

На правах рукописи

ЖУЧКОВА УЛЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

**ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ
ПЕЧЕНИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
ЕЕ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ**

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Тарасенко Сергей Васильевич**

Официальные оппоненты:

Алиханов Руслан Богданович, кандидат медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москва», заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии

Багмет Николай Николаевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», ведущий научный сотрудник

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Защита состоится «___»_____ 2018 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к неуклонному росту количества пациентов с очаговыми новообразованиями печени и проксимальных отделов желчевыводящих путей как злокачественного, так и доброкачественного генеза (Журавлев В.А., 2003, Вишневский В.А., 2003). Несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику множества методов лекарственного, лазерного, лучевого лечения, а так же термической абляции и артериальной химиоэмболизации, выполнение анатомических резекций печени является единственным радикальным методом лечения пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями печени (E.L.Zhang, 2016, М.Г. Ефанов, 2010).

При планировании оперативного вмешательства данные дооперационного обследования пациента должны быть синтезированы в окончательное суждение о стадии патологического процесса и его распространенности с целью оценки с позиции «риск - результат» (В.А. Вишневский, 2010, J. Yamanaka, 2012, Y.M. Zhang, 2016). Вероятность возникновения специфических послеоперационных осложнений повышается на фоне сопутствующей патологии печени, такой как жировая дистрофия, алкогольная болезнь печени, фиброз, исходно снижающих функциональное состояние печеночной паренхимы, ее толерантность к ишемии и токсическим воздействиям (Д.В. Сидоров, 2015, T.Y. Lin, 1987). Выполнение операций на печени, в частности обширных, сопряжено с осложненным течением послеоперационного периода и высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений, самым грозным из которых является послеоперационная печеночная недостаточность, занимающая лидирующее место в структуре смертности после выполнения обширных резекций печени (Р.Б. Алиханов, 2013, С.В. Готье, 2000).

В основе восстановления функции печени после обширной резекции лежит процесс преодоления ишемического повреждения гепатоцитов, связанного с хирургическими манипуляциями и временным прекращением афферентного кровотока, сочетающийся с дефицитом массы печеночной паренхимы за счет гибели гепатоцитов и редукции объема печени при выполнении операции (В.А. Вишнеvский, 1993, Д.С. Саркисов, 1970).

При резекции менее 40% массы печеночной паренхимы клинически значимого проявления функционального дефицита печени не наблюдается. При удалении 60-70% – происходит снижение энергетического потенциала, восстановление которого до исходного уровня происходит на 5-7сут (В.А. Вишнеvский, 1995). Удаление 80-95 % массы функционирующей паренхимы печени наблюдается десинхронизация вступления клеток в митоз в культе печени, что значительно снижает пострезекционный потенциал остаточной паренхимы и сопровождается клинически выраженной печеночно-клеточной недостаточностью, являющейся «пусковым механизмом» в развитии полиорганной недостаточности (Э.И. Гальперин, 2002, С.В. Готье, 1998). Сохранение не менее 20 % функционально активной паренхимы печени является «золотым» стандартом выполнения резекции печени (R. Kauffmann, 2014, N. Nagasue 2001).

Для оценки функционального состояния печени используют различные ПФП: клиренс бромсульфалеина и индоцианина зеленого, галактозы и пр., дыхательные тесты – аминопириновый и ¹³C-метацетиновый (М.С. Новрузбеков, 2008), а также классификационные системы (С.В. Тарасенко, 2018). Предлагается ряд новых способов ранней диагностики ППН, основанных на вычислении индексов - PLFEI (индекс печеночной функции) (J. Li, 2015), применении ¹³C-метацетинового дыхательного теста и сцинтиграфии (А.Д. Каприн, 2016), критерия прогноза клинически значимых (класс В и С) форм ППН (К.А. Тупикин, 2016). Разработка неинвазивного, объективного и доступного способа оценки функционирующей остаточной паренхимы печени, позволяющего оценить компенсаторные возможности этого органа и

прогнозировать течение послеоперационного периода, в частности вероятности развития послеоперационной печеночной недостаточности, является актуальной проблемой гепатобилиарной хирургии.

Цель исследования

Целью исследования являлось улучшение ближайших результатов хирургического лечения пациентов с очаговыми образованиями печени путем оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты хирургического лечения пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу очаговых образований печени опухолевой и неопухолевой этиологии.

2. Разработать неинвазивный диагностический метод, отражающий способность печени к пострезекционной регенерации.

3. Произвести дооперационное исследование пациентов с очаговыми образованиями печени с применением разработанного метода.

4. Определить прогностическую значимость разработанного метода в оценке ближайших результатов оперативного лечения очаговых образований печени, в частности в отношении развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Новизна исследования

1. Впервые был разработан и внедрен в клиническую практику объективный неинвазивный функциональный «индекс резектабельности», отражающий изменение синтетической функции остаточной паренхимы печени.

2. Показана клиническая значимость применения дооперационной неинвазивной оценки остаточной паренхимы печени с целью прогнозирования частоты развития ранних послеоперационных осложнений, в частности пострезекционной печеночной недостаточности.

3. Продемонстрирована эффективность применения неинвазивного функционального «индекса резектабельности», разработанного для улучшения ближайших результатов оперативного лечения пациентов с очаговыми

образованиями печени.

4. Впервые изучена динамика маркерных лабораторных показателей у пациентов с очаговыми образованиями печени после выполнения резекции печени различного объема, и определена взаимосвязь их динамики и значений предложенного диагностического метода.

5. Впервые показана эффективность применения неинвазивного диагностического теста, разработанного в ходе данной исследовательской работы, для прогнозирования вероятности развития пострезекционной печеночной недостаточности при хирургическом лечении очаговых поражений печени.

Теоретическая значимость результатов исследования

Результаты данного исследования создадут теоретическую основу для дальнейшего изучения механизмов развития пострезекционной печеночной недостаточности у пациентов с очаговыми поражениями печени. Выявление клинических предикторов развития гепатопатии на этапе дооперационного исследования создаст теоретические предпосылки для изменения концепции послеоперационного ведения пациентов с исходно компрометированной функцией печени.

Изучение особенностей течения пострезекционной регенерации печени в условиях низкого функционального состояния паренхимы после выполнения обширной резекции создает «теоретическую платформу» для дальнейшего морфологического изучения функционирования гепатоцитов при наличии патологического процесса в печени, оценки их количества в остающейся части, способности к выполнению синтетической и дезинтоксикационной функции остаточной паренхимой печени.

Практическая значимость результатов исследования

Выявление у пациентов с очаговыми поражениями печени исходной патологии, компрометирующей функциональное состояние паренхимы, подтвержденное высокими значениями неинвазивного функционального индекса, показывающими выраженное снижение синтетической функции

печени, позволит сформировать целевую категорию пациентов, которым требуется иная предоперационная подготовка, направленная на стремление сохранения большего объема паренхимы печени, чем стандартно принятые минимальные 20%.

Предложенный к применению неинвазивный метод оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие пострезекционной печеночной недостаточности при выполнении обширной резекции печени.

Полученные в исследовании доказательства способности разработанного диагностического метода количественной оценки остаточной паренхимы печени на основании исследования ее синтетической функции, позволяют использовать предложенный метод с целью улучшения результатов хирургического лечения пациентов данной категории.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метод ультразвуковой диагностики является высокоинформативным методом исследования и может быть применен для потребности измерения объема остаточной паренхимы печени в комплексной дооперационной оценке ее функционального состояния при определении «индекса резектабельности».

2. Разработка и внедрение объективного комплексного функционального «индекса резектабельности» позволило улучшить ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с очаговыми образованиями печени и добиться снижения частоты развития специфических послеоперационных осложнений.

3. Разработанный функциональный индекс отражает наличие воспалительно-некротического и замещающего фиброзного процесса в печени, позволяет оценить компенсаторные возможности этого органа в условиях дефицита объема паренхимы после выполненной резекции печени.

4. «Индекс резектабельности» отражает способность остаточной паренхимы печени к пострезекционной регенерации у пациентов с очаговыми образованиями печени и позволяет дать количественную оценку

функционирующей остаточной паренхимы печени на основании исследования ее синтетической функции.

5. Неинвазивная оценка функционального состояния остаточной паренхимы печени с использованием предложенного метода показала свою высокую эффективность в отношении предупреждения развития пострезекционной печеночной недостаточности и тем самым позволила добиться улучшения результатов хирургического лечения пациентов с очаговыми образованиями печени.

Внедрение результатов в практику

Результаты данной исследовательской работы внедрены в клиническую практику хирургического отделения ГБУ РО «ГКБСМП» города Рязани, а также используются на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены в научной работе «Неинвазивная оценка функционального состояния остаточной паренхимы печени при хирургическом лечении очаговых образований печени» заняла первое место в рамках Конкурса научных работ молодых ученых на XXIV Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (12 – 22 сентября 2017 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Степень достоверности результатов

Достоверность и надежность результатов диссертационной работы обеспечиваются изучением и подробным теоретическим анализом большого объема фактического материала, отечественных и зарубежных источников по тематике исследования; достаточной численностью и репрезентативностью контрольной и экспериментальной групп; применением валидных методов и

методик исследования; грамотным количественным и качественным анализом эмпирических данных с использованием современных методов медицинской статистики.

Личный вклад соискателя

Автором произведен аналитический обзор литературы, сформулирована тема исследования, определены его цели и задачи, разработаны методы его проведения, дизайн исследования. Автор организовывал и принимал участие в сборе первичной информации по исследованию на бумажном носителе, формированию базы данных пациентов. Систематизировал клинические наблюдения, проводил анализ, выбор методов исследования и интерпретации полученных данных. Участвовал в хирургических операциях, процессе обследования и лечения пациентов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Работа изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 19 рисунками и диаграммами. Список литературы содержит 103 зарубежных и 51 отечественных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Для решения задач данной исследовательской работы было проведено проспективное когортное исследование с ретроспективным компонентом, в ходе которого анализированы результаты обследования и хирургического лечения 76 пациентов с очаговыми заболеваниями печени, находившихся на лечении в ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в период с 2000 по 2017 гг. включительно.

Дизайн исследования открытый. Пациенты включались в исследование на основании «статистических карт выбывшего из стационара» путем

формирования репрезентативной выборки согласно критериям, принятым для потребностей настоящего исследования. Анализированы дооперационные (результаты лабораторно-клинического исследования, морфологического и инструментального обследования), интраоперационные данные и ближайшие результаты хирургического лечения.

В исследование были включены пациенты с ДНО печени опухолевой и неопухолевой этиологии с гистологически верифицированным диагнозом. Пациенты с первичными злокачественными новообразованиями, относящиеся к эпителиальным опухолям печени согласно классификации первичных злокачественных опухолей печени, соответствующими опухолевому процессу I, II, III, IVA стадий по международной классификации TNM первичных злокачественных новообразований печени эпителиальной природы (классификация AJCC, 1992 г.). Пациенты с метастазами колоректального рака в печень, соответствующие метастатическому поражению печени I, II, III, IVA стадий по mTNM классификации метастатического поражения печени.

Нулевая гипотеза:

– При хирургическом лечении очаговых образований печени отсутствуют неинвазивные диагностические тесты, отражающие вероятность развития специфических послеоперационных осложнений, в частности ОПН.

Методы обследования больных

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, предусмотренный стандартами оказания первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях печени и внутripеченочных желчных протоков I - IV стадии, утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1161н. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи проводилось в соответствии с перечнем видов высокотехнологичной медицинской помощи, утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 декабря 2013 г. № 916н. Всем пациентам, включенным в исследование, в рамках предоперационной

подготовки выполнялось обследование по единому протоколу для пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей.

Для оценки частоты и тяжести послеоперационных осложнений была применена классификационная шкала хирургических осложнений Dindo-Clavien, 2004г.

Измерение объема печени проводилось по единой методике. Ультразвуковое исследование печени проводилось на ультразвуковых сканерах экспертного класса «ACUSONX300» (Siemens, Германия) и «ACCVIXXG-RUS» (Sumsung Medison, Корея). В протокол обследования входило определение объема печеночной паренхимы ($V_{\text{печ}}$), очагового образования печени (V_{tum}), объема удаляемой паренхимы печени (V_{rem}). Ультразвуковое сканирование печени осуществлялось в сагиттальной, поперечной и косых плоскостях, включая срезы по межреберным промежуткам и субкостальным пространствам в положении больного лежа на спине и на левом боку. Правая и левая доли печени визуализировались путем определения на продольном срезе с наклоном датчика нижней полой вены и проекции впадения в нее срединной печеночной вены (МНВ).

Для повышения точности определения объема определялись три размера для каждой из долей печени: продольного размера, измеряемого в сагиттальной плоскости от уровня диафрагмы до нижнего края печени (h – высота); поперечного размера, определяемого в поперечной проекции от диафрагмальной поверхности до условной междолевой границы, проведенной визуально по главной портальной борозде (d – длина); косо-вертикального размера правой и левой доли печени, измеряемого в косой плоскости (t – толщина).

Диаметр «условной» сферы доли печени определялся по формуле:

$$D = (d + h + t)/3;$$

где D – диаметр «условной» сферы доли печени, d – поперечный размер доли печени, h – продольный размер доли печени, t – косо-вертикальный размер доли печени.

Объём печени вычислялся по формуле:

$$V_{\text{печ}} = V_{\text{рл}} + V_{\text{лл}} = (\pi \times D_{\text{рл}}^3 / 6 + \pi \times D_{\text{лл}}^3 / 6),$$

где $V_{\text{рл}}$ – объём правой доли печени, $V_{\text{лл}}$ – объём левой доли печени, $D_{\text{рл}}$ – диаметр «условной» сферы правой доли печени (см); $D_{\text{лл}}$ – диаметр «условной» сферы левой доли печени (см).

Для определения объема остаточной паренхимы проводилось ультразвуковое исследование с измерением объема удаляемой паренхимы и общего объема печени. Вычисления проводились по формуле:

$$V_{\text{res}} = V_{\text{печ}} - V_{\text{rem}} / V_{\text{печ}} \times 100\%,$$

где V_{res} – объём остаточной паренхимы (от англ. residual – остающийся), $V_{\text{печ}}$ – объём печени, V_{rem} – объём удаляемой печеночной паренхимы (от англ. remove – удалять).

Клиническая характеристика больных

Все пациенты, включенные в исследование, распределены на две группы. Основную группу составили 46 пациентов с очаговыми образованиями печени, при планировании оперативного лечения которых учитывались полученные значения разработанного в ходе исследования морфофункционального «индекса резектабельности». Контрольную группу составили 30 пациентов, результаты хирургического лечения которых были анализированы ретроспективно.

Из 46 пациентов основной группы было 17 мужчин (36,96%) и 29 женщин (63,04%), средний возраст – $54,04 \pm 10,45$ лет. В контрольной группе – 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%), средний возраст – $59,83 \pm 8,53$ лет.

Пациенты, включенные в исследование, были распределены согласно международной гистогенетической классификации доброкачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков, первичных злокачественных опухолей печени, основанной на гистогенезе новообразований (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в основной и контрольной группе согласно международной гистогенетической классификацией доброкачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков, классификации первичных злокачественных опухолей печени, основанной на гистогенезе новообразований (ВОЗ, 1983)

Группы по нозологии	Нозологическая единица	Группы, n (%)	
		основная	контрольная
Доброкачественные новообразования		15 (32,61)	10 (33,33)
Эпителиальные опухоли	Гепатоцеллюлярная аденома	2 (4,35)	1 (3,33)
	Фибронодулярная гиперплазия	2 (4,35)	1 (3,33)
Неэпителиальные опухоли	Гемангиома	6 (13,04)	3 (10)
Непаразитарные кисты печени	Простая киста печени	1 (2,17)	2 (6,66)
Паразитарные кисты печени	Эхинококковая киста печени	4 (8,7)	3 (10)
Злокачественные новообразования		31 (67,39)	20 (66,67)
Эпителиальные опухоли печени	Холангиоцеллюлярный рак печени	11 (23,91)	10 (33,33)
Метастатические опухоли печени	Метастазы КРР в печень	20 (43,48)	10 (33,33)
Всего		46 (100%)	30 (100%)

Для классификации резекций печени, выполненных пациентам в нашем исследовании, использовалась единая терминология резекций печени, согласно которой терминология хирургических вмешательств определяется делением

печени на три порядка, что соответствует сегментарной анатомии печени по Couinaud, и делением желчных протоков и печеночной артерии (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с очаговыми образованиями в зависимости от объема резекции в основной и контрольной группе в соответствии с единой терминологией резекции печени Brisbane (ИРВА, 2000)

Объем выполненной резекции печени		Основная, n (%)	Контрольная, n (%)
Обширные	Правосторонняя гемигепатэктомия	15 (55,0)	6 (30,0)
	Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	6 (20,0)	4 (20,0)
	Левосторонняя гемигепатэктомия	4 (10,0)	3 (10,0)
	Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	1 (5,0)	2 (10,0)
Малые	Сегментэктомия	5 (5,0)	4 (10,0)
	Бисегментэктомия	6 (5,0)	4 (20,0)
	Атипичная резекция*	4	4
	Энуклеация кисты	3	1
Резекция гепатикохоледоха с формированием БДА на петле по Ру		2	2
Всего		46 (100)	30 (100)

Метод неинвазивной дооперационной оценки функционирующей паренхимы печени

Анализ литературы показал, что для выявления и оценки тяжести патологии печени применяются множество ПФП, большинство из которых не являются достаточно чувствительными и неспецифичными. Диагностические тесты, способные выявить сопутствующую патологию и установить этиологию

заболевания печени, не имеют практического значения в определении прогноза хирургического лечения. Многие инвазивные тесты на способность печени транспортировать органические анионы и метаболизировать лекарственные препараты либо ушли в «анналы» хирургической гепатологии, либо являются дорогостоящими и трудновыполнимыми, что существенно ограничивает их рутинное применение.

При выполнении обширной резекции печени установлен критический объем остаточной паренхимы, который составляет 20% при условно неизменной паренхимы печени, при резекции цирротически измененной – 30%. Считается, что данный объем способен принять на себя функцию всего органа и является достаточным для послеоперационной регенерации. В.Е. Загайнов и др. в 2012 г. при выполнении операции портосистемного шунтирования предложил к использованию неинвазивный морфофункциональный индекс объема функционирующей печеночной паренхимы (ИОФПП), отражающий активность воспалительно–некротического и замещающего фиброзного процесса в паренхиме, снижение синтетической функции печени, определение которого проводилось по формуле: $\text{ИОФПП} = \pi \times (\text{Дп}^3/6 + \text{Дл}^3/6)/\text{ОБ}$ (1), где Дп – диаметр «условной» сферы правой доли печени (см); Дл – диаметр «условной» сферы левой доли печени (см); ОБ – общий белок сыворотки крови (г/л).

Для адекватной оценки функционального состояния паренхимы у пациентов с объемными образованиями печени и определения ее пострезекционного потенциала, формула ИОФПП была доработана и преобразована для потребностей настоящего исследования. Определение индекса резектабельности (IR) выполняется по формуле:

1. По данным ультразвуковой диагностики производится измерение размеров объемного образования печени и трех размеров для каждой из долей печени. По единой методике определяется V_{tum} и V_{hep} .

2. Вычисление «непораженной» функционально активной паренхимы печени:

$$V_{\text{int}} = V_{\text{hep}} - V_{\text{tum}},$$

где V_{int} – объем непораженной паренхимы печени, $V_{печ}$ – объем печени, $V_{тум}$ – объем опухоли ($см^3$).

3 Индекс резектабельности (IR) определяется по следующей формуле:

$$IR = V_{int} / ОБ \text{ (Ед)}$$

В настоящее время получено уведомление о положительном результате формальной экспертизы заявки на изобретение No 2018101156/14(001473) от 12.01.2018. Название изобретения: «Способ оценки биосинтетической функции остаточной паренхимы печени при выполнении обширной резекции печени».

Дооперационная оценка функционального состояния паренхимы печени у пациентов с очаговыми образованиями

Основной задачей при дооперационном обследовании пациентов с объемными образованиями печени, включенных в исследование, являлось определение исходного функционального состояния печеночной паренхимы.

Для оценки эффективности применения разработанного неинвазивного метода исследования функционального состояния остаточной паренхимы печени, в нашем исследовании были использованы те показатели, лабораторная оценка которых достоверно отражает изменений функции печени. Для оценки способности печени транспортировать органические анионы определялся уровень конъюгированного и неконъюгированного билирубина плазмы крови. Для выявления повреждения гепатоцитов проводилось определение активности ферментов сыворотки, достоверно отражающих некроз гепатоцитов – АСТ и АЛТ, и мембранозависимых ферментов, используемых для выявления холестаза – ЩФ и ГГТП.

Для оценки биосинтетической способности печени проводилось определение высокодисперсных белков сыворотки крови: уровень альбумина (г/дл) и общего белка сыворотки крови (г/л). Для оценки биосинтеза прокоагулянтов определялся уровень фибриногена и ПТИ. Для оценки распределения данных в выбранной совокупности был проведен анализ по Шапиро-Уилксу (Shapiro-Wilk`s W test). Полученные результаты в исследуемых

группах имеют нормальное распределение ($W < 0,948882$, $p < 0,042476$). Проведен сравнительный межгрупповой анализ с определением t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок, статистически значимых различий между исследуемыми лабораторно-биохимическими показателями выявлено не было ($p > 0,05$).

Для оценки тяжести течения заболевания печени и определения минимально допустимого объема остаточной паренхимы была проведена интегральная оценка клинико-биохимических показателей по классификации Child-Plug. При проведении сравнительного анализа в исследуемых группах был применен Пирсон Хи-квадрат, в результате которого статистически значимых различий между пропорциональными соотношениями пациентов в основной и контрольной группах с тяжестью заболевания печени класса А и В по Child-Plug выявлено не было ($\chi^2 = 0,46$, $p = 0,4986$).

Прогностическая значимость применения индекса резектабельности у пациентов с очаговыми образованиями печени

Значение IR ($M \pm sd$) в основной группе пациентов очаговыми образованиями печени составило $16,9 \pm 5,049$ Ед ($p = 0,003998$). Учитывая нормальность распределения полученных результатов, для статистического анализа были применены параметрические методы статистической обработки данных: корреляционный анализ с определением коэффициент корреляции Пирсона, сравнительный межгрупповой анализ с определением t-критерия Стьюдента (двусторонний вариант), Хи-квадрат Пирсона для двух независимых выборок (двусторонний вариант), доверительный интервал для двух пропорций.

Была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между значениями IR и исследуемыми лабораторно – биохимическими показателями, отражающими биосинтетическую способность печени: альбумин сыворотки крови ($r = -0,7857$), фибриноген ($r = -0,7491$), протромбиновый индекс ($r = -0,7257$). Была выявлена выраженная положительная корреляционная взаимосвязь значений IR и уровнем

конъюгированного и неконъюгированного билирубина плазмы крови, отражающего способность печени транспортировать органические анионы ($r=0,86922$).

При проведении корреляционного анализа по методу Пирсона, была выявлена выраженная положительная корреляционная взаимосвязь между значениями IR и полученными значениями цитоплазматических ферментов – маркеров цитолиза: АСТ ($r=0,89801$), АЛТ ($r=0,92243$); уровнем мембранозависимых ферментов, использующихся для выявления холестаза – ЩФ ($r=0,92243$) и ГГТП ($r=0,89801$).

При исследовании взаимосвязи дооперационного значения IR и тяжести течения заболевания печени согласно интегральной клинико-биохимической шкале Child-Plug, выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции Пирсона, $r=0,86175$).

Выявление факторов, достоверно влияющих на развитие послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Объем кровопотери ($M \pm sd$) в исследуемых группах пациентов составил $1137,609 \pm 701,45$ мл в основной и $1173,667 \pm 786,9$ мл – в контрольной. При проведении межгруппового статистического анализа с определением t-критерия Стьюдента статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было ($t=-0,20873$, $p=0,8352$).

Важным фактором для прогнозирования развития специфических послеоперационных осложнений, в частности послеоперационной печеночной недостаточности, является объем остаточной паренхимы печени, критическое значение которого при выполнении обширной резекции не должно составлять менее 20% для условно нормальной печени. Объем остаточной паренхимы ($M \pm sd$) при выполнении резекций печени в основной группе пациентов составил $648,158 \pm 227,3$ см³, что составляет $52,226 \pm 25,342$ % и соответствует стандартам, принятым для выполнения резекций печени, в частности обширных, и при проведении сравнительного межгруппового анализа с

контрольной группой с определением t-критерия Стьюдента статистически значимых различий выявлено не было ($t=-0,765227$, $p=0,45$).

Характеристика развившихся послеоперационных осложнений в исследуемых группах и выявление межгрупповых различий

Частота жизнеугрожающих осложнений составила 8,7 % в основной и 26,67 % в контрольной группе, выявленные различия являются статистически значимыми (точный критерий Фишера, $p=0,0389$). Частота осложнений средней тяжести составила 6,52 % в основной и 16,67 % в контрольной группе и статистически значимо не различалась (точный критерий Фишера, $p=0,0815$). Интраоперационной летальности в исследуемых группах пациентов не было.

Тяжелая печеночная недостаточность была диагностирована у 2,17% и 16,67% пациентов основной и контрольной группы соответственно, межгрупповое различие статистически значимо (точный двусторонний критерий Фишера, $p=0,0327$).

Специфические осложнения развились у 4 (8,7%) в основной и у 12 (40%) в контрольной группе, разница между группами статистически значима (Точный двусторонний критерий Фишера, $p=0,0016$). Гематомы в зоне резекции, потребовавшие пункционного лечения, были выявлены у 2 (6,67%) пациентов в контрольной группе. Билиарные осложнения были выявлены у 3 (6,52%) пациентов в основной и у 5 (16,67%) в контрольной группе, статистически значимых различий не выявлено (точный двусторонний критерий Фишера, $p=0,1016$). Билиарные осложнения в исследуемых группах были разделены в соответствии с классификацией International Study Group of Liver Surgery (2011).

Определение критического значения разработанного индекса, превышение которого может прогнозировать развитие послеоперационных осложнений

При анализе частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах, выявлены статистически значимые различия. Как было показано

ранее, выборка является репрезентативной и сравнимой по всем исследуемым параметрам. При сравнении числа и тяжести послеоперационных осложнений со значениями неинвазивного дооперационного индекса (IR), статистически значимая разница получена при значении IR более 20 Ед (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0,004$) (таблица 3).

Таблица 3 – Количество и тяжесть послеоперационных осложнений в зависимости от значений «индекса резектабельности» (IR)

Осложнения	IR<20 Ед, n(%)	IR>20 Ед, n(%)	p, точный двусторонний критерий Фишера
легкие	1(3,125)	1(7,14)	0,3913
средней тяжести	1(3,125)	3(21,43)	0,2158
жизнеугрожающие	0(0)	4(28,57)	<u>0,0061</u>
нет осложнений	30(83,33)	6(16,67)	<u>0,004</u>
Всего, n	32	14	

Выявлены статистически значимые различия по частоте развития тяжелых осложнений при значении IR>20 Ед (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0,0061$). Различий по частоте возникновения специфических осложнений выявлено не было (точный критерий Фишера, $p=0,2967$).

ВЫВОДЫ

1. Рекомендуемый критический объем остаточной паренхимы печени не всегда является залогом благоприятного исхода оперативного лечения и не способен в ряде случаев восполнить функциональный дефицит в послеоперационном периоде, что может спровоцировать развитие острой пострезекционной печеночной недостаточности.

2. Разработан неинвазивный диагностический метод, достоверно отражающий изменение биосинтетической функций печени, конъюгированной экскреции, наличие некротических и холестатических процессов в ней.

3. Разработанный неинвазивный диагностический метод является достоверным способом количественной оценки функциональных резервов остаточной паренхимы печени и может быть применен с целью

прогнозирования развития пострезекционной печеночной недостаточности при хирургическом лечении очаговых образований печени.

4. Выявлено значение «индекса резектабельности» (более 20 Ед.), превышение которого достоверно увеличивает риск развития жизнеугрожающих осложнений, в частности пострезекционной печеночной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется определение неинвазивного «индекса резектабельности» при дооперационной подготовке пациентов с очаговыми образованиями печени для оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени, в частности ее синтетической функции.

2. Для определения размеров печени и измерения объёма остаточной паренхимы печени, необходимых для расчета «индекса резектабельности», рекомендуется применять метод ультразвуковой диагностики, который является высокоинформативным методом исследования.

3. При высоких значениях неинвазивного диагностического индекса (более 20 Ед.) необходимо применять методы (лигирование или эмболизация портальной вены, выполнение ALPPS), направленные на увеличение объема функционального остатка печени, т.к. риск развития пострезекционной печеночной недостаточности при превышении значения индекса увеличивается в 3 раза.

4. Рекомендуется применение разработанного диагностического метода с целью улучшения ближайших результатов хирургического лечения пациентов с очаговыми образованиями печени при выполнении обширной резекции, в частности для предупреждения развития пострезекционной печеночной недостаточности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тарасенко, С.В.** Прогностическая значимость применение неинвазивного метода оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени у пациентов с очаговыми образованиями печени [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Жучкова У.В., Рахмаев Т.С., Баконина И.В. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Том.11 № 1. – С. 10-15.
2. **Тарасенко, С.В.** Прогнозирование гепатодепрессии у пациентов с объемными новообразованиями печени в раннем послеоперационном периоде [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Башарова У.В., Чудин С.В., Никитин Д.А. // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – Москва, 2011. - №2 – С. 309.
3. **Тарасенко, С.В.** Метод неинвазивной дооперационной оценки биосинтетической функции печени у пациентов с очаговыми образованиями [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Жучкова У.В. // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – Москва, 2012. – №2 – С. 356-357.
4. **Тарасенко, С.В.** Первый опыт применения метода криогенной деструкции при заболеваниях гепатопанкреатодуоденальной зоны опухолевой и неопухолевой этиологии [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Башарова У.В., Чудин С.В.// Сборник материалов научной конференции интернов, клинических ординаторов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста. – Рязань: ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – С. 196-197.
5. **Башарова, У.В.** Применение криогенной деструкции при заболеваниях гепатопанкреатодуоденальной зоны [Текст] / У.В. Башарова // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – Москва, 2011. – Т6., №2 – С. 356-357.
6. **Тарасенко, С.В.** Выбор режима воздействия при криохирургическом лечении опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Башарова У.В., Даниченко М.Ю.// Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – Москва, 2011. – Т6., №2 – С. 307-308.

7. **Тарасенко, С.В.** Осложнения после резекций печени у больных с объемными образованиями опухолевой и неопухолевой этиологии в раннем послеоперационном периоде [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Жучкова У.В., Чудин С.В., Никитин Д.А.// Сборник материалов XIX Международного Конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Иркутск, 2012. С. 75
8. **Tarasenko, S.V.** Experience of destruction in cryogenic treatment of malignant tumors of liver and pancreas [Text] / Tarasenko S.V., Kopeykin A.A., Juchkova U.V., Chudin S.V. // Hepatogastroenterology. – 2012. – Suppl.1. – Vol.59. – P. 42.
9. **Tarasenko, S.V.** Noninvasive evaluation of liver functional reserve in patients with space-occupying lesions of liver tumor and non-neoplastic etiology [Text] / Tarasenko S.V., Kopeykin A.A., Juchkova U.V., Rahmaev T.S., Chudin S.V. // Hepatogastroenterology. – 2012. – Suppl.1. – Vol.59. – P. 43-44.
10. **Тарасенко, С.В.** Применение неинвазивного метода оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени у пациентов со злокачественными новообразованиями печени [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Жучкова У.В., Рахмаев Т.С., Баконина И.В. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №2. С. 242-251.
11. **Тарасенко, С.В.** Разработка неинвазивного метода оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени и эффективность его применения у пациентов с очаговыми образованиями печени [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Жучкова У.В., Натальский А.А. // Хирургическая практика. 2017. № 3. С. 21-27.
12. **Тарасенко, С.В.** Ближайшие и отделенные результаты хирургического лечения метастазов колоректального рака в печень [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Жучкова У.В., Чудин С.В.// Актуальные вопросы современной медицины Материалы научно-практической конференции молодых ученых. 2013. С. 121-123.

13. **Тарасенко, С.В.** Прогнозирование гепатодепрессии у пациентов с объемными образованиями печени в раннем послеоперационном периоде [Текст] / Тарасенко С.В., Копейкин А.А., Жучкова У.В., Никитин Д.А., Рахмаев Т.С.// Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста. Сборник материалов научной конференции интернов, клинических ординаторов и молодых врачей. Под редакцией Р.Е. Калинина. 2012. С. 197-198.

14. **Tarasenko, S.** Using a non-invasive method of assessment of the functional state of residual liver parenchyma in surgical treatment of the patients with focal liver formations [Текст] / S. Tarasenko, A. Kopeykin, U. Juchkova, T. Rachmaev, I. Baconina // Surgery, Gastroenterology and Oncology. 2018. – Suppl.1. – Vol.23. – P. 208-209.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БДА – билиодигестивный анастомоз

ГГТП - гамма-глутаминтранспептидаза

ДНО - доброкачественные новообразования печени

ИОФПП - индекс объема функционирующей печеночной паренхимы

ОПН - острая почечная недостаточность

ППН - послеоперационная печеночная недостаточность

ПТИ - протромбиновый индекс

ПФП - печеночные функциональные пробы

ЩФ - щелочная фосфатаза

ALPPS - Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy

IR - индекс резектабельности

MHV - срединная печеночная вена (middle hepatic vein)

PLFEI - индекс печеночной функции