

ФГБУ «ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Тупикин Кирилл Алексеевич

Пострезекционная печеночная недостаточность  
(факторы риска, профилактика, прогноз)

14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
д.м.н., профессор  
Вишневский В.А.

Москва – 2016

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
<b>Глава 1. Пострезекционная печеночная недостаточность: определение, эпидемиология, патогенез, оценка факторов риска, профилактика и лечение (обзор литературы).....</b>	<b>8</b>
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>34</b>
2.1. Дизайн исследования. Методы отбора больных и объем выборки.....	34
2.2. Протокол обследования и лечения больных.....	35
2.2.1 Оценка факторов риска ППН.....	35
2.2.2 Методики лечения.....	38
2.3 Характеристика больных.....	41
2.3.1 Общая характеристика больных.....	41
2.3.2 Оценка диффузных изменений печени.....	42
2.4 Статистическая обработка материала.....	43
<b>Глава 3. Определение факторов прогноза печеночной недостаточности после больших резекций печени.....</b>	<b>44</b>
3.1 Характеристика выполненных операций .....	44
3.2. Определение факторов риска ППН и их значимости.....	50
<b>Глава 4. Возможности профилактики и оптимизация прогнозирования печеночной недостаточности после больших резекций печени.....</b>	<b>56</b>
4.1 Двухэтапное лечение как способ профилактики пострезекционной печеночной недостаточности.....	56
4.2 Возможности прогнозирования печеночной недостаточности у пациентов после резекции печени.....	61
4.2.1 Нелинейные системы прогноза риска наступления ППН.....	61
4.2.2 Линейная система прогнозирования и диагностики ППН.....	72
<b>Заключение.....</b>	<b>76</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>87</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>88</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>89</b>

## Список сокращений

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

FRLV- future remnant liver volume, объем остающейся части печени, объем будущего остатка печени

ICGR15 - индоцианин-грин-15-мин тест (тест с индоцианином зеленым)

ISGLS - International Study Group of Liver Surgery - Международная научно-исследовательская группа хирургии печени

MEGX – тест лидокаин-моноэтилглицинэксилд

MELD – Model for End-stage Liver Disease, модель расчета исходов заболеваний печени

TNF – $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ- аспартатаминотрансфераза

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГДС – печеночно-двенадцатиперстная (гепатодуоденальная) связка

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ 6 – интерлейкин 6

КРР – колоректальный рак

MARS – Молекулярная абсорбирующая рециркулирующая система

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОГК – органы грудной клетки

ОТП - ортотопическая трансплантация печени

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОШ – отношение шансов

ПИТ – палата интенсивной терапии

ППН – пострезекционная печеночная недостаточность

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЭ – печеночная энцефалопатия

СЗП – свежзамороженная плазма

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХДЗП - хронические диффузные заболевания печени

ЦВД – центральное венозное давление

ЦДК – цветное доплеровское картирование

## **Введение**

### **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 нелеченных злокачественных новообразований печени исключительно плохой – лишь единичные пациенты остаются в живых через три года после постановки диагноза, а средняя выживаемость не превышает одного года [9]. Хирургическая резекция, 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 [6, 8].

Накопленные знания в области анатомии и физиологии печени, совершенствование хирургической и анестезиологической техники, предоперационной подготовки позволили добиться относительной безопасности обширных резекций печени. Однако частота осложнений после таких операций остается достаточно высокой и составляет 22-45% [48, 50, 62, 83]. Печеночная недостаточность является наиболее тяжелым и грозным осложнением в резекционной хирургии печени. Частота развития ППН колеблется от 0 до 32 % [17, 50, 56, 105] и может увеличиваться в отдельных группах больных, составляя, в среднем, 0,7-9,1% [50, 62, 73].

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 [40, 83, 113].

Наряду с этим поднятая тема продолжает оставаться и одной из актуальных проблем современной гепатологии. Сложность и пути ее решения напрямую связаны с принятием единого и четкого определения, неясностью представления

о патогенезе, отсутствием консенсуса относительно понятия малого объема остающейся печени («синдром малой доли»). 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 [3, 83, 136].

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 также представляются способы прогнозирования и профилактики печеночной недостаточности, а также преодоления так называемого «синдрома малой доли» [2]. В процессе изучения и разработки находятся в настоящее время протоколы ведения пациентов, технические аспекты оперативной техники и показания к двухэтапным резекциям печени [10, 104].

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 снижение частоты 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.

### **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 хирургов-гепатологов (НРВА) (Сан-Паулу, 2016)
- XXIII Международный Конгресс Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Минск, 2016)

## **Глава 1. Пострезекционная печеночная недостаточность: определение, эпидемиология, патогенез, оценка факторов риска, профилактика и лечение (обзор литературы)**

В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с различными опухолями печени, как злокачественного, так и доброкачественного характера. В структуре заболеваний следует отметить первичные опухоли печени (гепатоцеллюлярная и холангиоцеллюлярная карциномы), метастатические поражения (метастазы колоректального рака и неколоректальные), а также различные доброкачественные новообразования печени (гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия, цистаденома) и паразитарные поражения (эхинококкоз и альвеококкоз)[3].

Резекции остаются единственным оптимальным способом лечения пациентов с очаговыми заболеваниями печени, особенно злокачественного генеза, позволяющим достичь приемлемых отдаленных результатов [3, 9]. Среди всех выполняемых резекций печени обширные резекции занимают около 30 - 40%. При этом лишь 15-20% пациентов с метастатическими поражениями печени и 25-30% - с первичными злокачественными опухолями печени могут быть прооперированы. Как правило, основной причиной отказа от операции является распространенность опухолевого процесса и предполагаемый повышенный риск развития пострезекционной печеночной недостаточности (ППН) [40, 62, 83]. Несмотря на достигнутые успехи в развитии анестезиологии, а также совершенствование хирургической техники, летальность после операций на печени сохраняется на относительно стабильном уровне без существенного снижения, и преимущественной причиной летальности является печеночная недостаточность [34, 62, 83].

Таким образом, проблема печеночной недостаточности остается достаточно актуальной, а сложность ее решения связана с рядом вопросов: принятием единого определения и классификации, уточнением представления о патогенезе и понятии малого объема остающейся печени.



С каждым годом количество резекций печени неуклонно растет, в связи с чем проблема дооперационной и ранней послеоперационной оценки и прогнозирования ППН встает все более остро [6, 136].

### **1.1 Определение ППН**

Зачастую в различных медицинских центрах понятие ППН формулируется по-разному, соответствующим образом производится и анализ результатов, что не может не влиять на общие статистические данные, приводя к большому разбросу показателей. Как правило, имеющиеся определения основываются на интерпретации результатов анализов крови и клинических данных.

Так, Н. Eguschi et al. в 2000 г. определили послеоперационную печеночную недостаточность как наличие у пациента печеночной энцефалопатии, нарастание уровня билирубина крови и снижение уровня ПТИ [28].

Параллельно с понятием пострезекционной печеночной недостаточности применяется термин «синдром малой доли» (small for size syndrome), который по данным Р.А. Clavien характеризуется билирубинемией более 100 мкмоль/л, МНО более 2 и наличием энцефалопатии на 3-й день послеоперационного периода [2, 28]. В настоящее время общеизвестна другая количественная и качественная оценка ППН, впервые предложенная S. Balzan и J. Velghiti в 2006 году, так называемый «критерий 50-50». Проведенное в последующем ретроспективное исследование показало 50% чувствительность и 96,6% специфичность для прогнозирования ППН-связанной летальности у пациентов без сопутствующих заболеваний печени [89]. Также выявлено, что уровень билирубина крови 120 мкмоль/л является пороговым для прогнозирования послеоперационной летальности, а более 120 мкмоль/л при ППН – прогностический критерий абсолютной летальности [80].

Учитывая имеющиеся разнородные данные в связи с отсутствием единого стандарта определения печеночной недостаточности, в 2010 г. N. Rahbari и другие члены Международной научно-исследовательской группы хирургии печени (International Study Group of Liver Surgery - ISGLS) приняли определение ППН и градацию её проявлений [93]. При этом критерий 50/50 также применим.

В соответствии с определением ISGLS, ППН есть нарушение (недостаточность) одной или более функций печени – синтетической, метаболической и экскреторной, что проявляется гипербилирубинемией, гипоальбуминемией, снижением протромбинового индекса и повышением МНО, а также развитием печеночной энцефалопатии (ПЭ) различных степеней.

Критерий 50-50 включает в себя: снижение протромбинового индекса <50% (повышение МНО>1.7) и повышение уровня билирубина сыворотки крови >50 мкмоль/л на 5-й день послеоперационного периода [17]. При наличии у пациента фактора 50-50, риск послеоперационной летальности составляет 59% (по сравнению с 1,2% у пациентов без данного критерия), чувствительность критерия 69,6%, специфичность 98,5%.

Что касается степени тяжести отмечаемой у пациентов печеночной недостаточности, то ISGLS дает следующие рекомендации по её градации (Таблица 1).

**Таблица 1. Критерии определения тяжести ППН по ISGLS\***

	Класс А	Класс В	Класс С
Специальное лечение	Не требуется	СЗП, Альбумин, Диуретики, Неинвазивная вентиляция, перевод в ПИТ	Перевод в ПИТ Циркуляторная поддержка (вазопрессоры), Инфузии глюкозы, гемодиализ, ИВЛ, экстракорпоральная детоксикация, показания к ОТП
Функция печени	Адекватная коагуляция (МНО<1,5) Нет неврологических проявлений	Неадекватная коагуляция (1,5≤МНО<2). Начальные неврологические проявления: сонливость, заторможенность	Неадекватная коагуляция (МНО≥2). Серьезные неврологические проявления/ПЭ
Функция почек	Темп диуреза >0,5 мл/кг/ч Нет признаков уремии	Темп диуреза ≤0,5 мл/кг/ч. Нет признаков уремии	Нарушение функции, не корригируемое диуретиками. Признаки уремии
Функция легких	Сатурация >90% Может проводиться кислородная поддержка через	Сатурация <90% при кислородной поддержке	Рефрактерная гипоксемия, сатурация ≤85% при поддержке чистым

	носовые канюли или кислородную маску		кислородом
Дополнительное измерение	Не требуется	УЗИ брюшной полости, КТ, рентгенография ОГК, КТ головного мозга, посевы крови, мочи, мокроты	То же+ контроль внутричерепного давления

\*Класс ППН определяется по наиболее тяжелому критерию при проведении лечения.

К классу А относят пациентов с отмечаемыми незначительными отклонениями лабораторных показателей от стандартного послеоперационного течения, которым в дальнейшем не требуется изменения тактики лечения. К классу В относят группу пациентов, тактика лечения которых отклоняется от обычной, однако инвазивное лечение не требуется. Класс С предполагает необходимость применения инвазивных методов лечения, к которым, в частности, относят экстракорпоральные методы детоксикации [3, 17, 40, 48, 56, 103, 105].

Несмотря на стандартизацию понятия ППН, в данных определениях сохраняется неточность, не позволяющая абсолютно четко судить о наличии или отсутствии ППН в каждом конкретном случае. Этот недостаток может быть преодолен с появлением нового определения ППН, включающего исследование функциональных биомаркеров. В настоящее время определение ППН не включает в себя (не основывается) данные таких функциональных тестов, как индоцианиновый и других методов [84, 119].

## 1.2 Эпидемиология ППН

По данным литературы, частота развития ППН колеблется от 0 до 32 % [17, 18, 19, 20, 27, 31, 42, 48, 56, 62, 87, 105, 114, 120] и может увеличиваться в отдельных группах больных [114]. Такой размах частоты можно объяснить тем, что в данную группу могут быть включены различные клинические случаи, имеющие лишь косвенное отношение к ППН. Таким образом, опуская крайние варианты, частота развития ППН в среднем колеблется между 0,7 и 9,1% [73, 83].

В конце XX- начале XXI вв. летальность после резекций печени составляла от 0 до 5 %, однако в структуре летальности преимущественно преобладали осложнения, зачастую не зависящие от дисфункции культи печени. В последнее

время, несмотря на совершенствование техники и анестезиологического пособия при больших резекциях печени, значимого снижения послеоперационной летальности не происходит, однако отмечается некоторое смещение причин летальности в сторону ППН [34, 62].

### **1.3 Патогенез**

Считается, что после удаления различных объемов функциональной массы печени наступает регенерация гепатоцитов. При этом запускается последовательный механизм, приводящий к гиперплазии сохранившихся клеток, восстановлению стромы и гипертрофии оставшейся части печени, который регулируется разнообразными факторами. Например, в течение первых 10 дней после правосторонней гемигепатэктомии у родственного донора печени отмечается восстановление ее массы до 74% от начального объема [30, 81, 113]. Способность остающейся части печени к перенесению последствий резекции зависит от ее возможности остановить гибель гепатоцитов, сопротивляться метаболическому напряжению, сохранять или возвращать адекватную синтетическую функцию и увеличивать ее регенеративную энергию [58, 79].

Эти факторы зависят от качества и количества оставшейся паренхимы печени. Также существует множество патофизиологических факторов во время операции, которые могут вести к развитию ППН. Прежде всего, это отек паренхимы печени, ишемически-реперфузионное повреждение и уменьшение активности фагоцитоза [52, 102].

Резекция печени приводит к относительному увеличению синусоидальной перфузии, что в свою очередь ведет к сосудистому и паренхиматозному повреждению, подобному синдрому «малой печени» после трансплантации печени, хотя менее тяжелому [88]. Кроме того, неадекватный венозный дренаж культи печени вызывает венозное полнокровие и частичную функциональную потерю паренхимы печени [45, 70]. Ишемически-реперфузионное повреждение следует за массивным кровотечением или временным прекращением притока/оттока крови в печени в течение операции. Хотя устойчивость печени к тепловой ишемии относительно высока, ишемия запускает сложный каскад

активации Купферовых клеток, эндотелиоцитов и систему комплемента. Это приводит к активации провоспалительных белков (ядерный фактор-кВ, TNF - $\alpha$ , ИЛ 6), реактивации окислительных процессов, хемокинов, дополнительных факторов и усилению внутрисосудистой адгезии молекул. Вследствие этого происходит активация полинуклеарных нейтрофилов, усиливающих паренхиматозное повреждение [73]. Инфекция, присоединяющаяся как на ранних стадиях развития ППН, так и в более позднем ее периоде, ухудшает прогноз течения ППН. Резекция печени уменьшает фагоцитарную активность ретикулоэндотелиальной системы печени с S-образной корреляцией к объему резекции [104]. Несмотря на это, оставшаяся часть печени должна элиминировать бактерии и продукты их распада, попадающие в кровоток, а также в брюшную полость в процессе транслокации. Снижение фагоцитарной активности может вести к развитию системных инфекционных осложнений и усугублению ППН [73].

#### **1.4 Факторы риска развития ППН**

Для снижения частоты развития ППН крайне важным является идентификация факторов риска ее развития. Выделяют три группы факторов риска [3, 62]:

– факторы, связанные с пациентом (мужской пол, пожилой возраст, питательный статус, стеатоз, холестаза, цирроз, дооперационная гипоальбуминемия, неoadьювантная химиотерапия)

– факторы, связанные с хирургическим вмешательством (малый объем остающейся печени, массивная интраоперационная кровопотеря и необходимость в гемотрансфузии, длительное время операции)

– факторы, связанные с послеоперационным ведением больных – ранний переход на самостоятельное дыхание, стабильная гемодинамика и прекращение вазопрессорной поддержки, отказ от гепатотоксичных наркотических препаратов.

##### ***1.4.1 Мужской пол***

Мужской пол удваивает риск развития ППН и послеоперационную летальность (ОШ 1.98; 95%) [80]. Этот факт, наиболее вероятно, связан с различиями гормонального фона у мужчин и у женщин. Считается, что тестостерон обладает иммунодепрессивным эффектом, в то время как эстрогены имеют иммунопротективный эффект [139].

#### ***1.4.2 Пожилой возраст***

Пожилой возраст ( $\geq 65$  лет), по-видимому, предрасполагает к развитию ППН и послеоперационной смертности (ОШ 1.8; 95% ДИ 0.78–4.19) [17], особенно после расширенных резекций печени [15]. Пожилые пациенты зачастую имеют неблагоприятный коморбидный фон (наличие сопутствующих заболеваний), а также отмечается уменьшение регенеративной способности гепатоцитов [121].

#### ***1.4.3 Питательный статус***

Приблизительно 65-90% пациентов с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и 20-55% пациентов с колоректальным раком страдают от недостатка калорий и белка [94]. Снижение питательного статуса предрасполагает к более высокому риску осложнений после резекции печени из-за сопутствующего этому статусу иммунодефицита, снижения синтеза белка печенью и уменьшения регенераторной активности гепатоцитов [21, 36]. Однако четкая корреляция между снижением питательного статуса и частотой развития ППН в настоящее время не установлена.

#### ***1.4.4 Стеатоз***

Пациенты, страдающие стеатозом, более подвержены риску развития ППН, чем пациенты контрольной группы (52% против 35 %,  $P < 0.01$ ) [65]. Наличие стеатоза, по-видимому, ведет к нарушению микроциркуляции в печени, что уменьшает ее устойчивость к ишемически-реперфузионным повреждениям, увеличивает внутрипеченочный оксидативный стресс и приводит к дисфункции синтеза АТФ в митохондриях, а также ведет к снижению регенерации [106, 108].

#### ***1.4.5 Холестаз***

У пациентов с механической или паренхиматозной желтухой, достоверно увеличивается частота осложнений после резекции печени. Однако увеличения

риска для ППН не было продемонстрировано [29]. D. Cherqui et al. еще в своем исследовании еще в 2001 году отметили частоту осложнений 50% у больных с механической желтухой против 15% у пациентов с нормальным уровнем билирубина сыворотки ( $p < 0.01$ ), но частота развития ППН и смертности после резекции печени в этих группах достоверно не отличались [23]. Экспериментальные исследования на животных показали, что регенерация печени была значительно снижена у крыс после перевязки желчного протока, поскольку снижалась выработка печеночных факторов роста [76].

#### ***1.4.6 Цирроз***

Частота развития ППН после резекции печени у больных с циррозом печени с учетом небольшого числа операций в этой подгруппе составляет 5-10% [92]. Высокую степень риска развития ППН в этой группе можно объяснить наличием таких факторов: портальная гипертензия, сахарный диабет, желтуха, снижение питательного статуса, гиперспленизм и коагулопатия, которые ведут к снижению функционального печеночного резерва [22]. Кроме того, пациенты с циррозом печени имеют снижение печеночной регенераторной активности. Однако в некоторых исследованиях не был показан увеличенный риск ППН для этих пациентов [137].

#### ***1.4.7 Неоадьювантная химиотерапия***

Некоторые клинические исследования сообщают о том, что резекция печени после системной неоадьювантной химиотерапии сопровождается увеличением частоты ППН и связанной с ней летальности [82, 133].

Повреждение печеночной паренхимы отмечено у 78% пациентов, получавших оксалиплатин [99]. Терапия иринотеканом связана с увеличенным риском стеатогепатита [39]. В то же время в 2010 году K. Tanaka et al. проанализировали влияние химиотерапии на регенерацию печени, и не нашли различия между пациентами с колоректальными метастазами печени после эмболизации портальной вены и резекции печени. Отмечалась только более низкая степень гипертрофии печени у пациентов со стеатозом в сравнении с пациентами без него ( $p = 0,04$ ) [122].

#### ***1.4.8 Малый объем остающейся части печени («Синдром малой доли»)***

Количество резецированных сегментов печени достоверно коррелирует с частотой осложнений после операции (ОШ=1.2; 95% ДИ 1.12–1.29) [56]. Остающийся объем печени (RLV-remnant liver volume), определяемый как отношение неудаленной функционирующей части паренхимы к дооперационному функционирующему объему паренхимы печени, многими исследователями был расценен как надежный параметр прогнозирования ППН и летального исхода, даже более значимый, чем анатомический объем резекции [103, 138]. Однако точное количество остаточной массы печени, требующейся для сохранения достаточной функции печени, остается неизвестным. Авторы сходятся на так называемом «правиле 20/30/40», предложенном Vauthey et al.: сохранение не менее 20% объема печени при неизменной паренхиме, 30% - при повреждении печени, вызванном предшествующей химиотерапией, 40%- при циррозе печени [132].

В целом разные авторы сходятся на том, что минимальная функциональная масса печени, необходимая для поддержания её функции, должна составлять 20-25% у пациентов с нормальной паренхимой печени. При наличии стеатоза, фиброза или цирроза остающийся объем печени должен составлять не менее 40 %, чтобы гарантировать адекватную функцию печени [48, 103, 115].

#### ***1.4.9 Большая интраоперационная кровопотеря и необходимость гемотрансфузии***

Интраоперационная кровопотеря свыше 1000-1250 мл и гемотрансфузия предрасполагают пациентов к ППН (ОШ 4.17; 95% ДИ 1.04–17.5) [48, 73]. Кроме того, по данным И.А. Козырина, интраоперационная кровопотеря более 30% ОЦК достоверно повышает риск развития ППН [5]. Большая кровопотеря приводит к перераспределению жидкости в организме, что в свою очередь может вызвать бактериальную транслокацию и системное воспаление [63, 68]. Массивное кровотечение также приводит к тяжелой коагулопатии, что может вести к развитию интраабдоминальных гематом и их инфицированию [63, 109].



Кроме того, переливание крови и ее компонентов обладает иммунодепрессивным эффектом [57].

В настоящее время остается не вполне ясным, влияют ли на риск развития ППН такие факторы, как билиарная и/или сосудистая реконструкция, или в этом случае играет роль только удлинение времени операции и/или интраоперационной кровопотери.

### **1.5 Оценка риска ППН**

Для предупреждения развития ППН крайне важным является комплексная дооперационная оценка факторов риска. В идеале она должна состоять из четырех компонентов, включая клинические, биохимические, объемные и функциональные данные [41]. Полная оценка факторов риска позволит осуществлять безопасный отбор пациентов на резекцию печени с низким риском развития ППН. Тем не менее, в части случаев развитие ППН останется трудно прогнозируемым.

#### ***1.5.1 Клинические данные***

Наличие неблагоприятного коморбидного фона, таких факторов, как избыточный вес, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и почек, увеличивает риск развития осложнений после резекции, даже если резервная функция печени является на момент операции адекватной [105]. В случае наличия портальной гипертензии существенно увеличивается риск интраоперационного кровотечения и ППН [22].

Питательный статус должен быть оценен с использованием антропометрии, оценки общего состояния, динамометрии кисти или же оценки жировой и мышечной массы тела [46]. Показатель уровня альбумина в сыворотке крови сам по себе недостаточен для суждения о состоянии нутритивного статуса больных, поскольку его концентрация зависит от объема внутрисосудистого русла, а период полураспада альбумина составляет приблизительно 21 день. Поэтому снижение уровня альбумина является относительно поздним маркером белково-энергетической недостаточности [7]. Кроме того, вес и уровень преальбумина в

большей степени отражают наличие асцита и снижение синтетической функции печени или воспаление, нежели истинное снижение питательного статуса [61].

### ***1.5.2 Биохимические параметры***

Биохимические показатели, отражающие синтетическую и желчевыделительную функцию печени (уровни альбумина и билирубина, факторы свертывания), не являются специфичными и не коррелируют с результатами резекции. Однако они могут указывать на исходную дисфункцию печени [41, 141]. Более того, уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и ГГТП также не являются специфичными для оценки функции печени, и указывают на степень некроза гепатоцитов, повышенную нагрузку на печень или наличие холестаза.

### ***1.5.3 Анатомические особенности и волюметрия печени***

Стандартное планирование резекции печени основано на двухмерной (2D) мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), дополненными дооперационным и интраоперационным УЗИ. Эти методы дают достаточно полную информацию об общем и функциональном (общий объем печени минус объем опухоли) объемах печени, объеме остающейся части печени, о состоянии паренхимы и анатомии сегментов печени, желчных протоков и сосудистых структур, локализации опухоли. С помощью трехмерной реконструкции (при МСКТ) можно получить информацию о распространении опухоли по отношению к сосудам печени, особенностях сегментарного венозного притока и оттока при планировании обширной резекции печени [69, 134].

Кроме того, существуют специальные формулы, рассчитывающие объем печени по площади поверхности тела и весу пациента. Эти формулы с большей вероятностью способны отразить метаболические потребности, чем только КТ-волюметрия.

### ***1.5.4 Функция печени***

Оценка функции печени направлена на определение ее резерва и риска ППН. Несколько динамических тестов могут количественно оценить функцию

печени, среди которых наиболее часто используются индоцианин-грин-15-мин тест (ICGR15), тест элиминации галактозы, тест лидокаин-моноэтилглицинэксилд (MEGX) и С-аминопирин-дыхательный тест для оценки клиренса или преобразования ксенобиотиков печенью [41].

Тем не менее, указанные биохимические тесты несут в себе одинаковый недостаток, поскольку не позволяют оценить функцию остающейся части печени и доли, предполагаемой к удалению. В настоящее время проводится поиск новых методов, позволяющих дать функциональную оценку каждой доле печени в отдельности, и к наиболее значимым можно отнести динамическую сцинтиграфию. Также существуют сообщения о принципиальной возможности применения МРТ с гепатоспецифическим контрастом, однако методика расчета в полной мере еще не разработана [12, 140].

### ***1.5.5 Функциональные резервы печени у пациентов с циррозом***

Для оценки возможности выполнения резекции печени у больных с циррозом печени могут быть использованы шкалы Child-Pugh [24, 105] и MELD (Таблицы 2, 3).

**Таблица 2. Тяжесть цирроза в классификации Чайлд-Пью**

	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	Отсутствует	1 – 2 степень	3 – 4 степень (хроническая)
Асцит	Отсутствует	Умеренная/средняя степень (ответ на диуретики)	Напряженный
Билирубин (мкмоль/л)	< 25	25-40	> 40
Альбумин (г/л)	> 25	28 – 35	< 28
МНО	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
Класс цирроза основывается на общем количестве баллов			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Класс А: общее количество баллов – 5 или 6</li> <li>• Класс В: общее количество баллов – 7 - 9</li> <li>• Класс С: общее количество баллов – 10 или выше</li> </ul>			

Таблица 3. Формула расчета индекса MELD

$$\text{MELD} = 11.2 \times \ln(\text{МНО}) + 9.6 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3.8 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6.4$$

*n* – натуральный логарифм, МНО – международное нормализованное отношение

Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD более 18.

Поскольку изначально данные шкалы были разработаны для другой цели (определения степени цирроза печени и прогнозирования выживаемости), их обоснованность в прогнозировании ППН была определена только недавно, и полученные результаты - неоднозначны. Наличие у пациента цирроза печени в стадии Child-Pugh C является абсолютным противопоказанием для резекции печени, в стадии Child-Pugh B - показанием к выполнению резекции печени небольшого объема (сегментарные резекции) [71]. В 2006 году Schroeder et al. сообщили о превосходстве шкалы Child-Pugh над MELD в прогнозировании выживаемости и летальности после резекции печени в раннем послеоперационном периоде [105]. Наряду с этим другие авторы указывают, что для оценки ППН до операции MELD - очень надежная шкала для определенных подгрупп пациентов, у которых может быть выполнена резекция печени с достаточной долей безопасности. При количестве баллов MELD выше 11 у пациентов с циррозом можно точно прогнозировать возникновение ППН [73].

### 1.6 Предупреждение ППН

Профилактика ППН представляет собой комплексный подход и включает в себя комбинацию анестезиологических, хирургических и терапевтических методов, осуществляемых до операции, интраоперационно и в послеоперационном периоде.

#### 1.6.1 Выбор препарата для анестезии

Многие препараты для наркоза метаболизируются в печени и изменяют печеночный кровоток, вызывая временные изменения уровня печеночных ферментов. Необходимо ограничить использование галатана для анестезии (может вызвать поражение печени – «галатановый гепатит») [59]. Севофлуран,

энфлуран и изофлуран минимально метаболизируются в печени, не обладают гепатотоксичностью. Возможно применение внутривенной анестезии [43].

### ***1.6.2 Профилактика интраоперационной кровопотери***

Установлено, что снижение центрального венозного давления в течение разделения паренхимы печени  $\leq 5$  см рт. ст. снижает интраоперационную кровопотерю без ухудшения почечной функции [131]. ЦВД выше 6 см. во время операции достоверно связано с большей кровопотерей, чем при ЦВД ниже 5 см. (1000 мл против 200 мл) [126].

Основные хирургические техники, применяемые во время больших резекций печени, использующиеся для снижения кровопотери во время операции:

- применение во время операции маневра Прингла (перезатяжение гепатодуоденальной связки во время резекции) [13];
- полная сосудистая изоляция резецируемого фрагмента - полная изоляция удаляемой части печени: перевязка портальной ножки и печёночной вены до этапа разделения паренхимы печени [50];
- управляемая гипотермия печени. Эта методика снижает выраженность феномена ишемии, а также снижает кровопотерю. При снижении температуры до 22-26 °С активность печеночных ферментов снижается практически в 2 раза [118];
- интраоперационное исследование печеночного кровотока и уточнение объема резекции при помощи УЗИ - доплерометрии (снижение выраженности феномена реперфузии) [129].

Комбинация непрерывного или интермиттирующего пережатия гепатодуоденальной связки (ГДС) или использование полной сосудистой изоляции печени являются самыми эффективными приемами предотвращения большой интраоперационной кровопотери [32]. Эти приемы одинаково эффективны, но полная сосудистая изоляция вызывает более тяжелые гемодинамические изменения и имеет более высокую частоту осложнений [19].

Во время операции также возможно применение антифибринолитического средства - транексамовой кислоты, которая ингибирует активацию плазминогена для снижения интраоперационной кровопотери [109].

### ***1.6.3 Ишемическая «тренировка»***

Сообщается, что функция печени в послеоперационном периоде у пациентов, которым проводилась ишемическая «тренировка» печени посредством временного пережатия ГДС перед длительным выключением печени из кровотока (приемом Прингла) лучше, чем у больных, кому она не была проведена. В проведенных исследованиях было показано, что этот прием уменьшает повреждение гепатоцитов не только у мышей, но также и у людей [26, 38]. Petrowsky и соавт. сообщали, что «ишемическая тренировка» с последующим непрерывным портальным пережатием является столь же эффективной, как и интермиттирующий режим пережатия (у пациентов без цирроза печени). При этом интермиттирующее пережатие сопровождается более высокой кровопотерей, требует проведения гемотрансфузии и удлиняет время операции [90].

### ***1.6.4 Пожилой возраст***

Защитный эффект ишемической «тренировки» с последующим непрерывным пережатием ГДС хуже переносится пациентами 65–70 лет, в связи с чем у таких больных следует отдать предпочтение интермиттирующему пережатию ГДС [26, 90].

### ***1.6.5 Питательный статус***

Коррекция пониженного питательного статуса у пациентов должна быть выполнена перед операцией всеми возможными путями (пероральное, зондовое, парентеральное введение дополнительных смесей). Мета-анализ эффекта полного парентерального питания по сравнению с энтеральным не показал преимуществ ни одного из способов по влиянию на частоту послеоперационных осложнений и летальности после резекции печени [95]. Однако эффективность дополнительного парентерального питания была продемонстрирована в

подгруппе пациентов с циррозом печени, подвергшихся большим резекциям печени [36].

### ***1.6.6 Стеатоз***

Данные, полученные при обследовании живых доноров печени, страдающих стеатозом умеренной степени (подтвержденным гистологически), показали, что снижение массы тела на 5 % или применение обезжиренной, богатой белками диеты и физические упражнения, значительно уменьшали стеатоз [47]. Эффект снижения веса до операции у пациентов с опухолевым поражением печени не изучался. Представляется, что снижение веса перед операцией в этой группе пациентов невыполнимо из-за дефицита времени.

### ***1.6.7 Холестаз***

Различные исследования не показали преимуществ дооперационного транспеченочного дренирования – чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС) у пациентов, страдающих механической желтухой. Кроме того, частота связанных с ЧЧХС осложнений была высокой, что привело к увеличению времени пребывания в пациентов стационаре [91]. Проведенный группой авторов в 2002 г. мета-анализ подтвердил эти результаты [110]. Однако ряд авторов считает, что выполнение ЧЧХС у больных с холангиокарциномой может значительно уменьшить частоту осложнений и послеоперационную летальность в случае, когда имеются признаки холангита [60].

### ***1.6.8 Цирроз***

У пациентов с циррозом печени чаще развивается ППН, чем у пациентов с отсутствием изменений печени в случае резекции печени сопоставимых объемов. Предотвращение ППН у пациентов с циррозом печени может быть достигнуто только путем их жесткого отбора на операцию, адекватной питательной поддержкой и использованием соответствующей хирургической техники [92]. Кроме того, пациентов с циррозом печени Child-Pugh C не рассматривают в качестве кандидатов на резекцию печени, а пациентам с классом B выполняются только малые резекции печени [16].

### ***1.6.9 Объем остающейся печени***

Для предупреждения малого объема остающейся части печени после резекции обоснованным считается выполнение двухэтапного лечения. Первоначально к двухэтапной резекции относили предложенный R.Adam способ, когда на первом этапе производилась резекция печени с основной частью опухолевых узлов (преимущественно речь шла о колоректальных метастазах), на втором, отсроченном по времени, этапе – резекция печени с остающимися опухолевыми узлами [14]. Также к двухэтапному лечению относят эмболизации ветвей воротной вены (преимущественно правой), двухэтапную резекцию печени, абляцию опухоли и/или уменьшение массы опухоли с помощью неoadьювантной химиотерапии [10].

Впервые чрескожная дооперационная эмболизация ветвей воротной вены была применена в 1982 г. Макиучи. Эмболизация воротной вены показана у пациентов с нормальной функцией печени, если расчетный объем остающейся части печени ниже 25-30% или у пациентов со сниженной функцией - ниже 40-45 % (индоцианиновый тест - 15 и 20%) [16, 74].

Эффективность эмболизации зависит от стадии заболевания печени и коморбидного фона пациента, достигая увеличения объема контрлатеральной доли печени от 28% до 46% через 2–4 недели [16, 49, 130].

Эмболизация воротной вены может увеличивать общее количество пациентов, которым может быть выполнена резекция печени, почти на 20% [16] с частотой осложнений от 9 до 13% [75]. Недостатком эмболизации воротной вены считается усиление роста опухоли в печени, однако это не влияет на отдаленные результаты резекции печени у больных с колоректальными метастазами [62]. Вторым недостатком принято считать необходимость ожидания 3-4 и более недель до второго этапа лечения, что связано с повышением риска возможного прогрессирования опухоли за этот период.

Описано несколько различных техник выполнения вмешательства: эмболизация открытым способом с сосудистым доступом через подвздошно-толстокишечную вену (после лапароскопии или лапаротомии с пункцией вены), чрескожная чреспеченочная эмболизация ипсилатеральным или



контралатеральным, а также транслиенальным доступом. Используют различные эмболизирующие материалы, такие как ПВА, желатиновая губка, бутилцианакрилат, липиодол, фибриновый клей, возможно, также, применение окклюдеров и металлических спиралей.

В настоящее время стандартным способом выполнения портоэмболизации является применение чрескожного чреспеченочного доступа, при этом предпочтение следует отдавать ипсилатеральному доступу, который является несколько более сложным технически, однако в меньшей степени способствует травматизации будущей культы печени [75, 130].

Наиболее полный системный анализ применения различных методик портоэмболизации принадлежит van Lienden et al. [130], в работе представлен анализ 44 публикаций использования методики у 1791 пациента. Наиболее часто портоэмболизация применялась у пациентов с колоректальными метастазами (39,6%), однако выполнение методики при ХЦР отмечено в 28,9% случаев (у 518 пациентов). Основным показанием к эмболизации являлся процент остающейся паренхимы печени, рассчитанный при помощи дооперационной КТ-вольюметрии. Портоэмболизация проводилась при планируемой резекции 70-75% паренхимы печени (60-65% - при компрометированной печени).

Авторы отмечают отсутствие единых критериев отбора пациентов для выполнения портоэмболизации. Технически портоэмболизация выполнима в 99,3% случаев (от 86,6 до 100%). Результаты оценены через  $26 \pm 10$  дней. Клинически значимый результат вмешательства составил 96,1%. Летальность после выполнения портоэмболизации в среднем составила 0,1%.

В России наиболее значительный опыт эмболизаций правой ветви воротной вены накоплен группой исследователей под руководством Д.А. Гранова и П.Г. Таразова (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург) [11]. Авторы сообщают о 46 выполненных портоэмболизациях пациентам от 36 до 74 лет. Преимущественным доступом являлся ипсилатеральный (44 операции), в 2 случаях был использован контралатеральный доступ. Среднее увеличение объема остающейся печени по

данным КТ-вольтометрии составило 39% от объема, рассчитанного до эмболизации. После портоэмболизации были оперированы 34 из 46 пациентов, у 5 резекция печени не была выполнена в связи с нерезектабельным опухолевым поражением. Серьезных осложнений и летальных исходов не было. У 2 из неоперированных больных отмечен недостаточный прирост будущего остатка печени по причине реканализации просвета правой ветви воротной вены.

Кроме метода портоэмболизации, с 2012 г. в клиническую практику начал внедряться новый метод индукции гипертрофии планируемого остатка печени: перевязка правой ветви воротной вены с одновременным рассечением паренхимы печени на границе II-III и IV сегментов при сохранении артериального притока и венозного оттока правой доли. Впервые о новом методе доложено группой авторов из Германии [104], а впоследствии он получил название Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS). Увеличение объема планируемого остатка печени происходит на 74% в течение 9 суток [103, 125].

90-дневная летальность остается высокой, достигая 8,8%. У 40% пациентов клиническая картина ППН может развиваться после первого этапа вмешательства. [11, 56, 103, 130].

Несмотря на большую эффективность предложенного метода ALPPS, сразу же после его применения появились высказывания как в пользу нового способа, так и против него. Главным аргументом у противников данного метода стала высокая летальность, достигающая 25% [33]. Тем не менее, продолжают разрабатываться показания и методика отбора пациентов для данной операции. По данным анализа 2014 г., проведенного группой российских исследователей, к показаниям для ALPPS можно отнести: билобарное поражение печени, когда удаление опухоли принципиально возможно; неэффективные попытки портоэмболизации либо длительность ожидания прироста левой доли печени. Кроме того, на настоящий момент исследователи сходятся, что ALPPS применим при метастазах колоректального рака [4]. Для дальнейшего накопления опыта

применения данной техники создана международная ассоциация и регистр пациентов ([www.alpps.net](http://www.alpps.net)).

Выполнение двухэтапной резекции печени способствует регенеративной активности печени, а также позволяет безопасно провести операцию в случае первоначально нерезектабельной опухоли. Двухэтапные резекции печени, химиотерапия и/или эмболизация воротной вены являются успешными в 70-81%, и увеличивают среднюю продолжительность жизни пациентов по сравнению с только паллиативной химиотерапией у пациентов с колоректальными метастазами [25, 51].

В 2007 году К. Tanaka и соавт. сообщили, что двухэтапные резекции печени в сочетании с эмболизацией воротной вены вызывали значительно большую скорость гипертрофии печени, чем только эмболизация воротной вены [123].

Отдельно следует рассматривать возможность выполнения сосудистых реконструкций при больших резекциях печени. Прежде всего это касается печеночных вен, в ряде случаев – воротной вены.

Как уже отмечалось, одним из значимых факторов риска ППН остается нарушение соотношения притока и оттока крови от сегментов печени. При массивном распространении опухоли и вовлечении нижней полой, воротной и печеночных вен всегда возникает вопрос о возможности их резекции либо протезирования. Учитывая необходимость сохранения кровотока хотя бы по одной из 3 печеночных вен, в ряде случаев их резекция не производится, однако это снижает радикальность операции. Несмотря на небольшое количество наблюдений, ряд авторов указывают на обоснованность и целесообразность реконструктивных вмешательств на печеночных венах, что позволяет избежать развития ППН [1].

### **1.7 Проявления ППН**

ППН проявляется нарушением синтетической, желчевыделительной и детоксикационной функций остающейся части печени. Кроме того, у большинства пациентов с ППН проявляются признаки системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности [63]. К сожалению,

развитие ППН приводит к фатальному исходу приблизительно в 80% [115]. Однако, благодаря хорошим регенераторным способностям остающейся части печени, ППН - потенциально обратимое нарушение.

В настоящее время нет единой шкалы для определения тяжести ППН и прогноза ППН-ассоциированной летальности. Была показана возможность использования шкал MELD и Child-Pugh для прогнозирования смертности у пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [107].

### ***1.7.1 Нарушения функции печени***

Клинические проявления ППН - желтуха, коагулопатия, асцит, отеки и/или печеночная энцефалопатия [100]. В. Suc и S. Balzan et al. показали значимость повышения уровня билирубина и снижение протромбинового индекса (ПТИ) на 5-е сутки п/о периода перед их нормализацией на 7-й послеоперационный день [117]. Однако если ПТИ снижался менее 50 %, а билирубин сыворотки крови повышался свыше 50 мкмоль/л на 5-й день после операции, риск послеоперационной летальности увеличивался значительно [17].

### ***1.7.2 Нарушения микроциркуляции***

Следует отметить, что нарушения микроциркуляции при ППН напоминают таковые у пациентов с сепсисом. Патофизиологические изменения заключаются в повышении сосудистой проницаемости, диссеминированном внутрисосудистом свертывании и периферической вазодилатации, что клинически проявляется уменьшением периферического сопротивления и гемодинамической нестабильностью [97].

### ***1.7.3 Нарушения функции почек***

Дисфункция почек после резекции печени является проявлением периоперационного нарушения почечного кровообращения, включая острый тубулярный некроз, или может протекать параллельно ППН [78]. Почечная дисфункция характеризуется азотемией и/или олигурией, иногда сопровождается появлением асцита и гидроторакса, признаками гипергидратации пациента, что, в свою очередь, может потребовать применения форсированного диуреза или даже гемофильтрации [77]. Нарушения функции почек обычно обратимы, если

функция остающейся части печени нормализуется. Кроме того, нарушение почечной функции ведет к снижению выделения аммиака из организма, что вызывает гипераммониемию и усиливает печеночную энцефалопатию [85].

#### ***1.7.4 Нарушения дыхательной функции***

Умеренный отек легких представляется нормальным после резекции печени вследствие общих гемодинамических изменений, и обычно не влияет на кислородный обмен [124]. Вследствие ППН могут развиваться тяжелые повреждения органов дыхания, ведущие к респираторному дистресс-синдрому и острой дыхательной недостаточности [73].

#### ***1.7.5 Печеночная энцефалопатия***

ПЭ - потенциально обратимые нарушения психоневрологического статуса пациента, характеризующиеся различной степенью нарушения сознания и дезориентации больного [37]. Гипераммониемия играет центральную роль в ее развитии [111] и имеет прямой токсический эффект на функцию астроцитов и нейротрансмиссию. Очевидно, что воспаление делает мозг более уязвимым для аммиака [54] и может играть дополнительную роль в развитии печеночной энцефалопатии при ППН. Однако данные, касающиеся печеночной энцефалопатии после резекций печени, противоречивы.

### **1.8 Лечение**

До настоящего времени не проводилось больших рандомизированных исследований по лечению пациентов с ППН, в связи с чем отсутствуют единые рекомендации по лечению больных этой группы. Принципы ведения напоминают те, которые используют для пациентов с острой печеночной недостаточностью (в том числе наложением острой на хроническую печеночную недостаточность), а также у больных с сепсисом и основываются на симптоматической поддержке функции печени и других органов [55, 97].

Для оценки тяжести ППН может использоваться шкала, предложенная ISGLS. При обнаружении класса А пациенты обычно не нуждаются в специальном лечении. Если установлен класс В пациент должен получать терапию в отдельно отведенной палате или в палате интенсивной терапии.

Пациенты со степенью С нуждаются в специальном лечении и должны быть помещены в палату интенсивной терапии [93].

Терапия должна быть направлена на устранение нарушений микроциркуляции, почечной и дыхательной недостаточности, коагулопатии, поддержание нутриционного статуса и борьбу с печеночной энцефалопатией. Представляется наличие очевидной связи между инфекцией и ППН, в связи с чем необходимы частые определения культур бактерий и грибов из различных сред организма больных. Необходимо подчеркнуть, что профилактическое использование антибиотиков после резекции печени для предотвращения инфекционных осложнений достоверно не подтверждено [135]. Однако назначение антибиотиков пациентам, страдающим острой печеночной недостаточностью, существенно снижает у них число инфекционных осложнений [98].

### ***1.8.1 Способы поддержки и замещения функции печени***

#### ***1.8.1.1 Плазмаферез***

Плазмаферез – процедура экстракорпорального обмена плазмы, в которой плазма пациента отделяется от клеток крови, удаляется и замещается донорской свежезамороженной плазмой (СЗП). Это ведет к улучшению клинического состояния пациентов с ППН, но не влияет на прогноз выживания [86].

#### ***1.8.1.2 MARS (Молекулярная абсорбирующая рециркулирующая система)***

MARS удаляет растворимые в воде токсины посредством диализа крови через полупроницаемую мембрану и связывания их с альбумином в диализном контуре. Многообещающие результаты применения MARS были показаны у больных с острой (или наложением острой на хроническую) печеночной недостаточностью [44]. Однако использование MARS для лечения больных с ППН было проведено только в небольших нерандомизированных исследованиях. К сожалению, применение MARS у пациентов с ППН и прогрессированием полиорганной недостаточности не показало положительного эффекта на их выживание [96, 128].

### ***1.8.1.3 Prometheus (Модифицирующая система фракционного плазменного разделения и адсорбции)***

Система Prometheus использует принцип фракционируемого плазменного разделения и адсорбции для удаления растворимых в воде токсинов, связывающихся с альбумином [67]. Детоксикационная способность Prometheus представляется превосходящей процедуру MARS у больных с острой (или наложением острой на хроническую) печеночной недостаточностью.

Однако влияния на прогноз выживания больных с ППН также доказано не было [66]. В настоящее время данные о применении Prometheus у пациентов с ППН недостаточны.

### ***1.8.2 Биоискусственная печень и экстракорпоральные системы поддержки функции печени***

Системы поддержки печени, использующие криоконсервированные ксеногенные или человеческие гепатоциты были исследованы в одном большом проспективном контролируемом исследовании у больных с острой печеночной недостаточностью у пациентов с первично нефункционирующим трансплантатом печени после ее пересадки. Результаты были получены обещающие [30]. Данных относительно применения этих систем для лечения пациентов с ППН недостаточно. Кроме того, указанные системы недоступны в подавляющем большинстве стационаров.

### ***1.8.3 Трансплантация печени***

Трансплантация печени у пациентов с ППН может быть операцией отчаяния. Об эффективности ортотопической трансплантации печени (ОТП) у больных с ППН стали сообщать сравнительно недавно [55, 87]. Следует отметить, что ОТП у пациентов с ППН связана со значительными осложнениями, однако медиана выживаемости может быть увеличена с 1,4 до 42,2 месяцев. В исследовании Otsuka Y. И соавт. в 2007 г. все пациенты с ППН (n=4), кому не была выполнена ОТП, умерли, в то время как те, которым выполнили ОТП, выжили (n=7). Наряду с этим критерии отбора пациентов с ППН для «экстренной» ОТП не определены. По-видимому, ОТП может быть выполнена

следующим больным с ППН, оперированным по поводу злокачественных опухолей: резекция печени R0, низкая степень T, отсутствие поражения лимфоузлов (N0) и внепеченочного метастазирования (M0) (по TNM); ГЦР в пределах Миланских критериев. Неблагоприятный коморбидный фон создает условия для ограниченной продолжительности жизни после ОТП в этой группе пациентов [73].

### **Заключение**

На сегодняшний день частота ППН составляет от 0,7 до 9,1%. Неадекватное количество или качество остаточной массы печени – главная причина ее развития.

Дополнительные факторы риска развития ППН – стеатоз или цирроз печени; ишемически-реперфузионные повреждения печени, сопровождающиеся отеком паренхимы; большая интраоперационная кровопотеря, необходимость в гемотрансфузии, сниженный питательный статус, пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания, послеоперационные инфекционные осложнения.

Возможные пути предотвращения ППН - комплексная дооперационная оценка, которая включает оценку объема печени, ее анатомии и функциональных резервов.

Профилактические меры должны быть применены на всех возможных этапах, поскольку лечебные возможности лечения ППН ограничены.

В случае предполагаемого остающегося объема нормальной паренхимы после резекции печени меньше 25-30%, а измененной паренхимы меньше 40% необходимо прибегать к эмболизации воротной вены и/или двухэтапной резекции печени. Дополнительное повреждение печени может быть предотвращено интраоперационно «ишемической тренировкой».

Принципы лечения ППН основываются на всех возможных вариантах поддержки функции печени и других систем, применяемых при лечении острой (фульминантной) печеночной недостаточности и сепсиса.



До момента выработки единого определения ППН, интерпретация и сравнение результатов ведения таких больных будут представлять серьезную трудность.

Алгоритм ведения пациентов с ППН находится в стадии разработки, в связи с чем выбор и применение метода лечения ППН до настоящего времени остается на усмотрение эксперта. Кроме того, весьма ограниченными представляются существующие на настоящее время методы и способы прогнозирования риска развития ППН как до операции, так и в раннем послеоперационном периоде.

Указанные спорные моменты в проблеме ППН, которая изучается в течение долгого времени, послужили причиной выполнения настоящего исследования.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования.**

### **2.1. Дизайн исследования. Методы отбора больных и объем выборки**

Проведен 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.

Проведено исследование дооперационных, интраоперационных клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также данных послеоперационного периода до момента выписки из стационара. Пациенты были отобраны для исследования путем сплошной выборки с использованием статистических карт выбывших из стационара.

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.

#### *Нулевые гипотезы:*

- при выполнении обширных резекций печени отсутствуют факторы риска развития пострезекционной печеночной недостаточности;

- при выполнении больших резекций печени отсутствуют методы прогноза и ранней послеоперационной диагностики пострезекционной печеночной недостаточности.

Уровень статистической значимости принят 0,05 (95% точности).

## **2.2. Протокол обследования и лечения больных.**

### **2.2.1 Оценка факторов риска ППН**

Оценку факторов риска ППН проводили по данным клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Пациенты были обследованы по стандартному протоколу, используемому в отделении абдоминальной хирургии №2 Института хирургии им. А.В. Вишневского для пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, включавшему:

- 1) клиническое обследование;
- 2) лабораторные методы исследования: количество тромбоцитов в мл крови, уровни трансаминаз крови (АЛТ и АСТ), билирубина, альбумина, креатинина, лактата крови; определение протромбинового индекса, международного нормализованного отношения.
- 3) Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме, в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) для оценки кровотока по магистральным сосудам печени, их вовлечения в опухолевый процесс.
- 4) Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием;
- 5) При необходимости выполнялось Магнитно-резонансное исследование (МРТ), дополненное магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ).

Данные УЗИ в сочетании с ЦДК, МСКТ, МРТ оценивали по протоколам исследований.

При осмотре и сборе анамнеза оценивали: пол, возраст, рост и массу тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), диагноз, наличие хронических заболеваний печени, в том числе вирусных гепатитов. У пациентов, оперированных по поводу метастатического поражения печени учитывали проведение в анамнезе курсов системной химиотерапии.

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.

Оценку уровня билирубина, альбумина, трансаминаз, лактата крови проводили с помощью аппарата: «автоматический биохимический анализатор PLab 650» (Shimadzu Corporation Instrumentation Laboratory, Япония), оценку коагулограммы проводили с помощью аппарата: «автоматический коагулометрический анализатор ACL 9000» (Instrumentation Laboratory Co, Япония).

Ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование выполняли на аппарате «VOLUSON 730 pro V» (General Electric, США). При проведении дуплексного сканирования изучали характер кровотока по магистральным сосудам печени: воротной вене и ее ветвям, нижней полой вене и печеночным венам. При этом применялась оценка характера нарушений исходя из 2-х типов:

- Без нарушения кровотока (отсутствие изменений гемодинамики);
- Нарушение кровотока (гемодинамически-значимые нарушения скорости кровотока либо инвазия исследуемого сосуда).

Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование выполняли с помощью аппарата «Philips Brilliance 64» и «Philips Brilliance iCT» (Philips, Нидерланды). Все исследования проводили с болюсным внутривенным контрастированием, с последующей оценкой четырех фаз исследования: нативной, артериальной, венозной и отсроченной.

Магнитно-резонансное исследование проводили на аппарате «Philips Intera 1T» (Philips, Нидерланды) до 2010 г., с 2010 г. - «Philips Achieva 3T» (Philips, Нидерланды) с применением контрастного препарата «примовист», «гадовист» или «магневист» (Bayer Schering Pharma, Германия), «омнискан» (Nycomed, Швейцария).

По данным МСКТ и МРТ оценивали размер образования в максимальном измерении, количество пораженных сегментов и локализацию опухоли, близость с воротной веной и ее основными ветвями, печеночными венами, нижней полой веной, правой и левой печеночными артериями, в случаях рубцовых стриктур и опухолей внепеченочных желчных протоков – устанавливали предположительный диагноз. С помощью компьютерной обработки изображения определяли объемы опухоли, всей паренхимы печени, доли, планируемой к резекции, а также объем остающейся печени.

Предполагаемый процент остающейся печени вычисляли по формуле:

$$\%ОП=[ОП/(ООП-О)]\times 100\%,$$

где %ОП – процентный объем остающейся печени;

ОП – объем предполагаемой остающейся части печени в кубических сантиметрах;

ООП – общий объем печени, см<sup>3</sup>;

О – объем опухоли, см<sup>3</sup>.

Также с помощью инструментального исследования в рамках диагностической точности каждого из методов исключалось отдаленное метастазирование в случае злокачественного процесса.

Для унификации с данными УЗИ оценка сосудистой инвазии также проводилась в соответствии с двумя типами:

- Интактный сосуд;
- Компрометированный сосуд (при наличии сдавления, инвазии или тромбоза).

Патологоморфологическое исследование (как срочное, так и плановое) до 2010 года проводили с помощью микроскопа «DMLB» (Leica, Германия), после 2010 года - на «Axio Imager A2» (Carl Zeiss, Германия).

В послеоперационном периоде оценивали признаки печеночной недостаточности в соответствии с критериями ISGLS (Приложение 2), а также при изменениях клинических и биохимических показателей. К основным

критериям для оценки ее развития относили: наличие у пациента признаков печеночной энцефалопатии, снижение уровня альбумина ниже 28 г/л, повышение уровня билирубина крови выше 50 мкмоль/л, снижение протромбинового индекса (ПТИ) ниже 50%, увеличение МНО выше 2 в послеоперационном периоде.

### **2.2.2 Методики лечения**

Распределение пациентов в зависимости от объема выполненных операций представлено в Таблице 4.

**Таблица 4. 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>

При операциях по поводу первичных злокачественных опухолей печени и опухоли Клатскина выполняли лимфодиссекцию из гепатодуоденальной связки. При рубцовых стриктурах желчных протоков в случаях выполнения большой резекции печени операцию завершали формированием билиодигестивного анастомоза на петле по Ру. При операции по поводу опухоли Клатскина производилась резекция внепеченочных желчных протоков с формированием гепатикоеюноанастомоза на петле тонкой кишки, отключенной по Ру, проведенной позадиободочно.

При наличии инвазии опухоли в воротную, нижнюю полую вены производились краевые либо циркулярные резекции этих сосудов с пластикой. При инвазии опухоли в диафрагму также производилась ее резекция.

Отдельную группу представляли собой пациенты, которым было произведено двухэтапное хирургическое лечение. Из 247 анализированных 11

(4,5%) пациентам было выполнено оба этапа 2-этапного лечения. Основными причинами, по которым пациентам было выполнено 2-этапное лечение, что позволяло прогнозировать высокую вероятность ППН, 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 печени были свободны от опухоли, что позволяло прогнозировать техническую возможность выполнения радикального вмешательства.

Выполненные методики двухэтапного лечения представлены в Таблице 5.

**Таблица 5. 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)	ППГЭ	1
	рППГЭ	2
<b>Всего</b>		<b>11</b>

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, в ряде случаев дополнительно проводилась КТ-вольоуметрия с оценкой общего объема печени, опухоли и части печени, планируемой к удалению, а также предполагаемого объема остающейся печени.

Интраоперационно принимались во внимание: продолжительность оперативного вмешательства, длительность ишемии паренхимы печени (пережатие гепатодуоденальной связки либо полная сосудистая изоляция), объем кровопотери, а также уровень лактата крови к периоду окончания операции.

Все операции были выполнены под общей анестезией с интубацией трахеи и проведением искусственной вентиляции легких. ИВЛ проводили аппаратом «Primus» (Dragger, Германия).

Интраоперационную инфузионную терапию проводили растворами кристаллоидов и коллоидов. Для профилактики гнойных осложнений за 30-60 мин до оперативного вмешательства осуществляли внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины 3-4 поколения или фторхинолоны + метронидазол, при наличии у больного ранее установленного дренажа желчных протоков проводили антибактериальную профилактику назначали с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры).

Для возврата интраоперационной кровопотери использовали аппарат возврата крови «CellSaver 5» (Haemonetic, Германия).

Оперативное вмешательство выполняли в положении пациента на спине, с применением стандартных оперативных доступов: J-образная лапаротомия с проведением горизонтальной части разреза на 2 см выше пупка при отсутствии ранее проводимых операций либо при ранее выполненной срединной лапаротомии, тотальная срединная лапаротомия, доступ типа «мерседес» либо различные варианты расширения ранее выполненных оперативных доступов. Обязательным при резекциях печени считали применение ранорасширителей типа М.З. Сигала с фиксацией за плечами пациента.

Первым этапом производили мобилизацию печени либо удаляемой ее доли, выделение гепатодуоденальной связки и наложение на нее провизорного турникета. Затем проводили выделение элементов портальных ворот печени. При невозможности выделения воротных элементов печени резекция проводилась передним (фиссуральным) способом.

Для окончательного гемостаза выполняли гепатизацию среза печени и/или аппликацию местных гемостатических средств.



## 2.3 Характеристика больных

### 2.3.1 Общая характеристика больных

Из 247 обследованных и оперированных пациентов в период с января 2009 по ноябрь 2015 г. женщин было 154 (62,3%), мужчин – 93 (37,7%). Средний возраст составил  $53,2 \pm 13,2$  лет, минимальный 15, максимальный 80 лет.

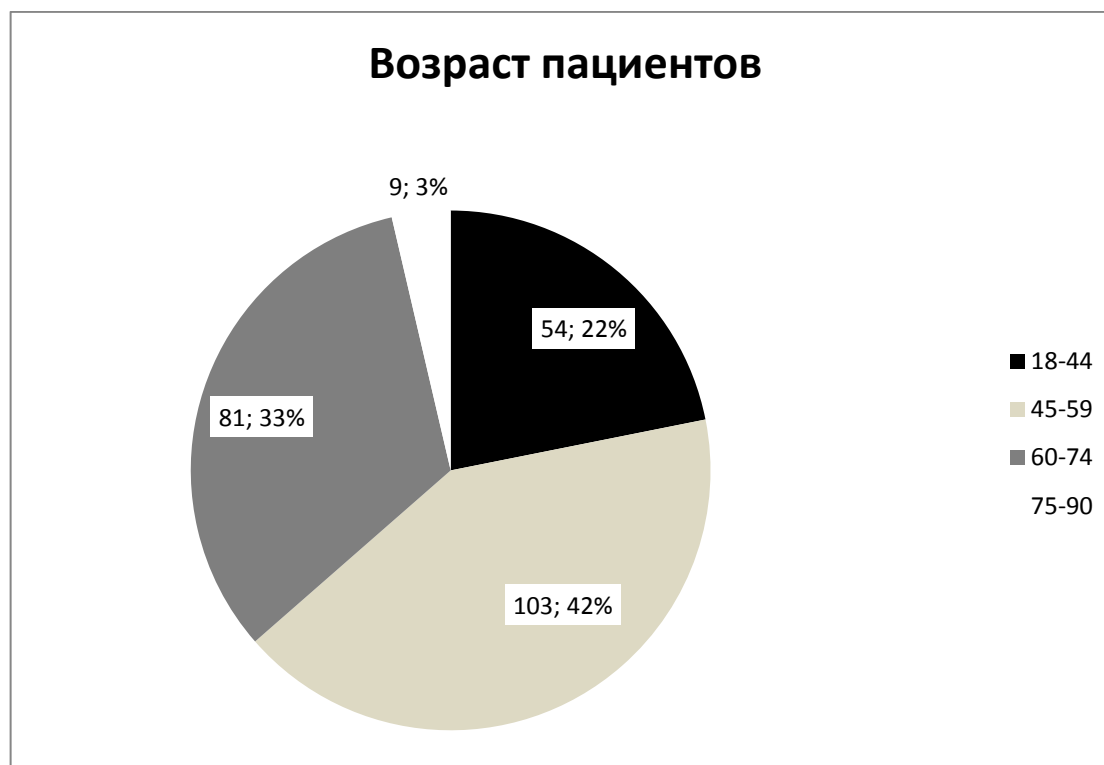
Распределение по возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ (Таблица б) представлено на Рис. 1.

**Таблица 6. Классификация возрастов, принятая Всемирной Организацией Здравоохранения**

Возраст	Количество лет
Молодой возраст	18-44
Средний возраст	45-59
Пожилой возраст	60-74
Старческий возраст	75-90
Долголетие	90 +

Большинство оперированных пациентов относились к категории среднего возраста (42%).

**Рис. 1 Распределение пациентов по возрасту**



ИМТ –  $26 \pm 7$ , варьировал от 13 до 43 кг/м<sup>2</sup>. Пациентов с декомпенсацией хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, диабета, заболеваний легких в момент госпитализации не было.

Распределение пациентов по характеру поражения печени представлено в Таблице 7

**Таблица 7. 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>

В послеоперационном периоде была определена группа пациентов, у которых отмечались признаки пострезекционной печеночной недостаточности, и группа пациентов, у которых признаков ППН не было. Всего у 189 (76,5%) пациентов признаков ППН в послеоперационном периоде не было, у 58 (23,5%) пациента отмечены различные проявления ППН в послеоперационном периоде. Среди пациентов, у которых отмечались признаки ППН, в свою очередь, определены три группы различных проявлений ППН в соответствии с критериями ISGLS.

### **2.3.2 Оценка диффузных изменений печени**

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. Предоперационная химиотерапия выполнялась у 91 (36,8%) пациентов.

#### **2.4 Статистическая обработка материала.**

Для обработки данных применен пакет прикладных программ «Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 10» для WINDOWS.

Для анализа использовали параметрические критерии - t-критерий для зависимых и независимых выборок. Из методов непараметрической статистики использовали парный критерий Манн-Уитни. Анализ корреляционно-регрессионных взаимоотношений между группами осуществляли с помощью коэффициента Пирсона.

Весовой вклад каждого из прогностических факторов определен путем многофакторного анализа с применением метода Байеса-Вальда-Гублера, предусматривающего последовательное сложение логарифмов отношений вероятностей.

### Глава 3. Определение факторов прогноза печеночной недостаточности после больших резекций печени

#### 3.1 Характеристика выполненных операций

Были проанализированы результаты лечения 247 пациентов, перенесших 247 больших резекций печени. К основным нозологическим формам были отнесены: метастазы колоректального рака (КРР) в печень, неколоректальные метастазы в печень, первичные опухоли печени, включая гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак, опухоль проксимальных внепеченочных желчных протоков (опухоль Клатскина), альвеококкоз печени, гемангиома печени, фокальная нодулярная гиперплазия. Более редкие формы нозологических форм, по поводу которых выполнены резекции печени (неопухолевые стриктуры желчных протоков, редкие опухоли печени – ангиосаркома, аденома, цистаденома), отнесены к группе «другие».

Распределение операций по нозологическим формам представлено на таблице 8

**Таблица 8. Зависимость объема операций от нозологических форм**

	ПГГЭ (%)	рПГГЭ (%)	ЛГГЭ (%)	рЛГГЭ (%)	Резекции 3 и более сегм. (%)
Метастазы КРР	34 (13,8)	12 (4,9)	12 (4,9)	6 (2,4)	10 (4,0)
Неколоректальные метастазы	5 (2,0)	1 (0,4)	4 (1,6)	2 (0,8)	3 (1,2)
ГЦР	11 (4,5)	7 (2,9)	6 (2,4)	4 (1,6)	3 (1,2)
ХЦР	7 (2,9)	6 (2,4)	4 (1,6)	3 (1,2)	1 (0,4)
Опухоль Клатскина	14 (5,7)	1 (0,4)	7 (2,9)	5 (2,0)	1 (0,4)
Альвеококкоз	11 (4,5)	6 (2,4)	8 (3,2)	3 (1,2)	1 (0,4)
Гемангиома	7 (2,9)	0	2 (0,8)	0	4 (1,6)
ФНГ	4 (1,6)	0	3 (1,2)	0	1 (0,4)
Другие	11 (4,5)	2 (0,8)	8 (3,2)	3 (1,2)	4 (1,6)

Среди пациентов с признаками пострезекционной печеночной недостаточности распределение по операциям в зависимости от нозологии представлено в таблице 9.

**Таблица 9. Распределение операций у пациентов с ППН**

	ППГЭ	рППГЭ	ЛГГЭ	рЛГГЭ	Резекции 3 и более сегм.	Всего
Метастазы КРР	8	2	2	2	-	14
Неколоректальные метастазы	5	-	1	-	-	6
ГЦР	6	1	1	1	1	10
ХЦР	-	3	1	-	-	4
Опухоль Клатскина	7	2	2	-	-	11
Альвеококкоз	3	3	-	-	-	6
ФНГ	1	-	-	-	-	1
Другие	4	1	1	-	-	6
<b>Итого</b>	<b>34</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>58</b>

Были проанализированы средние объемы кровопотери, среднее время операций, время пережатия гепатодуоденальной связки для различных объемов операций. Полученные данные представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Средние значения объемов кровопотери, времени операции и пережатия ГДС в зависимости от нозологических форм**

	Кровопотеря, мл	Время, мин	Время пережатия ГДС, мин
Метастазы КРР	1426,9±502,1	332,8±74,9	21,1±7,5
Опухоль Клатскина	836,2±457,3	451,8±77,6	24,1±7,2
Альвеококкоз	1886,6±455,6	363,1±68,2	21,5±4,8
ХЦР	1132,4±501,2	370,7±93,2	32,9±5,9
ГЦР	1647,8±454,2	317,2±97,4	30,2±4,3
Гемангиомы, ФНГ	1043,8±432,1	319,3±88,5	29,6±5,6
Неколоректальные метастазы	1472,7±422,1	315,5±89,3	37,0±7,1
Другие	1232,8±460,2	285,8±96,3	27,5±5,1

Средняя кровопотеря при операциях по поводу опухоли Клатскина составила 836,2±513,9 мл, при неколоректальных метастазах – 1472,7±1120,8 мл, данная разница статистически значима ( $p=0,03$ ). В остальных группах сравнения статистически значимой разницы по кровопотере в зависимости от нозологии выявлено не было.

Средняя длительность операций при опухолях Клатскина составила  $451,8 \pm 77,2$  мин, что достоверно больше по продолжительности операций при других заболеваниях: колоректальные метастазы  $332,8 \pm 89,1$  мин,  $p=0,001$ ; альвеококккоз печени  $363,1 \pm 102,0$  мин,  $p=0,001$ ; холангиоцеллюлярный рак  $370,7 \pm 114,1$  мин,  $p=0,012$ ; гепатоцеллюлярный рак  $317,2 \pm 110,8$  мин,  $p=0,001$ ; гемангиомы и ФНГ  $319,3 \pm 89,9$  мин,  $p=0,001$ .

У 119 (48,2%) пациентов интраоперационно применялось пережатие ГДС (маневр Прингла), в 3 (1,2%) случаях было применено пережатие нижней полой вены с тотальной сосудистой изоляцией.

Среднее суммарное время пережатия гепатодуоденальной связки при операциях по поводу опухоли Клатскина у пациентов без ППН составило  $24,1 \pm 13,1$  мин. Значимые различия по времени пережатия ГДС отмечены при сравнении с операциями при гепатоцеллюлярном раке ( $30,2 \pm 28,4$ ,  $p=0,04$ ); гемангиомах и ФНГ ( $29,6 \pm 15,3$  мин,  $p=0,032$ ).

То есть, при анализе указанных параметров отмечены различия только по времени операций, при этом большая продолжительность операций при опухолях Клатскина, вероятнее всего, связана с необходимостью тщательной работы в области ворот печени, выделения печеночной артерии и воротной вены, лимфодиссекции из ГДС, выделения и резекции желчных протоков с последующим формированием гепатикоеюно- и энтероэнтероанастомозов, то есть, с расширением самого объема операции.

При сопоставлении данных по объему кровопотери, продолжительности выполненных операций, а также по длительности пережатия гепатодуоденальной связки выявлены различия основной группы и группы пациентов с ППН.

Данные по кровопотере, времени операции и времени пережатия гепатодуоденальной связки у пациентов с ППН представлены в таблице 11.

**Таблица 11. Средние значения объемов кровопотери, времени операции и пережатия ГДС в зависимости от нозологии у пациентов с ППН.**

	Кровопотеря, мл	Время, мин	Время пережатия ГДС, мин
Метастазы КРР	2400,0±202,3	360,0±110,2	26,0±5,2
Опухоль Клатскина	958,0±224,4	477,3±126,9	24,5±4,2
Альвеококкоз	1150,0±205,6	394,2±141,7	13,5±3,5
ХЦР	1175,0±200,1	421,3±132,2	53,0±5,5
ГЦР	2631,3±201,3	327,9±110,1	19,1±4,3
Неколоректальные метастазы	2425,0±421,1	333,0±142,3	46,0±7,4
Другие	1841,7±125,9	429,2±120,1	0

Несмотря на имеющуюся разницу абсолютных значений, статистически значимых различий при сопоставлении по сходным группам выявлено не было.

В этой связи представляется возможным заключить, что указанные факторы риска существенным образом не связаны с нозологическими формами и при такой оценке не в достаточной степени значимы.

Различия средних величин кровопотери, времени операции и времени пережатия гепатодуоденальной связки приведены в таблице 12.

**Таблица 12. Средние величины кровопотери, времени операции и пережатия ГДС у пациентов с ППН в сравнении с пациентами без ППН.**

	Кровопотеря, мл	Время операции, мин	Время пережатия ГДС, мин
Пациенты с ППН	1846,7±521,2	391,7±102,1	26,7±7,4
Без ППН	1382,9±286,9	341,4±98,7	20,3±6,2
P	0,14	<b>0,0027</b>	0,18

Статистически значимые различия выявлены при сравнении времени операции. По объему интраоперационной кровопотери, времени пережатия гепатодуоденальной связки, несмотря на большие средние значения у пациентов с ППН, выявленные различия статистически не значимы.

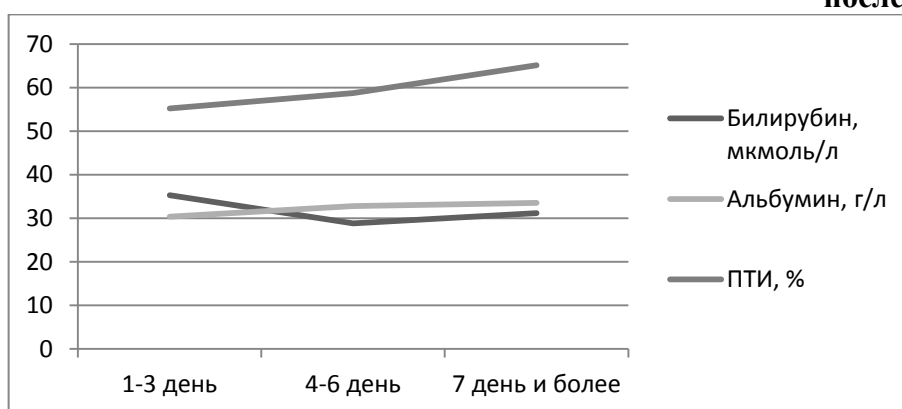
У 221 (89,5%) пациентов на 1-3-и сутки после операции имелось снижение уровня альбумина, повышение значений билирубина и МНО со снижением ПТИ. У 163 (66,0%) пациентов данные изменения разрешались на фоне стандартного консервативного лечения в течение 3-5 суток, не сопровождались клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии, поэтому не могли рассматриваться как ППН.

Средние числовые значения показателей билирубина, альбумина крови, протромбинового индекса у пациентов без признаков пострезекционной печеночной недостаточности представлены в таблице 13, схематично изображены на рисунке 2.

**Таблица 13. Динамика средних значений билирубина, альбумина и ПТИ в послеоперационном периоде.**

Послеоперационный день	1-3	4-6	7 и более
Билирубин, мкмоль/л	35,3±8,1	28,8 ±7,6	31,2±6,7
Альбумин, г/л	30,4±5,1	32,8±4,4	33,5±5,0
ПТИ, %	55,2±10,8	58,7±10,7	65,1±11,3

**Рис. 2 Динамика средних значений билирубина, альбумина и ПТИ в послеоперационном периоде**



К 5-м суткам лабораторные и клинические проявления ППН отмечались у 58 (20,3%) пациентов. Числовые значения билирубина, альбумина крови и протромбинового индекса представлены в таблице 14.

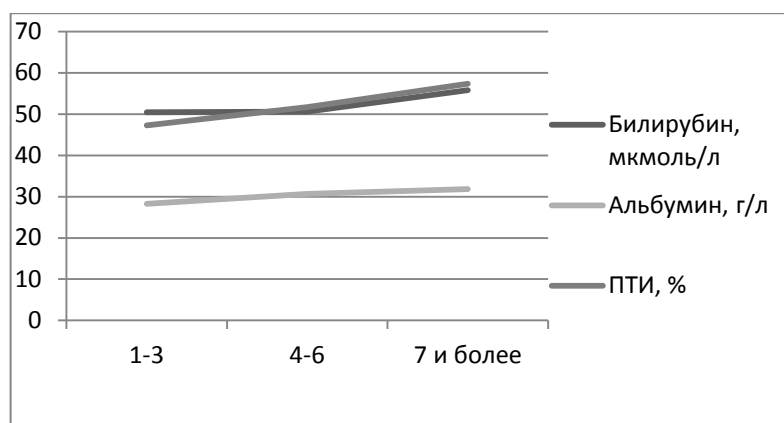


**Таблица 14. Динамика средних значений билирубина, альбумина и ПТИ в послеоперационном периоде у пациентов с ППН**

Послеоперационный день	1-3	4-6	7 и более
Билирубин, мкмоль/л	50,5± 18,4	50,6±220,1	55,8±15,6
Альбумин, г/л	28,3±4,0	30,7±4,4	31,8±4,9
ПТИ, %	47,3±10,6	51,7±10,2	57,4±10,9

На рисунке 3 представлена динамика значений исследованных показателей по послеоперационным дням.

**Рис. 3. Динамика показателей крови по дням после операции у пациентов с ППН.**



Отмечалось уменьшение средних значений билирубина к 4-6 дню после операции, в то же время значения альбумина и протромбинового индекса увеличивались либо стабилизировались к 4-6, а на 7-й день после операции отмечено нарастание всех показателей.

Исследованные средние значения АЛТ, АСТ, МНО в 1-й послеоперационный день составили  $335,4 \pm 333,8$  Ед/л;  $301,26 \pm 174,4$  Ед/л; 1,4-3,8 (сред. – 2,6) соответственно. Средние значения концентрации лактата крови сразу после операции и в первые 6 часов после операции составила  $5,2 \pm 4,1$  и  $2,5 \pm 2,1$  ммоль/л соответственно.

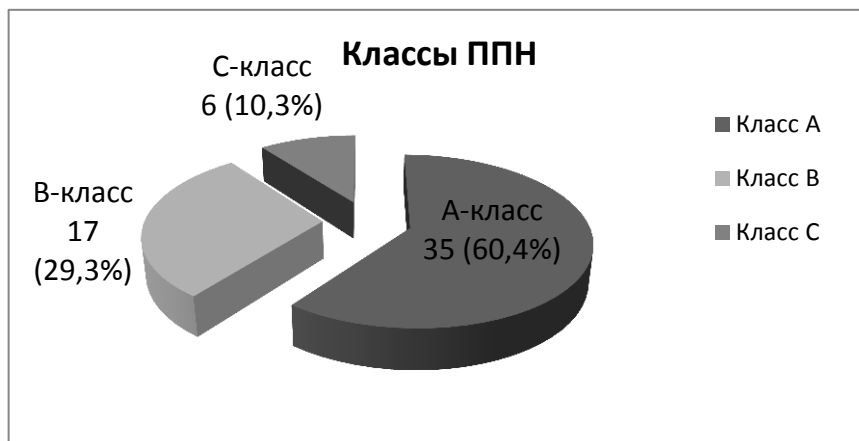
У 35 (14,8%) пациентов признаки ППН разрешились на фоне стандартной терапии (класс А по ISGLS).

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 4.

**Рис. 4. Распределение пациентов с ППН по классам ISGLS**



### 3.2. Определение факторов риска ППН и их значимости

Был проведен сравнительный анализ основных пред-, интра- и послеоперационных параметров. К таковым относили: возраст, пол, ИМТ, наличие заболевания печени (цирроза, стеатоза, хронического вирусного гепатита), применение неoadъювантной 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. Результаты анализа представлены в таблице 15.

**Таблица 15. Сравнение факторов риска ППН у пациентов с ППН и без ППН.**

Параметры	Без ППН (n=189)	ППН (n=58)	P
1	2	3	4
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

1	2	3	4
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 поражения печени:			
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
Неoadьювантная химиотерапия	47 (29%)	8 (14,6%)	0,256
Средний размер опухоли, мм	87,5 ± 55,1	89,7±50,6	<b>0,037</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	224,2±73,5	216,1±82,7	<b>0,036</b>
Общий билирубин, мкмоль/л	22,4±18,3	31,3±16,1	0,079
Альбумин, г/л	39,9±4,0	40,5 ± 19,9	0,111
АЛТ, Ед/л	69,9±41,8	73,8 ± 80,5	0,267
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>
Креатинин, 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>
Интраоперационно			
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>
Пережатие ГДС, мин.	16,5±17,1	15,1 ± 21,1	0,253
После операции			
Общий билирубин в 1-й день после операции, мкмоль/л	22,4±18,1	50,5 ± 28,4	<b>0,001</b>
Альбумин, г/л	31,0±4,6	28,3 ± 5,1	<b>0,001</b>
АЛТ, Ед/л	310±42,6	335,4 ± 333,8	0,938
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 2 часа 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

На основании проведенного анализа можно заключить, что к основным факторам риска, разница которых между двумя группами статистически достоверна, относятся: индекс массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>, наличие цирроза печени у пациента, объем кровопотери во время операции, продолжительность операции, объем гемотрансфузии, концентрация лактата в первые 2 часа после операции, уровень общего билирубина, альбумина, ПТИ на 1-й

послеоперационный день ( $p < 0,01$ ). Разница в среднем уровне тромбоцитов крови и среднем размере опухоли, хотя и статистически достоверна, однако незначительна, поэтому данные факторы не рассматривались в дальнейшем как значимые критерии прогноза развития ППН.

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 ( $R > 0,75$ ).

Данные вычисленных средних значений по 5 наиболее значимым факторам представлены в таблице 16 вместе с коэффициентом корреляции R.

**Таблица 16. Средние значения основных факторов риска и их корреляция со степенью тяжести ППН**

	Кровопотеря, мл	Длительность операции, мин	Билирубин, мкмоль/л	ПТИ, %	Лактат,
Нет ППН	1758,33±510,1	288,0±74,1	29,18±7,2	59,5±14,11	3,37±1,3
А-класс	2166,67±415,3	343,0±65,2	78,4±5,9	47,0±11,6	6,2±2,1
В-класс	2866,67±401,2	362,0±54,5	41,19±5,4	50,25±12,8	7,42±2,5
С-класс	1716,67±483,4	326,0±55,2	183,27±5,7	50,25±10,5	7,05±3,1
R-корреляция	0,81	0,79	0,95	-0,84	0,93

Несмотря на более выраженные изменения признаков, отмеченные преимущественно в отношении класса В, регистрируется значимая корреляция указанных факторов со степенью развития ППН. К наиболее значимым из этих факторов, с учетом результатов корреляционного анализа и в соответствии с таблицей 11, следует отнести уровень билирубина крови в 1-й день после операции и уровень лактат крови в первые 4-6 часов после операции. Фактор протромбинового индекса имеет сильную обратную взаимосвязь со степенью проявлений ППН.

Необходимо отметить, что пациентов, у которых отмечено развитие ППН класса С, было 6, что значительно меньше группы пациентов с классами ППН А

и В, в связи с чем по данным только средних значений, представленных в таблице, судить о наличии зависимостей не представляется возможным.

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. 4-8).

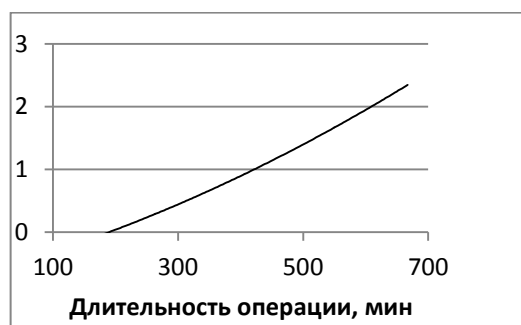


Рис. 4

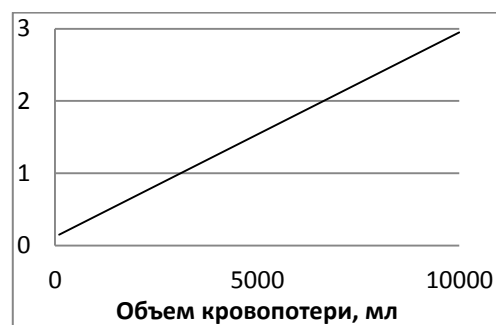


Рис. 5

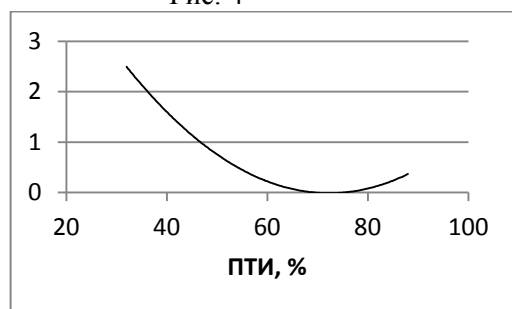


Рис. 6

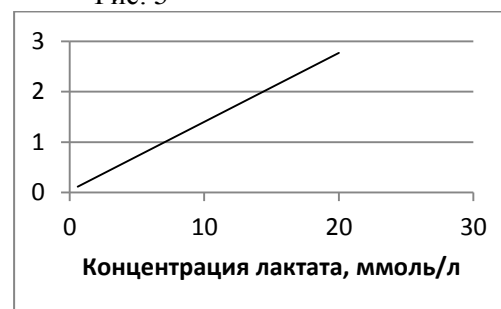


Рис. 7

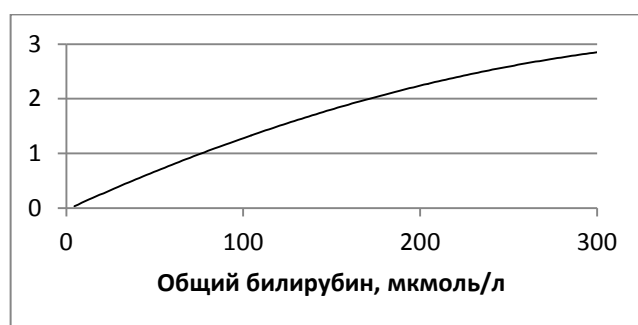


Рис. 8

Рис. 4-8: Графики зависимости степени тяжести ППН от факторов риска. 0- отсутствие ППН, 1-класс А, 2 – класс В, 3 – класс С по ISGLS

Для определения весового значения (или степени значимости) каждого из выявленных факторов нами был проведен многофакторный анализ с применением модифицированной методики Байеса. По этому методу вычислены частоты признаков при развитии ППН и при ее отсутствии (соответственно, отмечалась частота как наличия, так и отсутствия данного критерия) и определены их

десятичные логарифмы. Умноженные на 10 значения вычисленных десятичных логарифмов были приняты в качестве весовых значений и представлены в Таблице 17.

**Таблица 17. Весовые значения факторов риска ППН.**

Признак (наличие/отсутствие)		Без ППН	ППН	Значимость
Низкий ИМТ (до 20 кг/м <sup>2</sup> )	да	0,1	0,2	<b>3,0103</b>
	нет	0,9	0,8	-0,51153
Наличие цирроза печени	да	0,05	0,16	<b>5,0515</b>
	нет	0,95	0,84	-0,53444
Тромбоцитопения (<180*10 <sup>9</sup> /л) до операции	да	0,27	0,2	-1,30334
	нет	0,73	0,8	0,397671
Снижение ПТИ до операции (<70%)	да	0,15	0,33	<b>3,424227</b>
	нет	0,85	0,67	-1,03344
Время операции >350 мин	да	0,36	0,66	2,632414
	нет	0,54	0,34	-2,00915
Интраоперационная кровопотеря >1000 мл	да	0,33	0,75	<b>3,565473</b>
	нет	0,67	0,25	<b>-4,28135</b>
Гемотрансфузия >700 мл	да	0,22	0,56	<b>4,057653</b>
	нет	0,78	0,44	-2,48642
Билирубин крови в 1-3 день после операции >40 мкмоль/л	да	0,12	0,54	<b>6,532125</b>
	нет	0,88	0,46	-2,81725
Билирубин крови в 4-6 день после операции >50 мкмоль/л	да	0,02	0,34	<b>12,30449</b>
	нет	0,98	0,66	-1,71682
Билирубин крови на 7 и более день после операции >40	да	0,03	0,6	<b>13,0103</b>
	нет	0,97	0,4	<b>-3,84712</b>
ПТИ в 1-3 день после операции <55%	да	0,21	0,81	<b>5,862657</b>
	нет	0,79	0,19	<b>-6,18873</b>
ПТИ в 4-6 день после операции <50 %	да	0,05	0,65	<b>11,13943</b>
	нет	0,95	0,35	<b>-4,33656</b>
ПТИ в 7 и более день после операции <55 %	да	0,01	0,48	<b>16,81241</b>
	нет	0,99	0,52	-2,79632
Уровень сывороточного альбумина в 1-3 день после операции <28 г/л	да	0,31	0,51	2,162085
	нет	0,69	0,49	-1,48653
Уровень сывороточного альбумина в 4-6 день после операции <28 г/л	да	0,11	0,17	1,890562
	нет	0,89	0,83	-0,30312
Уровень сывороточного альбумина в 7 и более день после операции <32 г/л	да	0,17	0,5	<b>4,685211</b>
	нет	0,83	0,5	-2,20108
Уровень лактата в первые 4-6 ч после операции >3,5 ммоль/л	да	0,26	0,66	<b>4,045706</b>
	нет	0,74	0,34	-3,37753

По нашим данным, факторами, влияющими на прогнозирование и развитие пострезекционной печеночной недостаточности, являются:

1. Из дооперационных факторов: индекс массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$ , наличие цирроза печени, а также сниженный протромбиновый индекс ( $<70\%$ )

2. Интраоперационные факторы: кровопотеря  $>1000$  мл, гемотрансфузия  $>700$  мл

3. В послеоперационном периоде: билирубин 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.

Следует отметить, что такие значимые показатели, как билирубин крови  $>50$  мкмоль/л и ПТИ  $<50\%$  в 4-6 день после операции, учитывая их соответствие «критерию 50-50», были взяты в качестве основных критериев отнесения пациентов к группе с ППН, в связи с чем и степень их вклада в прогноз оказалась наибольшей. Такие показатели, как уровни билирубина крови, ПТИ, сывороточного альбумина на 7 и более день после операции являются достаточно сильными критериями, однако, в виду отдаленности сроков их анализа (7-й день после операции), могут быть применены в прогнозировании лишь ограниченно.

## **Глава 4. Возможности профилактики и оптимизация прогнозирования печеночной недостаточности после больших резекций печени**

### **4.1 Двухэтапное лечение как способ профилактики пострезекционной печеночной недостаточности**

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

Все перевязки правой ветви воротной вены ( $n=3$ ) произведены в случаях, когда пациентам предполагалось выполнение операции в один этап, однако при интраоперационной оценке объем предполагаемого 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.

Всем пациентам были проведены вторые этапы хирургического лечения, то есть резекции печени.

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.

В группе пациентов после перенесенной эмболизации правой ветви воротной вены у 1 пациента отмечено развитие клинической картины ППН класса А.

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% (среднее значение 6%).



В группе пациентов с эндоваскулярной эмболизацией 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.

В послеоперационном периоде летальности среди пациентов с перевязкой и эмболизацией правой ветви воротной вены отмечено не было.

Данные по пациентам, у которых применена методика ALPPS, учитывая новизну подхода и связанное с этим начало периода освоения методики, следует рассмотреть подробнее.

Ниже приводятся клинические примеры наблюдений 3 пациентов, у которых применена методика ALPPS.

1. У пациентки К., 51 г., при КТ в 2013 г.: картина ГЦР правой доли печени (размеры 100x105 мм) с внутриорганными отсевами в III и VII сегменты. Объем II-IV сегментов составил 233 см<sup>3</sup> (21% функционирующей паренхимы).

09.04.2013 пациентка была оперирована: в правой доле было выявлено опухолевое образование белесоватого цвета, размером 12x14см, а также в 3 сегменте - метастатические узлы размерами 2 и 1см в диаметре, соответственно. Учитывая малый объем остающейся левой доли печени, было выполнено лигирование и пересечение правой воротной вены, затем была рассечена паренхима печени *in situ* вдоль срединной портальной фиссуры. Левая доля не изменена, обычного цвета. Правая доля печени была помещена в стерильный полиэтиленовый пакет для профилактики спаечного процесса. Кровопотеря составила 300 мл, время операции 230 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечалась гипертермия, купированная медикаментозно.

По данным контрольной КТ на 10-е сутки после операции объем левой доли составил 721 см<sup>3</sup> (33% от общего объема печени, 52% от объема функционирующей паренхимы).

На 14-е сутки после операции было произведено второе вмешательство – правосторонняя гемигепатэктомия. Время операции - 120 мин, кровопотеря – 500

мл. Послеоперационный период осложнился развитием панкреатита, клинические проявления которого были успешно купированы на фоне консервативной терапии. Признаков печеночной недостаточности отмечено не было.

2. Пациенту Щ., 66 лет, 14.12.2011 по поводу рака сигмовидной кишки  $pT_4N_2M_1$  (метастазы в IV-VI, VIII сегменты печени) была выполнена паллиативная резекция сигмовидной кишки. В дальнейшем в течение 2 лет больному проводилась системная химиотерапия. По данным МСКТ (2013 г.): в сегментах IV-VI, VIII метастазы размерами от 10 до 120 мм, формировавшие сливные зоны. Объем печени:  $2935 \text{ см}^3$ . Объем сегментов I, II, III:  $525 \text{ см}^3$  (18%).

15.04.13 пациент был оперирован. В связи с малым объемом остающейся левой доли печени было выполнено лигирование правой ветви воротной вены и рассечение паренхимы печени вдоль пупочной фиссуры с техническими сложностями, обусловленными выраженными висцеро-париетальными сращениями в брюшной полости. Время операции – 270 мин. Кровопотеря – 500 мл.

На 10-е сутки после операции была выполнена КТ брюшной полости, по данным которой объем печени составил  $2412 \text{ см}^3$ , объем II, III сегментов  $570 \text{ см}^3$  (24%). Гипертрофия остатка печени составила 70% от исходного объема. На 22-е сутки после операции было произведено второе вмешательство – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Время операции – 200 мин, кровопотеря – 1000 мл. В послеоперационном периоде отмечено развитие правостороннего гидроторакса, потребовавшего пункционного лечения. В дальнейшем послеоперационное течение – без особенностей.

3. У пациентки К., 69 лет, страдавшей хроническим гепатитом В и С, по данным МРТ - в VI-VII сегментах печени было выявлено округлое образование размером 75 мм, тесно прилежавшее к правой печеночной вене и VI сегментарной вене, отдельно дренирующейся в просвет нижней полой вены. По данным биопсии – гепатоцеллюлярный рак. Объем II-IV сегментов, по данным КТ, составил  $252 \text{ см}^3$  (19% паренхимы печени).

14.05.2013 больная была оперирована: также произведено лигирование правой ветви воротной вены с рассечением печени вдоль срединной портальной фиссуры, при этом выявлено прорастание опухолью правой порции I сегмента, в связи с чем произведена его криодеструкция. Время операции составило 390 мин, кровопотеря 1000 мл. В послеоперационном периоде у пациентки развился инфицированный некроз в зоне криодеструкции. В последующем проводилась консервативная терапия с положительным эффектом.

По данным КТ на 10-е сутки после операции – объем II-IV сегментов печени составил 597 см<sup>3</sup> (42% функционирующей паренхимы). Повторное вмешательство было произведено на 27-е сутки после первой операции. По стандартной методике была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Время операции - 215 мин, кровопотеря - 1000 мл. В послеоперационном периоде сохранялись признаки интоксикационного синдрома. Признаков печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде не было, однако на фоне прогрессирования сепсиса и нарастания полиорганной недостаточности на 46-е сутки после второго этапа хирургического лечения наступила смерть пациентки.

Данные о динамике гипертрофии паренхимы печени до первого этапа и после второго этапа методики ALPPS представлены в таблице 18.

**Таблица 18. 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

На рисунках 9 и 10 представлены интраоперационные фотографии во время первого и второго этапов ALPPS.

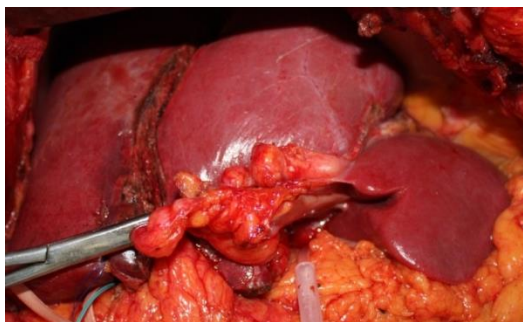


Рис. 9. Первый этап операции: лигирование правой воротной вены и диссекция печени *in situ*.



Рис. 10 Левая доля печени после правосторонней гемигепатэктомии (второй этап операции).

При сравнении данных по пациентам, которым хирургическое лечение было выполнено в 2 этапа, были отмечены относительно благоприятные результаты ближайшего послеоперационного периода в группах после перевязки и эмболизации правой ветви воротной вены, при отсутствии летальности. В то же время, несмотря на летальный исход при применении методики ALPPS, следует отметить меньшие исходные объемы остатка печени в данной группе пациентов и большие показатели прироста паренхимы печени при меньшем времени ожидания. Учитывая малое число наблюдений, от полноценного сопоставления результатов двухэтапного лечения в разных группах пациентов нами было решено воздержаться.

## **4.2 Возможности прогнозирования печеночной недостаточности у пациентов после резекции печени**

С целью определения прогноза наступления пострезекционной печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, а также на дооперационном этапе нами были предложены многофакторные шкалы, направленные на оптимизацию отбора пациентов на операцию, а также на рационализацию проведения диагностических и лечебных мероприятий.

### ***4.2.1 Нелинейные системы прогноза риска наступления ППН***

В результате проведенной работы нами было выявлено, что минимальным и достаточным комплексом показателей, позволяющим адекватно оценить функцию печени и статус пациента до операции, является:

1. данные о пациенте (пол, возраст, индекс массы тела),
2. показатели уровня билирубина, альбумина и МНО, т.к именно с их помощью возможно определить синтетическую и дезинтоксикационную функции печени, состояние которых и предопределяет риск развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Для наибольшей точности был использован мультимодальный подход, для чего оценка факторов первой и второй групп производилась комплексно. При комплексной оценке факторы пола и возраста, применимые совместно, более достоверно отражают совокупный фактор риска: мужской пол и возраст более 65 лет являются наиболее опасным в прогностическом отношении вариантом, женский пол и возраст менее 65 лет – наименее тяжелым.

Способ прогнозирования острой печеночной недостаточности представляет собой формулу «весов», которая выражает 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 присваивается соответствующее число баллов, и чем больше набирает баллов больной, тем риск развития печеночной недостаточности будет выше. При расчете прогноза за основу был взят объем остающийся части печени, причем

минимальное его значение не должно быть ниже 20% для нормальной паренхимы печени, а для измененной – 35-40%, что согласуется с данными литературы [62, 83].

Количественное значение в баллах факторов риска представлено в таблице 19. 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, ИМТ пациента, а также данные о факторе «билирубин-альбумин-МНО» и данные об объеме интраоперационной кровопотери.

**Таблица 19. Факторы риска и их балльная значимость**

Наличие фактора (F)		Балльная значимость $M(F_i)$	
<b>Мужской пол+возраст*</b>	<b>Варианты</b>		
	I (мужской пол и возраст >65 лет)	50	
	II (мужской пол, возраст ≤65лет)	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	От 1 до 50 мкмоль/л, 29 и более г/л, 1,5 и менее	10
	II	51 и более мкмоль/л, 28 г/л и	30

		менее, более 1,5	
<b>Адьювантная химиотерапия</b>	да		40
	нет		0
<b>Стеатоз</b>	да		40
	нет		0
<b>Фиброз</b>	F1-2		20
	F3		40
	F4		50
<b>Объем (V) интраоперационной кровопотери, мл**</b>	≤1000		30
	1001-1500 включительно		40
	>1500		50

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

Таким образом, описанный способ прогнозирования острой печеночной недостаточности после резекций представляет полифакторную балльную оценку значимости прогностических критериев.

Прогнозирование с использованием данного способа осуществляется следующим образом.

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, а для расчета МНО – коагулограмму. Для выяснения наличия стеатоза (жировой дистрофии) выполняют ультразвуковое исследование печени в В-режиме. Наличие фиброза определяют путем взятия биопсии или же с помощью аппарата Фиброскан. Остающийся объем печени рассчитывают в соответствии с данными КТ-волнометрии, 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 – объем остающейся доли в процентах, V1 – объем всей паренхимы печени, V2 – объем остающейся паренхимы печени, мл, V3 – объем опухоли (нефункционирующей паренхимы), мл. Сразу после операции рассчитывается прогноз развития печеночной недостаточности, основываясь на показателях интраоперационной кровопотери. Далее 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):

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

P – прогноз развития острой печеночной недостаточности;

M(F<sub>i</sub>) – балльная значимость каждого фактора, в соответствии с таблицей;

V<sub>оп</sub> – 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.

При проведении исследования среднее значение полученного коэффициента прогноза P в группе пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью составило 2,14, минимальное – 1,22, максимальное – 3,57. Чувствительность метода составила 78,9%



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.

Для оценки результата прогнозирования используется определение пострезекционной печеночной недостаточности и ее классов, рекомендованное ISGLS.

Данные системы прогноза были применены ретроспективно у 35 пациентов до операции и у 52 пациентов после операции.

Исходя из наших данных, можно отметить, что на основании предложенных нелинейных систем прогноза достигнута чувствительность до 72% при расчете до операции, и до 78,9% - при послеоперационном расчете.

При исследовании среднее значение полученного коэффициента прогноза  $P$  в группе пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью до операции составило 1,13, минимальное – 0,68, максимальное – 1,8.

При расчете после операции среднее значение полученного коэффициента прогноза  $P$  в группе пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью составило 2,14, минимальное – 1,22, максимальное – 3,57.

При использовании для прогноза как одной, так и второй модификации системы, в 67% выявленных ошибок прогноза была допущена гипердиагностика, то есть прогнозируемый класс ППН оказался выше реального. В то же время следует отметить сложность в прогнозировании класса С при расчете до операции, так как по приведенным данным он не был спрогнозирован заранее ни у одного из пациентов. Это, однако, может быть объяснено тем, что до операции

у пациентов действительно не предполагалось повышенного риска наступления тяжелых форм ППН, развитие которых было связано в большей мере с интраоперационными и послеоперационными факторами риска.

Относительно специфичности предложенного метода следует отметить, что система не предполагает отсутствия риска пострезекционной печеночной недостаточности. При расчете специфичности отрицательным был принят результат, предусматривавший получение значения критерия, соответствовавшего варианту А у пациентов без ППН. В этом случае специфичность при расчете до операции составила 74,2%, при послеоперационном расчете – 79,1%.

Ниже представлены примеры расчета прогностического критерия Р на основе нелинейных формул.

**Пример 1.** Больной Г., 25 лет, диагноз: ГЦР II, III, IV, V, VI сегментов печени T3N0M0.

Была проведена операция в объеме: расширенная левосторонняя гемигепатэктомия.



Рис. 11



Рис. 12

На рисунках 11 и 12 представлены снимки МСКТ пациента

Исходные данные факторов риска (М) (см. таблицу 15):

При расчете риска ППН до операции у данного пациента:

1. Мужской пол и возраст менее 65 лет (20 баллов);

2. Индекс массы тела (рост 179, вес 55 кг) - 17 (20 баллов);
3. Билирубин-альбумин-МНО – 6,59-44,5 -1,5 – I вариант (10 баллов);
4. Объем остающейся печени - 64%.

Расчет прогноза пострезекционной печеночной недостаточности:  $P=20+20+10=50$ ;  $50/64=0,78$ , что соответствует варианту 1 для пострезекционной печеночной недостаточности класса А по ISGLS.

При расчете критерия Р в послеоперационном периоде, с учетом данных о кровопотере:

1. Мужской пол и возраст менее 65 лет (20 баллов);
2. Индекс массы тела (рост 179, вес 55 кг) - 17 (20 баллов);
3. Билирубин-альбумин-МНО – 6,59-44,5 -1,5 – I вариант (10 баллов);
4. Объем интраоперационной кровопотери – 2200 мл (50 баллов).
5. Объем остающейся печени - 64%.

Расчет прогноза пострезекционной печеночной недостаточности:  $P=20+20+10+50=100$ ;  $100/64=1,56$ , что также соответствует варианту 1 для пострезекционной печеночной недостаточности класса А по ISGLS.

В послеоперационном периоде у пациента были отмечены признаки печеночной дисфункции, со снижением протромбинового индекса до 41%, гипоальбуминемией до 27 г/л, нарастанием уровня билирубина крови до 16 мкмоль/л (исходно 6,9 мкмоль/л). Указанные проявления купировались на фоне стандартной терапии, признаки пострезекционной печеночной недостаточности соответствовали классу А по ISGLS.

**Пример 2.** Пациентка Г., 27 лет, диагноз: Нейроэндокринная опухоль правой доли печени T3N0M0.

Проведена операция: правосторонняя гемигепатэктомия. На рисунке 13 представлен снимок МСКТ пациентки, на рисунках 14 и 15 – интраоперационные данные.



Рисунок 13

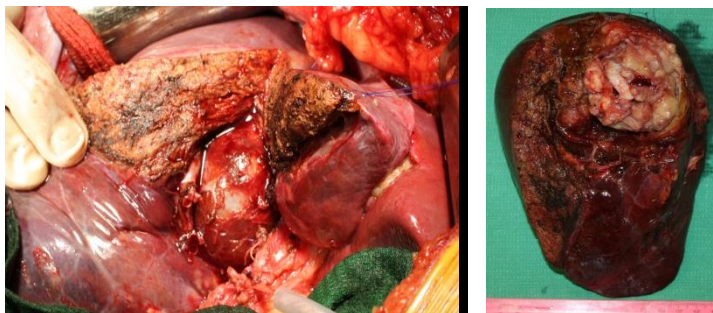


Рисунок 14. Этап операции

Рисунок 15. Макропрепарат

Исходные данные факторов риска (М) при расчете до операции:

1. Женский пол и возраст менее 65 лет (0 баллов);
2. Индекс массы тела (рост 162, вес 59 кг) – 22,5 (20 баллов);
3. Билирубин-альбумин-МНО – 7,53-45,9-1,8– II вариант (30 баллов);
4. Объем остающейся печени - 28%.

Расчет прогноза пострезекционной печеночной недостаточности:  
 $P=0+20+30=50$ ;  $50/28=1,78$ , что соответствует варианту 2 для пострезекционной печеночной недостаточности класса В по ISGLS.

При расчете в послеоперационном периоде:

1. Женский пол и возраст менее 65 лет (0 баллов);
2. Индекс массы тела (рост 162, вес 59 кг) – 22,5 (20 баллов);
3. Билирубин-альбумин-МНО – 7,53-45,9-1,8– I вариант (10 баллов);
4. Объем интраоперационной кровопотери – 1600 мл (50 баллов).

5. Объем остающейся печени - 28%.

Расчет прогноза пострезекционной печеночной недостаточности:  $P=0+20+10+50=80$ ;  $80/28=2,86$ , что также соответствует варианту 2 для пострезекционной печеночной недостаточности класса В по ISGLS.

В послеоперационном периоде у пациентки было отмечено развитие печеночной дисфункции с признаками печеночной энцефалопатии (удлинение времени прохождения теста связи чисел до 75 с.), снижение ПТИ до 46%, нарастание уровня билирубина до 26 мкмоль/л (исходно 7,33 мкмоль/л), гипоальбуминемия до 28 г/л. Указанные проявления разрешились на фоне лечения пациентки в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, без применения экстракорпоральных методов детоксикации. Признаки печеночной недостаточности, таким образом, соответствовали классу В по ISGLS.

**Пример 3.** Больная Г., 47 лет, диагноз: ангиосаркома IV, V, VI, VIII сегментов печени.

Пациентка была оперирована в плановом порядке 04.12.12. На операции: в брюшной полости отмечалось небольшое количество свободной жидкости. В рану прилежало занимавшее большую часть брюшной полости образование мягко-эластической консистенции, с бугристой поверхностью размерами до 30 см, исходящее из SV, VI печени. Отмечались явления жирового гепатоза (тестоватой консистенции), печень обычного цвета, увеличена. В SIV, VIII печени определялось аналогичное образование, размерами 5х6 см. Желчный пузырь 6х4 см, конкрементов не содержал, интимно прилежал и был спаян с образованием, исходящим из SV, VI печени. Была выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия.

Удаленный материал: правая доля печени + 4 сегмент с образованием, желчный пузырь. Опухоль на разрезе имела вид детрита с лакунами, заполненными темной кровью.

Морфологическое заключение: гистологическая структура образований печени соответствовало ангиосаркоме (Grade 3 по FNCLCC).

Послеоперационный период осложнился прогрессирующей печеночной недостаточностью с проявлениями печеночной энцефалопатии, угнетением сознания до уровня кома 1 (Шкала Глазго - 7 баллов), желтухой, повышением на 2-е сутки общего билирубина крови до 544 мкмоль/л, развитием лактат-ацидоза. Проводилась экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез, 3 сеанса MARS) с временной положительной динамикой в виде уменьшения степени депрессии сознания до уровня сопора, снижения уровня билирубина до 184 мкмоль/л, нормализацией рН крови, снижением уровня лактата ниже 4 ммоль/л. С 09.12.12 отмечена олигоанурия. Проводилась вено-венозная гемодиализация с положительным эффектом, коррекция гомеостаза. Было отмечено непродолжительное восстановление самостоятельного диуреза, компенсация нарушений в лабораторных анализах. С 08.12.12 находилась на ИВЛ. Несмотря на интенсивную терапию и регулярные сеансы экстракорпоральной детоксикации тяжесть состояния нарастала. Количество баллов по шкале APACHE-II увеличилось с 20 до 28. С 15.12.12 отмечалась нестабильность гемодинамики (введение вазопрессоров), олигоанурия, лактат-ацидоз, гиперкалиемия, выраженная гипопропротеинемия.

16.12.12 в 12ч 15 мин была отмечена асистолия. Реанимационные мероприятия с положительным эффектом. В 12 ч 50 мин повторная асистолия. Реанимационные мероприятия в течение 40 мин – без эффекта. В 13 ч 30 мин констатирована биологическая смерть.

На рис. 15 и 16 представлены данные компьютерной томографии.



Рис. 15

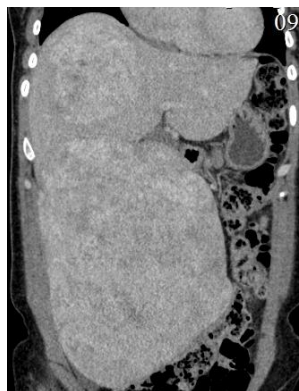


Рис. 16

Исходные данные факторов риска (М) (табл.15):

1. Женский пол и возраст менее 65 лет (0 баллов);
2. Индекс массы тела (рост 152, вес 55 кг) – 23,8 (20 баллов);
3. Билирубин-альбумин-МНО – 7,4-48,4-1,7– II вариант (30 баллов);
4. Объем интраоперационной кровопотери – 2100 мл (50 баллов).

5. Объем остающейся печени до операции составил 33,7%. Необходимо отметить, что данный объем был рассчитан для левой доли печени. С учетом интраоперационной ситуации (опухолевый процесс распространялся на 4 сегмент печени) была выполнена расширенная ППГЭ, то есть, также был резецирован 4 сегмент печени, в связи с чем, объем остающейся паренхимы после операции составил 25%.

С учетом интраоперационных данных о кровопотере и окончательном объеме проведенной операции был рассчитан прогноз:  $P=(0+20+30+50)/25=100/25=4$ , что соответствует варианту 3 для пострезекционной печеночной недостаточности класса С по ISGLS.

В послеоперационном периоде у пациентки развилась печеночная недостаточность с энцефалопатией (удлинение времени прохождения теста связи чисел до 95 с), снижение ПТИ до 48% (МНО 2,5), нарастание уровня билирубина до 544 мкмоль/л (исходно 7,4 мкмоль/л) на 2-е сутки после операции. К 4-5 суткам отмечалось снижение ПТИ до 31% (МНО 5,3), сохранялась гипербилирубинемия (268 мкмоль/л). Послеоперационный период осложнился прогрессирующей печеночной недостаточностью и печеночной энцефалопатией

с угнетением сознания до уровня кома 1 (Шкала Глазго - 7 баллов), желтухой с повышением на 2-е сутки общего билирубина крови до 544 мкмоль/л, развитием лактат-ацидоза. Проводилась экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез, 3 сеанса MARS) с временной положительной динамикой в виде уменьшения степени депрессии сознания до уровня сопора, снижения уровня билирубина до 184 мкмоль/л, нормализацией рН крови, снижением уровня лактата ниже 4 ммоль/л. С 09.12.12 была отмечена олигоанурия. Проводилась вено-венозная гемодиализация с положительным эффектом, коррекция гомеостаза. Было отмечено непродолжительное восстановление самостоятельного диуреза, компенсация нарушений в лабораторных анализах. С 08.12.12 была переведена на ИВЛ. Несмотря на интенсивную терапию и регулярные сеансы экстракорпоральной детоксикации, тяжесть состояния нарастала. Количество баллов по шкале APACHE-II увеличилось с 20 до 28. С 15.12.12 нестабильность гемодинамики (введение вазопрессоров), олигоанурия, лактат-ацидоз, гиперкалиемия, выраженная гипопропротеинемия.

На 12-е сутки констатирована биологическая смерть. Признаки печеночной недостаточности, таким образом, соответствовали классу С по ISGLS.

#### ***4.2.2 Линейная система прогнозирования и диагностики ППН***

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 простая линейная 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.



Необходимо определение следующего комплекса клинических и лабораторных показателей: объем кровопотери во время операции, время вмешательства, концентрация лактата в первые 4-6 часов после операции, уровень общего билирубина и протромбиновый индекс в первый день после операции.

Полученным значениям присваивают балльные оценки (Таблица 20).

**Таблица 20. Значения факторов риска**

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

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

Затем вычисляется прогностический критерий ППН 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%.

Ниже приводятся клинические примеры расчета прогностического критерия с применением линейной формулы.

**Пример 1.** Больная М., 45 лет, диагноз: Гепатоцеллюлярный рак T4N0M1.

Проведена операция: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Данные лабораторных анализов и их балльная оценка представлены в таблице 21.

**Таблица 21. Прогностический критерий ППН:**

Фактор	Значение	Баллы
Кровопотеря во время операции, мл	700 мл	0
Время операции, мин	390 мин	1
Уровень общего билирубина	14,97 мкмол/л	0
Уровень ПТИ	48%	1
Концентрация лактата	2,8 мкмоль/л	0

Прогностический критерий  $P=0+1+0+1+0=2$ , что соответствует варианту 2 для пострезекционной печеночной недостаточности, вероятность развития пострезекционной недостаточности класса А 18,1%, класса В и С - 0%.

В послеоперационном периоде у пациентки отмечены признаки печеночной дисфункции, гипопротромбинемии до 43%. Указанные проявления купировались

на фоне стандартной терапии, признаки пострезекционной печеночной недостаточности соответствовали классу А по ISGLS.

**Пример 2.** Больной А., 57 лет, диагноз: Рак проксимальных желчных протоков, T3N0M0, тип 3а по Bismuth-Corlette.

Проведена операция: правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией внепеченочных желчных протоков и формированием БДА..

Данные лабораторных анализов и их балльная оценка представлены в таблице 22.

**Таблица 22. Прогностический критерий ППН:**

Фактор	Значение	Баллы
Кровопотеря во время операции, мл	700	1
Время операции, мин	470	1
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	109,11	1
Уровень ПТИ, %	37	1
Концентрация лактата, мкмоль/л	10,2	1

Прогностический критерий равен  $1+1+1+1+1=5$ , что соответствует варианту 4-5 для пострезекционной печеночной недостаточности. Вероятность развития пострезекционной недостаточности класса В и С 100%.

В послеоперационном периоде у пациента отмечены признаки печеночной дисфункции с гипоальбуминемией до 22,6 г/л, гипопротромбинемией до 37%, нарастанием уровня билирубина крови до 87,87 мкмоль/л. Указанные проявления купировались на фоне дезинтоксикационной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, признаки пострезекционной печеночной недостаточности соответствовали классу В по ISGLS.

## **Заключение**

С конца XX века наметилась тенденция к развитию хирургической гепатологии. С накоплением знаний в данной области, а также с развитием методов диагностики в последние годы отмечен и рост количества пациентов с первичными и вторичными опухолями печени [3].

В этой связи возникает проблема, связанная с лечением таких пациентов. С одной стороны, известен факт, что резекции печени являются наиболее оптимальным методом лечения, позволяющим достичь приемлемых отдаленных результатов [3, 8, 9]. При этом, с учетом распространенности опухолевого процесса и характера поражения, оправдано выполнение именно обширных резекций печени, доля которых составляет до 40%. Однако до настоящего времени только 15-20% пациентов с метастатическими поражениями печени и 25-30% - с первичными злокачественными опухолями печени могут быть прооперированы, что связано с предполагаемым повышенным риском развития пострезекционной печеночной недостаточности [39, 41]. Накопленные знания в области анатомии и физиологии печени, совершенствование хирургической и анестезиологической техники, предоперационной подготовки позволили добиться относительной безопасности обширных резекций печени. Однако частота осложнений после таких операций остается достаточно высокой и составляет 22-45% [48]. Печеночная недостаточность является наиболее тяжелым и грозным осложнением в резекционной хирургии печени. Частота развития ППН варьирует в пределах от 0 до 32 % [17, 56, 105] и может увеличиваться в отдельных группах больных, составляя, в среднем, 0,7-9,1% [73].

С другой стороны, остается открытым и вопрос своевременной диагностики, прогнозирования и профилактики ППН, в связи с чем нельзя считать существующий принцип отбора пациентов для операции оптимальным. Несмотря на длительное изучение вопроса ППН, до настоящего времени не создано доступных систем её прогноза.

Проблема оценки прогноза ППН связана в том числе и с тем, что различные авторы неоднозначно оценивают хорошо изученные факторы риска у пациентов. До настоящего времени изучено множество прогностических факторов, которые могут оказывать влияние на развитие ППН.

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 [40].

Поднятая тема остается одной из актуальных проблем современной гепатологии. Сложность и пути ее решения связаны с принятием единого и четкого определения, неясностью представления о патогенезе, отсутствием консенсуса относительно понятия малого объема остающейся печени («синдром малой доли»). 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 [3].

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 также представляются способы прогнозирования и профилактики печеночной недостаточности, а также преодоления так называемого «синдрома малой доли» [2]. В процессе изучения и разработки находятся в настоящее время протоколы ведения пациентов и показания к двухэтапным резекциям печени [10, 104].

Принято выделять три основных группы факторов, которые разные авторы в той или иной мере считают значимыми. К ним относят:

1) факторы, характеризующие статус пациента (мужской пол, пожилой возраст, питательный статус, стеатоз, холестаз, цирроз, неoadьювантная химиотерапия) [15, 17, 21, 22, 36, 39, 62, 65, 68, 83];

2) интраоперационные факторы (малый объем остающейся печени, массивная интраоперационная кровопотеря и необходимость в гемотрансфузии, дооперационная гипоальбуминемия, длительное время операции) [5, 48, 102, 114];

3) послеоперационные факторы – ранний переход на самостоятельное дыхание, стабильная гемодинамика и прекращение вазопрессорной поддержки, отказ от гепатотоксичных наркотических препаратов [59,130].

Как показывают различные исследования, главным в профилактике ППН является рациональный отбор пациентов на операцию. При этом большое значение имеют не только объемные характеристики, но и функциональные резервы печени.

В настоящее время создано несколько тестовых систем, позволяющих с достаточной точностью оценить функциональное состояние печени. Это, в частности, индоцианин-грин-15-мин тест (ICGR15), тест элиминации галактозы, тест лидокаин-моноэтилглицинэксилд (MEGX) и С-аминопирин-дыхательный тест для оценки клиренса или преобразования ксенобиотиков печенью [41]. Тем не менее, данные тесты, несмотря на их доказанную значимость, в ряде центров гепатобилиарной хирургии не могут быть проведены, что ограничивает возможности отбора пациентов.

Анализ существующих проблем может позволить приблизиться к решению вопроса прогнозирования и определения показаний к применению различных способов профилактики пострезекционной печеночной недостаточности

Учитывая указанную актуальность проблемы, нами было проведено исследование, целью которого стала разработка лечебно-диагностического алгоритма, направленного на снижение частоты развития острой печеночной недостаточности после обширных резекций и повышение резектабельности у больных с низким функциональным резервом печени

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.

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.

Среди нозологических форм преобладали колоректальные метастазы, по поводу которых было прооперировано 74 (30,0%) человека, а также гепатоцеллюлярная карцинома, с которой оперированы 31 (12,6%) человек. По поводу опухоли Клатскина были прооперированы 28 (11,3%), неколоректальных метастазов – 15 (6,1%), ХЦР – 21 (8,5%), альвеококкоза печени – 29 (11,7%), гемангиом печени 13 (5,3%), ФНГ – 8 (3,2%) человек. По поводу других заболеваний пролечено 28 (11,3%) человек.

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.

Части пациентов были применены различные методики двухэтапного хирургического лечения. 11 (4,5%) пациентам было выполнено оба этапа 2-этапного лечения. Применение 2-этапного лечения было обусловлено распространенным поражением печени и малым объемом остающейся паренхимы.

Перевязки правой ветви воротной вены произведены 3, эмболизации правой ветви воротной вены – 5, лигирование правой ветви воротной вены с разделением печени *in situ* с последующей резекцией (методика ALPPS) – 3 пациентам.

В послеоперационном периоде оценивали развитие признаков ППН. 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%).

Обследование проводилось в соответствии со стандартным протоколом, используемым в отделении абдоминальной хирургии №2 Института хирургии им. А.В. Вишневского:

- 1) клиническое обследование;
- 2) лабораторные методы исследования: количество тромбоцитов в мл крови, уровни трансаминаз крови (АЛТ и АСТ), билирубина, альбумина, креатинина, лактата крови; определение протромбинового индекса, международного нормализованного отношения.
- 3) Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме, в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) для оценки кровотока по магистральным сосудам печени, их вовлечения в опухолевый процесс.
- 4) Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием;
- 5) При необходимости выполнялось Магнитно-резонансное исследование (МРТ), дополненное магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ).

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.

Был проведен сравнительный анализ средних уровней показателей интраоперационной кровопотери, длительности пережатия гепатодуоденальной



связки и времени операции в группах пациентов, распределенных по нозологическому принципу. Выявлено, что операции при опухолях Клатскина достоверно характеризуются большей длительностью, однако данных по большей частоте ППН при таких операциях получено не было. Значимых различий при сравнении групп пациентов, распределенных по нозологии, а также связи кровопотери, времени операции и времени пережатия ГДС с развитием пострезекционной печеночной недостаточности также выявлено не было.

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 [15, 17].

Проведение неоадьювантной химиотерапии по данным разных авторов, неоднозначно для прогноза [39, 122]. 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 [41, 141].

В нашей работе проведен однофакторный анализ основных пред-, интра- и послеоперационных параметров. Были исследованы 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.

В ходе проведенной работы при сравнении разницы показателей у группы пациентов с ППН по сравнению с группой пациентов без ППН выявлены статистически значимые различия по таким факторами риска ППН как: индекс массы тела ниже  $20 \text{ кг/м}^2$ , 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 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.

Следует отметить, однако, что разница по таким показателям, как средний размер опухоли, уровень тромбоцитов в крови, уровень альбумина крови, хотя и являлась статистически значимой, была незначительна.

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 ( $R > 0,75$ ).

В соответствии с полученными данными, из *дооперационных* факторов пороговым значением индекса массы тела стало  $20 \text{ кг/м}^2$ , для протромбинового индекса – значение  $< 70\%$ .

Из *интраоперационных* факторов для кровопотери установлен критический уровень  $> 1000$  мл, для гемотрансфузии  $> 700$  мл, что согласуется с данными литературы [5, 83].

В *послеоперационном* периоде важными пороговыми значениями 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 пол, возраст, 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, не являются значимыми прогностическими критериями ППН.

Определение весового вклада каждого из определенных факторов позволило создать прогностические системы, направленные на вычисление степени вероятности наступления ППН и ее возможной тяжести у конкретного пациента. К факторам с высокой степенью значимости по результатам проведенного анализа нами отнесены:

1. Из дооперационных факторов: индекс массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$ , наличие цирроза печени, а также сниженный протромбиновый индекс ( $<70\%$ )
2. Интраоперационные факторы: кровопотеря  $>1000$  мл, гемотрансфузия  $>700$  мл
3. В послеоперационном периоде: билирубин 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.

С учетом рассчитанной балльной значимости выраженности каждого из факторов создана формула прогноза (прогностическая система I). Она была представлена в виде формулы весов, выраженной отношением суммы факторов риска в баллах, к объему остающейся паренхимы печени. Структура её построения – модульность – позволяет прогнозировать вероятность развития печеночной недостаточности при отсутствии одного или нескольких используемых факторов. Особенностью системы является возможность её применения как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде.

Прогностическая система II является линейной формулой, представляющей собой сумму послеоперационных факторов риска, и позволяет с точностью до 89% определять риск развития тяжелых форм пострезекционной печеночной недостаточности.

Указанные способы прогнозирования ППН позволяют определять вероятность ее наступления с точностью до 76-89%.

С помощью предложенной нами прогностической системы 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 персонифицировать 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 [93].

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 свежезамороженной 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 мы считаем 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.

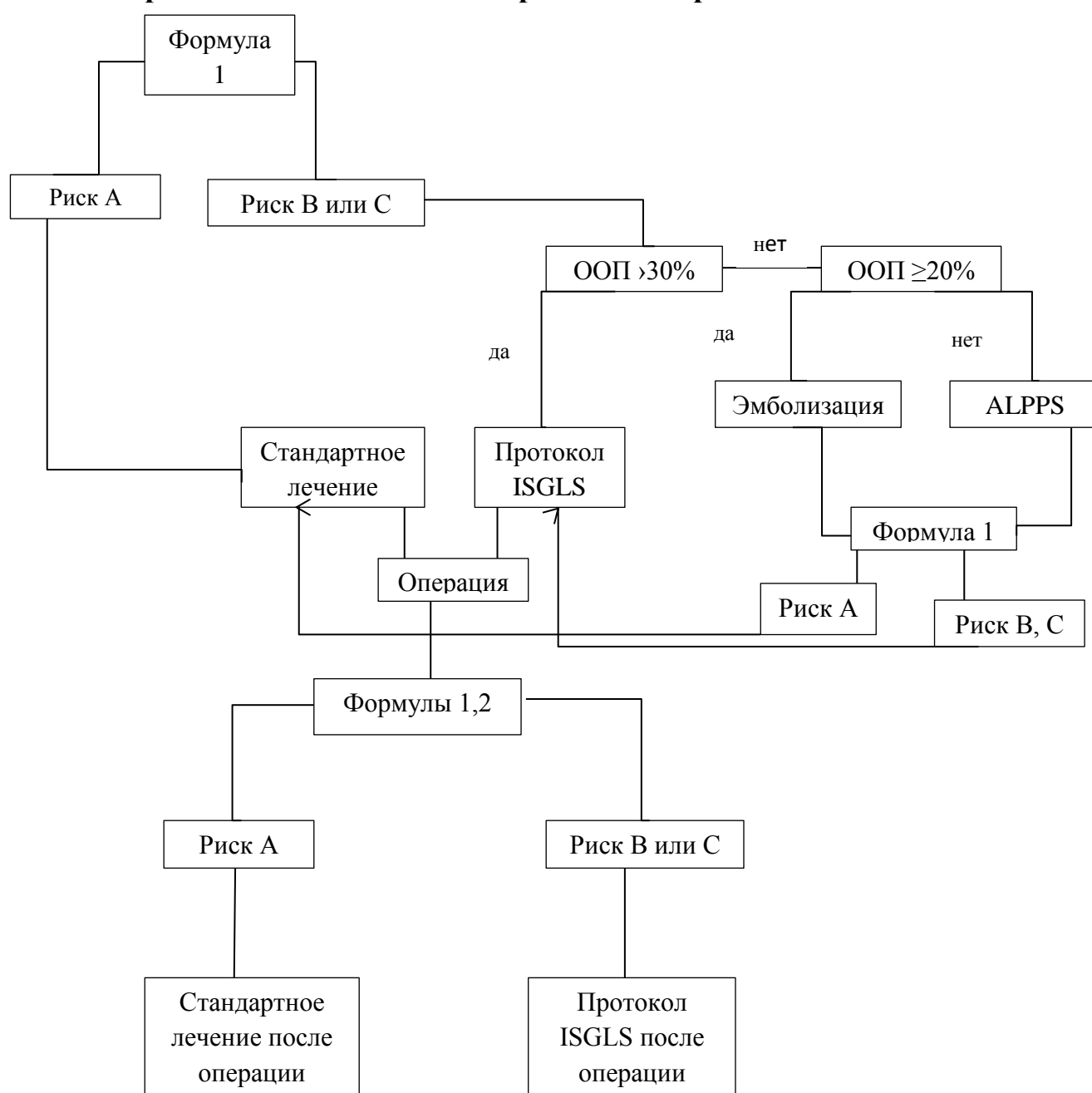
В соответствии с принципами ISGLS при высоком риске развития после операции классов ППН В и С показано продолжение лечения пациента в условиях палаты интенсивной терапии с проведением инфузий свежзамороженной плазмы, а также решением вопроса о проведении экстракорпоральных методов детоксикации.

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, показана необходимость ее применения и дальнейшее усовершенствование для достижения более высокой чувствительности и коррекции разработанного алгоритма, что позволит снизить частоту развития серьезных форм ППН и послеоперационную летальность.

### Алгоритм ведения пациентов при больших резекциях печени



## Выводы

1. Основными факторами риска пострезекционной печеночной недостаточности в периоперационном периоде являются: индекс массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>, протромбиновый индекс <70%, интраоперационная кровопотеря >1000 мл, гемотрансфузия >700 мл, 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. 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  $<70\%$ , а также ориентироваться на данные КТ-волюметрии.
2. При дооперационном расчете критерия прогноза пострезекционной печеночной недостаточности требуется акцентировать внимание на группе пациентов с высоким риском развития 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 в послеоперационном периоде следует вести пациента в соответствии с протоколом ISGLS уже в первые 6 часов после операции.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиханов Р.Б., Кубышкин В.А., Дубровский А.В., Ефанов М.Г. Реконструкция печеночных вен при резекциях печени. Техника и оценка возможности профилактики пострезекционной печеночной недостаточности. Хирургия. 2016; 3: 56-68
2. Алиханов Р.Б., Чжао А.В.. Синдром малой доли печени после обширных резекций и родственной трансплантации. Трансплантология. 2011; 4: 26-28
3. 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;22(3):172-182.
4. Козырин И.А., Ермаков Н.А., Лядов В.К., Коваленко З.А. Опыт двухэтапной резекции печени (ALPPS). Хирургия. 2014; 12: 24-28
5. Козырин И.А., Профилактика интраоперационной кровопотери при обширных резекциях печени: дисс. канд. мед. наук. М.: 2011.
6. Кротова О.А., Гранов Д.А., Руткин И.О. Синдром «недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени. Вестник хирургии. 2011; 171(3): 113-115
7. Милованов Ю.С. Нутритивный статус у больных ХБП на додиализном этапе. Вестник науч.-техн. развития. 2010; 3 (31):11-24
8. Назаренко Н.А. Обширные резекции печени: дисс. докт. мед. наук. М.:2005; 248 с.
9. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени М.: Практическая медицина, 2005
10. Полищук Л.О., Багмет Н.Н., Поляков Р.С., Скипенко О.Г. Технологии увеличения объема левой доли печени в хирургической гепатологии. Хирургия. 2011; 3: 59-65

11. Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Сергеев В.И., Розенгауз Е.В. Предоперационная эмболизация воротной вены у больных злокачественными опухолями печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18 (4):36-44
12. Шимановский Н.Л. Оценка морфологических изменений и функции гепатобилиарной системы с помощью гадоксетовой кислоты (Примовиста). *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19 (2): 42-48
13. Abdel-Aziz T. M. E. Novel therapeutic strategies for prevention of postresectional liver failure. UCL (University College London), 2012
14. Adam R., Laurent A., Azoulay D. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232:777-785
15. Alfieri S., Carriero C., Caprino P., Di Giorgio A, Sgadari A, Crucitti F, Doglietto GB. Avoiding early postoperative complications in liver surgery. A multivariate analysis of 254 patients consecutively observed. *Dig. Liver Dis*. 2001; 33: 341–346
16. Azoulay D., Castaing D., Smail A., Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann. Surg.* 2000; 231: 480–486
17. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F.. The “50–50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann. Surg.* 2005; 242 (6): 824–828
18. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S., Massault P., Sauvanet A., Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J. Am. Coll. Surg.* 2000; 191: 38–46.
19. Belghiti J., Noun R., Zante E., Ballet T., Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann. Surg.* 1996; 224: 155–161
20. Benzoni E., Lorenzin D., Baccarani U., Adani GL, Favero A, Cojutti A, Bresadola F, Uzzau A. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2006; 5: 526–533.

21. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002; 18: 953–959
22. Bruix J., Castells A., Bosch J., Feu F., Fuster J., Garcia-Pagan J.C., Visa J, Bru C., Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–1022
23. Cherqui D., Benoist S., Malassagne B., Hume- res R., Rodriguez V., Fagniez P.L. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch. Surg.* 2000; 135: 302–308
24. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1964; 1: 1–85
25. Clavien P.A., Petrowsky H., DeOliveira M.L., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1545–1559
26. Clavien P.A., Selzner M., Rudiger H.A., Graf R., Kadry Z., Rousson V., Jochum W. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann. Surg.* 2003; 238: 843
27. Coelho J.C., Claus C.M., Machuca T.N. Sobottka W.H., Goncalves C.G. Liver resection: 10-year experience from a single institution. *Arq. Gastroenterol.* 2004; 41: 229–233.
28. Dahm F., Georgiev P., Clavien P.A Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am. J. Transplant* 2005; 5: 2605-2610.
29. Das B.C., Isaji S., Kawarada Y. Analysis of 100 consecutive hepatectomies: risk factors in patients with liver cirrhosis or obstructive jaundice. *World J. Surg.* 2001; 25: 266–272
30. Demetriou A.A., Brown R.S. Jr, Busuttil R.W., Fair J., McGuire B.M., Rosenthal P., Am Esch J.S. 2nd, Lerut J., Nyberg S.L., Salizzoni M., Fagan E.A., de Hemptinne B., Broelsch C.E., Muraca M., Salmeron J.M., Rabkin J.M., Metselaar H.J., Pratt D., De La Mata M., McChesney L.P., Everson G.T., Lavin P.T., Stevens A.C.,

Pitkin Z., Solomon B.A. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann. Surg.* 2004; 239: 660–667

31. Dimick J.B., Wainess R.M., Cowan J.A., Upchurch G.R. Jr., Knol J.A., Colletti L.M. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 199: 31–38.

32. Dixon E., Vollmer C.M. Jr, Bathe O.F., Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am. J. Surg.* 2005; 190: 75–86

33. Dokmak S., Belghiti J. Which limits to the ALPPS approach? *Ann Surg* 2012; 256:3:6

34. Dokmak S., Ftériche F.S., Borscheid R., Cauchy F., Farges O., Belghiti J. 2012 Liver resection in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB (Oxford)*. 2013 Nov;15(11):908-15. DOI: 10.1111/hpb.12069

35. Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, Nagano H. Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1383–1388.

36. Fan S.T., Lo C.M., Lai E.C., Chu K.M., Liu C.L., Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1547–1552

37. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–721

38. Fernandez L., Carrasco-Chaumel E., Serafin A., Xaus C, Grande L, Rimola A, Roselló-Catafau J, Peralta C. Is ischemic preconditioning a useful strategy in steatotic liver transplantation? *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 888–899

39. Fong Y., Bentrem D.J. CASH (chemotherapy-associated steatohepatitis) costs. *Ann. Surg.* 2006; 243: 8–9

40. Garcea G., Maddern G.J. Liver failure after major hepatic resection. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009; 16: 145-155.

41. Gazzaniga G.M., Cappato S., Belli F.E., Bagarolo C., Filauro M. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection: how I do it. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2005; 12: 27–30
42. Golse N., Bucur P.O., Adam R., Castaing D., Sa Cunha A., Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2013; 17(3): 593-605
43. Hammond J. S., Guha I.N., Beckingham I.J., Lobo D.N. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *British Journal of Surgery* 2011; 98 (9): 1188-1200
44. Heemann U., Treichel U., Looock J., Philipp T., Gerken G., Malago M., Klammt S., Loehr M., Liebe S., Mitzner S., Schmidt R., Stange J. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949–958
45. Hemming A.W., Reed A.I., Langham M.R., Fujita S., van der Werf W.J., Howard R.J. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. *Ann. Surg.* 2002; 235: 850–858
46. Henkel A.S., Buchman A.L. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3: 202–209
47. Hwang S., Lee S.G., Jang S.J. Cho S.H., Kim K.H., Ahn C.S., Moon D.B., Ha T.Y. The effect of donor weight reduction on hepatic steatosis for living donor liver trans-plantation. *Liver Transpl.* 2004; 10: 721–725
48. Imamura H., Seyama Y., Kokudo N., Maema A., Sugawara Y., Sano K., Takayama T., Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch. Surg.* 2003; 138: 1198–1206
49. Imamura H., Shimada R., Kubota M., Matsuyama Y., Nakayama A., Miyagawa S., Makuuchi M., Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999; 29: 1099–1115
50. Ishii M., Mizuguchi T., Harada K., Ota S., Meguro M., Ueki T., Nishidate T., Okita K., Hirata K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications

and a new universal classification and grading system. *World journal of hepatology*. 2014; 6(10): 745

51. Jaeck D., Oussoultzoglou E., Rosso E., Greget M., Weber J.C., Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2004; 240: 1037–1049

52. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia – reperfusion injury and preconditioning. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003; 284: 15–26.

53. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. *J. Hepatol.* 2005; 42: 115–123

54. Jalan R., Olde Damink S.W., Hayes P.C. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J. Hepatol.* 2004; 41: 613–620

55. Jalan R., Pollok A., Shah S.H., Madhavan K., Simpson K.J. Liver derived pro-inflammatory cytokines may be important in producing intracranial hypertension in acute liver failure. *J. Hepatol.* 2002; 37: 536–538

56. Jarnagin W.R., Gonen M., Fong Y. Y, DeMatteo R.P., Ben-Porat L., Little S., Corvera C., Weber S., Blumgart L.H. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann. Surg.* 2002; 236 (4): 397–406.

57. Jensen L.S., Andersen A.J., Christiansen P.M., Hokland P., Juhl C.O., Madsen G., Mortensen J., Møller-Nielsen C., Hanberg-Sørensen F., Hokland M. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 513–516

58. Jin X., Zhang Z., Beer-Stolz D., Zimmers T.A., Koniaris L.G. Interleukin-6 inhibits oxidative injury and necrosis after extreme liver resection. *Hepatology.* 2007; 46: 802–812

59. Jones C. Acute liver failure following hepatic resection: incidence, presentation, prevention and management in ICU. *Journal of the Intensive Care Society.* 2013; 14(2): 133-140

60. Kanai M., Nimura Y., Kamiya J., Kondo S., Nagino M., Miyachi M., Goto Y. Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery*. 1996; 119: 498–504
61. Katsuramaki T., Mizuguchi T., Kawamoto M., Yamaguchi K., Meguro M., Nagayama M., Nobuoka T., Kimura Y., Furuhashi T., Hirata K. Assessment of nutritional status and prediction of postoperative liver function from serum apolipoprotein a-1 levels with hepatectomy. *World J. Surg*. 2006; 30: 1886–1891
62. Kauffmann R., Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014; 3(5): 238–246. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.01
63. Kimura F., Shimizu H., Yoshidome H., Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Sawada S, Takeuchi D, Ambiru S, Miyazaki M. Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. *J. Surg. Res*. 2006; 133: 102–112
64. Kokudo N., Tada K., Seki M., Ohta H., Azekura K., Ueno M., Ohta K., Yamaguchi T., Matsubara T., Takahashi T., Nakajima T., Muto T., Ikari T., Yanagisawa A., Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*. 2001; 34: 267–272
65. Kooby D.A., Fong Y., Suriawinata A., Gonen M., Allen P.J., Klimstra D.S., DeMatteo R.P., D'Angelica M., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J. Gastrointest. Surg*. 2003; 7: 1034–1044
66. Krisper P., Haditsch B., Stauber R., Jung A., Stadlbauer V., Trauner M., Holzer H., Schneditz D. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J. Hepatol*. 2005; 43: 451–457.
67. Krisper P., Stauber R.E. Technology insight: artificial extracorporeal liver support – how does Prometheus compare with MARS? *Nat. Clin. Pract. Nephrol*. 2007; 3: 267–276
68. Lafaro K., Buettner S., Maqsood H., Wagner D., Bagante F., Spolverato G., Xu L., Kamel I., Pawlik T.M. Defining post-hepatectomy liver insufficiency: where do we stand? *J Gastrointest Surg*. 2015; 19(11): 2079-92. doi: 10.1007/s11605-015-2872-6.

69. Lang H., Radtke A., Liu C., Fruhauf N.R., Peitgen H.O., Broelsch C.E. Extended left hepatectomy-modified operation planning based on three-dimensional visualization of liver anatomy. *Langenbecks. Arch. Surg.* 2004; 389: 306–310
70. Lhuair M., Piardi T., Bruno O., Sibert A., Kianmanesh R., Sommacale D. Post-hepatectomy liver failure: Should we consider venous outflow. *Int J Surg Case Rep.* 2015; 16: 154–156
71. Llovet J.M., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19: 329–338
72. Luyer M.D., Buurman W.A., Hadfoune M., Jacobs J.A., Konstantinov S.R., Dejong C.H., Greve J.W. Pretreatment with high-fat enteral nutrition reduces endotoxin and tumor necrosis factor-alpha and preserves gut barrier function early after hemorrhagic shock. *Shock* 2004; 21: 65–71
73. Maartje A. J. van den Broek, Steven W. M. Olde Damink, Cornelis H. C. Dejong et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver International.* 2008; 26 (8): 767-780.
74. Madoff D.C., Abdalla E.K., Vauthey J.N. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; 16: 779–790
75. Madoff D.C., Makuuchi M., Nagino M, Vauthey J.-N. *Venous Embolization of the Liver.* Springer-Verlag London Limited, 2011
76. Makino H., Shimizu H., Ito H., Kimura F., Ambiru S., Togawa A., Ohtsuka M., Yoshidome H., Kato A., Yoshitomi H., Sawada S., Miyazaki M. Changes in growth factor and cytokine expression in biliary obstructed rat liver and their relationship with delayed liver regeneration after partial hepatectomy. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 2053–2059
77. Matsumata T., Taketomi A., Fujiwara Y., Shimada M., Takenaka K., Sugimachi K. Renal function after elective hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 602–607
78. Melendez J.A, Arslan V., Fischer M.E., Wuest D., Jarnagin W.R., Fong Y., Blumgart L.H. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central



venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 187: 620–625

79. Michalopoulos G.K, DeFrances M.C. Liver regeneration. *Science.* 1997; 276: 60–66

80. Mullen J.T., Ribero D., Reddy S.K., Donadon M., Zorzi D., Gautam S., Abdalla E.K., Curley S.A., Capussotti L., Clary B.M., Vauthey J.N.. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007;204 (5):854–62

81. Nadalin S., Testa G., Malago M., Beste M., Frilling A., Schroeder T., Jochum C., Gerken G., Broelsch C.E. Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. *Liver Transpl.* 2004; 10 (8): 1024–1029.

82. Nakano H., Oussoultzoglou E., Rosso E., Casnedi S., Chenard-Neu M.P., Dufour P., Bachellier P., Jaeck D.. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann. Surg.* 2008; 247 (1): 118–124

83. Narita M., Oussoultzoglou E., Bachellier P., Jaeck D., Uemoto S. Post-hepatectomy liver failure in patients with colorectal liver metastases. *Surg Today.* 2015; 45(10): 1218-26. doi: 10.1007/s00595-015-1113-7.

84. Nijveldt R.J., Teerlink T., Siroen M.P., van der Hoven B., Prins H.A., Wiezer M.J., Meijer C., van der Sijp J.R., Cuesta M.A., Meijer S., van Leeuwen PA.. Elevation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients developing hepatic failure after major hepatectomy. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2004; 28 (6): 382–387

85. Olde Damink S.W., Jalan R., Deutz N.E., Redhead D.N., Dejong C.H., Hynd P., Jalan R.A., Hayes P.C., Soeters P.B.. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003; 37(6): 1277–1285

86. Onodera K., Sakata H., Yonekawa M., Kawamura A. Artificial liver support at present and in the future. *J. Artif. Organs* 2006; 9: 17–28

87. Otsuka Y., Duffy J.P., Saab S., Farmer D.G., Ghobrial R.M., Hiatt J.R., Busuttill R.W. Postresection hepatic failure: successful treatment with liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007; 13 (5): 627-629
88. Palmes D., Budny T.B., Dietl K.H., Herbst H., Stratmann U., Spiegel H.U. Detrimental effect of sinusoidal overperfusion after liver resection and partial liver transplantation. *Transpl. Int.* 2005; 17: 862–871
89. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D., Dahmani S., Dondero F., Mantz J., Belghiti J.. Prospective validation of the ‘fifty-fifty’ criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg.* 2009;249(1):124–8
90. Petrowsky H., McCormack L., Trujillo M., Selzner M., Jochum W., Clavien P.A. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. *Ann. Surg.* 2006; 244(6): 921–928
91. Pitt H.A., Gomes A.S., Lois J.F. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann. Surg.* 1985; 201: 545–553
92. Poon R.T., Fan S.T. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. *Liver Transpl.* 2004; 10: 39–45
93. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., Dematteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M, Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011 May;149(5):713-724. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001
94. Read J.A., Choy S.T., Beale P.J., Clarke S.J. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr. Cancer* 2006; 55: 78–85
95. Richter B., Schmandra T.C., Golling M., Bechstein W.O. Nutritional support after open liver resection: a systematic review. *Dig. Surg.* 2006; 23: 139–145

96. Rittler P., Ketscher C., Inthorn D., Jauch K.W., Hartl W.H. Use of the molecular adsorbent recycling system in the treatment of postoperative hepatic failure and septic multiple organ dysfunction – preliminary results. *Liver Int.* 2004; 24(2): 136–41
97. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group.. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377
98. Rolando N., Gimson A., Wade J., Philpott-Howard J., Casewell M., Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology.* 1993; 17 (2): 196–201
99. Rubbia-Brandt L., Mentha G., Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 202: 199–200
100. Sass D.A., Shakil A.O. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl.* 2005; 11: 594–605
101. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V., Tschuor C., Lesurtel M., Abdalla E.K., Hernandez-Alejandro R., Jovine E., Machado M., Malago M., Robles-Campos R., Petrowsky H., Santibanes E.D., Clavien P.A. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Annals of surgery.* 2015; 262(5):780-785
102. Schindl M.J., Millar A.M., Redhead D.N., Fearon K.C, Ross J.A., Dejong C.H., Garden O.J., Wigmore S.J. The adaptive response of the reticuloendothelial system to major liver resection in humans. *Ann. Surg.* 2006; 243 (4): 507–514
103. Schindl M.J., Redhead D.N., Fearon K.C., Garden O.J., Wigmore S.J. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005; 54: 289–296
104. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein

ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255(3): 405-414. Doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5

105. Schroeder R.A., Marroquin C.E. Bute B.P., Khuri S., Henderson W.G., Kuo P.C. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann. Surg.* 2006; 243: 373–379

106. Seifalian A.M., Piasecki C., Agarwal A., Davidson B.R. The effect of graded steatosis on flow in the hepatic parenchymal microcirculation. *Transplantation* 1999; 68: 780–784

107. Sen S., Mohseni S., Cheshire L.M. et al. SOFA score and its lack of early improvement accurately predicts mortality in patients with acute- on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2004; 40: 498

108. Serafin A., Rosello-Catafau J., Prats N., Xaus C., Gelpi E., Peralta C. Ischemic preconditioning increases the tolerance of Fatty liver to hepatic ischemia–reperfusion injury in the rat. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 587–601

109. Serenari M. Cescon M., Cucchetti A., Pinna A.D.. Liver function impairment in liver transplantation and after extended hepatectomy. *World journal of gastroenterology.* 2013; 19(44): 7922

110. Sewnath M.E., Karsten T.M., Prins M.H. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann. Surg.* 2002; 236: 17–27

111. Shawcross D., Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62: 2295–2304

112. Shindoh J., Tzeng C.W., Aloia T.A., Curley S.A., Huang S.Y., Mahvash A., Gupta S., Wallace M.J., Vauthey J.N. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 45-51.

113. Shirabe K., Motomura T., Takeishi K., Morita K., Kayashima H., Taketomi A., Ikegami T., Soejima Y., Yoshizumi T., Maehara Y. Human early liver regeneration

after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma: special reference to age. *Scand J Surg.* 2013;102(2):101-105. doi: 10.1177/1457496913482250

114. Shirabe K., Shimada M., Gion T., Hasegawa H., Takenaka K., Utsunomiya T., Sugimachi K. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J. Am. Coll. Surg.* 1999; 188: 304–309.

115. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Schwartz L.H., Tuorto S., Blumgart L.H., Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7(3): 325–330

116. Silva M.A., Muralidharan V., Mirza D.F. The management of coagulopathy and blood loss in liver surgery. *Semin Hematol* 2004; 41: 132–139

117. Suc B., Panis Y., Belghiti J., Fekete F. 'Natural history' of hepatectomy. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 39–42.

118. Suda K., Ohtsuka M., Ambiru S., Kimura F., Shimizu H., Yoshidome H., Miyazaki M. Risk factors of liver dysfunction after extended hepatic resection in biliary tract malignancies. *The American Journal of Surgery.* 2009; 197( 6): 752-758

119. Sugimoto H., Okochi O., Hirota M., Kanazumi N., Nomoto S., Inoue S., Takeda S., Nakao A. Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2006; 13(6): 543–548

120. Sun H.C., Qin L.X., Wang L., Ye Q.H., Wu Z.Q., Fan J., Tang Z.Y.. Risk factors for postoperative complications after liver resection. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2005; 4(3): 370–374.

121. Suttner S.W., Surder C., Lang K., Piper S.N., Kumle B., Boldt J. Does age affect liver function and the hepatic acute phase response after major abdominal surgery? *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1762–1769

122. Tanaka K., Kumamoto T., Matsuyama R. Influence of chemotherapy on liver regeneration induced by portal vein embolization or first hepatectomy of a staged procedure for colorectal liver metastases. *J. Gastrointest. Surg.* 2010; 14: 359–368

123. Tanaka K., Shimada H., Matsuo K., Ueda M., Endo I., Togo S. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33(3): 329–335
124. Thasler W.E., Bein T., Jauch K.W. Perioperative effects of hepatic resection surgery on hemodynamics, pulmonary fluid balance, and indocyanine green clearance. *Langenbecks Arch. Surg.* 2002; 387: 271–275
125. Truant S., Scatton O., Dokmak S., Regimbeau J.M., Lucidi V., Laurent A., Gauzolino R., Castro Benitez C., Pequignot A., Donckier V., Lim C., Blanleuil M.L., Brustia R., Le Treut Y.P., Soubrane O., Azoulay D., Farges O., Adam R., Pruvot F.R.; e-HPBchir Study Group from the Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation (ACHBT). Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbi-mortality and implications for management. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(5): 674-82. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.004.
126. Tzeng C. W. D., Cooper A.B., Vauthey J.N., Curley S.A., Aloia T.A. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB.* 2014; 16.(5): 459-468
127. Ulla M., Ardiles V., Levy-Yeyati E., Alvarez F.A., Spina J.C., Garcia-Mónaco R.D., De Santibañes E. New surgical strategy to induce liver hypertrophy: role of MDCT-volumetry to monitor and predict liver growth. *Hepatogastroenterology* 2013;60:337-42
128. Van de Kerkhove M.P., de Jong K.P., Rijken A.M., de Pont A.C., van Gulik T.M. MARS treatment in posthepatectomy liver failure. *Liver Int.* 2003; 23(3): 44–51
129. van der Vorst J. R., van Dam R.M., van Stiphout R.S., van den Broek M.A., Hollander I.H., Kessels A.G., Dejong C.H. Virtual liver resection and volumetric analysis of the future liver remnant using open source image processing software. *World journal of surgery.* 2010; 34 (10): 2426-2433
130. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, van Delden OM. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.*2013;36:25–34

131. Vassiliou I., Arkadopoulos N., Stafyla V., Theodoraki K., Yiallourou A., Theodosopoulos T., Kotis G., Fragoulidis G., Kotsis T., Smyrniotis V. The introduction of a simple maneuver to reduce the risk of postoperative bleeding after major hepatectomies. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2009;16: 552–556
132. Vauthey J.N., Abbott D.E. Commentary on Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases. *Am J Surg.* 2012; 203: 698-699
133. Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D., Wu T.T., Zorzi D., Hoff P.M., Xiong H.Q., Eng C., Lauwers G.Y., Mino-Kenudson M, Risio M., Muratore A., Capussotti L., Curley S.A., Abdalla E.K.. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(13): 2065–2072
134. Wigmore S.J., Redhead D.N., Yan X.J., Casey J., Madhavan K., Dejong C.H., Currie E.J., Garden O.J. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. *Ann. Surg.* 2001; 233(2): 221–226
135. Wu C.C., Yeh D.C., Lin M.C., Liu T.J., P'eng F.K. Prospective randomized trial of systemic antibiotics in patients under- going liver resection. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 489–493
136. Yamamoto K.N., Ishii M., Inoue Y., Hirokawa F., MacArthur B.D., Nakamura A., Haeno H., Uchiyama K. Prediction of postoperative liver regeneration from clinical information using a data-led mathematical model. *Sci Rep.* 2016; 3(6): 34214. doi: 10.1038/srep34214.
137. Yang T., Zhang J., Lu J.H., Yang G.S., Wu M.C., Yu W.F. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepato-cellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. *World J. Surg.* 2011; 35: 2073–2082
138. Yigitler C., Farges O., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Abdalla E.K., Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl.* 2003; 9: 18–25

139. Yokoyama Y., Schwacha M.G., Samy T.S., Bland K.I., Chaudry I.H. Gender dimorphism in immune responses following trauma and hemorrhage. *Immunol. Res.* 2002; 26: 63–76
140. Yoon J.H., Choi J.I., Jeong Y.Y., Schenk A., Chen L., Laue H., Kim S.Y., Lee J.M. Pre-treatment estimation of future remnant liver function using gadoxetic acid MRI in patients with HCC. *J Hepatol.* 2016. pii: S0168-8278(16); 30394-4. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.024.
141. Zimmermann H., Reichen J. Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure. *Dig. Surg.* 1998; 15: 1–11