

## ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПОСЛЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

П. А. Ермолаев, Т. П. Храмых, Л. О. Барская

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия  
644043, г. Омск, ул. Ленина, д.12

### Systemic Hemodynamic Changes after Maximally Allowable Liver Resection in Rats

P. A. Ermolaev, T. P. Kramykh, L. O. Barskaya

Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia  
12, Lenin St., Omsk 644043

**Цель работы** — выявить в эксперименте возможные изменения системной гемодинамики после предельно допустимой резекции печени с определением сроков их формирования в раннем послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** В эксперименте на 22 беспородных белых крысах-самцах регистрировали электрокардиограмму, давление крови в левой сонной артерии прямым методом, интегральную реограмму и ее первую производную по методике тетраполярной реографии Ш. И. Исмаилова и соавт. в модификации В. В. Карпицкого и соавт. через 1, 3, 6, 12 часов и 1, 3, 7 суток после предельно допустимой резекции печени. Рассчитывали ударный объем, среднее артериальное давление, минутный объем сердца, удельное периферическое сопротивление сосудов. Объем кровопотери рассчитывали гравиметрическим методом. Определение значимости различий проведено с помощью метода непараметрической статистики с расчетом показателя Friedman ANOVA. **Результаты.** Начиная с 1-го часа послеоперационного периода, развивается и сохраняется в течение 1-х суток синдром низкого сердечного выброса, в основе которого лежит значительное снижение величины ударного объема, дополнительный вклад вносит наблюдающаяся на протяжении 1-х суток умеренная брадикардия. На 3-и сутки после операции показатели гемодинамики не отличались от исходных. К 7-м суткам наблюдения кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда на фоне умеренной тахикардии и умеренного снижения УПСС. **Заключение.** Выявленным нами критическим сроком, характеризующимся минимальным минутным объемом сердца, является 1 час после операции. Отличительными чертами течения синдрома низкого сердечного выброса после предельно допустимой резекции печени является его обратимый характер и рефлекторная брадикардия в 1-е сутки после операции. К 7-м суткам кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда вследствие тенденции к тахикардии. **Ключевые слова:** предельно допустимая резекция печени, тетраполярная реография, крысы.

**Objective:** to experimentally reveal possible systemic hemodynamic changes after maximally allowable liver resection, by determining the time of their formation in the early postoperative period. **Materials and methods.** The experiments on 22 outbred male albino rats recorded an electrocardiogram, left carotid blood pressure by a direct method, an integral rheogram and its first derivative by the tetrapolar rheographic procedure developed by Sh. I. Ismailov et al. and modified by V. V. Karpitsky et al. 1, 3, 6, and 12 hours and 1, 3, and 7 days after maximally allowable liver resection. Stroke volume, mean blood pressure, cardiac output, and specific peripheral vascular resistance (SPVR) were calculated. Blood loss was estimated by the gravimetric method. The significance of differences was defined by Friedman ANOVA. **Results.** At postoperative hour 1, the low cardiac output syndrome the basis for which is a considerable reduction in stroke volume developed and persisted during the first 24 hours; an additional contribution was made by moderate bradycardia observed within the first 24 hours. On day 3 postsurgery, the hemodynamic parameters were similar to those at baseline. By 7 day of an observation, cardiac depression changed into moderate myocardial hyperdynamia in the presence of moderate tachycardia and a moderate decrease in SPVR. **Conclusion.** The critical time found by the authors for the minimum cardiac output was an hour after surgery. The distinctive features of low cardiac output syndrome after maximally allowable liver resection are its reversible pattern and reflexory bradycardia on postoperative day 1. By day 7, cardiac depression changed into moderate myocardial hyperdynamia due to a tendency towards tachycardia. **Key words:** maximally allowable liver resection, tetrapolar rheography, rats.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-14-21

Адрес для корреспонденции:

Ермолаев Павел Александрович  
E-mail: yermol@inbox.ru

Correspondence to:

Ermolaev Pavel Aleksandrovich  
E-mail: yermol@inbox.ru

## Введение

Нарушения системной гемодинамики являются одной из актуальных проблем реаниматологии [1–3]. Операции на печени относятся к высокотравматичным, что связано с механическим повреждением большого объема тканей, значительной кровопотерей, длительностью операции, эндотоксемией, воздействием на рефлексогенные зоны брюшной полости, исходной дисфункцией печени, ишемией-реперфузией паренхимы печени, сопутствующими заболеваниями [4, 5].

Объем кровопотери при проведении обширных резекций печени достигает 3000 мл, или около 50% объема циркулирующей крови (ОЦК). В случае если резекция печени сопровождается вмешательством на воротной и/или нижней полой венах кровопотеря может быть сверхмассивной и достигать 10–20 литров [6, 7].

В крупных хирургических центрах мира частота послеоперационных осложнений остается высокой и достигает 30–56% [8–10], летальность 3–9%, а при наличии цирроза печени 25–35% [11–14]. Неудовлетворенность результатами обширных резекций печени требует соблюдения, в полной мере, концепции безопасности пациента [4, 5] которая заключается в проведении адекватной анестезиологической защиты, непрерывного и углубленного мониторинга витальных функций, разработки современных протоколов интенсивной терапии послеоперационного периода.

В литературе достаточно полно освещены вопросы патогенеза специфических гепато-билиарных осложнений после обширных оперативных вмешательств на печени, однако изменениям системной гемодинамики в ранние сроки после оперативных вмешательств такого объема не уделено должного внимания. В то же время не вызывает сомнений тот факт, что сердечно-сосудистая система претерпевает значительные изменения в условиях операционного стресса, что оказывает влияние на течение послеоперационного периода и его исходы.

Цель исследования — в эксперименте возможные изменения системной гемодинамики после предельно допустимой резекции печени с определением сроков их формирования в раннем послеоперационном периоде.

## Материал и методы

Эксперименты проведены на 22 беспородных белых крысах-самцах массой 272±24 г с соблюдением положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, и согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Объем выборки для получения достоверных результатов, рассчитанный по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [15], составил 8 животных.

Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром (ОАО «Медхимпром», Россия) и проводили атипичную предельно допустимую резекцию 80% массы печени. Непосредственно перед операцией, а также через 1, 3, 6, 12 часов и 1, 3, 7 суток после операции регистрировали электрокардиограмму во II стан-

## Introduction

Alterations of systemic hemodynamics is one of challenging problems in reanimatology-anesthesiology [1–3]. Liver surgery is considered as highly traumatic operation due to damage of a large tissue mass, significant blood loss, endotoxemia, stimulation of reflexogenic zones of the abdominal cavity. It is a source of significant liver dysfunction due to ischemia-reperfusion of the liver parenchyma and due to comorbidity [4–5].

Amount of blood loss in extensive liver resections reaches 3000 ml, or about 50% of circulating blood volume. If liver resection is accompanied by interference with the portal vein and/or inferior vena cava, the blood loss may be a supermassive and reach 10–20 liters [6–7].

In large surgical world centers the frequency of postoperative complications remains high and reaches 30–56% [8–10], mortality is 3–9%, and in the presence of liver cirrhosis the mortality is 25–35% [11–14]. Dissatisfaction with the results of extensive resections of the liver requires improved patient safety measures [4, 5], which include adequate anesthesia protection, continuous and in-depth monitoring of the vital functions, development of modern protocols of intensive care in the postoperative period.

Issues related to the pathogenesis of specific hepatobiliary complications after major surgical interventions in the liver have been repeatedly studied, however, changes in systemic hemodynamic at early stages after surgical interventions have not been thoroughly clarified. At the same time, there is no doubt about the fact that cardiovascular system is undergoing significant changes due to stress during surgery affecting postoperative period and outcome.

Aim: to identify experimental changes in systemic hemodynamic after the maximum permissible liver resection during early postoperative period.

## Materials and Methods

Experiments were carried out on 22 white outbred male rats, weigh 272±24 g, subject to the provisions by the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals as recommended by International Council for Laboratory Animal Science in accordance with the requirements of the European Convention (Strasbourg, 1986) on the content, feeding and care of experimental animals, as well as their withdrawal from the experiment and subsequent disposal. The sample size to produce reliable results calculated by the formula F. Lopez-Jimenez et al. [15] was 8 animals.

Rats were anesthetized with diethyl ether («Medkhimprom», Russia) and conducted atypical maximum permissible resection 80% of the mass of the liver. Prior to operation and after 1, 3, 6, 12 hours and 1, 3, 7 days after the surgery the animals were monitored by electrocardiography in II standard with the aid of electrocardiograph «SCHILLER CARDIOVIT AT-1» (Switzerland), heart rate and blood pressure in the left carotid artery (by direct method) determination, integral rheography accompanied by its first derivative in practice, the tetrapolar rheography (Sh. I. Ismailov et al. modified by V. V. Karpitskiy et al. [16]) with the aid of rheoplethysmography device «RPG 2-02» and registration device «N-338-4P».

Following parameters were computed: stroke volume according to the formula W.G. Kubicek et al. (1966), the surface area of the body according to the formula D. DuBois (1916), mean arterial pressure, cardiac output, peripheral vascular resistance. Amount of blood loss was calculated by gravimetric method [17].

## Mechanisms of the development of critical illness

**Изменение показателей системной гемодинамики у крыс после предельно допустимой резекции печени Me [LQ; HQ].**

**Changes of parameters of systemic hemodynamics after the maximum permissible resections of the liver in rats Me [LQ; HQ].**

Stages of the study	Mean arterial pressure, mm Hg	Heart rate, min <sup>-1</sup>	Stroke volume, ml <sup>3</sup>	Cardiac output, ml•min <sup>-1</sup>	Peripheral vascular resistance, dean•c•cm <sup>-5</sup>
Baseline	91,5 [83,3; 96,3]	350,7 [326,5; 372,0]	168,2 [163,4; 171,4]	58,9 [56,6; 60,1]	27334 [23561; 28772]
1 hour	56,0 [53,3; 58,3]*	289,4 [261,0; 315,0]*	78,0 [70,1; 83,5]*	22,6 [19,9; 24,8]*	43599 [42502; 45268]*
3 hours	67,4 [62,5; 68,8]*	295,1 [272,0; 300,0]*	96,5 [92,3; 99,7]*	28,5 [25,4; 30,2]*	41612 [38898; 43352]*
6 hours	70,1 [69,0; 72,2]*	272,1 [250,0; 286,0]*	118,6 [112,4; 121,5]*	32,3 [30,8; 34,0]*	38187 [36634; 40028]*
12 hours	74,3 [71,6; 77,5]*	313,9 [250,0; 375,0]*	129,1 [126,7; 131,4]*	40,5 [37,7; 43,2]*	32280 [30526; 34546]*
1 day	80,6 [78,3; 82,5]*	393,4 [354,0; 428,0]*	142,0 [140,2; 145,6]*	55,9 [52,5; 57,6]*	29370 [26365; 31897]*
3 days	92,7 [88,3; 98,3]	366,0 [337,5; 401,5]	166,8 [163,2; 169,7]	61,5 [56,9; 60,3]	26522 [24482; 28303]
7 days	93,5 [91,3; 100,0]	407,6 [375,0; 464,0]*	167,4 [165,1; 170,6]	68,2 [62,4; 68,8]*	24123 [22544; 26806]*
Friedman ANOVA	<i>p</i> <0,00005	<i>p</i> <0,00000	<i>p</i> <0,00000	<i>p</i> <0,00000	<i>p</i> <0,00000

**Note (примечание):** stages of the study — этапы исследования; baseline — исходный показатель; hour — час; day — день; Mean arterial pressure, mm Hg — среднее артериальное давление, мм рт. ст.; Heart rate, min<sup>-1</sup> — частота сердечных сокращений, мин<sup>-1</sup>; Stroke volume, ml<sup>3</sup> — ударный объем, мл<sup>3</sup>; Cardiac output, ml•min<sup>-1</sup> — минутный объем сердца, мл•мин<sup>-1</sup>; peripheral vascular resistance, dean•c•cm<sup>-5</sup> — удельное периферическое сопротивление сосудов, дин•с•(см<sup>5</sup>•м<sup>2</sup>); Friedman ANOVA — расчетный показатель Friedman ANOVA.

дартном отведении с помощью электрокардиографа «SCHILLER CARDIOVIT AT-1» (Швеция) с анализом частоты сердечных сокращений (ЧСС), давление крови в левой сонной артерии прямым методом, интегральную реограмму и ее первую производную по методике тетраполярной реографии Ш. И. Исмаилова и соавт. (1982) в модификации В. В. Карпицко и соавт. [16]. Регистрацию интегральной реограммы и ее первой производной осуществляли, используя реоплетизмограф «РПГ 2-02» и регистратор «Н-338-4П».

Далее рассчитывали следующие показатели: ударный объем (УО) сердца по формуле W. G. Kubicek и соавт. (1966), площадь поверхности тела по формуле D. DuBois (1916), среднее артериальное давление (среднее АД), минутный объем сердца (МОС), удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС). Объем кровопотери рассчитывали гравиметрическим методом [17].

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Экспериментальные данные представлены в виде медианы (Me) с нижним (LQ) и верхним (HQ) квантилями. Определение значимости различий проведено с помощью метода непараметрической статистики с расчетом показателя Friedman ANOVA, применяемого для анализа повторных измерений, связанных с одним и тем же индивидуумом. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Из 22 животных во время резекции печени и в различные сроки после нее погибли 3 животных, что составило 13,6%. Средний объем кровопотери составил 3,5±1 мл, что не превышает 30% объема циркулирующей крови (ОЦК) крысы [18].

Statistical processing of the research results was performed using the software package «STATISTICA 6.0». Experimental data are presented as median with lower (LQ) and upper (HQ) quartile. Significance of differences was determined using the method of non-parametric statistics to calculate Friedman indicator by ANOVA, which applied to the analysis of repeated measurements related to the same individual. The critical level of significance for testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

## Results and Discussion

Three of 22 animals died during liver resection and in different terms after it (13.6%). Average blood loss was estimated as 3.5±1 ml, which not exceeded 30% of circulating blood volume of rat [18].

Changes in systemic hemodynamic parameters after surgery are shown in table. The most significant hemodynamic impairment was observed after 1 hour after surgery. Specifically, the hypotension with a minimum level of a mean arterial pressure (61,2% from baseline), and significant reduction in cardiac output (38% from baseline), both due to the significant reduction of stroke volume (46% from baseline) and in the expense of a moderate bradycardia, were recorded Within the first hour after surgery, peripheral vascular resistance was significantly increased (1.6-fold over the baseline). Further, during the first day the mean arterial pressure was increasing reaching 88% of the original level, and a heart rate was partially restored, whereas low value of stroke volume (46–68% from baseline) and trends to decreased peripheral vascular resistance were evident.

Изменения системной гемодинамики после операции приведены в таблице. Наиболее выраженные гемодинамические нарушения отмечались через 1 час после операции. Так, регистрировалась гипотензия с минимальным уровнем среднего АД (61,2% от исходного уровня), происходило значительное снижение МОС (38% от исходного уровня), причем как за счет значительного снижения УО (46% от исходного уровня), так и за счет умеренной брадикардии. Через 1 час после операции УПСС было значительно повышено (в 1,6 раза выше исходного уровня).

В дальнейшем, на протяжении 1-х суток среднее АД повышалось, достигая 88% от исходного уровня, ЧСС частично восстанавливалась, основную роль в формировании низкого МОС играла величина низкого УО (46–68% от исходного уровня), УПСС имело тенденцию к снижению.

К 3-м суткам после операции показатели гемодинамики достоверно не отличались от исходных. Через 7 суток МОС даже превышал исходный на 16% за счет умеренной тахикардии, УПСС при этом был достоверно ниже, чем до операции (88% от исходного уровня), среднее АД и УО не отличались от исходных.

Анализ полученных данных показал, что проведение предельно допустимой резекции печени сопровождается выраженными изменениями системной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде. Начиная с 1-го часа после операции, развивается и сохраняется в течение 1-х суток синдром низкого сердечного выброса (СНСВ), в основе которого лежит значительное снижение величины УО, дополнительный вклад в снижение величины МОС вносит наблюдающаяся на протяжении 1-х суток умеренная брадикардия. В свою очередь, низкий уровень МОС определяет формирование артериальной гипотензии, а стабилизация давления на этом этапе достигается за счет выраженной системной вазоконстрикции. Выявленным нами критическим сроком, характеризующимся минимальным УО и МОС и максимальным УПСС, является 1 час после операции.

В целом, динамика восстановления показателей системной гемодинамики свидетельствует об обратимом характере гемодинамических нарушений и сохранности механизмов компенсации кровообращения. Однако развитие декомпенсации кровообращения и летального исхода наблюдалось у 13,6% животных.

3-и сутки после операции, когда показатели гемодинамики не отличались от исходных, можно охарактеризовать как переходный период к эффективному функционированию сердечно-сосудистой системы. К 7-м суткам наблюдения, кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда на фоне умеренной тахикардии и сопровождается умеренным снижением УПСС.

Оценка показателей системной гемодинамики методом интегральной реографии при различных патологических процессах проводилась и ранее. Так, изучалась недостаточность кровообращения в постреанима-

On day 3 after the surgery, hemodynamic parameters did not differ significantly from the original. After 7 days cardiac output even exceeded the original to 16% due to moderate tachycardia, and peripheral vascular resistance was significantly lower than before surgery (88% from baseline), whereas mean arterial pressure and stroke volume did not differ from the original.

Data demonstrate that holding the maximum permissible liver resection is accompanied by significant changes in systemic hemodynamics in early postoperative period. Starting from the first hour after the surgery, the syndrome of low cardiac output develops and persists for one day based on the significant decrease in stroke volume; an additional contribution to the reduction of the cardiac output is moderate bradycardia that persists for one day. It seems likely that the low cardiac output determines the formation of arterial hypotension and stabilization of the pressure at this step is achieved by severe systemic vasoconstriction. We have identified that duration of a critical period characterized by minimal stroke volume, minimal cardiac output and the maximum peripheral vascular resistance is one hour after surgery.

In general, the dynamics of the recovery of indicators of systemic hemodynamic testifies the reversible nature of hemodynamic disturbances and security mechanisms of circulatory compensation. However, the development of circulatory decompensation and death was observed in 13.6% of animals.

The 3<sup>rd</sup> day after surgery, when hemodynamic did not differ from the original, can be described as a transition period to the effective functioning of the cardiovascular system. To the 7<sup>th</sup> day of observation cardiodepression was replaced by moderate hyperdynamia in the face of moderate tachycardia and accompanied by a moderate reduction of peripheral vascular resistance.

Assessment of parameters of circulation by the method of integral rheography in various pathological processes was carried out in earlier studies. Circulatory insufficiency in the postresuscitation period, contusion of the heart, acute blood loss, severe thermal injury and acute poisoning were intensively studied [19–22].

Our data and the data of other authors clearly demonstrate that after extensive surgery accompanied with the maximum permissible liver resection, as well as in other critical conditions, significant hemodynamic disturbances develops and circulatory failure is formed.

According to the available data, the circulatory failure after extensive surgical interventions might be caused by a reduction in contractility and non-cardiac factors, which, in turn, occur due to the volemic violations, changes in acid-base status, blood rheology and other factors [23–25].

The identified feature of hemodynamic disorders in the early stages after the maximum permissible liver resection is the development of reversible syndrome of low cardiac output with the gradual recovery of major hemodynamic performance.

## Mechanisms of the development of critical illness

ционном периоде [19], при ушибе сердца [20], при геморрагической гипотензии [21], при тяжелой термической травме [22], острых отравлениях и др.

Анализ собственных данных и данных других авторов показал, что после обширного хирургического вмешательства, каким является предельно допустимая резекция печени, как и при других критических состояниях, развиваются значительные гемодинамические нарушения и формируется недостаточность кровообращения.

Согласно данным литературы, недостаточность кровообращения после обширных хирургических вмешательств может быть обусловлена как снижением сократительной способности миокарда, так и экстракардиальными факторами, которые, в свою очередь, могут быть следствием волевических нарушений, изменений кислотно-щелочного состояния, реологии крови [23–25] и др.

Выявленной нами особенностью гемодинамических нарушений в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени является развитие обратимого СНСВ с постепенным восстановлением основных показателей гемодинамики.

Механизмы компенсации кровообращения при снижении величины МОК хорошо известны из литературы. К ним относят повышение тонуса периферических артерий («периферическое» сердце) и увеличение ЧСС вследствие активации симпато-адреналовой системы [26]. Анализ показателей системной гемодинамики, полученных в ходе нашего исследования, свидетельствует о развитии выраженной системной вазоконстрикции с последующей стабилизацией артериального давления.

При этом, важно отметить, что ориентация на уровень артериального давления в оценке нарушений гемодинамики при критических состояниях зачастую не является информативной, так как компенсаторная «централизация» кровообращения позволяет до определенной степени поддерживать системную перфузию и маскировать недостаток сердечного выброса.

Еще одной чертой, характеризующей течение недостаточности кровообращения после предельно допустимой резекции печени, является отсутствие такого механизма срочной компенсации сердечного выброса, как увеличение ЧСС. Наоборот, на протяжении 1-х суток после операции регистрировалась умеренная брадикардия. Одними из механизмов развития брадикардии может выступать вагусный висцеро-висцеральный рефлекс в ответ на мощное раздражение механорецепторов, локализованных в капсуле печени, брюшине, области солнечного сплетения, при проведении оперативных вмешательств на печени.

Рефлекторная брадикардия отражает специфический характер влияния предельно допустимой резекции печени на центральную гемодинамику. По мере снижения ваготонии на протяжении 1-х суток ЧСС частично восстанавливалась, к 3-м суткам не отличалась от исходной, а к 7-м суткам регистрировалась умерен-

Compensatory mechanisms of circulation such as reducing the value of the cardiac output are well known from the literature. These include the increased tone of peripheral arteries (peripheral heart) and an increase in heart rate due to activation of sympathoadrenal system [26]. Analysis of indicators of systemic hemodynamics obtained in our study shows the development of severe systemic vasoconstriction with subsequent stabilization of a blood pressure.

However, it is important to note that measuring the level of arterial blood pressure in the assessment of hemodynamics is not informative since compensatory «centralization» of circulation allows in some extent to support systemic perfusion and mask the lack of cardiac output.

Another feature that characterizes the period of circulatory failure after the maximum permissible liver resection is the lack of such mechanism of urgent compensation in cardiac output as an increased heart rate. On the contrary, during the first days after the surgery moderate bradycardia was recorded. One of the mechanisms of developing the bradycardia might be vagal viscerovisceral reflex in response to strong stimulation of mechanoreceptors in the capsule of the liver, peritoneum, solar plexus, which are activated when performing surgical procedures on the liver.

Reflex bradycardia reflects the specific nature of the influence of the maximum allowable liver resection on central hemodynamics. At least the reduced vagotonia on day 1 was partially restored in 3 days when it did not differ from the original, and moderate tachycardia was recorded by day 7. As a result, on 7 day 7 post-surgery the cardiodepression is replaced by moderate hyperdynamia and accompanied by a moderate reduction of peripheral vascular resistance.

We discovered the features of development of changes of circulation in the postoperative period that are consistent with the doctrine of compensation according to which genetically programmed emergency response of compensation proceeds the principle of «any price» and is always excessive. In this regard, the compensation cannot be considered a purely physiological response [26].

After normalization of cardiac output a series of pathological changes in the body is launched. These changes are associated with reperfusion and the phenomenon of «no-reflow» [17]. Reperfusion promotes the absorption of toxic metabolic products from the tissues into the systemic circulation ultimately leading to the formation of multiple organ failure. Thus, the organism while looking normal on 7<sup>th</sup> day after the surgery might achieve only limited function and is balancing in the face of collapse compensation and re-emergence of a critical state.

The results of the study allow to conclude that the triggering factor in the formation of circulatory failure after the maximum permissible liver resection is a significant reduction in stroke volume due to blood loss, and reflex bradycardia. Additional factors might include endotoxemia inevitable at the early stages after the maximum allowable liver resection [27] for the contractility of the

ная тахикардия. В результате, кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда, сопровождающейся умеренным снижением УПСС.

Выявленная нами закономерность развития нарушений системной гемодинамики в послеоперационном периоде вполне согласуется с учением о компенсации, согласно которому генетически закрепленные реакции аварийной компенсации протекают по принципу «любой ценой», всегда избыточны относительно стимулов, их вызвавших, в этой связи компенсацию нельзя считать сугубо физиологической реакцией [26].

Как известно, после нормализации сердечного выброса в организме запускается ряд патологических изменений, связанных с реперфузией и феноменом «no-reflow» [17]. Реперфузия способствует поступлению в системный кровоток токсических продуктов обмена из тканей, приводящих в конечном итоге к формированию полиорганной недостаточности. При этом, организм на фоне мнимого благополучия (7-е сутки после операции), достигаемого предельным напряжением функциональных систем, становится на грань срыва компенсации и повторного возникновения критического состояния.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что пусковым фактором формирования недостаточности кровообращения после предельно допустимой резекции печени является значительное снижение УО вследствие кровопотери и рефлексорной брадикардии. В тоже время нельзя отрицать влияние эндотоксемии, неизбежно возникающей в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени [27], на сократимость миокарда. Дальнейшее исследование функции и метаболизма миокарда на модели изолированного сердца, позволит оценить вклад поврежденного сердца в формирование недостаточности кровообращения в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени у крыс.

Анализируя полученные данные, мы предполагаем, что оценка риска, минимизация операционного стресса за счет адекватной анестезиологической защиты, непрерывный и углубленный мониторинг витальных функций, разработка современных протоколов интенсивной терапии, направленных на профилактику и своевременную коррекцию СНСВ позволит повысить безопасность обширных резекций печени.

## Заключение

Таким образом, проведение предельно допустимой резекции печени вызывает выраженное нарушение

myocardium. Further study of the function and myocardial metabolism in the isolated heart will allow us to evaluate the contribution of the damaged heart in the formation of circulatory failure early after the maximum allowable hepatectomy in rats.

The data suggest that the risk assessment, minimization of operational stress due to adequate anesthesia protection, continuous and in-depth monitoring of the vital functions, development of modern protocols of intensive therapy to prevent and in-time correct syndrome of low cardiac output will definitely increase the security of extensive resections of the liver.

## Conclusion

Thus, holding the maximum permissible liver resection causes pronounced impaired function of the heart and blood vessels. Starting from the first hours of the postoperative period, the syndrome of low cardiac output develops and persists for one day. The triggering factor includes a significant reduction in a stroke volume due to blood loss, and reflex bradycardia. We have identified that a critical period characterized by minimal stroke volume and cardiac output, and maximum peripheral vascular resistance, is 1 hour after surgery. Different parameters of the flow syndrome of low cardiac output after the maximum permissible resection of the liver are reversible, and a gradual restoration of the basic hemodynamic parameters and reflex bradycardia on the first day after the operation are evident.

функции сердца и сосудов. Начиная с 1-го часа послеоперационного периода, развивается и сохраняется в течение 1-х суток СНСВ, пусковым фактором которого является значительное снижение УО вследствие кровопотери и рефлексорной брадикардии. Выявленным нами критическим сроком, характеризующимся минимальным УО и МОС и максимальным УПСС, является 1 час после операции. Отличительными чертами течения СНСВ после предельно допустимой резекции печени является его обратимый характер с постепенным восстановлением основных гемодинамических показателей и рефлексорная брадикардия в 1-е сутки после операции. К 7-м суткам наблюдения кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда вследствие тенденции к тахикардии.

## Литература

1. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
2. Стаканов А.В. Системная гемодинамика и спланхический кровоток в условиях предоперационной эпидуральной анальгезии на фоне интраабдоминальной гипертензии при острой толстокишечной непроходимости. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-39>

## References

1. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ.]
2. Stakanov A.V. Sistemnaya gemodinamika i splankhnicheskyy krovotok v usloviyakh predoperatsionnoy epiduralnoy analgezii na fone intraabdominalnoy gipertenzii pri ostroi tolstokishhechnoi neprokhodimosti. *Obshchaya*

## Mechanisms of the development of critical illness

3. Филатов В.В., Долгих В.Т. Особенности гемодинамики и свертывающей системы крови у больных, оперированных по поводу кровотечений язвенной болезни. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 30–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-30>
4. Шиганова А.М., Выжигина М.А., Балаян О.В., Головкин А.С., Юрьева Л.А. Ингаляционная и тотальная внутривенная анестезия при резекциях печени. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 3: 9–14. PMID: 24340988
5. Шиганова А.М., Выжигина М.А., Бунятян К.А., Винницкий Л.И., Саломхина Л.О., Головкин А.С., Балаян О.В., Юрьева Л.А. Оценка адекватности анестезии и выраженности стрессорного ответа при резекциях печени. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 5: 15–19. PMID: 24624852
6. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З. Практические аспекты современной хирургии печени. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2009; 2: 28–35.
7. Толтинец А.В., Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Эделева Н.В., Петрова В.В., Кудрявцев С.Б., Панкратова М.А. Периоперационное ведение онкологического больного с расширенной гемигепатэктомией, осложнившейся сверхмассивной кровопотерей (клинический случай). *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 5: 47–50.
8. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Расширенные резекции печени при злокачественных опухолях. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2009; 2: 16–22. PMID: 19365329
9. Скупенко О.Г., Полищук Л.О. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2009; 5: 15–22. PMID: 19491762
10. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br. J. Cancer*. 2006; 94 (7): 982–999. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603033>. PMID: 16538219
11. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов. М.: Миклош; 2003: 155.
12. Патютко Ю.И., Чуцеев Е.С., Подлужный Д.В., Агафонова М.Г. Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза: возможности хирургического лечения. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2011; 10: 13–19. PMID: 22334898
13. Belghiti J., Regimbeau J.M., Durand F., Kianmanesh A.R., Dondero F., Terris B., Sauvanet A., Farges O., Degos F. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (43): 41–46. PMID: 11941981
14. Jaeck D., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Weber J.C., Wolf P. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl*. 2004; 10 (2 Supp 1): S58–S63. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20041>. PMID: 14762841
15. López-Jiménez F., Paniagua D., Lamas G.A. La interpretación de los ensayos clínicos negativos. *Rev. Invest. Clin*. 1998; 50: 435–440. PMID: 9949676
16. Карпицкий В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1986; 1: 74–77. PMID: 3703589
17. Полушин Ю.С. Периоперационная кровопотеря и принципы инфузионно-трансфузионной терапии. В кн.: Бунятян А.А., Мизиков В.М. (ред.). *Анестезиология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 141–155.
18. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд. Киев: Выща школа; 1983: 383.
19. Долгих В.Т., Корпачев В.Г. Сократительная функция миокарда и центральная гемодинамика в постреанимационном периоде. *Анестезиология и реаниматология*. 1978; 2: 37–44. PMID: 677512
20. Корпачева О.В. Нарушения центральной гемодинамики при экспериментальном ударе сердца. *Омский науч. вестник*. 2006; 3 (37): 74–78.
21. Храмых Т.П. Патогенетические факторы дисфункции щеточной каймы тонкой кишки при геморагической гипотензии. *Омский науч. вестник*. 2013; 1 (118): 91–95.
22. Гольдзон М.А., Долгих В.Т., Гирш А.О. Нарушение системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда при тяжелой термической травме в эксперименте и их коррекция. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 14–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-14>
23. Беляев Э.Г., Петрова М.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Коррекция нарушений центральной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных. *Вестн. Рос. Науч. Центра рентгенодиагностики*. 2011; 11 (3): 54–73.
24. Трецицкий А.И., Глумчер Ф.С. Руководство по интенсивной терапии. Киев: Выща школа; 2004: 582.
25. *Reanimatologiya*. [Systemic hemodynamics and splanchnic blood flow under preoperative epidural analgesia in the presence of intraabdominal hypertension in acute colonic obstruction. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-39>. [In Russ.]
26. Filatov V.V., Dolgikh V.T. Osobennosti gemodinamiki i svyrtvyayushchei sistemy krovi u bolnykh, operirovannykh po povodu krvotocheniy yazvennoi bolezni. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Hemodynamics and blood coagulation system in patients operated following ulcer disease hemorrhagia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 30–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-30>. [In Russ.]
27. Shiganova A.M., Vyzhigina M.A., Balayan O.V., Golovkin A.S., Yuryeva L.A. Ingalyatsionnaya i totalnaya vnutrivennaya anesteziya pri rezektsiyakh pecheni. [Inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia for hepatic resections]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 3: 9–14. PMID: 24340988. [In Russ.]
28. Shiganova A.M., Vyzhigina M.A., Bunyatyan K.A., Vinnitskiy L.I., Samokhina L.O., Golovkin A.S., Balayan O.V., Yuryeva L.A. Otsenka adekvatnosti anestezii i vyrazhennosti stressornogo otveta pri rezektsiyakh pecheni. [Assessment of anaesthesia sufficiency and stress response during liver resections]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 5: 15–19. PMID: 24624852. [In Russ.]
29. Vishnevskiy V.A., Efanov M.G., Ikrarov R.Z. Prakticheskie aspekty sovremennoy khirurgii pecheni. [Practical aspects of modern liver surgery]. *Tikhookeansky Meditsinskiy Zhurnal*. 2009; 2: 28–35. [In Russ.]
30. Tolpinets A.V., Khoronenko V.E., Donskova Yu.S., Edeleva N.V., Petrova V.V., Kudryavtsev S.B., Pankratova M.A. Perioperatsionnoe vedenie onkologicheskogo bolnogo s rasshirennoy gemigepatektomiey, oslozhnivsheysya sverkhmassivnoy krvopoterey (klinicheskiy sluchai). [Perioperative management of a cancer patient with extended hemihepatectomy complicated by supermassive blood loss (clinical case)]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 5: 47–50. [In Russ.]
31. Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaidak I.V., Kotelnikov A.G. Rasshirennyye rezektsii pecheni pri zlokachestvennykh opukholyakh. [Advanced hepatic resection for malignancy]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2009; 2: 16–22. PMID: 19365329. [In Russ.]
32. Skipenko O.G., Polishchuk L.O. Khirurgicheskoe lechenie metastazov kolorektalnogo raka v pecheni. [Surgical treatment of colorectal liver metastases]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2009; 5: 15–22. PMID: 19491762. [In Russ.]
33. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br. J. Cancer*. 2006; 94 (7): 982–999. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603033>. PMID: 16538219
34. Vishnevskiy V.A., Kubyshekin V.A., Chzhao A.V., Ikrarov R.Z. Operatsii na pecheni. Rukovodstvo dlya khirurgov. [Liver surgery. A manual for surgeons]. Moscow: Miklosh; 2003: 155. [In Russ.]
35. Patyutko Yu.I., Chuchuev E.S., Podluzhnyi D.V., Agafonova M.G. Gepatotsellyulyarnyi rak na fone tsirroza: vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya. [The possibilities of surgical treatment of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2011; 10: 13–19. PMID: 22334898. [In Russ.]
36. Belghiti J., Regimbeau J.M., Durand F., Kianmanesh A.R., Dondero F., Terris B., Sauvanet A., Farges O., Degos F. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (43): 41–46. PMID: 11941981
37. Jaeck D., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Weber J.C., Wolf P. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl*. 2004; 10 (2 Supp 1): S58–S63. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20041>. PMID: 14762841
38. López-Jiménez F., Paniagua D., Lamas G.A. La interpretación de los ensayos clínicos negativos. *Rev. Invest. Clin*. 1998; 50: 435–440. PMID: 9949676
39. Karpiitskiy V.V., Slovesnov S.V., Rerikh R.A. Opredelenie serdechnogo vybrosa u melkikh laboratornykh zhivotnykh metodom tetrapolyarnoy reografii. [Determination of cardiac output in small laboratory animals by tetrapolar rheography]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1986; 1: 74–77. PMID: 3703589. [In Russ.]
40. Polushin Yu.S. Perioperatsionnaya krvopoterya i printsipy infuzionno-transfuzionnoy terapii. V kn.: Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. (eds.). *Anesteziologiya. Natsionalnoe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 141–155. [In Russ.]
41. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente. 3-e izd. [Laboratory animals. Breeding, keeping, and experimental usage. 3-rd ed.]. Kiev: Vyscha Shkola; 1983: 383. [In Russ.]
42. Dolgikh V.T., Korpachev V.G. Sokratitel'naya funktsiya miokarda i tsentral'naya gemodinamika v postreanimatsionnom periode. [Contractile function of the myocardium and the central hemodynamics in the post-resuscitation period]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1978; 2: 37–44. PMID: 677512. [In Russ.]

25. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (22): 2769–2812. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334c017>. PMID: 24126879
26. Шанин В.Ю. Патология критических состояний. СПб.; 2003: 433.
27. Барская Л.О., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л., Заводиленко К.В. Ранние морфо-функциональные изменения в печени после обширной резекции (экспериментальное исследование). *Анналы хирург. гепатологии.* 2013; 18 (1): 70–77.
20. Корпачева О.В. Нарушения тентральной гемодинамики при экспериментальном ушибе сердца. [Central hemodynamic disorders in experimental heart contusion]. *Omsky Nauchnyi Vestnik.* 2006; 3 (37): 74–78. [In Russ.]
21. Храмых Т.П. Патогенетические факторы дисфункции слизистой тонкой кишки при геморрагической гипотензии. [Pathogenetic factors of small bowel brush border dysfunction in hemorrhagic hypotension]. *Omsky Nauchnyi Vestnik.* 2013; 1 (118): 91–95. [In Russ.]
22. Goldzon M.A., Dolgikh V.T., Girsh A.O. Нарушение системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда при тяжелой термической травме в эксперименте и их коррекция. *Общая реаниматология.* [Systemic hemodynamic and myocardial contractile and metabolic impairments in severe thermal injury in the experiment and their correction. *General Reanimatology.*] 2012; 8 (3): 14–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-14> [In Russ.]
23. Беляев Е.Г., Петрова М.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Коррекция нарушений тентральной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных. [Correction of central hemodynamic disorders in cancer patients in the early postoperative period]. *Vestnik Rossiiskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii.* 2011; 11 (3): 54–73. [In Russ.]
24. Трешчинский А.И., Глумчер Ф.С. Руководство по интенсивной терапии. [A guide to intensive care]. Kiev: Vyshcha Shkola; 2004: 582. [In Russ.]
25. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (22): 2769–2812. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334c017>. PMID: 24126879
26. Шанин В.Ю. Патология критических состояний. [Pathophysiology of critical conditions]. Sankt-Peterburg; 2003: 433. [In Russ.]
27. Барская Л.О., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л., Заводиленко К.В. Ранние морфо-функциональные изменения в печени после обширной резекции (экспериментальное исследование). [Early morphofunctional changes in the liver after extensive resection (an experimental study)]. *Annaly Khirurgicheskoi Gepatologii.* 2013; 18 (1): 70–77. [In Russ.]

Поступила 01.07.14

Submitted 01.07.14