

**на правах рукописи**

**Тупикин Кирилл Алексеевич**

**Пострезекционная печеночная недостаточность  
(факторы риска, профилактика, прогноз).**

**14.01.17. – хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2017**

**Работа выполнена в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского»**

**Минздрава России**

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор

**ВИШНЕВСКИЙ**

Владимир Александрович

**Официальные оппоненты:**

**Шабунин Алексей Васильевич ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО, главный врач ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Заслуженный врач города Москвы, Заслуженный врач Российской Федерации, главный хирург Департамента здравоохранения Москвы.

**Дюжева Татьяна Геннадьевна ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России**

доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии Правительства РФ, заведующая отделом регенеративной хирургии печени и поджелудочной железы Института регенеративной медицины Мультидисциплинарного центра клинических и медицинских исследований Международной школы персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Ведущая организация: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России**

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_ г. в \_\_\_\_\_ часов

на заседании диссертационного совета Д 208 124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрав России

Адрес: 117977, Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института хирургии им. А.В.Вишневского.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Сапелкин С.В.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ALPPS - Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy, методика двухэтапной резекции печени

ISGLS - International Study group of Liver Surgery (Международная исследовательская группа по хирургии печени)

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ООП – объем остающейся паренхимы печени

ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия

ППН – пострезекционная печеночная недостаточность

ПТИ – протромбиновый индекс

РЛГГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия

РПГГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия

СЗП – свежезамороженная плазма

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия

ХЦР – холангиоцеллюлярный рак

### **Актуальность темы**

В последние годы во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа больных с очаговыми образованиями печени, как злокачественного, так и доброкачественного характера. Прогноз злокачественных новообразований печени при отсутствии лечения исключительно плохой – лишь единичные пациенты остаются в живых через три года после постановки диагноза, а средняя выживаемость не превышает одного года [Патютко Ю.И. с соавт., 2005; Russell M.C. et al., 2015; Narita M. et al., 2015]. Резекция печени, в большинстве случаев, остается методом выбора и единственным способом, позволяющим добиться радикального излечения и длительной выживаемости пациентов. При этом с учетом локализации и размеров опухолей, особенностей сосудистого строения печени, необходимости достижения радикальности операции, оправданным представляется выполнение именно больших резекций печени [Кротова О.И. с соавт., 2011; Назаренко Н.А., 2005].

Накопленные знания в области анатомии и физиологии печени, совершенствование хирургических и анестезиологических технологий, предоперационной подготовки позволили добиться относительной безопасности обширных резекций печени. Однако частота осложнений после таких операций остается достаточно высокой и составляет 22-45% [Kauffmann R. et al., 2014; Narita M. et al., 2015]. Печеночная недостаточность является наиболее тяжелым и грозным осложнением в резекционной хирургии печени. Частота развития ППН колеблется от 0 до 32 % [Ishii M. et al., 2014] и может увеличиваться в отдельных группах больных, составляя, в среднем, 0,7-9,1% [Kauffmann R. et al., 2014; Maartje A. J. et al., 2008].

Зачастую выполнение резекции печени возможно только у 10-20% больных с метастазами колоректального рака. Резектабельность при гепатоцеллюлярной карциноме составляет около 20-30% при отсутствии у пациента цирроза печени [Shirabe K. et al., 2013; Garcea G. et al., 2009].

Поднятая тема остается одной из актуальных проблем современной гепатологии. Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы противоречивы, а отечественные источники недостаточно отражают проблему пострезекционной печеночной недостаточности. Все это ведет к путанице понятий, выводов, невозможности проведения адекватного статистического анализа, и отсутствию алгоритма ведения пациентов с печеночной недостаточностью на различных этапах её профилактики и лечения [Yamamoto K.N. et al., 2016; Вишневский В.А. с соавт., 2013].

В связи с этим актуальным представляется изучение влияния в периоперационном периоде разного рода факторов (возраст, пол пациента, наличие или отсутствие желтухи, проведение полихимиотерапии и др.) на развитие пострезекционной печеночной

недостаточности. Недостаточно изученными являются способы прогнозирования и профилактики печеночной недостаточности, а также преодоления так называемого «синдрома малой доли» [Алиханов Р.Б. с соавт., 2011]. В процессе изучения и разработки находятся в настоящее время протоколы ведения пациентов, показания к двухэтапным резекциям печени [Полищук Л.О. с соавт., 2011; Schnitzbauer A.A. et al., 2012].

Анализ перечисленных проблем позволит приблизиться к решению актуальной проблемы прогнозирования и определения показаний к применению различных способов профилактики пострезекционной печеночной недостаточности.

### **Цель исследования**

Разработка лечебно - диагностического алгоритма, направленного на прогнозирование и профилактику развития острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени и повышение резектабельности у больных с низким функциональным резервом печени.

### **Задачи исследования**

1. Определение факторов риска развития печеночной недостаточности при обширных резекциях печени в периоперационном периоде.
2. Проведение анализа значимости выбранных параметров с учетом степени их влияния на прогноз развития пострезекционной печеночной недостаточности в периоперационном периоде (до, во время и после операции).
3. Оценка возможности расчета прогноза печеночной недостаточности у пациентов после больших резекций печени.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Минимально достаточными критериями оценки прогноза пострезекционной печеночной недостаточности являются данные об индексе массы тела, возрасте пациента, значения альбумина, билирубина крови, протромбинового индекса (или МНО) и результаты КТ-волюметрии.

2. В послеоперационном периоде достаточными для прогноза пострезекционной печеночной недостаточности являются данные об интраоперационной кровопотере, времени операции, общем билирубине, протромбиновом индексе и уровне лактата крови в первые 4-6 часов после операции.

3. Значение индекса массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>, протромбинового индекса менее 70%, интраоперационная кровопотеря более 1000 мл достоверно увеличивают риск развития тяжелых форм пострезекционной печеночной недостаточности.

4. Наибольшую значимость в профилактике печеночной недостаточности имеет дооперационная стратификация риска её развития.

### **Научная новизна**

Впервые были рассчитаны пороговые значения для факторов риска, превышение которых достоверно ухудшает прогноз развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Впервые в клинической практике разработаны многофакторные шкалы прогнозирования печеночной недостаточности после больших резекций печени, основанные на значимости прогностических факторов (заявка на патент №2015156040 от 28.12.2015 «Способ прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности в дооперационном периоде», заявка на патент рег. №2015156038 от 28.12.2015 «Способ прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности в послеоперационном периоде», заявка на патент рег. №2016112116 от 31.03.16 «Способ прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности в ранние сроки после операции»).

### **Практическая значимость**

Разработан алгоритм стратификации и ведения пациентов с большими резекциями печени на основании анализа имеющихся факторов риска.

Созданы формулы прогноза риска пострезекционной печеночной недостаточности как до операции, так и в послеоперационном периоде.

Разработанные прогностические системы позволят оптимизировать схему подготовки больных к операции. Оценка возможного риска развития печеночной недостаточности и степени ее проявлений в послеоперационном периоде позволит проводить своевременную и целенаправленную коррекцию проводимой терапии и необходимым образом распределять имеющиеся средства мониторинга и лечения пациентов.

### **Внедрение результатов работы**

Основные положения и результаты работы, касающиеся определения факторов риска пострезекционной печеночной недостаточности и использования комплекса мультимодальных

прогностических систем, внедрены и применяются в практической работе отдела абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского.

### **Апробация работы и публикации**

Результаты исследования доложены и обсуждены на следующих заседаниях и конференциях:

- II Всероссийский симпозиум молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2014 г.)
- XXII Международный конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ташкент, 2015 г.)
- Конгресс Международной Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов (HPBA) (Сан-Паулу, 2016)
- XXIII Международный Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Минск, 2016)

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии с участием сотрудников отдела абдоминальной хирургии, клинико-диагностического отделения с группой клинической иммунологии, отдела лучевой диагностики, эндоскопического и патологоанатомического отделения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Министерства Здравоохранения России 9 сентября 2016г.

### **Публикации**

Основные положения диссертации отражены в 5 печатных работах по теме исследования.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложена на 106 листах, включает 22 таблицы и 16 рисунков. Библиографический указатель включает 141 источник литературы, из них 12 отечественных и 129 иностранных авторов.

### **Общее содержание работы**

В основу работы положен ретроспективный анализ результатов лечения, клинических и лабораторных параметров 247 пациентов, проходивших обследование и лечение в Институте хирургии им. А.В. Вишневского с января 2009 г. по ноябрь 2015 г.

При оценке объема операции большими считали резекции 3 и более сегментов печени по

классификации Couinaud.

Критерии включения в исследование: пациенты, которым были выполнены большие резекции печени по поводу солидных опухолей печени как злокачественного (метастатическое поражение печени, гепатоцеллюлярный, холангиоцеллюлярный рак), опухолей проксимальных внепеченочных желчных протоков (опухоли Клатскина), так и доброкачественного (гемангиома, очаговая узловая гиперплазия, аденома, ангиомиолипома) генеза, по поводу альвеококкового поражения печени, доброкачественных стриктур желчных протоков.

Критерии исключения из исследования: больные, оперированные по поводу эхинококкоза печени (кроме анатомических резекций), простых кист печени, кистозных опухолей печени (цистаденома), а также пациенты, которым произведены малые резекции печени.

Из 247 обследованных и оперированных пациентов женщин было 154 (62,3%), мужчин – 93 (37,7%). Средний возраст составил  $53,2 \pm 13,2$  лет, минимальный 15, максимальный 80 лет.

Распределение пациентов по характеру поражения печени представлено в Таблице 1

**Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от нозологических форм**

Заболевание		n	%
Метастатическое поражение печени	Колоректальные метастазы	74	30,0
	Неколоректальные метастазы	15	6,1
Первичные опухоли печени	ГЦР	31	12,6
	ХЦР	21	8,5
Опухоль Клатскина		28	11,3
Альвеококкоз печени		29	11,7
Гемангиомы печени		13	5,3
ФНГ		8	3,2
Другие		28	11,3
<b>Всего</b>		<b>247</b>	<b>100</b>

Хронические заболевания печени до операции были у 18 пациентов (7,3%). Среди них – хронический гепатит В – у 3 (1,2%), С – у 7 (2,8%) пациентов. Неалкогольная жировая болезнь печени была у 3 (1,2%) пациентов. Цирроз печени класса А по Child-Pugh был у 8 (3,2%) пациентов, больных с циррозом класса В среди исследованных не было. Неoadьювантная химиотерапия выполнялась у 91 (36,8%) пациента.

Распределение пациентов в зависимости от объема выполненных операций представлено в Таблице 2.



**Таблица 2. Распределение выполненных операций**

Операция	n	%
левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ)	54	21,9
правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ)	104	42,1
расширенная ЛГГЭ (рЛГГЭ)	26	10,5
расширенная ПГГЭ (рПГГЭ)	35	14,2
резекция 3 и более сегментов печени	28	11,3
<b>Всего</b>	<b>247</b>	<b>100</b>

В отдельную группу вошли пациенты, которым было произведено двухэтапное хирургическое лечение. Из 247 анализированных 11 (4,5%) пациентам были выполнены оба этапа 2-этапного лечения. Основными причинами такого подхода стали: 1)распространенность поражения печени; 2)малый объем остающейся паренхимы печени.

Распространенным считали развитие опухолевого процесса в обеих долях печени, при этом 2 и более сегментов были свободны от опухоли, что позволяло прогнозировать техническую возможность выполнения радикального вмешательства.

Выполненные методики двухэтапного лечения представлены в Таблице 3.

**Таблица 3. Методы двухэтапного лечения пациентов**

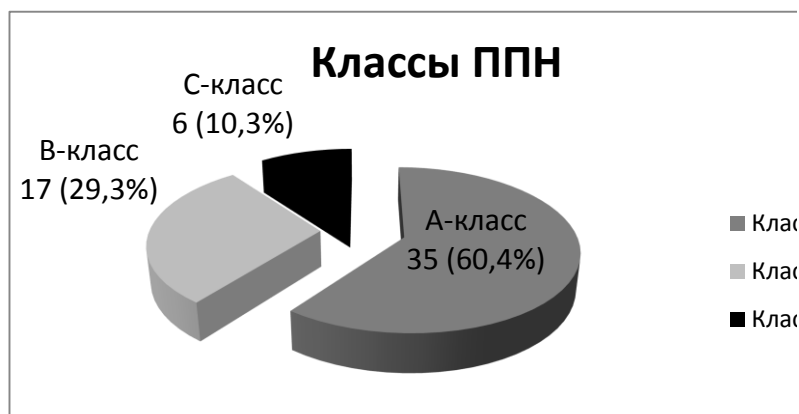
Метод	Число пациентов	
Перевязка правой ветви воротной вены	3	
Эмболизация правой ветви воротной вены	5	
Лигирование правой воротной вены с разделением печени (ALPPS)	ПГГЭ	1
	рПГГЭ	2
<b>Всего</b>	<b>11</b>	

В послеоперационном периоде оценивали развитие признаков ППН в соответствии с критериями International Study group of Liver Surgery (ISGLS). У 189 (76,5%) пациентов её признаков отмечено не было, у 58 (23,5%) пациентов были выявлены различные проявления ППН. У 35 (14,8%) пациентов признаки ППН разрешились на фоне стандартной терапии (класс А по ISGLS). Тяжелые формы ППН развились у 23 (9,3%) пациентов, из них тип В – у 17 (6,9%), и С – у 6 (2,4%).

На фоне прогрессирования ППН умерло 9 (3,6%) пациентов.

Распределение пациентов с ППН по классам ISGLS представлено на Рисунке 1.

**Рис. 1. Распределение пациентов с ППН по классам ISGLS**



Всем пациентам на этапе предварительного обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, после оценки данных которой принималось предварительное решение о предстоящем объеме запланированного вмешательства. При предполагаемых больших объемах резекции, преимущественно расширенных право- и левосторонних гемигепатэктомиях, дополнительно проводилась КТ-волюметрия с оценкой общего объема печени, опухоли и части печени, планируемой к удалению, а также предполагаемого объема остающейся печени.

Все лабораторные данные оценивали при поступлении, при необходимости выполняли их дополнительную оценку перед операцией. Далее проводился лабораторный контроль. Данные лабораторных анализов оценивались сразу после операции (лактат крови), а также в 1-3-й, 4-6-й, 7-й и более дни после операции.

11 пациентам в связи с недостаточным предполагаемым объемом остающейся печени было произведено двухэтапное хирургическое лечение.

Перевязку правой ветви воротной вены (n=3) производили в случаях, когда пациентам предполагалось выполнение операции в один этап, однако при интраоперационной оценке объем будущего остатка печени был определен как недостаточный.

Эмболизация правой ветви воротной вены произведена в случаях (n=5), когда при дооперационной КТ выявлен недостаточный объем будущего остатка печени.

Методика ALPPS применена пациентам (n=3), объем паренхимы будущего остатка печени которых составлял до 19-22% функционирующей паренхимы печени, что не позволяло рассчитывать на достаточный прирост паренхимы после выполнения эмболизации правой ветви воротной вены.

После выполнения второго этапа в послеоперационном периоде в группе пациентов после перевязки правой ветви воротной вены у 1 пациента отмечалась клиническая картина ППН класса А, у 1 – класса В.

Время ожидания 2-го этапа операции составило от 4 до 8 недель.

В группе пациентов после проведенной перевязки правой ветви воротной вены гипертрофия будущего остатка печени составила в каждом из 3-х случаев соответственно 2-5-11%.

После эндоваскулярной эмболизации правой ветви воротной вены гипертрофия будущего остатка печени составила 12-34%, в среднем 25,4%. Клиника ППН класса А отмечена у 2 пациентов, у 1 пациента – клиническая картина ППН класса В.

Данные о динамике гипертрофии паренхимы печени до первого этапа и после второго этапа методики ALPPS представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Сравнительные данные по объемам остающейся печени у пациентов с ALPPS**

Пациент	Операция	Процедура ALPPS	Объем остатка печени, см <sup>3</sup>	% от функционирующей паренхимы
1	ПГГЭ	До	233	21
		После	721	52
2	РПГГЭ	До	525	18
		После	570	24
3	ПГГЭ	До	252	19
		После	597	42

В послеоперационном периоде летальности среди пациентов после перевязки и эмболизации правой ветви воротной вены отмечено не было. В группе пациентов, которым применена методика ALPPS, отмечалась клиническая картина ППН класса В, в 1 случае отмечен летальный исход.

По данным литературы, к прогностическим факторам печеночной недостаточности относят пол и возраст пациента, вероятность развития ППН у пациентов мужского пола, пожилого возраста и при сниженном индексе массы тела выше [Balzan S. et al., 2005, Alfieri S. et al., 2001].

Проведение неоадьювантной химиотерапии по данным разных авторов, неоднозначно для прогноза [Tanaka K. et al., 2010; Fong Y. et al., 2006]. Что касается биохимических показателей, отражающих синтетическую и желчевыделительную функцию печени (уровни альбумина и билирубина, факторы свертывания), по данным литературы они не являются специфичными и не коррелируют с результатами резекции [Gazzaniga G.M. et al., 2005].

В ходе исследования был проведен однофакторный анализ основных пред-, интра- и послеоперационных параметров. Были анализированы возраст, пол, ИМТ, наличие

заболевания печени (цирроза, стеатоза, хронического вирусного гепатита), применение неоадьювантной химиотерапии, средний размер опухоли, уровень тромбоцитов, уровень общего билирубина, альбумина, АЛТ и АСТ, ПТИ до операции, продолжительность операции, объем кровопотери и гемотрансфузии, кратность и время применения маневра Прингла, уровни билирубина, альбумина, лактата, ПТИ в первый день после операции. Для сравнения были исследованы показатели у пациентов без признаков ППН и с ППН (табл. 5), применялся непарный t-критерий Стьюдента.

**Таблица 5. Сравнение факторов риска ППН у пациентов с ППН и без ППН**

Параметры	Без ППН (n=189)	ППН (n=58)	p
До операции			
1. Пол	Ж (женский)– 104 (65,4%), М (мужской) – 55(34,4%)	Ж – 29 (54%), М – 25 (46%)	0,100
2. Возраст	58,7 ± 2,3	60,0±1,73	0,705
3. ИМТ, кг/м <sup>2</sup> :	25,2 ± 5,3	25,3 ± 5,3	0,237
А. Низкий (до 20)	16 (10%, 11,1 на 100 человек)	9 (19,9 на 100 человек)	<b>0,040</b>
Б. Нормальный (20-25)	50 (31%)	20 (37%)	0,189
В. Повышенный (25-30)	43 (28%)	18 (33%)	0,100
Г. Ожирение (более 30)	50 (31%)	7 (13%)	0,239
Наличие хронического поражения печени до операции:			
А. Цирроз печени	3 (1,88% , 1,91 на 100 человек)	5 (9,3%, 10,14 на 100 человек)	<b>0,049</b>
Б. Вирусный гепатит	5 (3,14%)	7 (13,1%)	0,100
В. Стеатоз печени	3 (1,88%)	1 (1,85%)	0,256
Неоадьювантная химиотерапия	47 (29%)	8 (14,6%)	0,256
Средний размер опухоли, мм	87,5 ± 55,1	89,7±50,6	<b>0,037</b>
Уровень тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	224,2±73,5	216,1±82,7	<b>0,036</b>
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	22,4±18,3	31,3±16,1	0,079
Уровень альбумина, г/л	39,9±4,0	40,5 ± 19,9	0,111
Активность АЛТ, Ед/л	69,9±41,8	73,8 ± 80,5	0,267
Активность АСТ, ЕД/л	41,5±26,2	43,3 ± 75,5	0,750
ПТИ,%	81,8±10,8	76,6 ± 13,1	<b>0,01</b>
Уровень креатинина, мкмоль/л	89,5±23,2	83,9 ± 17,3	0,117
Объем остаточной доли печени (% от общей).	43,6±12,1	38,5 ± 12,3	<b>0,010</b>
Интраоперационные показатели			
Время операции, мин	322±94,2	390,1 ± 123,1	<b>0,001</b>
Объем кровопотери, мл	1130±961,1	1889,1 ± 1660,2	<b>0,001</b>
Объем гемотрансфузии, мл	498±433,3	918,3 ± 883,2	<b>0,001</b>
Длительность пережатия ГДС, мин.	16,5±17,1	15,1 ± 21,1	0,253
Послеоперационные показатели			
Уровень Общего билирубина в 1-	22,4±18,1	50,5 ± 28,4	<b>0,001</b>

й день после операции, мкмоль/л			
Уровень Альбумина, г/л	31,0±4,6	28,3 ± 5,1	<b>0,001</b>
Активность АЛТ, Ед/л	310±42,6	335,4 ± 333,8	0,938
Активность АСТ, ЕД/л	280±39,2	301,26 ± 174,4	0,468
ПТИ в 1-й день после операции	59,3±9,8	47,3 ± 10,8	<b>0,001</b>
Концентрация лактата через 4-6 ч после операции, ммоль/л	3,6±2,5	5,2 ± 4,1	<b>0,007</b>
Лактат в первый день после операции, ммоль/л	2,2±1,8	2,5 ± 2,1	0,977

При определении разницы показателей у пациентов с ППН по сравнению с пациентами без ППН выявлены статистически значимые различия по таким факторами риска ППН как: индекс массы тела ниже 20 кг/м<sup>2</sup>, наличие цирроза печени, средний размер опухоли, уровень тромбоцитов крови, исходный уровень ПТИ и уровень ПТИ в 1-й день после операции, исходные уровни общего билирубина и альбумина, объем остаточной доли печени, продолжительность операции, объем кровопотери и гемотрансфузии, концентрация лактата крови через 2 часа после операции.

При этом по таким факторам, как пол и возраст пациента, проводимая неоадьювантная химиотерапия, время пережатия гепатодуоденальной связки, послеоперационные значения креатинина, альбумина, трансаминаз при сравнительном анализе групп пациентов без ППН и пациентов с ППН статистически значимых различий выявлено не было.

При корреляционном анализе выявлено, что объем кровопотери во время операции, объем гемотрансфузии, концентрация лактата в первые 4-6 ч после операции, уровень общего билирубина, альбумина, ПТИ в 1-й послеоперационный день обладают высоким уровнем корреляции со степенью тяжести развития ППН ( $R > 0,75$ ).

С целью большей наглядности выявленных взаимосвязей построены диаграммы, показывающие зависимость выраженности фактора от класса ППН.

В диаграммах представлены результаты корреляционного анализа по указанным факторам (Рис. 2-6).

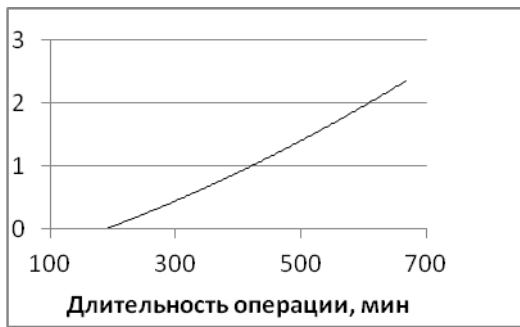


Рис. 2

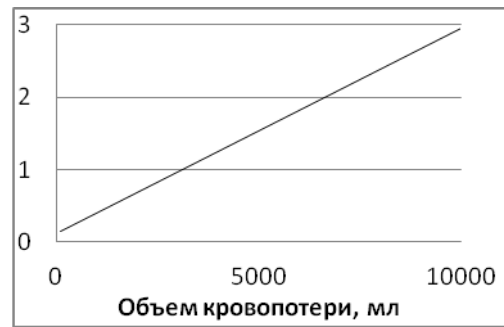


Рис. 3

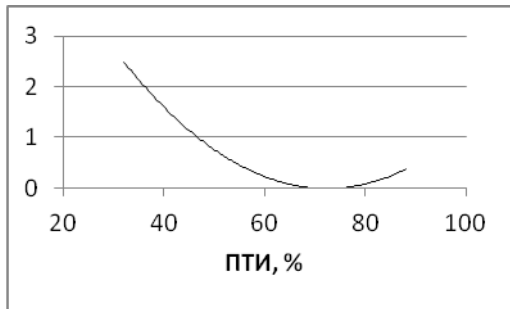


Рис. 4

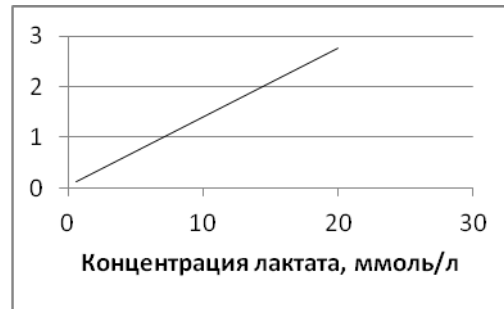


Рис. 5

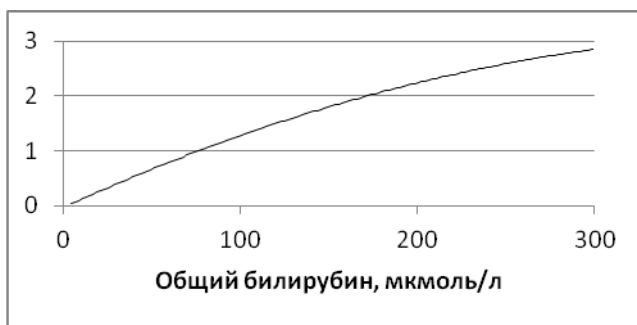


Рис. 6

**Рис. 2-6: Графики зависимости степени тяжести ППН от факторов риска. 0-отсутствие ППН, 1-класс А, 2 – класс В, 3 – класс С по ISGLS**

На основании проведенного анализа были вычислены пороговые значения, превышение или снижение которых достоверно повышает риск развития ППН. Из дооперационных факторов индекс массы тела  $<20 \text{ кг/м}^2$  и протромбиновый индекс  $<70\%$  стали пороговыми значениями для риска развития ППН. Из интраоперационных факторов кровопотеря  $>1000 \text{ мл}$  и гемотрансфузия  $>700 \text{ мл}$  также стали пороговыми. Таким образом, риск развития ППН существенно повышается у пациентов с индексом массы тела менее 20, с исходным протромбиновым индексом менее 70%, свидетельствующим о снижении функциональной способности печени, при интраоперационной кровопотере более 1000 мл. Соответственно, при повышении объема кровопотери возрастает необходимость гемотрансфузии. Переливание крови более 700 мл ухудшает прогноз пациента в плане риска развития ППН, что согласуется с данными литературы [Narita M. et al., 2015; Козырин И.А., 2011].

В послеоперационном периоде важными пороговыми значениями для развития ППН стали: уровень билирубина крови в 1-3 день после операции  $>40$  мкмоль/л, протромбиновый индекс в 1-3 день после операции  $<55\%$ , уровень лактата крови в течение 4-6 ч после операции  $>3,5$  ммоль/л.

В то же время такие факторы, как наличие у пациента ожирения или повышенный индекс массы тела, наличие вирусного гепатита, стеатоза печени, проведение неоадьювантной химиотерапии, уровень общего билирубина, альбумина, трансаминаз, креатинина крови до операции, время пережатия гепатодуоденальной связки, в соответствии с полученными данными, не являются значимыми прогностическими критериями ППН.

Вычисление весового вклада каждого из определяемых факторов позволило создать прогностические системы, направленные на вычисление степени вероятности наступления ППН и степени её тяжести у конкретного пациента.

Первая прогностическая система представлена нелинейной формулой, учитывающей основные прогностические факторы. Способ прогнозирования острой печеночной недостаточности выражен формулой «весов», которая характеризует отношение факторов риска к объему остающейся паренхимы печени после резекции.

Прогностическая система представлена 50-балльной шкалой оценки факторов риска. В зависимости от степени влияния каждого фактора ему присвоено соответствующее число баллов. При расчете прогноза за основу был взят объем остающийся части печени.

Количественное значение в баллах факторов риска представлено в таблице 6. Максимальная точность метода достигается только при использовании всех указанных факторов риска, однако при отсутствии достоверных данных о наличии нескольких факторов, возможно также применение расчета со снижением точности метода. При этом необходимо применение хотя бы 4 известных факторов риска: данные пола и возраста (единый совокупный фактор риска), ИМТ пациента, а также данные о факторе «билирубин-альбумин-МНО» (или ПТИ) и данные об объеме интраоперационной кровопотери.

**Таблица 6. Факторы риска и их балльная значимость**

Наличие фактора (F)		Балльная значимость $M(F_i)$
Мужской пол+возраст*	Варианты	
	I (мужской пол и возраст $>65$ лет)	50
	II (мужской пол, возраст $\leq 65$ лет)	20

	III (женский пол, возраст >65 лет)		30
	IV (женский пол, возраст ≤65 лет)		0
<b>Индекс массы тела (ИМТ)</b>	I	≤18-24	20
	II	25-30	10
	III	>30	40
<b>Билирубин+альбумин+МНО*</b>	I	1-50 мкмоль/л, ≥29 г/л, ≤1,5	10
	II	≥51 мкмоль/л, ≤28 г/л, >1,5	30
<b>Адьювантная химиотерапия</b>	да		40
	нет		0
<b>Стеатоз паренхимы печени</b>	да		40
	нет		0
<b>Объем (V) интраоперационной кровопотери, мл**</b>	≤1000		30
	1001-1500 включительно		40
	>1500		50

\*Примечание: \* - оцениваются в сочетании, \*\* - используется после операции

Перед выполнением резекции печени у больных при сборе анамнеза узнают возраст и пол, выясняют применение адьювантной химиотерапии, определяют ИМТ (вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>). Для определения уровня общего билирубина, альбумина выполняют биохимическое исследование крови, а для расчета МНО – коагулограмму. Остающийся объем печени рассчитывают в соответствии с данными КТ-вольюметрии, используя данные о размерах всей паренхимы печени, объеме остающейся части органа (левой доли или II, III сегментов) и объеме опухоли (нефункционирующей паренхимы) с последующим определением процента остающейся части печени:  $FRL = V2 / (V1 - V3) * 100\%$ , где FRL (future remnant liver) – объем остающейся доли в процентах, V1 – объем всей паренхимы печени, V2 – объем остающейся паренхимы печени, мл, V3 – объем опухоли (нефункционирующей паренхимы), мл. По таблице определяется соответствующее значению фактора число баллов и их сумма. Для подсчета количества баллов, соответствующих уровню влияния факторов риска, применяется следующая формула (Формула I):



$$P = \frac{\sum_{i=1}^n M(F_i)}{V_{\text{оп}}}, \text{ где}$$

$P$  – прогноз развития острой печеночной недостаточности (может быть вычислен до или после операции);

$M(F_i)$  – балльная значимость каждого фактора, в соответствии с таблицей;

$V_{\text{оп}}$  – объем остатка печени;

$n$  – количество используемых факторов;

$i$  – индекс суммирования.

При прогнозировании учитывают значение области прогноза (варианты 1, 2, 3) для ожидаемого риска пострезекционной печеночной недостаточности, которые распределяются следующим образом:

- 1)  $P$  от 0 до 2 (вариант 1) – вероятно развитие ППН класса А;
- 2)  $P$  от 2 до 3 (вариант 2) – вероятно развитие ППН класса В;
- 3)  $P$  более 3 (вариант 3) – вероятно развитие ППН класса С.

Предложенную прогностическую систему возможно использовать и до операции. В этом случае распределение происходит иначе в связи с отсутствием данных об объеме интраоперационной кровопотери ( $V$ ):

- 1)  $0 < P \leq 1$  (вариант 1) – вероятно развитие ППН класса А ISGLS;
- 2)  $1 < P \leq 1,9$  (вариант 2) – вероятно развитие ППН класса В ISGLS;
- 3)  $P > 1,9$  и более (вариант 3) – вероятно развитие ППН класса С ISGLS.

На основании предложенных нелинейных систем прогноза достигнута чувствительность до 72% при расчете до операции, и до 78,9% - при послеоперационном расчете.

С целью преодоления трудностей раннего прогнозирования ППН у пациентов в первые 4-6 часов после операции на основании определенных в ходе корреляционного анализа прогностически-значимых факторов нами была предложена вторая система прогнозирования и диагностики возможной пострезекционной печеночной недостаточности. Прогностическая система представлена 2-балльной шкалой оценки пяти факторов риска. В зависимости от значения каждого фактора ему присваивается балл, равный либо 0, либо 1. Значения баллов суммируются, соответственно, чем больше полученная сумма, тем выше риск развития у пациента печеночной недостаточности.

Необходимые для расчета факторы и их балльная оценка представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Значения факторов риска развития ППН после операции.**

Фактор	Балльная значимость	
	0	1
Кровопотеря во время операции, мл	≤1000	>1000
Время операции, мин.	<350	≥350
Уровень общего билирубина*	≤40 мкмоль/л	>40
Уровень ПТИ*	≥55%	<55%
Концентрация лактата**	≤3,5 мкмоль/л	>3,5 ммоль/л

Примечание: \* - оцениваются в 1-й послеоперационный день; \*\* - оценивается в первые 4-6 часов после операции

Прогностический критерий ППН вычисляется в соответствии с формулой (Формула II):

$$P = KP + BO + OB + ПТИ + Л, \text{ где}$$

P – критерий прогноза ППН;

KP – кровопотеря во время операции

BO – время операции

OB – фактор уровня общего билирубина крови в 1-й послеоперационный день;

ПТИ – фактор уровня ПТИ в 1-й послеоперационный день;

Л – фактор концентрации лактата крови в первые 4-6 ч после операции.

Области прогноза для ожидаемого риска клинически значимых форм ППН и летального исхода распределены следующим образом:

P=4-5 - вероятность возникновения ППН классов А, В и С 100%, типа В и С 100%

P=3 – вероятность возникновения ППН 53,8%, класса А – 41,0%, В и С 12,8%

P=2 – вероятность ППН – 18,1%, класса А – 18,1% В и С – 0%

P=1 – вероятность ППН – 7,7%, класса А – 7,7%, класса В и С – 0%

P=0 - вероятность ППН 0%.

Чувствительность предложенного критерия составила 89,6%, специфичность – 88,1%.

С помощью предложенных нами прогностических систем представляется возможным определение риска развития пострезекционной печеночной недостаточности уже на дооперационном этапе и повысить точность ее прогнозирования в ранние сроки после операции.

Принимая во внимание отсутствие универсальной системы, позволяющей прогнозировать риск развития пострезекционной печеночной недостаточности до операции и в ранние сроки послеоперационного периода, предложенные нами способы позволяют повысить качество отбора пациентов для хирургического лечения, а также персонализировать лечение и профилактику данного осложнения.

Рекомендации ISGLS не только определяют классификацию ППН, но и дают примерный перечень мероприятий по лечению и ведению пациентов в зависимости от ее класса [Rahbari N.N. et al., 2011].

В соответствии с так называемым «протоколом ISGLS», пациентам с классами В и С (тяжелая форма ППН) показано лечение с применением диуретиков, инфузий растворов альбумина и свежзамороженной плазмы, из инструментальных методов исследования показано выполнение УЗИ органов брюшной полости, КТ брюшной полости и головного мозга. С учетом ранее изученных и полученных в ходе нашей работы данных оптимальным для пациентов с высоким риском ППН является минимальное время и травматичность операции, стремление к уменьшению кровопотери и сохранение как можно большего процента неповрежденной паренхимы печени.

Исходя из полученных данных, можно предложить следующую последовательность действий при отборе пациентов на операцию. На первом этапе, после оценки результатов инструментального исследования, в частности, компьютерной томографии, и определения показаний к операции, а также объема необходимого вмешательства, возможен расчет прогноза ППН по первой формуле (до операции). В случае получения значения коэффициента прогноза, соответствующего развитию классов ППН В и С следует разделить пациентов на группу с предполагаемым будущим остатком печени более 30% и менее 30%. В случае, если остаток печени более 30%, следует дополнительно решить вопрос о целесообразности выполнения операции, при окончательном определении показаний к операции следует уже на дооперационном этапе начинать ведение пациента в соответствии с рекомендациями ISGLS и вышеописанными мероприятиями, включая инфузию СЗП и растворов альбумина, а также раннее УЗИ-мониторирование. Если остаток печени более 20, но менее 30%, следует рассмотреть вопрос о выполнении эмболизации правой ветви воротной вены. При остатке менее 20% - возможно рассмотрение вопроса о применении методики ALPPS.

Важным аспектом является проведение повторной оценки с помощью первой формулы после выполнения первого этапа двухэтапного лечения. При коэффициенте прогноза, соответствующем классам ППН В и С, следует вторые этапы вмешательств выполнять с применением до, во время и после операции терапии как при ведении пациентов с ППН.

В первые 4-6 часов после операции возможно применение как первой, так и второй прогностических формул.

В соответствии с принципами ISGLS при высоком риске развития после операции классов ППН В и С показано продолжение лечения пациента в условиях палаты интенсивной терапии с проведением инфузий свежзамороженной плазмы, а также решением вопроса о проведении экстракорпоральных методов детоксикации.

Учитывая, что главным в ведении пациентов после больших резекций печени до настоящего времени является контроль текущего состояния, мы считаем, что, при использовании предложенных прогностических формул становится возможным персонифицировать лечение заранее, не дожидаясь существенных и необратимых изменений статуса пациента. В соответствии с принципом расчета прогноза ППН, представляется возможным корректировать лечение у пациентов с высоким риском ППН уже в первые 4-6 часов после операции.

В заключение отметим, что перспективным научным направлением является создание комплексных многофакторных систем, позволяющих прогнозировать наступление у пациентов пострезекционной печеночной недостаточности.

Разработанная в ходе исследования оценка факторов риска до операции, а также в раннем послеоперационном периоде, во многом является определяющей для планирования и организации лечения пациентов. Показана необходимость ее применения, а дальнейшее усовершенствование для достижения более высокой чувствительности и коррекции разработанного алгоритма позволит снизить частоту развития серьезных форм ППН и послеоперационную летальность.

### **Выводы**

1. Основными факторами риска пострезекционной печеночной недостаточности в периоперационном периоде являются: индекс массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$ , протромбиновый индекс  $<70\%$ , интраоперационная кровопотеря  $>1000 \text{ мл}$ , гемотрансфузия  $>700 \text{ мл}$ , уровень билирубина крови в 1-3 день после операции  $>40 \text{ мкмоль/л}$ , протромбиновый индекс в 1-3 день после операции  $<55\%$ , уровень лактата крови в течение 4-6 ч после операции  $>3,5 \text{ ммоль/л}$ . Достоверно влияют на прогноз развития печеночной недостаточности объем предполагаемого остатка паренхимы, билирубин крови на 4-6 день после операции, протромбиновый индекс в 4-6 и в 1-3 дни после операции, наличие цирроза печени.

2. К прогностически-значимому набору факторов риска печеночной недостаточности после больших резекций печени относятся пол, возраст, индекс массы тела пациента, уровни билирубина, альбумина крови и международного нормализованного отношения до операции, объем интраоперационной кровопотери, время операции, концентрация лактата в первые 4-6 часов после операции, уровень общего билирубина и протромбиновый индекс в первый день после операции.

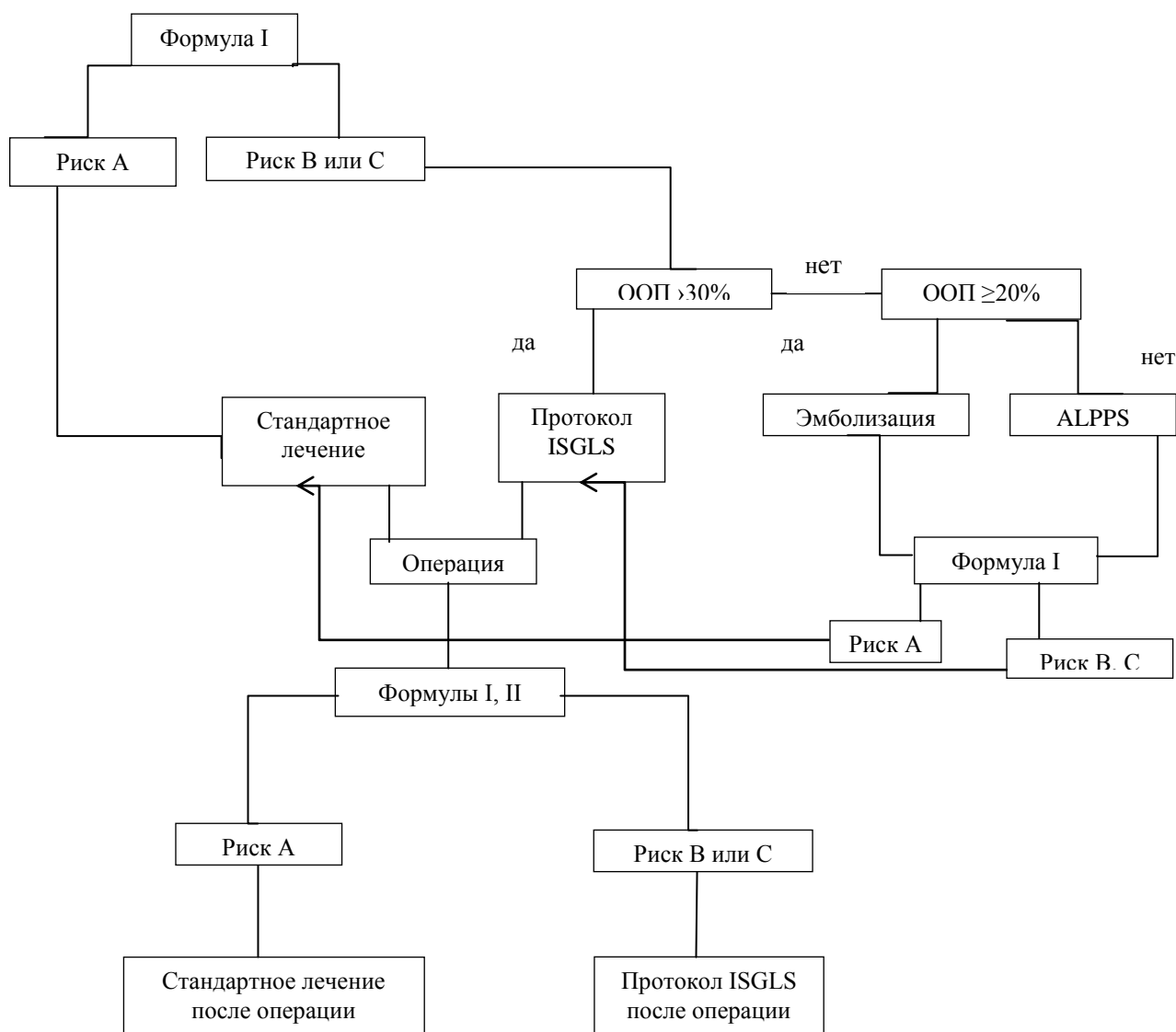
3. Прогностические шкалы, основанные на комплексном использовании факторов с учетом степени значимости каждого из них, позволяют рассчитывать риск развития

пострезекционной печеночной недостаточности на дооперационном этапе с вероятностью до 72% и в раннем послеоперационном периоде до 86%.

### **Практические рекомендации**

1. При обследовании пациентов следует обращать внимание на наличие таких факторов риска, как индекс массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$ , протромбиновый индекс  $<70\%$  и ориентироваться на данные КТ-вольюметрии.
2. При дооперационном расчете критерия прогноза пострезекционной печеночной недостаточности требуется акцентировать внимание на группе пациентов с высоким риском развития её тяжелых форм (классов В и С). В отношении таких пациентов следует решать вопрос о проведении двухэтапного лечения.
3. При появлении повышенного риска развития тяжелых форм пострезекционной печеночной недостаточности следует вести пациента в соответствии с протоколом ISGLS уже в первые 6 часов после операции.

## АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ БОЛЬШИХ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ



### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вишневский В.А., Коваленко Ю.А., Андрейцева О.И., Икрамов Р.З., Ефанов М.Г., Назаренко Н.А., Тупикин К.А. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения. //Украинский журнал хирургии. 2013. № 3 (22). С. 172-182.
2. Тупикин К.А., Андрейцева О.И., Варава А.Б., Гаврилов Я.Я., Мирошкина И.В., Кармазановский Г.Г., Вишневский В.А. Успешное выполнение обширной резекции печени при холангиокарциноме после двукратной портоэмболизации. //Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 21, №1, С. 103-108.

3. Тупикин К.А., Коваленко Ю.А., Олифир А.А., Байдарова М.Д., Вишневский В.А. Новые возможности диагностики и прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. //Практическая медицина, 2016. №5 (92). С. 49-52.
4. Kovalenko Yu., Tupikin K., Vishnevskiy V. Prognostic preoperative system for postresection liver failure. //HPB, 2016. №18 (S1). P. 298.
5. Тупикин К.А., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А. Новые возможности прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности. //Анналы хирургической гепатологии, 2016. Т. 21, №3, С. 70-74.