и пропофол по отношение на показателите хемоглобин, хематокрит, брой на тромбоцитите, ПВ, aPTT, INR, албумин, ASAT, ALAT и билирубин. Предсказващите фактори за нарушено кръвосъсирване са продължителността на анестезията, кръвозагубата и остатъчният обем на черния дроб. Липсва корелация между нарушенията на коагулацията, от една страна, и възрастта, пола, използваните газови анестетици, ЦВН и епизодите на интраоперативна хипотония, от друга страна.

Ние предотвратяваме тежките нарушения на кръвосъсирването чрез ранна заместителна терапия с ПЗП, тромбоцити, E_r-маса и НМХ.

5.3. Роля на С-реактивния протеин

Ние установяваме значителната роля на С-реактивния протеин както в диагностично, така и в прогностично отношение при болните, подложени на различни чернодробни резекции и по-специално - по повод на метастатичен КРР.

Откриваме рязко нарастване на средните стойности на С-реактивния протеин на първия следоперативен ден и последващо постепенно намаляване от третия до десетия ден. Най-голям е броят на болните с пред- и интраоперативно повишени стойности на С-реактивния протеин и относителният им дял, като на десетия следоперативен ден те намаляват. Големият брой на болните с пред- и интраоперативно повишени стойности на С-реактивния протеин и особено - на първия, третия и петия следоперативен ден и относителният им дял

представяват значителен интерес за хирургическата практика. Броят на тези болни и относителният им дял намаляват на десетия следоперативен ден.

Следователно повишеното ниво на С-реактивния протеин може да служи като нов независим прогностичен показател при болните, подложени на различни чернодробни резекции по повод на метастатичен КРР. Ако предоперативните нива на С-реактивния протеин, на албумина и броят на тромбоцитите се обединят в общ индекс, той показва една добра стратификационна стойност по отношение на преживяемостта след чернодробна резекция.

Според G. Morris-Stiff и съавт. (2008) някои проучвания доказват връзката между следоперативното повишаване на С-реактивния протеин както с добрия, така и с лошия изход от чернодробните резекции на метастазите от КРР, а други разкриват ролята на високата му предоперативна концентрация като индикатор за лоша прогноза.

Проучихме прогностичната стойност на предоперативно повишения С-реактивен протеин при болните с лечебна резекция на чернодробни метастази от КРР. Един ден преди операцията С-реактивният протеин е повишен (над 10 mg/L) при 24 болни (31,8% от случаите). Средната преживяемост на тези болни е 19,3 месеца, докато при болните с нормални стойности на С-реактивния протеин тя е 41,5 месеца ($p < 0,05$). Преживяемостта без заболяване при болните с повишен С-реактивен протеин също е по-лоша (средно 12,7 месеца), отколкото при другите болни (средно 16,1 месеца; $p < 0,043$).

Следоперативната чернодробна недостатъчност корелира с по-ниските нива на отрицателните и положителните протеини на острата фаза след операцията. С-реактивният протеин може да се използва като ранен следоперативен диагностичен маркер на следоперативната чернодробна недостатъчност. Максималните му стойности се наблюдават един ден след операцията. Изследвахме връзката между следоперативната чернодробна недостатъчност и серумните нива на С-реактивен протеин и установихме следоперативна чернодробна недостатъчност (серумен билирубин над 50 $\mu\text{mol/L}$ или протромбин под 50% на 7-ия ден след операцията) при 10 болни. Тя корелира с по-ниските нива на отрицателните (албумин) и на положителните (С-реактивен протеин) протеини на острата фаза на първия, третия и десетия следоперативен ден ($p < 0,05$). Намаленото освобождаване на протеините на острата фаза е свързано с увредената чернодробна функция и с нарушената хепатоцелуларна цялост при болните, подложени на големи чернодробни резекции. Следователно серумните протеини на острата фаза може да се използват като прогностичен белег и като ранен следоперативен диагностичен маркер на следоперативната чернодробна недостатъчност.

S. H. Rahman и съавт. (2008) изследват динамиката на серумния С-реактивен протеин на първия, третия и седмия ден след операцията при 138 болни с моно- или бисегментектомия, със стандартна (на 3-4 сегмента) и с разширена резекция (на пет и повече сегмента). Средните нива на С-реактивния протеин на първия и третия следоперативен ден са статистически значимо по-ниски при болните с разширена, отколкото при тези със стандартна резекция и

с моно- или бисегментектомия ($p < 0,001$). D. Gomez и съавт. (2008) наблюдават рецидиви на чернодробните метастази от КРР през първите 5 години при 434 от 705 болни. Те установяват значима корелация между системния възпалителен отговор (т. е. повишено съотношение между неутрофилните клетки и лимфоцитите и/или С-реактивния протеин), кръвопреливането, наличието на повече от два тумора, засягането на два лоба на черния дроб и ангажирането на чернодробния връх, от една страна, и развитието на рецидив на заболяването, от друга.

5.4. Диагностична роля на биохимичните показатели

Анализираната от нас динамика на констелацията от няколко биохимични показателя при болните с чернодробни резекции по повод на метастази от КРР позволява да направим преценка на тяхната конкретна диагностична стойност. Ние споделяме схващането на преобладаващия брой автори за необходимостта от няколкократно изследвания на тези показатели - както преди и по време на оперативната интервенция, така и поне през първите десет дена след нея. Ние установяваме, че разликите между средните стойности на чернодробните ензими преди операцията, от една страна, и на третия и на десетия ден след нея, от друга, са статистически достоверни.

Анализът на динамиката на броя на болните с нормални и променени стойности на пет чернодробни ензима в рамките на целия контингент и при трите типа на чернодробна резекция (моно-, би-, трисегментектомия и хемихепатектомия) и на относителния им дял показва следоперативно нарастване на броя на болните с повишени стойности на ALAT ($p < 0,01$), ASAT ($p < 0,01$) и GGTP ($p < 0,01$) - на първия, третия и петия ден, докато на десетия ден броят на тези болни и относителният им дял намаляват значително.

Анализът на динамиката на броя на болните с нормални и променени стойности на няколко хематологични и биохимични показатели в рамките на целия контингент и при трите типа на чернодробна резекция (моно-, би-, трисегментектомия и хемихепатектомия) и на относителния им дял показва, че като цяло общият билирубин, уреята и креатининът нарастват до третия ден, след което намаляват. Броят на болните с намалени предоперативни, интраоперативни и ранни следоперативни стойности на еритроцитите, хемоглобина, хематокрита и албумина и на тези с повишени стойности на общия билирубин нараства. На десетия ден броят и относителният дял на болните с повишени стойности на общия билирубин и креатинина и с понижени стойности на албумина и общия белтък намаляват.

C. Reissfelder и съавт. (2011) изследват стойностите на биохимичните показатели при 835 болни (451 - с отстранени от един до три сегмента и 384 - с повече отстранени сегменти) преди операцията и на първия, третия, петия и седмия ден след нея. При 258 болни се установяват заболявания, свързани с хирургичната интервенция, при това - по-често сред болните с разширена резекция ($p = 0,001$). Серумният билирубин и INR се влияят както от обема на интервенцията, така и от настъпилите следоперативни усложнения.

C-реактивният протеин се повишава само при усложненията след малките резекции.

5.5. Роля на кортикостероидната терапия при чернодробните резекции

Средните стойности на АТ-III са статистически достоверно по-високи при нашите болни с ≤ 3 резецирани чернодробни сегменти след приложението на метилпреднизолон и без него ($p < 0,05$). Те спадат значително на третия следоперативен ден, след което се повишават. Лечението с метилпреднизолон води до статистически достоверна разлика на петия следоперативен ден ($p < 0,05$).

Метилпреднизолонът поддържа статистически значимо по-високи средни концентрации на PrC ($p < 0,05$) в сравнение с липсата на това лечение, особено при болните с по-малко на брой резецирани чернодробни сегменти. Кортикостероидната терапия оказва сравнително слаб и статистически недостоверен ефект ($p > 0,05$) върху значителното намаляване на средния брой на тромбоцитите на третия следоперативен ден и възстановяването на първоначалния им брой на петия ден. Непрекъснатото намаляване на средните стойности на протромбиновата активност се характеризира със статистически недостоверни разлики ($p > 0,05$) между болните от двете сравнявани групи (с и без метилпреднизолова терапия).

След приложението на метилпреднизолон средните стойности на C-реактивния протеин нарастват на първия следоперативен ден и намаляват през периода от третия до петия ден. Разликите между болните с и без метилпреднизолоново лечение на първия и третия следоперативен ден са статистически достоверни (61 спрямо 47 $\mu\text{g/L}$ на първия и съответно - 54 спрямо 39 $\mu\text{g/L}$ на третия ден) ($p < 0,01$).

В рамките на рандомизирано клинично проучване, Y. Hayashi и съавт. (2011) извършват радикални чернодробни резекции при 210 болни и прилагат при 105 от тях кортикостероиди по следната схема: 500 mg хидрокортизон непосредствено преди клампирането, 300 mg - през първия, 200 mg - през втория и 100 mg - през третия следоперативен ден. През втория ден средното ниво на билирубина е статистически значимо по-ниско ($p = 0,01$) при болните с кортикостероидно лечение (0,71 mg/dL или между 0,33 и 2,17 mg/dL), отколкото при контролните лица (1,03 mg/dL или между 0,39 и 3,57 mg/dL). Следоперативните стойности на C-реактивния протеин са статистически значимо по-ниски ($p = 0,01$), а тези на ПВ - по-високи ($p = 0,01$) при болните с кортикостероидно лечение.

L. A. Orci и съавт. (2013) провеждат ретроспективно търсене в *MEDLINE*, *EMBASE* и *Cochrane Register of Clinical Trials* и установяват благоприятния ефект на периоперативното венозно приложение на кортикостероидите при болните, подложени на чернодробни резекции. Той се изразява в по-ниска заболяемост спрямо контролните болни с 24% ($p = 0,047$) и статистически значимо по-ниски следоперативни стойности на билирубина (при доверителен

интервал от 95% - между 19,77 и 2,92) и С-реактивния протеин (при доверителен интервал от 95% - между 72,86 и 38,75). S. C. Schmidt и съавт. (2007) прилагат предоперативно метилпреднизолон в доза от 3mg/kg тегло при болни, подложени на чернодробни резекции. Те установяват следоперативно понижени нива на билирубина на шестия ден и на С-реактивния протеин - през първите четири дни след операцията. Средният следоперативен период при болните с приложен метилпреднизолон е по-кратък, отколкото при другите болни с чернодробни резекции (10,5 спрямо 14,8 дена; $p < 0,05$).

Според нас адекватното периоперативно приложение на кортико-стероидните препарати оказва благоприятно влияние върху чернодробната функция, състоянието на системата на кръвосъсирването и хирургическия стрес при болните, подложени на чернодробни резекции по повод на метастази от КРР. То би трябвало да намери по-широко приложение в българската клинична практика.

5.6. Чернодробна недостатъчност при чернодробни резекции

През 2011 г. Международната изследователска група по чернодробна хирургия дефинира чернодробната недостатъчност след хепатектомията като нарушена способност на черния дроб да изпълнява своята синтетична, екскреторна и детоксикираща функции (N. N. Rahbari и съавт., 2011). Тя се характеризира с повишение на INR и придружаваща хипербилирубинемия на петия следоперативен ден или след него. При първата ѝ степен не се налага никакво лечение, при втората не е необходима инвазивна терапия, а при третата това лечение е задължително.

Ние установяваме общо 13 болни с чернодробна недостатъчност. Техният брой е по-голям след хемихепатектомията (7 болни), отколкото след би- и- трисегментектомията (4 болни) и моносегментектомията (2 болни).

Налице е зависимост между следоперативната чернодробна недостатъчност и серумните нива на С-реактивния протеин. Тя корелира с по-ниските нива на отрицателните и положителните протеини на острата фаза след операцията. С-реактивният протеин може да се използва като ранен следоперативен диагностичен маркер за нея. Мултивариационният анализ доказва, че нивата на С-реактивния протеин на първия следоперативен ден и обемът на чернодробната резекция са независими прогностични фактори за постхепатектомичната чернодробна недостатъчност (S. H. Rahman и съавт., 2008).

S. Raugam-Burtz и съавт. (2009) проследяват 93 болни на възраст от 58 ± 17 г. с елективни чернодробни резекции по отношение на следоперативната чернодробна недостатъчност. Тя се дефинира като връзка между ПВ под 50% и серумен билирубин над $50 \mu\text{mol/L}$ (т. нар. критерии „50-50“). Разширени резекции (≥ 3 сегмента) се извършват при 79 болни (79,70%). Тези два критерия са налице при 10 болни на третия ден и при 13 болни - на петия ден след операцията. При преживелите болни се налага повторна операция и/или включване на система за поддръжка на чернодробната функция. Резултатите от

мултивариационния анализ показват, че критериите „50-50“ подпомагат ранното диагностициране на следоперативната чернодробна недостатъчност и намаляването на смъртността след хепатектомия.

Значителното увреждане на ендотелните клетки е свързано с намалена активация на PтС и със свръхсърваемост, особено при болните с фулминантна чернодробна недостатъчност.

5.7. Следоперативни усложнения

Ние проследихме появата на следоперативни усложнения при болните, подложени на чернодробни резекции по повод на метастази от КРР, през целия период на проучването. Касае се за три групи усложнения: дължащи се на нарушения в кръвосъсирването, на смутена чернодробна функция и на недостатъчност на други органи и системи.

Следоперативните коагулационни усложнения са по-чести при болните с хемихепатектомия, отколкото при тези с би- и трисегментектомия. Касае се за следоперативна хеморагия (при общо 6 болни), ДВТ - при 5, коагулопатия - при двама и БТЕ - също при двама. При това тези болни са със сериозни придружаващи заболявания на черния дроб, белите дробове и сърдечно-съдовата система. Броят на резецираните чернодробни сегменти влияе непосредствено върху честотата на следоперативните усложненията, свързани с черния дроб. Освен чернодробната недостатъчност, спомената вече в глава 6.6, в случая се имат предвид и асцитът (при 13 болни), хипербилирубинемията (при 7 болни) и холангитът (при 5 болни). Те са излекувани успешно. Наблюдават се по две и повече усложнения при един и същ болен, което също е най-често при случаите с хемихепатектомия.

Острата бъбречна недостатъчност, острата дихателна недостатъчност, острата сърдечно-съдова недостатъчност и значителният плеврален излив засягат малко по-голям брой болни и оказват неблагоприятно влияние върху следоперативната преживяемост на болните. Освен това те са най-честата причина за ранната следоперативна смъртност на болните. Органната недостатъчност е най-честа при болните, подложени на хемихепатектомия и най-рядка - при тези, подложени на моносегментектомия.

К. Naruki и съавт. (2013) наблюдават изтичане на жлъчка при 9 от 105 болни (8,57%) с елективни чернодробни резекции по повод на метастази от КРР, R. Kопорке и съавт. (2009) установяват следоперативни усложнения при 34 от 107 оперирани болни (31,78%), а M. Graț и съавт. (2013) - следоперативна чернодробна заболяемост от 18,6% и обща заболяемост от 28,0% при 236 разширени чернодробни резекции. M. N. Mavros и съавт. (2013) установяват леки усложнения при 41, а сериозни усложнения - при 14 болни от общо 251 болни на средна възраст от 58 години с чернодробни резекции по повод на метастази от КРР. Налице е корелация между тежестта на усложненията, от една страна, и преживяемостта без рецидиви ($p=0,006$) и общата преживяемост ($p=0,001$), от друга.

Нашите резултати са сходни с неотдавна описаните от чуждестранните автори в достъпната ни литература.

5.8. Прогностични фактори при чернодробните резекции

Ние убедително доказваме прогностичната стойност на С-реактивния протеин при болните, подложени на чернодробни резекции. Ние смятаме, че адекватното използване на ПЗП в хода на хемихепатектомията е свързано с по-добрата прогноза при тези болни.

М. Ishizuka и съавт. (2009) използват скалата за прогностична оценка от Глазгоу (GPS), основана на показателите на възпалението, при 93 болни с метастази от КРР, подложени на чернодробни резекции. При постъпването на болните са анализирани повишеното ниво на С-реактивния протеин (>10 mg/L) и хипоалбуминемията (<35 g/L). Анализът по Kaplan-Meier и логаритмичният рангов тест показват, че по-високата стойност на GPS предсказва по-висока следоперативна смъртност на болните ($p<0,0001$).

Р. Копорке и съавт. (2009) анализират 16 променливи за прогнозиране на следоперативните усложнения в зависимост от обема на интервенцията при 107 болни (49 с разширени и 58 с клиновидни резекции в един сегмент) с чернодробни метастази от КРР. Следоперативната заболяемост при болните с разширени резекции зависи статистически значимо от неoadювантната химиотерапия ($p=0,005$), клампирането на съда ($p=0,008$) и интраоперативната кръвозагуба, налагаща преливане на 3-6 банки с еритроцитна маса ($p=0,029$). Следоперативното понижаване на серумната холинестераза е единственият независим прогностичен фактор за усложненията ($p=0,001$) и за кръвоизливите ($p=0,023$) при болните с клиновидни резекции.

Обемът на резецирания черен дроб ($\geq 50\%$), интраоперативната кръвозагуба (≥ 1500 mL), протромбиновата активност ($<70\%$), концентрацията на хиалуронова киселина (≥ 200 ng/mL) и съотношението на ^{99m}Tc -галактозил на човешкия серумен албумин, усвоен от черния дроб ($<0,85$), са рискови фактори за усложнения след хепатектомия (А. Nanashima и съавт., 2010). Последните три фактора характеризират функционалния чернодробен резерв и имат предсказваща стойност по отношение на изхода от операцията.

При 113 болни с отстранени поне два чернодробни сегмента, R. Leelanukrom и съавт. (2013) установяват средна интраоперативна загуба от $836,46 \pm 762,85$ mL и средна, максимална и минимална стойности на ЦВН от $7,36 \pm 3,26$; $11,17 \pm 3,81$ и $5,10 \pm 2,81$ mm Hg. Мултивариационният анализ идентифицира само два прогностични фактора, свързани с кръвозагубата - оперативното време и мъжкия пол.

С помощта на множествен регресионен анализ М. Grąt и съавт. (2013) доказват, че серумният билирубин от $>2,05$ mg/dL е с предсказваща стойност за чернодробната заболяемост (при чувствителност от 69,2% и специфичност от 71,2%), за общата заболяемост (при чувствителност от 61,1% и специфичност от 71,2%), докато ASAT от >798 U/L е с предсказваща стойност за смъртността на 90-ия ден (при чувствителност от 62,5% и специфичност от 90,4%).

R. M. Cannon и съавт. (2013) проучват ретроспективно 239 болни с чернодробни резекции по повод на метастази от КРР. При 64 болни (26,78% от случаите) е извършено кръвопреливане, като при 61 (25,52%) се касае за еритроцитна маса, при 17 (7,11%) - за ПЗП, а при 9 (3,77%) - за тромбоцити. Мултивариационният логистично-регресионен анализ показва, че единствено преливането на еритроцитна маса не зависи от усложненията, които не са свързани с кръвотечение ($p=0,0239$). S. Gruttadauria и съавт. (2011) изследват хирургичните резултати в продължение на 90 дена след частичните чернодробни резекции при 127 последователни болни с чернодробни метастази от КРР. Интраоперативното кръвопреливане удължава следоперативния престой в болницата и води до по-сериозни усложнения. Налице е корелация между използването на разширената хепатектомия и порталната фиброза в чернодробната тъкан извън тумора, от една страна, и увеличаването на интраоперативното кръвопреливане, от друга.

5.9. Следоперативна преживяемост и смъртност

Преживяемостта на болните след чернодробната резекция зависи от концентрацията на С-реактивния протеин. Ние установяваме умерена корелационна зависимост ($r=0,38$; $p<0,05$) между концентрациите на С-реактивния протеин ≤ 10 mg/L и следоперативната преживяемост на болните в месеци. Освен това е налице и умерена корелационна зависимост ($r=0,41$; $p<0,05$) между броя на резецираните чернодробни сегменти (с праг от ≤ 3 сегмента) и броя на преживените месеци след операцията. Общата преживяемост на 107 болни след чернодробната резекция се характеризира с постепенно намаляване в продължение на тригодишния период на проследяване.

C. Correa-Gallego и съавт. (2013) проучват преживяемостта на 90 болни с разширени чернодробни резекции (над три сегмента) по повод на метастази от КРР в продължение на средно 71 месеца. Преживяемостта без рецидиви е 29 месеца, а общата преживяемост - 60 месеца. Уни- и мултивариационният анализи показват, че следоперативната заболяемост скъсява статистически значимо както преживяемостта на болните без рецидиви до 23 месеца в сравнение с тази от 69 месеца при болните без следоперативни заболявания ($p<0,001$), така и общата им преживяемост - до 28 месеца в сравнение с тази от 74 месеца при тези без следоперативни заболявания ($p<0,001$).

При 8 от нашите болни е извърши повторна, при двама - трета, а при една болна - четвърта чернодробна резекция. Общата преживяемост на тези болни рязко спада след 15-ия месец и след 50-ия месец достига до 20%.

R. A. Adair и съавт. (2012) извършват повторни чернодробни резекции при 195 болни с метастази от КРР. При 33 от тях (16,92%) се касае за хемихепатектомия, а при останалите - за неанатомична резекция или сегментектомия. Общата едно-, три- и петгодишна преживяемост е 91,2%, 44,3% и 29,4%.

R. Adam и съавт. (2010) установяват тригодишна обща преживяемост след чернодробни резекции поради метастатичен КРР от 57,1% при болните на възраст над 80 години и от 60,2% - при тези на възраст между 75 и 80 години ($p < 0,001$). Петгодишната преживяемост без рецидиви при 251 болни с чернодробни резекции поради метастатичен КРР е 19,52%, а общата преживяемост - 41,43% (M. N. Mavros и съавт., 2013). Тригодишната преживяемост след хепатектомия по повод на чернодробни метастази от КРР в Япония е 52,8%, а петгодишната - 39,2% (M. Maruta и K. Maeda, 2011). Съгласно Раковия регистър в Айнхховен (Холандия) средната преживяемост на болните с метастази от КРР е пет месеца, а тази на болните с КРР, но без метастази - 95 месеца (I. Thomassen и съавт., 2013). Благодарение на приложението на мултимодалната терапия, петгодишната преживяемост на болните с чернодробни метастази от КРР достига до 50-60% (C. W. Tzeng и T. A. Aloia, 2013).

Ние постигаме сравнително ниска ранна следоперативна смъртност при болните с чернодробни резекции по повод на метастатичен КРР. В рамките на първите три месеца след операцията са починали 9 болни, което означава смъртност от 8,4%. Следоперативната смъртност зависи пряко от обема на чернодробната резекция. Двама са починалите болни с отстранени ≤ 3 сегмента (смъртност от 1,9%), а седем - тези с отстранени > 3 сегмента (смъртност от 6,5%).

През тригодишния период на следоперативно проследяване са починали общо 72 оперирани болни. Едно-, дву- и тригодишната смъртност в нашия контингент е съответно 15,3%, 27,8% и 56,9%. Налице е статистически значимо нарастване на следоперативната смъртност при ПВ $< 50\%$ и серумен протеин $< 50 \mu\text{mol/L}$. Съчетаването на тези две стойности при един и същ болен на петия следоперативен ден е силен прогностичен фактор за смъртността. При болните с изразена заболяемост този критерий "50-50" се установява между три и осем дена преди появата на усложненията.

Кървенето е причинно свързано със следоперативната смъртност при около 50% от чернодробните резекции. В случая основните фактори са следните: хирургическата травма, намалената активност на факторите и инхибиторите на съсирването поради нарушена синтеза в черния дроб, niskият брой и нарушената функция на тромбоцитите, както и нарушеният клирънс на активираните фактори на съсирването от ретикулоендотелната система на черния дроб (Купферовите клетки).

Ранната следоперативна смъртност е 10,10% (10 от 93 болни) на възраст от 58 ± 17 г. след елективни чернодробни резекции (C. Raugam-Burtz и съавт., 2009). Съгласно мултивариационния анализ критериите „50-50“ са предсказващи фактори за смъртността при тези болни. Смъртността при 170 болни с чернодробни резекции поради метастази от КРР след предоперативна химиотерапия достига до 9,5% от всички болни (H. S. Ribeiro и съавт., 2013).

R. Adam и съавт. (2010) анализират чернодробните резекции поради метастатичен КРР при 999 болни на възраст между 70 и 75 години и при 157 - на възраст над 80 години. При възрастните болни преобладават резекциите с

по-малък обем ($p < 0,001$). При тях смъртността до 60-ия ден е 3,8%, а при по-младите болни - 1,6% ($p < 0,001$).

В заключение бихме искали да подчертаем, че постигнатите от нас добри резултати при анализираниите болни с чернодробни резекции по повод на метастази от КРР, изразяващи се със сравнително малко на брой случаи със сериозни усложнения, относително добра ранна следоперативна преживяемост и ниска ранна следоперативна смъртност, се дължат главно на следните причини:

1) адекватна предоперативна подготовка на болните - стадиране, прецизна лабораторна и апаратна диагностика и стремеж за постигане на оптимални физиологични показатели на организма и

2) научно обосновано цялостно интраоперативно поведение - чернодробна резекция в най-подходящ обем, използване на хирургична апаратура от най-ново поколение, стриктно съблюдаване на анестезиологичния протокол, своевременна корекция на отклоненията в ЦВН и лабораторните показатели, целенасочено приложение на кортикостероидна терапия за минимизиране на оперативния стрес, и не на последно място - добро взаимодействие между хирургическия и анестезиологичния екип. Ролята на качествените следоперативни грижи за болните също не бива да се подценява.

6. ИЗВОДИ

Въз основа на получените резултати бихме могли да направим следните **изводи**:

1. При болните, подложени на чернодробни резекции по повод на метастатичен КРР, се установяват статистически значими изменения в статуса на кръвосъсирването.
2. Повишението на кръвосъсирваемостта се влияе съществено от фактори на оперативната интервенция.
3. Повишената фибринолиза се влияе от броя на резецираните сегменти, обема на кръвопреливането и използването на Pringle-маньовър.
4. Прилагането на сегментектомиите е свързано със скъсена продължителност на оперативната интервенция, намалена кръвозагуба и по-слаби промени в статуса на кръвосъсирването в сравнение с използването на разширените чернодробни резекции.
5. Предоперативното приложение на кортикостероидни препарати оказва благоприятен ефект върху чернодробната функция.
6. Динамичното проследяване на нивото на С-реактивния протеин е от съществено диагностично и прогностично значение. Повишението му е свързано с по-лоша следоперативна прогноза.
7. Разработеният диагностично-лечебен алгоритъм за пред- и следоперативна оценка на коагулационния статус и коригирането му допринася за намаляване на периоперативния морбидитет и морталитет.

7. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. За първи път у нас е проведено комплексно проучване на нарушенията на кръвосъсирването при чернодробните резекции по повод на метастатичен КРК.
2. Разработен е оригинален диагностично-лечебен алгоритъм за пред- и следоперативна оценка и оптимизиране на коагулационния статус при чернодробната хирургия.
3. Доказано е непосредственото влияние на обема и продължителността на чернодробната резекция върху динамичните промени на показателите на кръвосъсирването и чернодробните функции.
4. Установено е благоприятното повлияване на чернодробните функции от предоперативното лечение с кортикостероидни препарати.
5. Установено е диагностично-прогностичното значение на динамичните изменения в нивата на С-реактивния протеин при чернодробните резекции по повод на метастази от КРК.

8. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Костов, Д., Г. Кобаков, Н. Драгнев, В. Христова, **Б. Найденова**, И. Въжаров. Анатомични резекции на първи чернодробен сегмент.- В: 18-та Национална научна конференция на тема “Малигнени заболявания на хранопровод и стомах - интердисциплинарни диагностични и лечебни алгоритми”. София, 18-19.IV.2008 г. Резюмета, с. 29.
2. Костов, Д., И. Плачков, **Б. Найденова**, Н. Драгнев, В. Иванов, В. Христова. Чернодробни резекции при метастази от рак на стомаха.- В: 18. Национална научна конференция на тема “Малигнени заболявания на хранопровод и стомах - интердисциплинарни диагностични и лечебни алгоритми”. София, 18-19. IV.2008 г. Резюмета, с. 17.
3. **Найденова, Б.**, Ю. Николова, Д. Костов, Г. Кобаков. Епидурална анестезия и аналгезия при чернодробни резекции.- В: XIII. Национален конгрес по хирургия. София, 8-10.X.2010 г. Сборник доклади, I, 292-294.
4. **Найденова, Б.**, Д. Костов, Ю. Николова, Г. Кобаков. Диагностика и лечение на нарушенията в кръвосъсирването при чернодробни резекции.- В: XIII. Национален конгрес по хирургия. София, 8-10.X.2010 г. Сборник доклади, I, 295-297.
5. **Найденова, Б.**, В. Платиканов. Диагностика на нарушенията в кръвосъсирването при пациенти с чернодробни резекции.- *Анестезиол. и интенз. леч.*, **41**, 2012, № 1, 36-40.
6. **Найденова, Б.**, В. Платиканов. Лечение на нарушенията в кръвосъсирването при чернодробни резекции.- *Анестезиол. и интенз. леч.*, **41**, 2012, № 3, 30-32.

Приложение № 1 ПРОТОКОЛ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА РЕЗЕКЦИЯ

Име:.....				Дата:.....				ИЗ №.....																																																																																																																																																																																		
Демографски данни: Год:..... ; Пол: М / Ж ; Тегло:.....кг; Височина:.....см; ВМІ:.....; Кр. група:..... Rh.....																																																																																																																																																																																										
А. Предоперативен статус:					Диагноза:																																																																																																																																																																																					
1. Бял дроб					Операция																																																																																																																																																																																					
2. ССС												<input type="checkbox"/> синхронна <input type="checkbox"/> метахронна - поредност																																																																																																																																																																														
3. Бъбречна функция												- обем на резекцията																																																																																																																																																																														
4. Чернодробна функция					- Pringle маньовър да не																																																																																																																																																																																					
- Стеатоза да не - Цироза да не - Хепатит да не - Асцит да не - Child А В С					Хематологични и биохимични показатели																																																																																																																																																																																					
5. Хемостаза					<table border="1"> <thead> <tr> <th>Показатели</th> <th>ПрОп</th> <th>ИнОп</th> <th>24ч.</th> <th>3 ден</th> <th>5 ден</th> <th>10 ден</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hb</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ht</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Er</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tr</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alb.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urea</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Creat.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ASAT</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALAT</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GGTP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ChE</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T bil.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>D bil.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gluc.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PT/INR</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>aPTT</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fib.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AT III</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PrC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Troponin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Показатели	ПрОп	ИнОп	24ч.	3 ден	5 ден	10 ден	Hb							Ht							Er							Tr							TP							Alb.							Urea							Creat.							ASAT							ALAT							GGTP							AF							ChE							T bil.							D bil.							Gluc.							PT/INR							aPTT							Fib.							Dd							AT III							PrC							Troponin							CRP						
Показатели	ПрОп	ИнОп	24ч.	3 ден	5 ден	10 ден																																																																																																																																																																																				
Hb																																																																																																																																																																																										
Ht																																																																																																																																																																																										
Er																																																																																																																																																																																										
Tr																																																																																																																																																																																										
TP																																																																																																																																																																																										
Alb.																																																																																																																																																																																										
Urea																																																																																																																																																																																										
Creat.																																																																																																																																																																																										
ASAT																																																																																																																																																																																										
ALAT																																																																																																																																																																																										
GGTP																																																																																																																																																																																										
AF																																																																																																																																																																																										
ChE																																																																																																																																																																																										
T bil.																																																																																																																																																																																										
D bil.																																																																																																																																																																																										
Gluc.																																																																																																																																																																																										
PT/INR																																																																																																																																																																																										
aPTT																																																																																																																																																																																										
Fib.																																																																																																																																																																																										
Dd																																																																																																																																																																																										
AT III																																																																																																																																																																																										
PrC																																																																																																																																																																																										
Troponin																																																																																																																																																																																										
CRP																																																																																																																																																																																										
6. Химиотерапия																																																																																																																																																																																										
7. ASA																																																																																																																																																																																										
8. Предоперативна подготовка																																																																																																																																																																																										
Б. Интраоперативен период					Г. Постоперативни усложнения																																																																																																																																																																																					
1. Мониторинг					1. Хемостаза																																																																																																																																																																																					
- NIBP					- Хеморагия																																																																																																																																																																																					
- MAP					- Коагулопатия																																																																																																																																																																																					
- HR					- ВТЕ																																																																																																																																																																																					
- ECG					- БТЕ																																																																																																																																																																																					
- CVP					- ДИК																																																																																																																																																																																					
- SpO2					2. Чернодробни																																																																																																																																																																																					
- EtCO2					- Чернодробна недостатъчност да не																																																																																																																																																																																					
2. Анестезия					- Хипербилирубинемия да не																																																																																																																																																																																					
- Увод					- Асцит да не																																																																																																																																																																																					
- Подд. на анестезия					3. Остра бъбречна недостатъчност																																																																																																																																																																																					
- Продължителност					4. Остра дихателна недостатъчност																																																																																																																																																																																					
- Екстубация да не					5. ОССН																																																																																																																																																																																					
3. Интраоперативни загуби					6. Инфекции																																																																																																																																																																																					
- кръвозагуба					7. Други																																																																																																																																																																																					
- асцит					<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Болничен престой</td> <td rowspan="2">Бр. дни:</td> <td>- Реанимация</td> </tr> <tr> <td>- Хирург. отделение</td> </tr> </table>							Болничен престой	Бр. дни:	- Реанимация	- Хирург. отделение																																																																																																																																																																											
Болничен престой	Бр. дни:	- Реанимация																																																																																																																																																																																								
		- Хирург. отделение																																																																																																																																																																																								
- диуреза					<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Периоперативен морталитет</td> <td>- Реанимация</td> </tr> <tr> <td>- Хирург. отделение</td> </tr> </table>							Периоперативен морталитет	- Реанимация	- Хирург. отделение																																																																																																																																																																												
Периоперативен морталитет	- Реанимация																																																																																																																																																																																									
	- Хирург. отделение																																																																																																																																																																																									
4. Проведена инфузионна терапия																																																																																																																																																																																										
- ВЕР																																																																																																																																																																																										
- Колоиди																																																																																																																																																																																										
- ПЗП																																																																																																																																																																																										
- Ер-маса																																																																																																																																																																																										
5.Кортикостероиди да не количество																																																																																																																																																																																										
6. Vit. К да не количество																																																																																																																																																																																										
7. CaCl да не количество																																																																																																																																																																																										
В. Постоперативен период																																																																																																																																																																																										
1. Ер-маса да не количество																																																																																																																																																																																										
2. ПЗП да не количество																																																																																																																																																																																										
3. HAS да не количество																																																																																																																																																																																										
4. Vit. К да не количество																																																																																																																																																																																										
5. НМХ да не количество																																																																																																																																																																																										
6. Фибринолитици да не количество																																																																																																																																																																																										
7. Други																																																																																																																																																																																										

Приложение 2

АЛГОРИТЪМ

