

# КРОВЕСБЕРЕЖЕНИЕ, СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ: МОНИТОРИНГ, РЕГУЛИРОВАНИЕ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 616.36-089.843-06:616.151.11]-084

А. А. Витин, Ю. Л. Ватер, Г. А. Дембо, К. А. Мартай, М. М. Мазиарц

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАЗОАКТИВНЫХ АГЕНТОВ В СНИЖЕНИИ КРОВОПОТЕРИ, ОБЪЕМОВ ПЕРЕЛИТЫХ ТРАНСФУЗИОННЫХ СРЕД И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Кафедра анестезиологии и медицины боли Высшей медицинской школы (Медицинский факультет)  
и кафедры биостатистики Университета штата Вашингтон, Сиэтл, Соединенные Штаты Америки*

*Цель исследования. Сравнить эффективность различных вазоактивных средств в оптимизации гемодинамики, а также влияния на объемы кровопотери и гемотрансфузии на этапах, предшествующих реперфузии трансплантационной печени. Материал и методы. Ретроспективный анализ был проведен на материалах 110 случаев ортотопической пересадки печени. Проанализированы объемы кровопотери, возврата крови, гемотрансфузионных сред, показатели гемодинамики, дозировки вазоактивных агентов, а также отдаленные результаты. Больные были разделены на 2 группы. В группе "вазопрессин" (15 пациентов) проводилась инфузия вазопрессина в дозе 0,04 ед/мин, фенилэфрина и адреналина во время пререперфузионной фазы операции. В контрольной группе (95 пациентов) вазопрессин не использовался. Результаты. Объем кровопотери до момента реперфузии печени был ниже на 50,2% ( $p = 0,0094$ ) и общая кровопотеря ниже на 38,8% ( $p = 0,0548$ ) в группе больных, где использовался вазопрессин.*

**Ключевые слова:** *вазоактивные агенты, вазопрессин, операция трансплантации печени, кровопотеря, объемы гемотрансфузии*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF VARIOUS VASOACTIVE AGENTS EFFECTS ON BLOOD LOSS, TRANSFUSION REQUIREMENTS AND HAEMODYNAMICS DURING PRE-REPERFUSION STAGES OF ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

Vitin A.A., Vater Yu.L., Dembo G.A., Martay K.A., Maziartz M.M.

*The aim of the study is to evaluate the effects of vasoactive drugs, specifically low-dose vasopressin and phenylephrine infusions on blood loss/transfusion requirements during dissection and anhepatic (pre-reperfusion) stages of orthotopic liver transplantation (OLT).*

*Methods. A retrospective analysis of 110 OLT cases was performed. The variables were: blood loss before and after reperfusion of liver graft; blood level returned by cell-saver and amounts of transfused blood products; colloids and colloids infusion volumes, haemodynamic parameters such as MABP, MPAP, CO/CI, SVR; vasoactive drugs dosages. Short- and long-term outcome measure included length-of-stay (LOS), ICU LOS, 48-hour return to OR rate, primary liver graft non-function incidence, fresh frozen plasma (FFP) and cryoprecipitate amounts, administered in ICU, and 1-year mortality. Patients were randomized in 2 groups. In 1<sup>st</sup> group "vasopressin" (n=15) patients received low dose (0,04 U/min) vasopressin infusion with other vasoactive agents, such as phenylephrine and epinephrine, during dissection and anhepatic stages of OLT. In control group (n=95) patients received the same vasoactive drugs, except low-dose vasopressin infusion. Anaesthetic and transfusion management was identical in both groups.*

*Results. The estimated blood loss before reperfusion of liver graft was in 50,2% lower ( $p=0.0094$ ) and total blood loss was in 38.8% lower ( $p=0.0548$ ) in vasopressin group. No statistically differences in haemodynamic parameters, transfusion requirements, volumes of colloid and crystalloids infusion, long-term outcomes parameters were detected.*

*Conclusions. The decrease in blood loss in vasopressin group may be attributed to vasopressin infusion. A low-dose (0.04 U/min) vasopressin infusion may be an effective technique for blood loss reduction during pre-reperfusion stages in OLT.*

**Key words:** *vasoactive agents, vasopressin, orthotopic liver transplantation (OLT), blood loss, hemotransfusion volume*

**Введение.** Массивная кровопотеря и крововозмещение остаются одними из главенствующих факторов, определяющих тяжесть послеоперационных осложнений и смертность у больных, которым была произведена операция трансплантации печени [1—3].

Значительная часть общей кровопотери происходит на этапе мобилизации печени реципиента. Портальная гипертензия, распространенный спаечный процесс и про-

грессирующий дефицит факторов свертывания крови являются предрасполагающими факторами массивной кровопотери, для компенсации которой часто необходима трансфузия больших объемов крови и плазмы.

С момента первой трансплантации печени, произведенной Т. Starzl в 1963 г., попытки найти пути снижения кровопотери неоднократно предпринимались хирургами и анестезиологами. Среди различных предложенных способов применение вазоактивных агентов продолжает оставаться наименее разработанным.

Цель исследования — сравнить эффективность различных вазоактивных средств в плане влияния на объем

### Информация для контакта.

Dr. Alexander A. Vitin, MD, PhD. E-mail: address: vitin@u.washington.edu; alexvitin@gmail.com

кровопотери, гемотрансфузионные требования и гемодинамику на этапах операции, предшествующих реперфузии трансплантированного органа.

**Материал и методы.** После получения разрешения Комиссии по этике научных исследований Университета штата Вашингтон был проведен ретроспективный анализ базы данных за 2008—2009 гг., который продемонстрировал наличие значительных различий в объемах кровопотери при трансплантации печени в случаях, где применялся вазопрессин, по сравнению с таковыми, где такое применение не имело места. В исследование были включены 110 пациентов обоих полов, ASA класс III—IV, в возрасте 18—65 лет, у которых была диагностирована конечная стадия недостаточности печени (ESLD) различной этиологии [хронический гепатит В или С, алкогольный цирроз печени, первичная гепатоцеллюлярная карцинома (HCC)], MELD<sup>1</sup>-индекс 14-35. Всем больным была произведена операция ортотопической пересадки печени в течение 18 мес (с 1 января 2008 по 30 июня 2009 г.) в Медицинском центре Университета штата Вашингтон (Сиэтл).

Период времени исследования был ограничен 18 мес, чтобы исключить возможность изменений в хирургической или анестезиологической практике. Включение пациентов в исследование проводилось вне зависимости от конкретной хирургической техники. В соответствии со стандартным протоколом анестезии для ортотопической трансплантации печени, индукция включала введение фентанила (1—2 мкг/кг) (fentanyl citrate, Baxter Healthcare Corporation, US), этomidата (0,3 мг/кг) (Amidate, Hospira Inc, Lake Forest IL, USA) или пропофола (2 мг/кг) (Diprivan, APP Pharmaceuticals LLC, Schaumburg, IL, USA); релаксация для интубации трахеи достигалась введением сукцинилхолина (1 мг/кг) (Succinylcholine Chloride, MAX Pharma Canada inc). Для поддержания наркоза использовался изофлюран (1—1,5 MAC) (Forane, Baxter U.S. Healthcare Professionals) и инфузия фентанила (3—4 мкг/кг/ч); мышечная релаксация поддерживалась с помощью цисатракуриума (0,8—1 мкг/кг/мин) (Cisatracurium besylate, Dalian Richon Chem Co., Ltd., China).

В дополнение к стандартному неинвазивному мониторингу (ЭКГ, АД, кислородное насыщение крови — SaO<sub>2</sub> и пр.), инвазивный мониторинг включал прямое постоянное измерение АД (катетеризация обеих радиальных артерий), использование катетера Сваан—Ганца (Baxter US) для постоянного измерения давления в легочной артерии, смешанного венозного насыщения кислорода (SvO<sub>2</sub>) и получения сердечного выброса (индексированного), периферического сосудистого сопротивления (индексированного). Для оценки функций правого желудочка и волеми использовалась трансэзофагеальная эхокардиография. Анализ кислотно-щелочного состояния и газов артериальной крови, концентрации лактата, равно как и состояния системы свертывания крови, для постоянного анализа которой применялась тромбоэластография, проводился так часто, как это было необходимо. Применение CellSaver (Medtronic Autolog® Cell Saver 5, Hemolife Medical Inc., CA, USA) — аппарата для возвращения потерянной крови было стандартом. Гемотрансфузия проводилась с целью поддержания гематокрита на уровне 30%(Hb 100 г/дл). Трансфузии свежемороженой плазмы, криопреципитата и тромбоцитной массы проводились для поддержания INR ± 2,0 и концентрации фибриногена 90—100 мг/дл. Уровень тромбоцитов 25 000—30 000 мл<sup>-1</sup> являлся триггером для коррекции.

В течение анестезии у всех 110 больных проводилась инфузия различных вазоактивных агентов, дозировки которых варьировали в зависимости от гемодинамики: допамин (3 мкг/кг/мин), фенилэфрин (0,1—1,5 мкг/кг/мин) (Phenylephrine chloride, Teva Pharmaceuticals, USA/Israel), эпинефрин (0,01—0,1 мкг/кг/мин) (Epiniphrine, Hospira Inc. Lake Forest IL USA), вазопрессин (0,04 ед/мин) (Vasopressin, American Regent, Shirley, NY, USA) и нитроглицерин (0,5—3 мкг/кг/мин) (Nitroglycerine, Hospira Inc., Lake Forest IL, USA).

Инфузия вазоактивных агентов проводилась для поддержания среднего АД в пределах 70—90 мм рт. ст. (± 80% от уров-

<sup>1</sup> MELD-score — Model for End-Stage Liver Disease. Модель, предназначенная для оценки вероятности выживания пациента с конечной стадией недостаточности печени. Калькуляция индекса производится по формуле: MELD = 3,78[Ln serum bilirubin (mg/dL)] + 11,2[Ln INR] + 9,57[Ln serum creatinine (mg/dL)] + 6,43.

Таблица 1

**Демографические показатели**

Демографические показатели	Группа "вазопрессин"	Контрольная группа	p
	среднее (стандартное отклонение)	среднее (стандартное отклонение)	
Пол	мужчины (67%)	мужчины (78%)	
Возраст, год	58,00 (3,16)	53,36 (2,98)	0,0680
Рост, см	173,07 (10,21)	174,67 (9,89)	0,4861
Масса тела, кг	88,35 (22,28)	87,03 (15,63)	0,6776
Индекс массы тела (BMI)	28,82 (4,96)	28,19 (3,93)	0,7929
MELD	22,40 (6,34)	22,97 (6,71)	0,8978

ня до индукции) и центрального венозного давления не выше 10—15 мм рт. ст. (12—20 см вод. ст.).

В группе из 15 пациентов, составивших группу "вазопрессина", применялась инфузия вазопрессина в дозировках (0,04 ед/мин — 2,4 ед/ч) в комбинации с другими вазоактивными агентами. Никакого предварительного отбора пациентов для назначения вазопрессина не проводилось. У 95 пациентов, составивших контрольную группу, вазопрессин не использовался.

Данное исследование сфокусировано на сравнительном анализе эффектов вазопрессина и других агентов, в частности фенилэфрина, на кровопотерю, объем необходимой гемотрансфузии и гемодинамику при операции трансплантации печени.

Были проанализированы следующие параметры: 1) демографические данные: возраст, пол, рост, масса тела, BMI (индекс массы тела); MELD-score (табл. 1); 2) начальные уровни гемоглобина/гематокрита, протромбиновое время, INR, фибриногена, тромбоцитов; 3) гемодинамические параметры: среднее АД, среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс, сердечный индекс, периферическое сосудистое сопротивление; 4) динамика концентрации лактата; 5) объем возвращенной крови, перелитой эритроцитной массы, свежемороженой плазмы, криопреципитата, тромбоцитной массы, коллоидов и кристаллоидов до реперфузии и на протяжении всей операции; 6) оцениваемая кровопотеря (OK) по формуле: OK = объем возврата крови (Cell Saver) × 3,5; 7) дозировки вазоактивных агентов.

Оценка кровопотери, объемы возвращенной и перелитой крови, плазмы, коллоидов и кристаллоидов фиксировались перед восстановлением портального кровотока в органе и в конце операции.

Статистическая обработка выполнена с помощью программы R 2.10.0 (www.r-project.org). С целью сравнения исходных

Таблица 2

**Состояние системы свертывания и уровень гематокрита (начальные)**

Показатель системы свертывания крови	Группа "вазопрессин"	Контрольная группа	p
	среднее (стандартное отклонение)	среднее (стандартное отклонение)	
Протромбиновое время (PT), с	20,93 (4,51)	21,75 (9,12)	0,6349
INR	1,92 (0,62)	1,99 (1,22)	0,6873
Фибриноген, мг/дл	131,142 (27,76)	129,765 (30,08)	0,9046
Тромбоциты, мл <sup>-1</sup>	87510,66 (2350,56)	91304,79 (1989,92)	0,7888
Гематокрит, %	28,85 (2,81)	29,14 (2,11)	0,7575

Примечание. INR — International Normalized Ratio (международный нормализованный индекс).

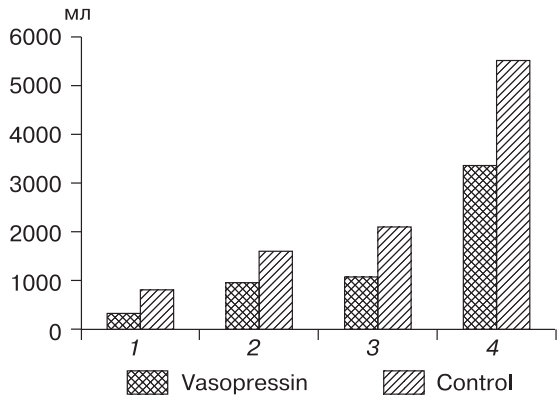


Рис. 1. Объемы (в мл) возвращенной крови и оцениваемая кровопотеря.

1 — возврат крови с помощью Cell Saver до реперфузии, 2 — общий объем возвращенной крови с помощью Cell Saver, 3 — объем кровопотери до реперфузии, 4 — общий объем кровопотери.

Временные интервалы для всех графиков (рис. 2—6): R — момент венозной реперфузии трансплантата 1 — 30 мин после начала операции, 2 — за 15 мин до начала фазы отключенной печени (наложения зажима на портальную вену), 3 — непосредственно перед наложением зажима на общую печеночную артерию, 4 — через 15 мин после начала фазы отключенной вены, 5 — за 15 мин до венозного этапа реперфузии (восстановление кровотока по портальной вене) трансплантированной печени; 6 — через 15 мин после венозной реперфузии; 7 — через 60 мин после двойной (артериальной и венозной) реперфузии; 8 — в момент окончания операции.

параметров выборки в группах опыта и контроля, пропорции бинарных переменных и стандартные отклонения для текущих переменных (среднее АД, среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс и индекс, периферическое сосудистое сопротивление и дозировки агентов) были сравнимы путем использования Fisher exact test и t-test. Результирующие параметры включали: кровопотеря (общая и до реперфузии); возврат крови (общий и до реперфузии); объемы перелитых трансфузионных сред, коллоидов и кристаллоидов. Анализ был проведен с логарифмически трансформированными (построение моделей) результирующими параметрами. Алгоритм построения моделей приведен ниже.

Null hypothesis:  $H_0: \beta_1$

Models for outcome = "blood loss before reperfusion"

Model 1:

$\log(\text{blood loss before reperfusion}) + \beta_0 + \beta_1 * \text{treatment} + \epsilon$

Model 2:

$\log(\text{blood loss before reperfusion}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{treatment} + \beta_2 * \text{age} + \beta_3 * \text{gender} + \epsilon$

Model 3:

$\log(\text{blood loss before reperfusion}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{treatment} + \beta_2 * \text{age} + \beta_3 * \text{gender} + \beta_4 * \text{MELD} + \epsilon$

Models for outcome = "blood loss total"

Model 1:

$\log(\text{blood loss total}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{treatment} + \epsilon$

Model 2:

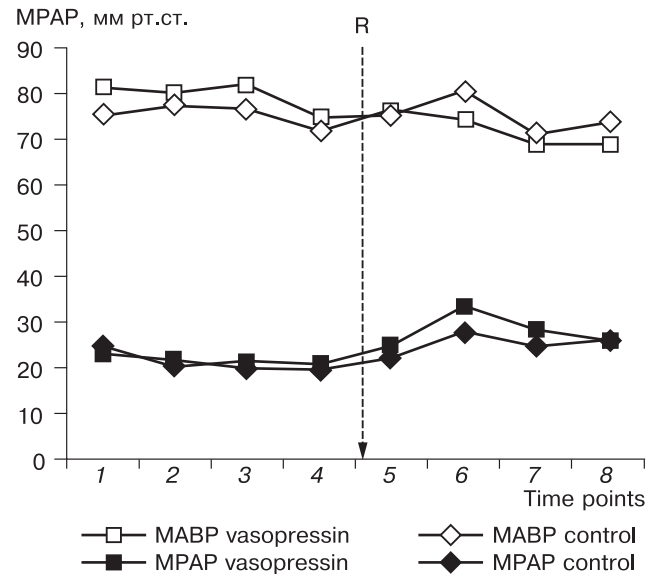


Рис. 2. Динамики среднего АД (MABP) и среднего давления в легочной артерии (MPAP), мм рт. ст.

V — группа "вазопрессин", C — контрольная группа.

$\log(\text{blood loss total}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{treatment} + \beta_2 * \text{age} + \beta_3 * \text{gender} + \epsilon$   
Model 3:

$\log(\text{blood loss total}) = \beta_0 + \beta_1 * \text{treatment} + \beta_2 * \text{age} + \beta_3 * \text{gender} + \beta_4 * \text{MELD} + \epsilon$

Отдаленные результаты применения вазопрессина, проанализированные в данной работе, включали общую длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, процент повторных вмешательств в течение первых 48 ч после операции, частоту первичной дисфункции трансплантированной печени, объемы свежемороженой плазмы и криопреципитата, перелитые в ОРИТ, и смертность за первый год.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Демографические данные пациентов, а также исходные параметры системы свертывания и гематокрита представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Оцениваемый объем кровопотери до реперфузии в группе больных, где применялся вазопрессин, был ниже на 50,2% ( $p = 0,0094$ ), чем в контрольной группе. Общий объем кровопотери в группе больных, получавших инфузию вазопрессина, был ниже на 38,8% ( $p = 0,0548$ ), чем в группе контроля. Аналогичная тенденция прослеживается при сравнении объемов возвращенной крови с помощью Cell Saver в двух группах пациентов (рис. 1, табл. 3). Сравнительный анализ объемов гемотрансфузии в двух группах продемонстрировал тенденцию к снижению трансфузионных требований в группе больных, получивших инфузию вазопрессина (табл. 4).

Таблица 3

### Снижение кровопотери

Кровопотеря	Группа "вазопрессин"		Контрольная группа		Различие		p
	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	
До реперфузии, мл	1195,92 (1413,36)	327,64; 2336,36	2401,45 (2625,85)	1648,41; 2555,16	1205,53 (940,3) (50,2%)	988,45; 1515,2	0,0094
Общая, мл	3474,04 (4945,35)	1032,03; 6509,31	5676,53 (5612,74)	4132,94; 6419,69	2202,49 (2109,45) (38,8%)	1776,98; 3445,88	0,0548

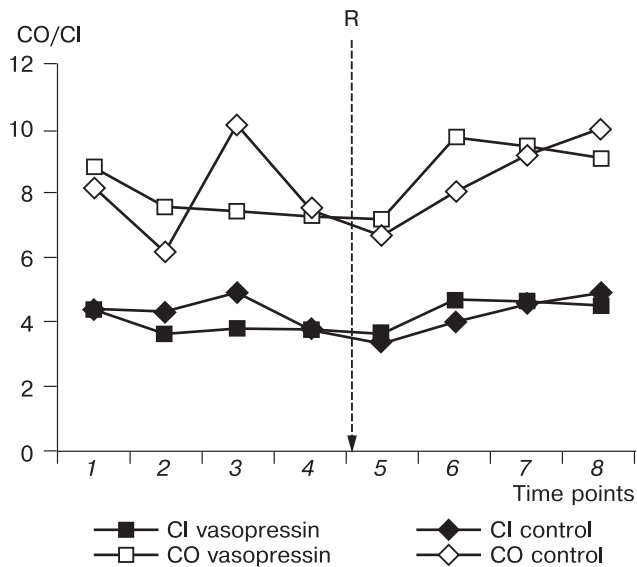


Рис. 3. Динамики сердечного индекса (CI) и сердечного выброса (CO).

С, сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>  
 CO, сердечный выброс, л/мин  
 CO-V, сердечный выброс, группа "вазопрессин"  
 CO-C, сердечный выброс, контрольная группа  
 CI-V, сердечный индекс, группа "вазопрессин"  
 CI-C, сердечный индекс, контрольная группа

Анализ гемодинамических параметров продемонстрировал отсутствие статистически достоверных различий между группой больных, получивших вазопрессин, и контролем. Динамика среднего АД, среднего давления в легочной артерии (рис. 2), сердечного выброса, сердечного индекса (рис. 3) и периферического сосудистого сопротивления (рис. 4) была практически идентичной в обеих группах больных.

Концентрации лактата оставались приблизительно одинаковой на реперфузионных этапах у больных обеих групп. После реперфузии существенное (на 40% статистиче-

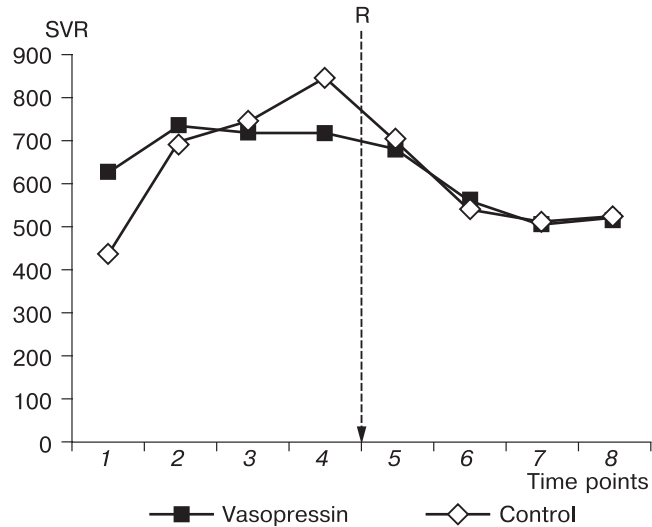


Рис. 4. Динамика периферического сосудистого сопротивления SVR, периферическое (системное) сосудистое сопротивление, дин/с/см<sup>5</sup>.

ски недостоверное) повышение лактата наблюдалось в группе больных, получивших инфузию вазопрессина (рис. 5).

Динамика изменений дозировки фенилэфрина демонстрировала тенденцию к повышению в обеих группах. К концу операции имело место снижение дозировки на 21,8% (статистически недостоверное) в контрольной группе (рис. 6).

Общая длительность госпитализации и длительность пребывания в ОРИТ были проанализированы с использованием unpaired t-test. Анализ результатов показал отсутствие статистически достоверной разницы между группами (табл. 5).

Лишь в одном случае в группе больных, получивших инфузию вазопрессина, и в 6 случаях в контрольной группе, возникла необходимость эксплоративной релапаротомии в течение первых 48 ч послеоперационного периода. Первичная дисфункция пересаженного органа наблюдалась лишь в 1 (1,05%) случае в контрольной группе.

Таблица 4

**Кровь и продукты крови, коллоиды и кристаллоиды**

Кровь и продукты крови	Группа "вазопрессин"		Контрольная группа		Различие		p
	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	
Эритромаасса, мл	1120,00 (765,27)	696,21; 1543,79	1297,37 (1388,734)	1014,47; 1580,27	928,92 (657,77)	717,86; 1009,94	0,403
Свежзамороженная плазма, мл	1394,54 (1108,87)	1028,56; 2143,31	2012,33 (1722,38)	1058,51; 2966,16	617,79 (453,89)	422,35; 878,9	0,273
Криопреципитат, мл	142,37 (110,73)	79,39; 257,41	151,77 (143,02)	122,63; 180,90	9,4 (4,16)	4,2; 11,7	0,661
Альбумин (5%), мл	447,42 (294,86)	267,24; 809,60	1232,50 (394,88)	1013,32; 1450,68	785,1 (336,13)	641,75; 978,66	0,071
Кристаллоиды, мл	5795,14 (2378,98)	4215,90; 7850,77	8173,68 (3277,72)	7505,98; 8841,39	2378,54 (998,81)	1888,87; 3004,12	0,266



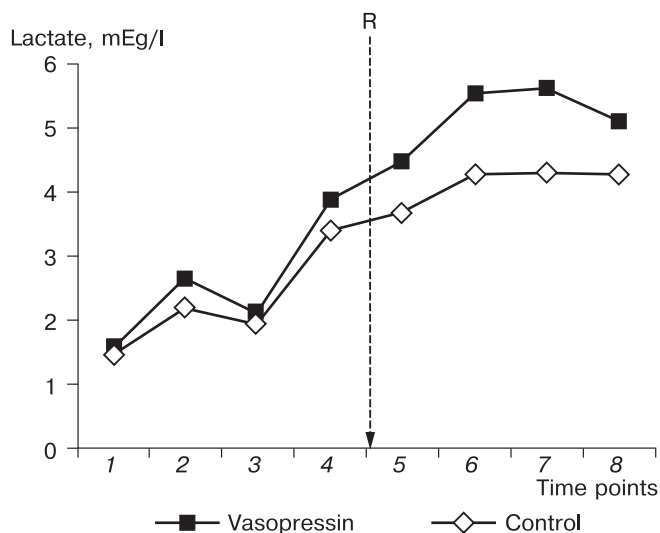


Рис. 5. Динамика изменений концентрации лактата, мЭкв/л.

Количества перелитых свежемороженой плазмы и криопреципитата были несколько ниже (на 0,9 и 10,1% соответственно) в группе больных, получивших инфузию вазопрессина; эти различия были статистически недостоверны (табл. 6).

Уровень смертности в течение 1-го года составил 5,4%: 1 (6,7%) случай в группе больных, получивших инфузию вазопрессина (15 больных) и 5 (5,3%) случаев в контрольной группе (95 больных).

Несмотря на достигнутый прогресс, кровопотеря и ассоциированная массивная гемотрансфузия остаются основной причиной периоперационной смертности и осложнений при трансплантации печени [1—4]. Снижение количества перелитой крови с 80 единиц в 1980-х годах до 2—0 единиц в некоторых центрах [4] сегодня становится преобладающей тенденцией. Анализ показал, что массивная гемотрансфузия снижала выживаемость в течение 1-го года в 62,5% случаев после более чем 4 единиц эритроцитной массы [5]. Снижала показатели 1-но и 5-лет-

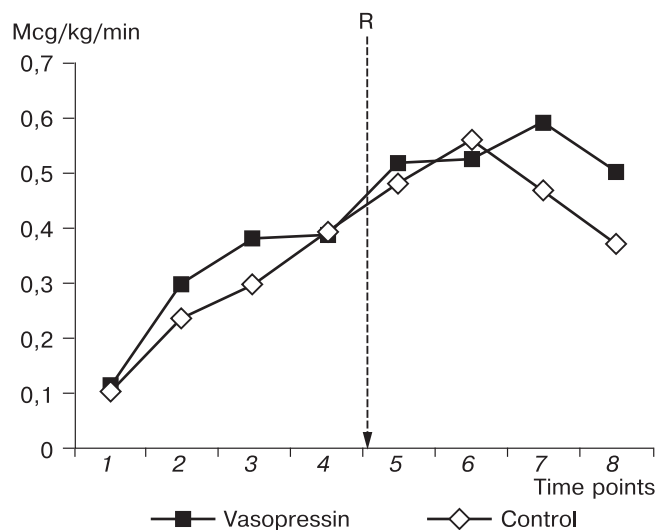


Рис. 6. Динамика изменений дозировок инфузии фенилэфрина, мкг/кг/мин.

нюю выживаемости пациентов и пересаженных органов, если имело место переливание более чем 6 единиц эритроцитной массы [6] и тромбоцитной взвеси [7]. В одной из работ продемонстрирована 3-летняя выживаемость в 64% случаев, где количество перелитой эритроцитной массы превысило 20 единиц в сравнении с 88% выживаемостью там, где это количество не достигло 20 единиц [8].

В ряде исследований обнаружена корреляция между кровопотерей, гемотрансфузионными требованиями и такими факторами, как MELD-индекс, Child-Pugh-индекс, возраст, пол, тип и тяжесть заболевания печени, наличие предшествовавших оперативных вмешательств, продолжительность операции, время холодной ишемии донорского органа, предоперационный уровень альбумина, гемоглобина [9, 10], креатинина, билирубина, коагуляционных параметров (концентрации фибриногена, PT, INR, количества тромбоцитов) [12—14], а также таких параметров, как личный опыт хирурга и анестезиолога и даже уровень и характер их мотивации [2, 12, 15]. В других

Таблица 5

**Общая продолжительность госпитализации и продолжительность пребывания в ОРИТ**

Показатель исхода	Группа "вазопрессин"		Контрольная группа		Различие, %	p
	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)		
Общая продолжительность госпитализации, дни	13,9 (4,33)	7,22; 19,65	14,2 (5,69)	7,37; 20,42	+0,3 (2,1%)	0,867
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	2,7 (1,4)	1,25; 4,54	2,8 (1,9)	1,61; 5,02	+01 (3,6%)	0,774

Таблица 6

**Объемы продуктов крови, перелитых в ОРИТ, в первые 48 ч послеоперационного периода**

Продукты крови	Группа "вазопрессин"		Контрольная группа		Различие, мл (%)	p
	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)	среднее (стандартное отклонение)	доверительный интервал (95%)		
Свежемороженая плазма, мл	1475,56 (1224,33)	988,77; 1785,61	1635,27 (1333,39)	1199,03; 1805,49	159,71 (-9,7%)	0,675
Криопреципитат, мл	168,02 (111,53)	122,68; 226,65	186,91 (132,08)	117,69; 298,77	18,89 (-10,1%)	0,457

исследованиях такой корреляции обнаружено не было, особенно в отношении MELD-индекса [16] и INR [14, 17]. Прогнозирование кровопотери и массивного кровезамещения при операциях трансплантации печени остается нерешенной задачей [10, 14]. Различия в рекомендациях к переливанию крови и других сред, принятых в разных центрах (особенно в отношении гемотрансфузионных триггеров), служат причиной разницы в объемах кровепродуктов, трансфузируемых в случаях со сравнимой кровопотерей [2, 18, 19].

Стратегии снижения кровопотери и предотвращения необходимости массивного кровезамещения включают возврат потерянной крови с использованием Cell Saver, предотвращение гипотермической коагулопатии и др. [20]. В нашей практике использование Cell Saver и поддержание нормотермии являются стандартом.

Метод интраоперативного кровесбережения и возврата крови с использованием Cell Saver, при операциях трансплантации печени был найден весьма эффективным: его применение позволяло снизить объем перелитой донорской эритроцитной массы на 45—55% [21—28].

Оценка кровопотери при операции трансплантации печени всегда была трудной задачей. С внедрением технологии интраоперационного возврата крови появилась возможность оценки кровопотери, основанной на измерении объема возврата. Методика позволяет вычислить объем кровопотери путем умножения общего объема эритроцитной массы, возвращенной CellSaver, на коэффициент 3,4—4,0 [28].

Гемодинамическая нестабильность при операции трансплантации печени вызывает необходимость применения таких вазопрессоров, как допамин, эпинефрин, норадrenalин, фенилэфрин, вазопрессин, терлипрессин и октреготид. Было продемонстрировано, что норадrenalин и фенилэфрин благодаря стимуляции  $\alpha$ -рецепторов вызывают увеличение периферического сосудистого сопротивления с сопутствующим снижением сердечного индекса [29—32]. Однако применение норадrenalина в повышенных дозах приводит усугублению метаболического (лактат) ацидоза [30].

Вазопрессин дает зависящее от дозы повышение периферического сосудистого сопротивления, тогда как эффект в отношении среднего АД и сердечного индекса остается минимальным [32].

В представленном исследовании гемодинамические параметры у пациентов обеих групп на этапах, предшествующих реперфузии, оставались практически идентичными.

Причинами увеличения концентрации лактата на преперфузионных этапах операции трансплантации печени считаются увеличение продукции лактата в кишечнике и снижение экстракции и метаболизма лактата в гепатоцитах [33]. Было продемонстрировано, что фенилэфрин не оказывает влияния на продукцию лактата и его утилизацию паренхимой печени; вазопрессин стимулирует продукцию лактата [34—37]. Наши данные свидетельствуют, что концентрация лактата была выше в группе, где применялся вазопрессин, в течение предреперфузионного периода. Различия в концентрациях лактата в обеих группах уменьшаются к концу операции, когда инфузия вазопрессина прекращена и метаболизм лактата в трансплантированном органе возобновляется.

Способность вазопрессина вызывать селективную вазоконстрикцию в сосудах брюшной полости и уменьшать порталный кровоток является основой для лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода с применением вазопрессина (0,4 ед/мин) [3, 39]. Вазопрессин, терлипрессин и октреготид уменьшают давление и кровоток в порталной вене [39, 40]. Использо-

вание низких доз вазопрессина (0,04 ед/мин) с целью уменьшения кровопотери представляется многообещающей методикой [40].

Основной идеей исследования был поиск корреляции между применением вазопрессина и объемом кровопотери до реперфузии пересаженной печени. Анализ результатов продемонстрировал снижение кровопотери как на этом этапе, так и в течение всей операции. Отсутствие статистически достоверной разницы в объемах общей кровопотери между группами объясняется тем, что существенная часть кровопотери происходила после реперфузии печени, что снижало значимость уменьшения кровопотери на этапах до реперфузии. По этой же причине снижение объемов гемотрансфузии в группе больных, получавших инфузию вазопрессина, статистически не отличалось от такового в контрольной группе.

В данной работе были исследованы отдаленные результаты применения вазопрессина. В ряде исследований [41, 42] была обнаружена значимая корреляция между такими факторами, как возраст, пол, масса тела, MELD, INR и время холодной ишемии органа и общей продолжительностью госпитализации. В нашем исследовании отличий по упомянутым выше параметрам между двумя группами не было. Общая длительность госпитализации и длительность пребывания в ОРИТ были идентичны в обеих группах. Первичная дисфункция трансплантата имела место лишь в одном случае.

Частота ранних повторных вмешательств по причине послеоперационного кровотечения была практически одинаковой в обеих группах: 6,7% в группе больных, получавших вазопрессин (1 случай), и 6,3% в контрольной группе (6 случаев).

По данным литературы, никаких свидетельств влияния применения вазопрессина на смертность в течение 1, 3 и 5 лет после операции обнаружить не удалось. Наши данные показывают идентичную смертность в течение 1-го года в обеих группах больных.

## Заключение

Анализ позволяет заключить, что инфузия вазопрессина в дозе 0,04 ед/мин является простой и эффективной методикой, применение которой позволяет снизить кровопотерю на этапах трансплантации печени, предшествующих реперфузии. Результаты, полученные в ретроспективном исследовании, представляются многообещающими и могут послужить стимулом для дальнейших проспективных исследований влияния вазопрессина и других вазопрессоров на снижение кровопотери при операциях трансплантации печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lopez-Plaza I. Transfusion guidelines and liver transplantation: time for consensus. *Liver Transplant.* 2007; 13: 1630—1632.
2. Ozier Y, Tsou M.-Y. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. *Curr. Opin. Org. Transplant.* 2008; 13: 304—309.
3. Mandell M. S., Tsou M.-Y. The development of perioperative practices for liver transplantation: advances and current trends. *J. Clin. Med. Assoc.* 2008; 71 (9): 433—441.
4. Verdonk R. C., Van den Berg A. P., Slooff M. J. H. et al. Liver transplantation: an update. *Neth. J. Med.* 2007; 65 (10): 372—380.
5. Massicotte L., Sassine M. P., Lenis S., Seal R. F. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can. J. Anesth.* 2005; 52 (2): 148—155.
6. Boin I. F. S. F., Leonardi M. I., Luzo A. C. M. et al. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 789—791.
7. De Boer M. T., Christensen M. C., Asmussen M. et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 32—44.

8. Boyd S. D., Stenard F., Lee D. K. K. et al. Alloimmunisation to red blood cells antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. *Liver Transplant.* 2007; 13: 1654—1661.
9. Pirat A., Sargin D., Torgay A., Arslan G. Identification of preoperative predictors of intraoperative blood transfusion requirement in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2002; 34: 2135—2155.
10. Steib A., Freys G., Lehmann C. et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can. Anesth.* 2001; 48 (11): 1075—1079.
11. Feng Z. Y., Jin X. D., Chen Y. Z. Predictors of massive blood transfusion in liver transplantation for patients with benign end-stage liver disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88 (43): 3040—3044.
12. Massicotte L., Sassine M. P., Lenis S., Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1245—1251.
13. Frasco P. E., Poterack K. A., Hentz J. G., Mulligan D. C. A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation: relationship to model of end-stage liver disease score and baseline coagulation status. *Anesth. Analg.* 2005; 101: 30—37.
14. Findlay J. Y., Rettke S. R. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J. Clin. Anesth.* 2000; 12 (4): 319—323.
15. Hendriks H. G., Van der Meer J., Klompmaaker I. J. et al. Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requirements and the effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2000; 11 (Suppl. 1): S87—S93.
16. Massicotte L., Beaulieu D., Roy J. D. et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation* 2009; 87 (11): 1689—1694.
17. Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L. et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (7): 956—962.
18. Ozier Y., Pessione F., Smain E., Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 671—679.
19. Ozier Y., Albi A. Liver transplantation surgery and transfusion. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2004; 42 (3): 147—162.
20. Chhibber A., Dziak J., Kolano J. et al. Anesthesia care for adult live donor hepatectomy: our experience with 100 cases. *Liver Transplant.* 2007; 13: 537—542.
21. Houvenaeghel M., Lefevre P., Samson D. et al. Autologous transfusion by preoperative salvage in orthotopic transplantation of the liver. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1989; 8 (4): 326—333.
22. Freischlag J. A. Intraoperative blood salvage in vascular surgery — worth the effort? *Crit. Care* 2004; 8 (2): S53—S56.
23. Forro M., Mandli T. Continuous autotransfusion during liver transplantation. *Magy. Sebesz.* 2002; 55 (1): 3—8.
24. Carless P. A., Henry D. A., Moxey A. J. et al. Cell salvage for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD001888.
25. Massicotte L., Thibeault L., Beaulieu D. et al. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB* 2007; 9: 52—57.
26. Sankarankutty A. K., Teixeira A. C., Souza F. F. et al. Impact of blood salvage during liver transplantation on reduction in transfusion requirements. *Acta Cir. Bras.* 2006; 21 (Suppl. 1): 44—47.
27. Drummond J. C., Petrovitch C. T. Intraoperative blood salvage: fluid replacement calculations. *Anest. Analg.* 2005; 100: 645—649.
28. Schorn M. N. Measurement of blood loss: review of the literature. *J. Midwif. Women Hlth* 2010; 55 (1): 20—27.
29. Dünster M. W., Mayr A. J., Ulmer H. et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107: 2313—2319.
30. Zhang L., Li M., Yang L. Effects of different vasopressors in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Clin. Med. J.* 2005; 118 (23): 1952—1958.
31. Väter Y., Levy A., Martay K. et al. Adjuvant drugs for end-stage liver failure and transplantation. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10 (4): RA77—RA88.
32. Shangarw R. E., Rabkin J. M., Lopaschuk G. D. Hepatic pyruvate dehydrogenase activity in humans: effect of cirrhosis, transplantation, and dichloroacetate. *Am. J. Physiol.* 1998; 274 (3, Pt 1): G569—G577.
33. Chrusch C., Bands C., Bose D. et al. Impaired hepatic extraction and increased splanchnic production contribute to lactic acidosis in canine sepsis. *Am. J. Respir. Care Med.* 2000; 161 (2, Pt 1): 517—526.
34. Gregory J. S., Bonfiglio M. F., Dasta J. F. et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacological support of septic shock. *Crit. Care Med.* 1991; 19 (11): 1395—1400.
35. Schmeisch A. P., De Olivera D. S., Ide L. T. et al. Zonation of the metabolic action of vasopressin in the bivascularly perfused rat liver. *Reg. Pept.* 2005; 129 (1—3): 233—243.
36. Conricode K. M., Ochs R. S. Vasopressin stimulates pyruvate utilization through a Ca<sup>2+</sup>-dependent mechanism and lactate formation by a protein kinase C-dependent mechanism in isolated rat hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1095 (2): 161—168.
37. Mandell M. S., Katz J. J., Wachs M. et al. Circulatory pathophysiology and options in hemodynamic management during adult liver transplantation. *Liver. Transplant. Surg.* 1997; 3 (4): 379—387.
38. Baik S. K., Jeong P. H., Ji S. W. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 631—635.
39. Roth J. V. The use of vasopressin bolus to treat refractory hypotension secondary to reperfusion during orthotopic liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (1): 261.
40. Wagoner G., Gubitasa G., Renz J. et al. Vasopressin decreases portal vein pressure and flow in the native liver during liver transplantation. *Liver Transplant.* 2008; 14: 1664—1670.
41. Washburn W. K., Meo N. A., Halff G. A. et al. Factors influencing liver transplant length of stay at two large-volume transplant centers. *Liver Transplant.* 2009; 15: 1570—1578.
42. Smith J. O., Shiffman M. L., Behnke M. et al. Incidence of prolonged length of stay after orthotopic liver transplantation and its influence on outcomes. *Liver Transplant.* 2009; 15: 273—279.

Поступила 12.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.273.5.03:616.151.11-02:617.52-089.844

**К. В. Дубровин<sup>2</sup>, А. Ю. Зайцев<sup>1</sup>, В. А. Светлов<sup>2</sup>, В. А. Гурьянов<sup>2</sup>, К. П. Микаелян<sup>1</sup>**

## **ТАКТИКА КРОВЕСБЕРЕЖЕНИЯ В РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ**

<sup>1</sup>ФГБУ РНЦХ РАМН им. акад. Б. В. Петровского, <sup>2</sup>Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Одной из важных проблем современного анестезиологического обеспечения в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) является массивная кровопотеря. Целью исследования являлось определение наиболее эффективного метода кровесбережения в реконструктивно-восстановительной ЧЛХ. Было проведено исследование четырех групп пациентов. 1-я — применение нормо- и гиперволемической гемодилюции; 2-я — назначение аprotинина на фоне уменьшения объема инфузии; 3-я — использование транексамовой кислоты на фоне уменьшения объема инфузии; 4-я — использование транексамовой кислоты на фоне уменьшения объема инфузии в сочетании с выполнением регионарных блокад. Было обследовано 36 пациентов. Кровопотеря составила в 1-й группе  $2,8 \pm 0,8 \text{ мл} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$ ; во 2-й группе  $1,7 \pm 0,3 \text{ мл} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$ ; в 3-й —  $1,7 \pm 0,6 \text{ мл} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$ ; в 4-й —  $1,4 \pm 0,5 \text{ мл} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$ . Наиболее эффективным методом кровесбережения в реконструктивной ЧЛХ является назначение гемостатических средств на фоне редукции объема инфузии.