

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Жучкова Ульяна Владимировна

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

14.01.17 – Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тарасенко Сергей Васильевич

Рязань - 2018

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФП – альфафетопротеин

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БДА – билиодигестивный анастомоз

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТП – гамма-глутаминтранспептидаза

ГЕА – гепатикоеюноанастомоз

ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДНО – доброкачественные новообразования печени

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

ИОФПП – индекс объема функционирующей печеночной паренхимы

ИФА – иммуноферментный анализ

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛРГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно – резонансная томография

НПВ – нижняя полая вена

ОБ – общий белок сыворотки крови

ОПП – острая почечная недостаточность

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия

ППН – послеоперационная печеночная недостаточность

ПРГГЭ – правосторонняя расширенная гемигепатэктомия

ПСШ - портосистемное шунтирование

ПТИ – протромбиновый индекс

ПФП – печеночные функциональные пробы

РЭС – ретикулоэндотелиальная система

УЗА – ультразвуковой аппарат

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНГ – фибронодулярная гиперплазия

ХГ – холангиография

ХЦР – холангиоцеллюлярный рак

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

AJCC – American Joint Committee of Cancer

Аро-А – аполипопротеина-А

ASA - American Society of Anaesthesiologists

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

BCLC – шкала Барселонского Клинического Центра Печени

CA19-9 – карбоангидратный антиген

CEA – раково-эмбрионального (cancero-embriional antigen)

FLR – functional liver remnant

ICG – тест индоцианинового клиренс

IR – индекс резектабельности

ISGLS - International Study Group of Liver Surgery

KBR – концентрации печеночных кетоновых тел

M – средние арифметические величины

MEGX – моноэтил-глицин-ксилидит

MELD – model of end-stage liver disease

MHV – срединная печеночная вена (middle hepatic vein)

PHLF – post-hepatectomy liver failure

PLFEI – индекс печеночной функции

RHV – правая печеночная вена (right hepatic vein)

RTI – индекс окислительно-восстановительной толерантности

Sd – среднее квадратное отклонение

SE – стандартную ошибку средней

T1/2 – период полувыведения

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Печеночные функциональные пробы.....	13
1.1.1. Тесты на способность печени транспортировать органические анионы и метаболизировать лекарственные препараты.....	14
1.1.2. Тесты на выявление повреждения гепатоцитов.....	20
1.1.3. Тесты на синтетическую способность печени.....	21
1.2. Интегральная оценка клинико-биохимических показателей.....	23
1.3. Регенерация культи печени после обширных резекций.....	27
1.4. Осложнения при операциях на печени.....	28
1.4.1. Специфические и неспецифические осложнения при операциях на печени.....	29
1.4.2. Пострезекционная печеночная недостаточность. Современное состояние проблемы.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1. Дизайн исследования. Объем выборки.....	35
2.2. Критерии исключения и включения пациентов в исследование.....	35
2.3. Клиническая характеристика больных.....	37
2.4. Лечебно-диагностический протокол исследования.....	43
2.4.1. Клиническое обследование пациента.....	44
2.4.2. Лабораторно–диагностические исследования.....	44
2.4.3. Методы диагностики и лечения.....	45
2.5. Статистическая обработка материала.....	49
ГЛАВА 3. МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ	50
ГЛАВА 4. ДООПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ	55

ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ.....	71
5.1. Оценка диагностической значимости индекса резектабельности.....	71
5.2. Выявление факторов, достоверно влияющих на развитие послеоперационных осложнений в исследуемых группах.....	74
5.3. Характеристика развившихся послеоперационных осложнений в исследуемых группах и выявление межгрупповых различий.....	79
5.4. Определение критического значения разработанного индекса, превышение которого может прогнозировать развитие послеоперационных осложнений.....	81
5.5. Динамика биохимических показателей после выполнения обширных резекций печени в зависимости от дооперационного значения IR.....	82
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

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 [11,26]. 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 [27,136,142,144].

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» [42,147,152]. 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 [22,131]. 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 [8,43].

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 [5,37].

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 [3]. 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 [6,15]. Сохранение не менее 20 % функционально активной паренхимы печени является «золотым» стандартом выполнения резекции печени [1,2,4].

Для оценки функционального состояния печени используют различные ПФП: клиренс бромсульфалеина и индоцианина зеленого, галактозы и пр., дыхательные тесты – аминопириновый и ¹³C-метацетиновый [24], а также классификационные системы [32]. Предлагается ряд новых способов ранней диагностики ППН, основанных на вычислении индексов - PLFEI (индекс печеночной функции) [58], применении ¹³C-метацетинового дыхательного теста и сцинтиграфии [31], критерия прогноза клинически значимых (класс В и С) форм ППН [25]. 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.

Внедрение результатов в практику

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метод ультразвуковой диагностики является высокоинформативным методом исследования и может быть применен для потребности измерения объёма 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 объёма 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.

Степень достоверности и апробация работы

Основные положения диссертации доложены: научная работа «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.).

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.

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Печеночные функциональные пробы

Лабораторные тесты, зачастую именуемые печеночными функциональными пробами (ПФП), являются чувствительными неинвазивными методами дифференциально – диагностического скрининга, позволяющими оценить тяжесть нарушений функции печени ответ на проводимую терапию, а иногда и прогнозировать исход болезни уже на ранней стадии ее течения [44]. Однако, эти тесты не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для оценки нарушений функций печени, т.к. изменение их уровня не всегда связано с гепатобилиарной патологией [134,140]. Кроме того, ни одна ПФП в отдельности не позволяет точно оценить ни функциональные резервы печени, ни регенеративную способность органа после выполнения резекции [20,26,82]. В литературе встречается множество классификаций функциональных проб печени, в нашей работе была использована классификация Eugene R.Schiff [133].

Таблица 1 – Классификация печеночных функциональных проб

(по: Eugene R.Schiff) [134]

Печеночная проба	Функциональный показатель
Тесты на способность печени транспортировать органические анионы и метаболизировать лекарственные препараты	
Билирубин сыворотки крови	Конъюгированная экскреция
Определение уровня желчных кислот в сыворотке крови	Конъюгированная экскреция
Клиренс бромсульфалеина (БСФ)	Печеночная перфузия
Клиренс индоцианина зеленого (ИЦЗ)	Печеночная перфузия
Клиренс кофеина	Микросомальная функция
Клиренс галактозы	Цитозольная функция
Определение метаболитов лидокаина	Микросомальная функция
Аминопириновый респираторный тест	Микросомальная функция
Метацетиновый респираторный тест	Микросомальная функция
II. Тесты на выявление повреждения гепатоцитов	
Аминотрансферазы (АСТ, АЛТ)	Некроз гепатоцитов
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Холестаз
Гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП)	Холестаз, алкогольное поражение

	печени
5`-нуклеотидаза	Холестаза
Лейцинаминопептидаза	Инфильтрация интерстиции печени, холестаза
III. Тесты на синтетическую способность печени	
Альбумин	Синтетическая функция
Церулоплазмин	Болезнь Вильсона-Коновалова
Ферритин	Гемохроматоз
Альфа-1-антитрипсин	Цирроз печени, ассоциированный с дефицитом Альфа-1-антитрипсина
Факторы свертывания крови	Синтетическая функция
Тесты на определение фиброза печени	
Гиалуронан сыворотки	Фиброз печени
Фибротест	Фиброз печени
Тесты на хроническое воспаление или нарушение иммунорегуляции*	
IgM HAV	Острый вирусный гепатит А
HBsAg, anti-HBs, anti- HBc	Вирусный гепатит В
anti-HCV антитела	Вирусный гепатит С
Антимитохондриальные антитела	Первичный билиарный цирроз печени
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	Первичный склерозирующий холангит
ANA, ASM, anti-LKM	Аутоиммунный гепатит

*Примечание**: определение Ig и специфических аутоантител можно лишь условно назвать ПФП (большинство этих веществ является белками, синтезирующимися не гепатоцитами), хотя некоторые из них являются весьма специфичными диагностическими тестами для определенных заболеваний печени

1.1.1. Тесты на способность печени транспортировать органические анионы и метаболизировать лекарственные препараты

Билирубин, тетрапиррольный пигмент, – продукт распада ферропротопорфирина IX (гем), являющегося неотъемлемой частью гемсодержащих белков. В сутки вырабатывается 250-300 мг, примерно 70-80% из которого освобождается при распаде гемоглобина стареющих эритроцитов, оставшаяся часть – при преждевременном разрушении в костном мозге эритроидных клеток и обмене гемопротеинов во всех остальных тканях организма [51]. Начальный этап образования билирубина (липофильного и практически не растворимого в воде) происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), главным образом в печени и

селезенке [60,99]. Для транспорта в кровяное русло билирубин должен стать водорастворимым, что достигается обратным нековалентным связыванием с альбумином, после чего происходит его транспорт в печень, где он высвобождается от альбумина и захватывается гепатоцитами. Далее происходит его конъюгация с гиалуроновой кислотой (образование т.н. прямого билирубина) [150]. В таком виде билирубин активно переносится в желчные каналцы, после чего через гепатикохоледох попадает в ЖКТ, где в терминальном отделе подвздошной кишки и толстом кишечнике происходит его гидролизация бактериальными В-глюкуронидазами в неконъюгированный билирубин [29]. Последний, в свою очередь, восстанавливается до уробилиногена (бесцветного тетрапиррола), примерно 80-90% выводятся с калом в неизменном виде либо окисляется до уробилина (пигмента оранжевого цвета). 10-20% подвергаются пассивному всасыванию и по системе воротной вены повторно экскретируются печенью, небольшая часть (менее 3 мг/дл) уробилиногена печенью не поглощается и выводится с мочой [134].

Определение уровня билирубина сыворотки крови наряду с протромбиновым индексом (ПТИ) входит в состав так называемого «критерия 50-50», оценивающего количественные параметры послеоперационной печеночной недостаточности (ППН), разработанного ISGLS (International Study Group of Liver Surgery) [66,116]. Пиковое повышение билирубина более 50 мкмоль/л на 5 сутки после операции и снижение протромбинового индекса <50 % (выраженного в МНО (в норме > 1,7)) достоверно увеличивает риск летального исхода вследствие развития фатальной печеночной недостаточности при выполнении обширной резекции печени (59% по сравнению с 1,2% у пациентов, не имеющих данного критерия) [66]. Следует обратить внимание на то, что в 2007 году J. Mullen et al. в ретроспективном исследовании продемонстрировали чувствительность 50 % и специфичность 96,6 % для прогноза летального исхода на большой выборке пациентов, перенесших обширные резекции печени, а также не имевших фонового заболевания печени

[84]. Было показано, что при уровне билирубина 120 мкмоль/л летальный исход наблюдается у всех пациентов после операции. Отмечено влияние уровня билирубина на выживаемость пациента и рецидив опухоли после резекции и трансплантации печени у пациентов с холангиоцеллюлярной карциномой [17]. Летальность после резекции печени на фоне гипербилирубинемии остается высокой и составляет 7% - 42,9% [1,2,119]. Уровень билирубинемии является одним из важных критериев оценки состояния печени и используется при интегральной клинико-биохимической оценке по шкалам Child -Pugh, MELD, Mayo [71,107,135].

Синтез основных компонентов желчи – холестерина, желчных кислот, фосфолипидов, происходит в большей степени в печени. Синтез холестерина осуществляется в клетках почти всех органов и тканей, в гепатоцитах синтезируется около 80% эндогенного холестерина, всасывание происходит в тонком кишечнике [97]. Первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая, синтезируются в печени, которые с желчью поступают в кишечник, где преобразуются в соли вторичных желчных кислот – дезоксихолевою и литохолевою, где и происходит всасывание 90% из них [154]. Далее по системе воротной вены они попадают в печень [51]. Таким образом, происходит печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот, грубое нарушение которой происходит при первичном и вторичном внутрипеченочном холестазае, что сопровождается активацией синтеза печенью холестерина и желчных кислот за счет индукции ферментов. Аналогичные закономерности претерпевает синтез мембранозависимых ферментов – щелочная фосфотаза (ЩФ), 5-нуклеотидаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТФ) [29,111,125].

Тест сульфобромфталеинового клиренса применяется для прогнозирования исхода резекции печени и портокавального шунтирования [115]. Сульфобромфталеин (СБФ) связывается с альбумином сыворотки крови и присоединяется к плазматической мембране гепатоцита, реакция катализируется глутатион-S-трансферазами, экскретируется через мембраны

канальцев в жёлчевыводящие пути [24]. В настоящее время БСФ используется редко, т.к. был изъят с рынка ввиду смертельно опасных побочных эффектов при внутривенном введении, в частности большого риска развития аллергических реакций немедленного типа [113].

Тест индоцианинового клиренс (ICG) используется для оценки печеночной перфузии [92]. ICG удаляется из сосудистого русла печенью (внепеченочного пути экскреции препарата не существует), находится в неконъюгированном состоянии и не участвует в энтерогепатической циркуляции [51]. Стандартный тест заключается во внутривенном введении ICG в дозе 0,5 мг/кг массы тела больного с последующими серийными заборами крови и определением в ней концентрации ICG [23]. Может определяться как клиренс, так и ретенция ICG [71,90]. У пациентов с низкими показателями выведения ICG присутствуют значительные изменения функционального состояния печеночной паренхимы и высокий риск ранней послеоперационной летальности [91,127].

Ряд авторов предлагает использовать измерение клиренса ICG по методике LiMON: при выполнении анатомической резекции печени определение ретенции ICG производят поэтапно – до операции, после проведения анестезии, этапа селективной сосудистой изоляции, удаления сегмента/доли печени. Интраоперационный контроль за клиренсом ICG в режиме реального времени позволяет оценить внутрипеченочную экскрецию препарата остающейся частью печени, применяется для прогнозирования развития ППН [94].

Тест лидокаинового клиренса (микросомальная функция печени) [133]. Метаболизм лидокаина осуществляется путём окислительного N-деэтилирования системой цитохрома P450, в результате чего образуется моноэтил-глицин-ксилидит (MEGX), уровень которого коррелирует со скоростью выведения лидокаина [79]. Концентрация MEGX определяется в пробах венозной крови иммунофлуоресцентным методом через 15 мин. после

внутривенной болюсной инъекции лидокаина в дозировке 1 мг/кг массы тела пациента, что позволяет количественно оценить функцию печени. Значения MEGX выше 50 нг/мл считаются нормальными, от 25 до 50 нг/мл - умеренно сниженными и ниже 25 нг/мл - значительно сниженными [23]. Значительное снижение концентрации MEGX в сыворотке наблюдается при циррозе печени, степень снижения коррелирует с прогнозом заболевания [100]. Тест лидокаинового клиренса используется для прогнозирования частоты развития послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших резекцию печени. При концентрации MEGX 25-50 нг/мл осложнения после операции развиваются в 21% случаев, при MEGX < 25 нг/мл — в 73-100% случаев, риск оперативного вмешательства крайне высок [71,110].

Тест кофеинового клиренса, отражает микросомальную функцию печени. Кофеин (1,3,7-триметилксантин) почти полностью метаболизируется путём N-деметилирования в микросомальной системе печени (цитохром P448) [134]. Метилксантины экскретируются с мочой. Определение уровня кофеина в сыворотке и слюнных железах исследуют методом иммуноферментного анализа, скорость выведения кофеина со слюной в течение ночи хорошо коррелирует с его клиренсом [51]. На клиренс кофеина могут влиять такие факторы, курение, препараты, тормозящие распад кофеина, возраст [95].

Индекс окислительно-восстановительной толерантности (RTI) коррелирует с митохондриальной функцией и отражает окислительно-восстановительный потенциал печени (NAD⁺/NADH) [108]. Индекс окислительно-восстановительной толерантности рассчитывается как отношение уровня концентрации печеночных кетоновых тел (KBR) к уровню глюкозы (после оральной нагрузки глюкозой) [113] ($RTI = A \text{ KBR} / A \text{ glucosae} \times 100\%$). Была отмечена более высокая послеоперационная летальность у пациентов, перенесших операцию на печени, с показателями RTI < 0,5 - 1,0 [128].

В настоящее время вышеописанные тесты в клинической практике применяются достаточно редко ввиду побочных эффектов, в частности риска

развития анафилактического шока [133]. В связи с этим, в клиническую практику были введены дыхательные тесты, основанные на введении субстратов, меченных углеродом, и оценке скорости выделения ^{13}C при дыхании, с помощью чего представляется возможным определение степени дисфункции ферментов системы цитохрома P-450 [112].

Для проведения респираторных тестов было предложено множество субстратов, таких как фенацетин [57], фенилаланин [56], метионин [112], галактоза [52,143], метацетин [54], эритромицин [77], аминопирин [53,138], позволяющих оценить микросомальную, цитозольную, митохондриальную функции печени [134]. Из всех вышеперечисленных субстратов наибольшее распространение получил метацетин (N-(4-метокси- ^{13}C -фенил) ацетамид), меченный стабильным ^{13}C изотопом углерода [107]. В процессе деметилирования в системе цитохрома P-450 гепатоцита меченый изотоп углерода переходит в формальдегид, который затем преобразуется в гидрокарбонат, поступающий с кровотоком в легкие и выделяющийся с воздухом в виде углекислого газа [24]. Проводится определение изотопного отношения $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе за первые два часа после приема препарата, которое характеризует скорость метаболизма ^{13}C – метацетина и степень активности ферментов системы цитохром P-450 [55,78]. Метацетиновый дыхательный тест является специфичным, малотоксичным, коррелирует с уровнем концентрации первичных желчных кислот сыворотки крови [74].

Однако, существует ряд недостатков в применении данного метода. Хотя действующий препарат и является малотоксичным, тем не менее, методика является инвазивной, при приеме фармпрепарата не исключается возникновение аллергических реакций немедленного типа [62,133]. Для анализа полученных образцов выдыхаемого воздуха используется хроматомасспектрометр, при помощи которого производится измерение изотопного отношения $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$, для которого необходимы расходные

материалы, в связи с этим метод является дорогостоящим и не подходит для рутинного применения [55,56]. Кроме того, остается неясным, каким образом должна оцениваться функция дыхания при применении данного количественного теста, ведь при многих сопутствующих соматических заболеваниях меняется фракция форсированного выдоха, что может отражаться на значениях полученных результатов.

1.1.2. Тесты на выявление повреждения гепатоцитов

При заболеваниях печени применяют функциональные тесты, отражающие наличие некроза печеночной паренхимы (трансаминазы: аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) [20]. Эти тесты не могут дать количественную оценку функциональным резервам печени и являются не чем иным, как маркерами деструкции или дисфункции гепатоцитов [21,134]. Их высокая активность отмечается на ранних стадиях холестаза, при недостаточности кровообращения [26,45,89]. АСТ (глутаматоксалацетат-трансаминаза) — митохондриальный фермент, АЛТ (глутаминпируват-трансаминаза) — цитоплазматический, абсолютное количество его меньше, чем АСТ, но при этом в печени его содержится больше, чем в миокарде и в скелетных мышцах, т.е. повышение активности сывороточной АЛТ более специфично для поражения печени [51]. Прогностическая ценность АЛТ и АСТ для оценки функции печени составляет 14%-70% [67], хотя в работах некоторых авторов не показано четкой корреляционной связи между уровнем активности трансаминаз и объемом некрозов печеночной паренхимы, а также тяжестью печеночно-клеточной недостаточности [121]. Соотношение АСТ/АЛТ позволяет предположить этиологию заболевания, так высокое отношение (более 2) свидетельствует в пользу алкогольного гепатита и цирроза в 90 % случаев [20], что обусловлено повреждением гепатоцитов и дефицитом пиридоксаль-5-фосфата (витамин В6) [29].

При синдромах внутри- и внепеченочного холестаза активность щелочной фосфатазы (ЩФ) может значительно повышаться, в меньшей

степени – при первичном или метастатическом поражении печени, даже при отсутствии синдрома механической желтухи [67], и в 30% случаев ее значение может оставаться в пределах нормы [150]. Повышение активности ЩФ при нормальном уровне билирубина в сыворотке крови отмечается при очаговых и инфильтративных поражениях печени, например, при амилоидозе, абсцессах, лейкозах или гранулёмах [134]. Повышение уровня ЩФ может наблюдаться при иной патологии (острый инфаркт миокарда, рабдомиолиз, электротравма) [29]. В пользу гепатобилиарного происхождения повышения уровня ЩФ свидетельствует одновременное повышение активности ГГТП [26,97].

Чувствительными маркерами холестических и паренхиматозных поражений печени являются гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТП) и 5`-нуклеотидаза [24]. При холестазах их повышение происходит параллельно с повышением активности ЩФ и служит подтверждением гепатобилиарной патологии, повышение уровня 5`-нуклеотидазы наблюдается только при заболеваниях печени [23].

1.1.3. Тесты на синтетическую способность печени

Гепатоцит является основным местом синтеза всех белков свёртывающей системы, за исключением фактора Виллебранда и фактора VIII. К этим белкам относятся витамин К-зависимые факторы II, VII, IX и X, а также лабильный фактор V, фактор VIII, факторы XI и XII, фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII [134]. У больных с печеночной недостаточностью развивается весь спектр недостатка факторов коагуляции, что приводит к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию, проявляющееся нарушением тромбоцитарного звена гемостаза [6,105]. У больных с циррозом печени отмечается снижение синтеза ингибиторов свёртывания с образованием аномальных (неполноценных) молекул фибриногена, протромбина, что ведет к повышению фибринолитической

активности сыворотки и уменьшению выведения печенью активированных факторов свёртывания крови [26,70].

Определение факторов свертывания в плазме крови используют для оценки синтетической функции печени перед выполнением хирургического вмешательства [17]. Так при прогнозировании гепатопатии при обширных резекциях печени, а также трансплантации печени, ориентируются на протромбиновое время, V и VII факторы свертывания крови [19]; выявлены достоверно значимые различия уровня протеина С в зависимости от степени печеночной недостаточности [67,120]. Снижение уровня фибриногена свидетельствует о массивном некрозе гепатоцитов [122,133].

Альбумин, как и другие белки плазмы (фибриноген, альфа-1-антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, трансферрин и протромбин), синтезируется в полирибосомах шероховатой эндоплазматической сети гепатоцитов, откуда они затем попадают в плазму [97]. Снижение их уровня обычно отражает нарушение синтетической функции печени, хотя может быть вызвано уменьшением объёма циркулирующей плазмы и потерей белка через кишечник или с мочой [20]. Фибриноген, гаптоглобин, альфа-1-антитрипсин, компонент С3 комплемента и церулоплазмин относят к белкам острой фазы, уровень которых повышается в ответ на повреждение ткани, например, при воспалительном процессе [134]. Механизм ответа острой фазы сложный, значимая роль в его реализации отведена цитокинам (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа), которые не только стимулируют синтез белков острой фазы, но и подавляют образование альбумина, трансферрина и ряда других белков [73,150].

В норме в печени ежедневно образуется приблизительно 10 г альбумина, при циррозе – около 4 г [26]. При заболеваниях печени уровень альбумина сыворотки снижается медленно, так как $T_{1/2}$ альбумина составляет около 22 суток, в связи с этим затруднена оценка синтетической функции печени при фульминантной печёночной недостаточности, т.к. концентрация альбумина в

сыворотке может оставаться нормальной [97]. При снижении функции печени на 50% показатель уровня альбумина снижается только на 20% [28,46]. Определение уровня альбумина сыворотки является одним из чувствительных прогностических тестов печеночной недостаточности [26,51].

Преальбумин имеет период полураспада 1,9 суток [19]. Его уровень коррелирует с тяжестью цирроза печени по классификации Child-Pugh и элиминацией галактозы [52]. Изучение уровня преальбумина сыворотки получило широкое распространение в прогнозировании печеночной недостаточности при планировании оперативного вмешательства на печени [23,145]. Прогностически значимым при резекции печени является уровень дооперационного аполипопротеина-А (Аро-А). При уровне Аро-А мене 90 мг/дл отмечено достоверное снижение функции печени [64].

1.2. Интегральная оценка клинико-биохимических показателей

Изменения биохимических показателей, коагулограммы может свидетельствовать о далеко зашедшем процессе, в связи с чем, прежде всего, необходимо оценить степень тяжести этих нарушений. Значительные сдвиги в факторах коагуляции возникают у больных с билиарной гипертензией и механической желтухой [76,77]. Степень тяжести состояния этих пациентов определяется уровнем билирубинемии, длительностью желтухи, степенью диспротеинемии, временем максимального накопления радиофармпрепарата в печени при динамической гепатосцинтиграфии, а также эхоплотностью печени, что нашло отражение в классификации степени тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе [26,75], отраженной в таблице 2.

Таблица 2 – Количественные критерии тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе и вероятность неблагоприятного исхода

Степень тяжести желтухи	Легкая (4-5 баллов)	Средняя (6-8 баллов)	Тяжелая (9-12 баллов)	Нор ма
Длительность желтухи в днях	до 7	7-14	>14	-
Общий билирубин мкмоль/л	до 100	100-200	>200	20,5
Молекулы средней массы (по Габриэлян)	до 0,3	0,3-0,5	>0,5	0,24
T _{max} /min(макс. накопление в печени I – 131)	до 50	50-60	>60	до 25
Альбумин/глобулиновый коэффициент	>1,2	1,2-0,9	<0,9	1-2
Эхоплотность печени в дБ.	12-15	15-19	<12	12-18
Наличие неврологической симптоматики	нет	Слегка выражена	Выраженная (пресопорозное состояние)	-
Баллы	1	2	3	0
Общая летальность, %	0	10,5	42,9	-

В большинстве гепатологических центрах используется классификация Child-Pugh, основанная на интегральной оценке клинико-биохимических показателей, позволяющая достаточно точно прогнозировать исход заболевания, а также риск оперативного вмешательства [98,135].

Таблица 3 – Классификация Child в модификации Plugh

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Альбумин (г/л)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Билирубин (мкмоль/л)	<25	25 – 40	>40
Протромбиновое время (сек.)	<4	4 – 6	>6
Асцит	отсутствует	не выраженный	выраженный
Энцефалопатия (степень)	0	I – II	III – IV

Child-Plug A – 5-6 баллов, B – 7-9 баллов, C – 10-15 баллов

Так, при циррозе Child A летальность составляет 1%, Child B – 10%, Child C — 50% [47]. При отсутствии заболевания печени возможно выполнение ее резекции в объеме 70% с ожидаемой послеоперационной летальностью 1-5%, при стадии A цирроза печени возможна резекция 50% органа, стадии B — 25%, при стадии C – больные редко переносят вмешательства на печени даже минимального объема [26,68,106].

Для оценки выраженности острых нарушений функций печени и их стадирования необходимы объективные критерии, учитывающие морфологическую основу патогенеза и клинико-лабораторные данные. Существует несколько классификаций острой почечной недостаточности (ОПН), одна из них, предложенная Э.И. Гальпериным и др. (1978), представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Классификация острой печеночной недостаточности [6]

Первичные синдромы	Синдром холестаза: первичный и вторичный
	Синдром печеночно-клеточной недостаточности: печеночно-клеточная желтуха, нарушение белковосинтетической функции, геморрагический диатез
	Субтотальная печеночная недостаточность
Вторичные синдромы	Портальная гипертензия
	Нарушение гемодинамики и гемостаза
Печеночная недостаточность	Острая печеночная недостаточность
	Хроническая печеночная недостаточность
Осложненная печеночная недостаточность	Поражение почек
	Поражение поджелудочной железы
	Поражение мозга
	Поражение других органов

Одна из существующих классификаций предусматривает степени гепатопатии [20]. Легкая степень гепатопатии характеризуется отсутствием клинических признаков поражения печени. Нарушение функции печени выявляются только при лабораторных и инструментальных исследованиях (умеренное повышение активности цитоплазматических ферментов, гипербилирубинемия – 30–45 ммоль/л, уровень трансаминаз, лактатдегидрогеназы увеличивается в 2-3 раза). При гепатопатии средней степени появляются клинические симптомы поражения печени: гепатомегалия, гепаталгия, в ряде случаев печеночная колика, иктеричность кожных покровов и

видимых слизистых, явления геморрагического диатеза (гипербилирубинемия 50 – 90 мкмоль/л, гипо – и диспротеинемия, увеличение активности печеночных ферментов) [19,102].

1.3. Регенерация культи печени после обширных резекций

В основе восстановления функции печени после обширной резекции лежит процесс преодоления ишемического повреждения гепатоцитов, связанного с хирургическими манипуляциями, временным прекращением афферентного кровотока, гемодинамическими особенностями проведения операции, что сочетается с дефицитом массы печеночной паренхимы [3,7,15].

Физиологическая регенерация печени происходит очень медленно, в то время как по интенсивности репаративной регенерации с печенью не может сравниться ни один орган [37,38,49]. Компенсация послеоперационной гепатопатии обеспечивается следующими формами регенераторных реакций - клеточной (митотическое деление) и внутриклеточной (компенсаторная гиперплазия ультраструктур и собственно внутриклеточная регенерация) [3,48].

В раннем послеоперационном периоде происходит резкая активизация процессов репаративной внутриклеточной регенерации, что характеризуется компенсаторной гипертрофией гепатоцитов, происходящей за счет увеличения числа и размеров органелл, полиплоидизацией ядер и увеличением числа двуядерных клеток, формирование которых обусловлено митозом без цитотомии [15,23,103]. Одновременно выявляются признаки отека печеночной паренхимы. В результате происходит увеличение энергетического потенциала гепатоцита, что лежит в основе компенсации функции культи печени в условиях дефицита массы [7,46]. В дальнейшем происходит постепенное снижение количества двуядерных гепатоцитов, тем временем, как гипертрофия их нарастает и сохраняется в сроки до 5 лет после оперативного лечения [12].

В ходе пострезекционной регенерации активному митотическому делению подвергаются не только непосредственно гепатоциты, но и Купферовские

клетки, а также эндотелиоциты кровеносных капилляров [12,15]. Максимальный уровень пролиферации гепатоцитов в значительной степени зависит от объема резекции: чем большая часть печени удалена, тем выше бывает митотический индекс в период наивысшего подъема митотической активности [3,48,132].

Обычное течение реабилитации печени после обширной резекции характеризуется однотипными лабораторными проявлениями в виде синдромов цитолиза и холестаза [8,18]. Регресс цитолиза сопровождается клеточными и субклеточными процессами регенерации [85,101]. Восполнение этих энергетических затрат в процессе реабилитации культи обеспечивается медикаментозной поддержкой в раннем послеоперационном периоде. Сопутствующие морфологические изменения направлены на компенсацию дефицита массы паренхимы [5,6].

1.4. Осложнения при операциях на печени

Совершенствование техники оперативного вмешательства является основным методом профилактики развития тяжелых интраоперационных осложнений, в частности, массивных кровотечений [17,39,153]. Интраоперационные осложнения возникают вследствие повреждения магистральных вен печени, развития гипокоагуляционного кровотечения, повреждения желчных протоков остающейся части печени [10,26,87]. Для предупреждения массивных интраоперационных кровотечений существует несколько вариантов сосудистой изоляции печени: прием Pringle, лигирование элементов глиссоновой ножки, экстрапаренхиматозная перевязка печеночной вены резецируемой доли печени, частичная и полная сосудистая изоляция [4,17,146]. Во всех случаях потенциально высокого риска массивной интраоперационной кровопотери целесообразно использование аппаратов Cell Saver [23,47,117]. Отмечено достоверное влияние на объем интраоперационной кровопотери следующих факторов: размер опухоли более 100 мм, наличие

поражения центральных сегментов, удаление более двух сегментов печени, применение приема Прингла, резекция правой или левой доли печени, компрессия крупных сосудов [10,13,17].

1.4.1. Специфические и неспецифические осложнения при операциях на печени

Послеоперационные осложнения, в свою очередь, можно разделить на две группы: специфические – непосредственно связанные с особенностями оперативного вмешательства на печени и неспецифические – следствие объема и травматичности, встречающиеся при операциях на других органах брюшной полости [14,19,26]. Наиболее часто встречающимися специфическими послеоперационными осложнениями является формирование жидкостных скоплений, таких, как гематомы, биломы, скопления серозной жидкости в пострезекционной зоне [9,28,35]. Вышеперечисленные осложнения хорошо поддаются лечению путем чрескожного пунктирования и дренирования под контролем УЗА – аппарата [41,134,149]. Желчеистечение из резецированной поверхности печени клинически может проявляться длительным желчеотделением по дренажам из брюшной полости, вследствие чего возможно формирование наружного билиарного свища, который в подавляющем большинстве случаев спонтанно купируется [1,65,68]. При обширных резекциях печени, требующих билиарной реконструкции с формированием билиодигестивного анастомоза, особое место занимает такое тяжелое осложнение, как несостоятельность БДА [81,86,88]. В редких случаях может приводить к развитию желчного перитонита, что требует повторного хирургического вмешательства [40,50,83]. Внутрибрюшное кровотечение является редким осложнением, причиной в преобладающем количестве случаев является венозное и диффузное кровотечение из резецированного края печеночной паренхимы [33,93,109,129]. В этих случаях для достижения стойкого гемостаза требуется релапаротомия [117,130,141].

В настоящее время применительно к послеоперационным осложнениям применяется классификация Dindo-Clavien, в соответствии с которой осложнения разделяются на легкие, среднетяжелые и жизнеугрожающие [32].

1.4.2. Пострезекционная печеночная недостаточность. Современное состояние проблемы

Послеоперационная печеночная недостаточность (ППН) - тяжелое осложнение, занимающее лидирующее место в структуре смертности после выполнения обширных резекций печени (по данным разных авторов от 0 до 32%) [30,96,151]. До недавнего времени не существовало четкого определения и градации пострезекционной печеночной недостаточности (PHLF – post-hepatectomy liver failure). Для оценки выраженности ППН применялись различные шкалы, в том числе model of end-stage liver disease (MELD) [148]. Критерий «50 - 50» (ПТИ <50% и билирубин > 50 мкмоль / л) также были предложены в качестве простого определения для PHLF [66,124]. Однако это определение не учитывает каких-либо клинических параметров и зависит только от двух лабораторных значений [96].

В 2011 году Международная исследовательская группа хирургии печени (International Study Group of Liver Surgery - ISGLS) предложила стандартизованное определение и стадирование ППН [116]. Были изучены результаты более 50 исследований ППН после резекции печени, после чего консенсусный комитет конференции определил ППН как «послеоперационное ухудшение способности печени поддерживать свои синтетические, экскреторные и дезинтоксикационные функции, которое характеризуется увеличением МНО и сопутствующей гипербилирубинемией после 5 суток послеоперационного периода» [66,80].

Несмотря на то, что ППН является наиболее опасным осложнением, тяжесть его клинического проявления варьируется от временной печеночной недостаточности до фульминантной печеночной недостаточности [16,59,69].

Дисфункция печени, после выполнения обширной резекции, выявляемая клинически и при лабораторном исследовании в виде транзиторной гипербилирубинемии, гипопропротеинемии, коагулопатии (снижение синтеза фибриногена, протромбина) – достаточно типичное проявление регенеративных процессов, направленных на восполнение функции органа в условиях дефицита его объема [46,82]. Если по истечению срока интенсивной регенерации гепатоцитов, который обычно составляет 5-8 дней, признаки печеночной недостаточности не купируются – следует предположить развитие прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, основной причиной которой является низкий дооперационный функциональный резерв печеночной паренхимы или недостаточный объем остаточной паренхимы [34,43].

Важное место в развитии пострезекционной печеночной недостаточности отводится длительной ишемии печени и артериальная гипотония вследствие массивной интраоперационной кровопотери, что приводит к реперфузионным повреждениям паренхимы остающейся доли печени [10,17,84].

Таблица 5 – Классификация послеоперационной печеночной недостаточности

Тип недостаточности	Причина	Гистологическая картина	Признаки
Холестатический	Инфекционные осложнения	Холестаз, фиброз пространства Диссе и желчных капилляров, некроз гепатоцитов, регенераторные процессы в печени.	Медленное нарастание уровня билирубина
Нерегенеративный	Массивная кровопотеря, ишемия	Массивный апоптоз, нарушение органного кровоснабжения, вялая регенерация	Молниеносное нарастание уровня билирубина

В таблице 5 представлена классификация послеоперационной печеночной недостаточности, характеризующая причины возникновения, гистологическую картину и лабораторные признаки [6].

Таблица 6 – Классификация ППН (PHLF), предложенная группой ISGLS [116]

Стадия	Клинические проявления	Лечение	Диагностика	Симптомы	Место лечения
А	Нарушение функции печени	не требуется	<ul style="list-style-type: none"> • диурез >0,5 мл/кг/час • остаточный азот <150 мг/Дл • сатурация O₂ >90% • МНО <1,5 	отсутствуют	хирургическое отделение
В	Отклонение от ожидаемого течения послеоперационного периода без необходимости и проведения инвазивных процедур	Неинвазивное: СЗП, альбумин, диуретики; неинвазивная вентиляционная поддержка, УЗИ, КТ	<ul style="list-style-type: none"> • Диурез ≤0,5 мл/кг/час • остаточный азот <150 мг/Дл • сатурация O₂ <90% несмотря на кислородную поддержку • ≤1,5 МНО <2,0 	<ul style="list-style-type: none"> • Асцит • Увеличение веса • Умеренная ДН • Спутанность сознания • Энцефалопатия 	одиночный бокс или ОРИТ
С	Мульти-системный отказ, требующий инвазивного лечения	Инвазивное: гемодиализ, ИВЛ, экстракорпоральная поддержка печени; спасение гепатэктомии; вазопрессоры, внутривенное ведение глюкозы при гипогликемии; кардиомонитор	<ul style="list-style-type: none"> • Диурез ≤0,5 мл/кг/час • остаточный азот ≥150 мг/Дл • сатурация O₂ ≤85% несмотря на высокую степень кислородной поддержки • МНО ≥2,0 	<ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность • Гемодинамическая нестабильность • Дыхательная недостаточность • Выраженный асцит • Энцефалопатия 	ОРИТ

Группа ISGLS выступала за простую систему классификации PHLF, в которой лабораторные данные, клинические симптомы и необходимость инвазивного лечения определяют тяжесть ППН [141]. Младший класс PHLF,

класс А, представляет собой незначительное временное ухудшение функции печени, которое не требует инвазивного лечения или передачи в отделение интенсивной терапии. Самый тяжелый класс С характеризуется тяжелой печеночной недостаточностью с отказом нескольких органов и систем и необходимостью их коррекции в отделении интенсивной терапии (таблица 6) [124]. Послеоперационная летальность у пациентов со степенями А, В и С PHLF, определяемая этой классификацией, составляет 0%, 12% и 54% соответственно [118].

Выделяют многие факторы, повышающие риск развития ППН: ожирение, сахарный диабет, неoadъювантная химиотерапия, цирроз печени, возраст более 65 лет, мужской пол, выполнение расширенной резекции печени, длительное время операции с высоким интраоперационным кровотечением [126]. Риск ППН может быть сведен к минимуму путем точной предоперационной оценки функционального остатка печени (FLR – functional liver remnant) [59]. По современным представлениям, остаточный объем функционирующей паренхимы печени должен составлять не менее 20% у человека с нормальной печенью, не менее 30 % у пациента со стеатозом или не менее 40% у пациента с циррозом [63].

Ранняя диагностика и своевременное начало поддерживающей терапии имеет ключевое значение для улучшения выживаемости пациентов, в условиях развившейся ППН. Авторами предлагаются новые способы ранней диагностики ППН, основанные на вычислении комплексных индексов: PLFEI (индекс печеночной функции) [58], применение 13С-метацетинового дыхательного теста и совместно с сцинтиграфией [31]. Разрабатываются критерии прогноза клинически значимых форм ППН (класс В и С) с целью улучшения результатов хирургического лечения пациентов с очаговыми образованиями печени [25,30].

Несмотря на значительные улучшения результатов хирургического лечения, снижение послеоперационной летальности, хирургия печени продолжает требовать селективного подхода при выборе пациентов для

операции. Для достижения оптимальных результатов лечения пациента необходим правильный выбор предоперационных методов диагностики функционального состояния паренхимы печени и улучшения функционального остатка печени (FLR), прецизионной хирургической техники и отличного послеоперационного ведения пациента [96]. Вопрос о прогнозировании развития тяжелых послеоперационных осложнений, в частности пострезекционной печеночной недостаточности, до сих пор остается открытым.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования. Объем выборки

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, принятых для потребностей настоящего исследования. Анализированы дооперационные (результаты лабораторно-клинического исследования, морфологического и инструментального обследования), интраоперационные данные и ближайшие результаты хирургического лечения.

Нулевая гипотеза:

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

2.2. Критерии исключения и включения пациентов в исследование

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.) [61]. Пациенты с метастазами колоректального рака в печень, соответствующие метастатическому поражению печени I, II, III, IVA стадий по mTNM классификации метастатического поражения печени.

Критериями исключения из исследования пациентов являлись:

1. Пациенты с доброкачественными новообразованиями печени, первичным злокачественным опухолевым процессом (эпителиальные опухоли: гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак) при наличии клинических и лабораторно-инструментальных признаков холестатического гепатита, вирусных гепатитов (B, C, D и пр.), алкогольного гепатита и цирроза печени класса C по классификации Child-Plug и стадии C, D по шкале Барселонского Клинического Центра Печени (BCLC).

2. Пациенты с хроническим гнойным воспалительным процессом в печени (холангиогенные абсцессы, туберкулез, инфицированные кисты печени, хронический рецидивирующий холангит и пр.).

3. Пациенты с мультицентрично распространенным первичным злокачественным опухолевым процессом в обеих долях или с инвазией крупных ветвей портальной или печеночной вены, распространением опухоли на соседние органы, висцеральную брюшину, наличием отдаленных метастазов, т.е. IVB стадией первичного злокачественного новообразования печени эпителиальной природы по международной классификации TNM (классификация AJCC, 1992);

4. Пациенты, страдающие первичными злокачественными новообразованиями печени, имеющие гистологически верифицированные мезенхимальные, гемангиальные, смешанные эпителиальные опухоли, другие опухоли, согласно классификации первичных злокачественных опухолей печени, ВОЗ, редко встречающиеся в популяции (первичные карциноиды печени или нейрогормональные опухоли, фибросаркома, лейомиосаркома, тератома, мезотелиома, плоскоклеточный рак и пр.);

5. Пациенты, имеющие метастазы колоректального рака в печень, представленные солитарным или множественными метастатическими узлами, с билобарным распространением, инвазией главных ветвей воротной и печеночной вен, метастазами в абдоминальные лимфатические узлы, внепеченочными метастазами или прямой инвазией в окружающие органы, соответствующие IVB стадии по mTNM классификации метастатического поражения печени IVB стадии по классификации Gennari;

6. Пациенты, имеющие метастазы в печени с локализацией первичной злокачественной опухоли вне толстого кишечника: верхний отдел желудочно-кишечного тракта, тонкий кишечник, органы мочевыделительной, дыхательной систем, эндокринные, гинекологические органы, кожа (меланома);

7. Пациенты с очаговыми новообразованиями и сопутствующей патологией, клинически проявляющейся гипопроотеинемией, не связанной со снижением синтетической функции печени (алиментарная дистрофия, нефротический синдром, ревматоидный артрит); увеличением объема печени (кардиальный цирроз печени, осложненный синдромом портальной гипертензии, синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, пилефлебит, тромбоз и атрезия воротной вены, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, алкогольная болезнь печени, гепатит и цирроз печени токсической этиологии, гепатоспленомегалия).

2.3. 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.

Таблица 7 – 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)
	Фиброnodулярная 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%)

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

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 [37], и делением желчных протоков и печеночной артерии.

Таблица 8 – 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 (ПГГЭ)*	15 (55,0)	6 (30,0)
	Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия (ПРГГЭ)*	6 (20,0)	4 (20,0)
	Левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ)*	4 (10,0)	3 (10,0)
	Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия (ЛРГГЭ)*	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)

Все анатомические резекции печени можно разделить на 2 большие группы: малые и обширные (удаление 3 и более сегментов печени по Couinaud). Резекции печени, выполняемые без учета границ сегментов и секторов, предварительной перевязки сосудисто-секреторной ножки называются атипичными. Таковыми являются периопухолевого резекция, краевая резекция печени, частичное удаление сегмента печени, энуклеация.

Резекции печени выполнялись прецизионно с предварительной сосудистой изоляцией резецируемой доли печени с лигированием элементов глиссоновой ножки и печеночных вен. В случае невозможности выделения и предварительного лигирования печеночных вен применялись методы частичной и полной сосудистой изоляции. После лигирования элементов секреторно-сосудистой ножки разделение паренхимы проводилось с использованием монополярного высокочастотного электрохирургического аппарата ЭХВЧ-300-02 («Фотек», Россия) и ультразвуковых ножниц «Harmonic» (Tyco, США) или «EnsealG2» (JohnsonandJohnson, США). Для окончательного гемостаза в ряде случаев выполнялась аппликация местных гемостатических средств «Tachocomb» (Nycomed, Австрия). Для выполнения реинфузии использовали аппарат для проведения аутоотрансфузии C.A.T.S. plus («FreseniusMedicalcare», Германия).

В зависимости от распространения опухолевого процесса по классификации Bismuth-Corlette, пациентам с ХЦР внепеченочных желчных протоков были выполнены различные варианты оперативного вмешательства на печени в сочетании с формированием билиодигестивного анастомоза на петле, выделенной по Ру, и проведенной позадибодочно (Примечание*). Во всех случаях выполнялась лимфодиссекция гепатодуоденальной связки. У двух пациентов возникли интраоперационные осложнения (нестабильная интраоперационная гемодинамика после этапа разделения печеночной паренхимы) в связи с чем, оперативное вмешательство было завершено наружным транспеченочным дренированием внутripеченочных желчных

протоков. Вторым этапом оперативного лечения было выполнено формирование билиодигестивного анастомоза через 1,5-2,0 месяца после выписки этих пациентов из хирургического стационара. Высокодифференцированная аденокарцинома была верифицирована при патогистологическом исследовании у 19,04% (n=4) пациентов с ХЦР печени, в 66,67% (n=14) – умеренно-дифференцированная, 14,29% (n=3) – низкодифференцированная.

Таблица 9 – Распределение пациентов с воротным раком печени в основной и контрольной группе по классификации Bismuth-Corlette

Тип	Распространение опухоли	Группы пациентов, n (%)	
		Основная	Контрольная
Тип I	Опухоль прорастает общий печеночный желчный проток	2 (18,18)	2 (20)
Тип II	Опухоль прорастает бифуркацию общего печеночного протока	2 (18,18)	1 (10)
Тип IIIa	Опухоль прорастает правый общий печеночный желчный проток	5 (45,46)	4 (40)
Тип IIIb	Опухоль прорастает левый общий печеночный желчный проток	1 (9,09)	2 (20)
Тип IV	Опухоль прорастает правый и левый общие печеночные желчные протоки	1 (9,09)	1 (10)
Всего		11 (100)	10 (100)

У пациентов с ДНО были выполнены преимущественно перипухолевые сегментарные резекции, в двух случаях при наличии эхинококковых кист больших размеров была выполнена левосторонняя гемигепатэктомия. У пациентов с эхинококковыми (гидатидными) и простыми кистами печени, достигающими размеров 8,0 – 9,0 см в диаметре (n=3), ГЦА и ФНГ, размерами

9,0 – 10,0 см (n=2), наблюдался длительный скрытый период, новообразования были диагностированы случайным образом при ультразвуковом скрининге. Этим пациентам были выполнены атипичные «сегменториентированные» резекции, сегментэктомии и бисегментэктомии фиссуральным способом с применением селективной сосудистой изоляции удаляемого сегмента печени. В ряде случаев (n=3) энуклеация эхинококковой кисты печени была выполнена лапароскопически.

Из 30 пациентов с гистологически верифицированными метастазами колоректального рака в печень, в 53,33% (n=16) первичная опухоль была локализована ободочной кишке, в 36,66% (n=11) и 10% – в сигмовидной и прямой кишке соответственно (рисунок 1). Высокодифференцированная аденокарцинома была подтверждена данными патогистологического исследования у 6,67% (n=2) пациентов, в 66,66% (n=20) - умеренно-дифференцированная, 26,67% (n=8) - низкодифференцированная.

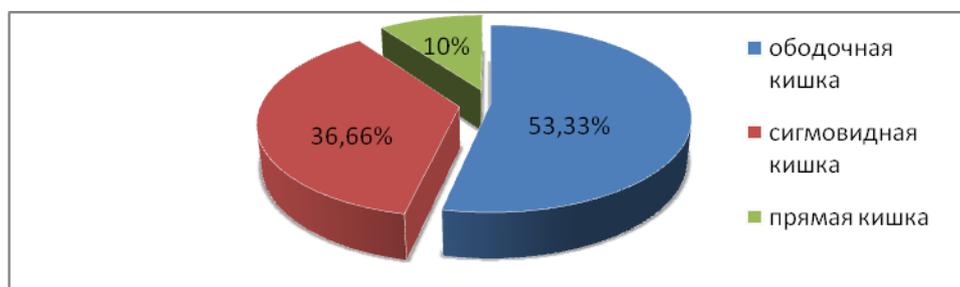


Рисунок 1 – Локализация первичного опухолевого процесса в толстом кишечнике у пациентов с метастазами КРР в печень в основной и контрольной группе

Для стадирования метастатического поражения печени предпочтение отдается Международной классификацией mTNM метастатического поражения печени [104], хотя клиническая классификация метастатического поражения печени по Gennaryu находит широкое применение до сих пор. В связи с чем, при характеристике пациентов с метастазами КРР в печень, включенных в исследование, было решено представить их распределение по этим двум актуальным классификационным шкалам (таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса в печени в основной и контрольной группе по классификациям mTNM и метастатического поражения печени Gennary

Группа	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Стадия	Классификация mTNM, n (%)		Классификация Gennary, n (%)	
I	2 (10,0)	1(10)	7(35,0)	3(30)
II	5(25,0)	2(20)	10(50,0)	5(50,0)
III	12 (60,0)	6(60)	2 (10,0)	1(10,0)
IVA	1 (5,0)	1(10)	1 (5,0)	1(10,0)
всего	20(100)	10(100)	20(100)	10(100)

2.4. Лечебно-диагностический протокол исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, предусмотренный стандартами оказания первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях печени и внутрипеченочных 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.

2.4.1. Клиническое обследование пациента

Клиническое обследование пациента включало подробный сбор анамнеза, изучение жалоб, данных физикального исследования и осмотра, в ходе которых определялись пол, возраст, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний и тяжесть их течения, оценка которых проводилась по шкале ASA. Определялось наличие и выраженность желтухи при поступлении в стационар (при наличии гипербилирубинемии выше 35 мкмоль/л), а так же необходимость выполнения чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС) под контролем УЗА с последующим контрастированием и холангиографией (ЧЧХГ) или наличие и длительность билиарного дренирования.

При выявлении первичных и вторичных синдромов острой печеночной недостаточности всем пациентам выполнялась дооперационная коррекция. Лечение препаратами витамина К (викасол) проводилось для профилактики развития синдрома коагулопатии по гипокоагуляционному типу. При наличии анемии средней и тяжелой степени на дооперационном этапе проводилась коррекция препаратами Fe, при необходимости переливанием компонентов одногруппной крови с целевым уровнем гемоглобина 100 г/л.

2.4.2. Лабораторно–диагностические исследования

1) Уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов измеряли при помощи аппарата гематологический счетчик «Swelab Auto Counter AC920EO+» (Boule Medical AB, Швеция); билирубина (конъюгированного и неконъюгированного), трансаминаз, общего белка, альбумина, продуктов азотистого обмена, креатинина, глюкозы определяли аппаратом «анализатор лабораторный для биохимического анализа CS-E 240» (Diriu, КНР); оценку системы гемостаза:

уровень фибриногена, фибринолитической активности, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, протромбинового индекса, активности антитромбина III, международного нормализованного отношения (МНО), исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы неактивированное, – выполняли на аппарате «автоматический коагулометрический анализатор ACL 9000» (Instrumentation Laboratory Co, Япония).

2) Определение в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА): антител классов M, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus), антител классов M, G (IgM, IgG) к неструктурированным белкам (a-NS3, a-NS4, a-NS5) вируса гепатита С (Hepatitis C virus), антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1), антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2).

3) Определение индикаторов регенерации и опухолевого роста («онко-маркеры»): альфафетопротеина (АФП), раково-эмбрионального (cancer-embryonal antigen, CEA) и карбоангидратного антигенов (CA-19-9).

2.4.3. Методы диагностики и лечения

1. *Ультразвуковое исследование.* Трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и интраоперационное ультразвуковое исследование печени в В-режиме с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) проводилось на ультразвуковых сканерах экспертного класса «ACUSONX300» (Siemens, Германия) и «ACCVIXXG-RUS» (Samsung Medison, Корея). Оценивался кровоток по магистральным сосудам печени (v.portae, vv.hepatic, v.cava inferior) для определения интактных и компрометированных сосудов (компримирование или прорастание объемным образованием, наличие тромбоза), т.к. наличие гемодинамически значимых изменений кровотока по v.cava inferior, RHV и MHV достоверно увеличивают

риск развития интраоперационной кровопотери более 40% ОЦК. ЦДК позволяет определить особенности перестройки и наличие аномального внутриорганного кровотока, оценить характер кровоснабжения внутри очагового образования, что дает возможность предположить его природу.

В протокол обследования входило определение объема печеночной паренхимы (V_{hep}), очагового образования печени (V_{tum}), объема удаляемой паренхимы печени (V_{rem}). Для определения показателей объема паренхимы печени в качестве основного метода была выбрана ультразвуковая диагностика. В норме объем печени составляет $1086 \pm 88 \text{ см}^3$ у мужчин и $1006 \pm 52 \text{ см}^3$ у женщин [46].

Измерение объема печени проводилось по единой методике. 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). Локализация МНВ соответствует главной портальной борозде и является границей разделения печени на правую и левую доли, согласно анатомии печени по С. Couinaud. По используемой формуле, объем печени представляется как сумма объемов двух «условных» полусфер – правой и левой долей печени соответственно. Объем сферы, как известно, определяется по формуле [114]:

$$V_{\text{hep}} = 4/3\pi R^3,$$

где R – радиус сферы, либо диаметр, деленный на два ($D/2$).

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 косо́й плоскости (t – толщина). Диаметр «условной» сферы доли печени определялся по формуле:

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

Путем математического преобразования объём печени вычисляется 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:

$$V_{\text{рес}} = V_{\text{печ}} - V_{\text{рем}}/V_{\text{печ}} \times 100\%,$$

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

2. **Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Исследование выполнялось на томографе «MAGNETOM Symphony» (Siemens, Германия), магнитно-резонансном томографе «TOMIKONS-50» (Bruker, Германия).

3. **Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).** Выполнялось всем пациентам на этапе дооперационного обследования с целью визуализации патологических объемных, воспалительных, атрофических, хронических язвенных процессов в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке и определения вероятности развития послеоперационного осложнения – желудочно-кишечного кровотечения в послеоперационном периоде. Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась с использованием видеосистемы «Olympus» - EVIS ExeraII.

4. **Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) и холангиография (ХГ)** выполнялась пациентам с очаговыми поражениями

печени под контролем УЗА для билиарной декомпрессии и купирования явлений механической желтухи на дооперационном этапе, визуализации уровня и протяженности билиарного блока с целью дифференциальной диагностики и определения распространенности опухолевого процесса. Декомпрессия желчевыводящих путей выполнялась при уровне гипербилирубинемии выше 80-100 мкмоль/л. Миниинвазивное вмешательство проводилось под местной анестезией с использованием ультразвукового аппарата экспертного класса «ACUSONX 300» (Siemens, Германия). ЧЧХС выполнялась следующими методами:

а) одноэтапным дренированием, при котором производится одновременная пункция желчного протока и проведение проводника по игле Chibo с дилатацией и установкой на проводнике дренажной трубки;

б) двухэтапным методом дренирования по Сельдингеру, при котором производится пункция желчного протока иглой с последующим проведением по ней проводника, затем игла извлекается и по установленному проводнику вводится дренажный катетер. Для дренирования использовались катетеры Мюллера, Ампланца.

5. Пункционная холецистостомия (ХС) и холецистохолангиография выполнялись под контролем УЗА при отсутствии технической возможности дренирования внутрипеченочных желчных протоков. Дренирование желчного пузыря выполнялось двухэтапным методом с использованием изогнутого катетера вида «PigTail». Аналогичным способом выполнялось дренирование паразитарных (гидатидный эхинококкоз печени) и непаразитарных кист печени. Рентгенологическое исследование после дренирующих операций проводилось на рентгеновском диагностическом стационарном комплексе «Медикс-Р-Амико», (Россия). В качестве контрастного вещества использовался «Омнипак» (Йогексол) в дозировке 40 мг.

6. Культуральное исследование и определение чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам выполнялось с

использованием дискодиффузионного метода. Забор патологического материала (содержимое паразитарных и непаразитарных кист, желчь) проводился всем пациентам, перенесшим дренирующие вмешательства. Полученные результаты учитывались при выборе АБП, назначаемого внутривенно за 1-1,5 часа до оперативного вмешательства с целью профилактики гнойно-септических осложнений.

7. Аспирационная тонкоигольная пункционная биопсия интраоперационно выполнялась для оценки следующих параметров: наличия и выраженности диффузных изменений паренхимы печени с последующим гистологическим исследованием биоптатов; объемного образования печени для express – цитологии с целью дифференциальной диагностики.

2.5. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка цифровых данных производилась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 for Windows. Характер распределения данных оценивали по критериям Шапиро – Уилкса. При нормальности распределения использовали параметрические методы статистической обработки: двусторонний Т-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ исследуемых выборок с определением F-критерия, корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона, χ^2 -критерий для таблиц сопряженности (в случае малого числа наблюдений применялся точный критерий Фишера – одно- и двусторонний варианты). Для оценки соотношения двух пропорций и/или средних величин в исследуемых группах использовалось определение доверительного интервала. При статистической обработке определяли средние арифметические величины (M), среднее квадратное отклонение (Sd), стандартную ошибку средней (SE). Для потребностей настоящего исследования был принят уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$.

ГЛАВА 3

МЕТОД НЕИВАЗИВНОЙ ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ

Анализ литературы показал, что для выявления и оценки тяжести патологии печени применяются множество печеночных функциональных проб (ПФП), но большинство из них не являются достаточно чувствительными и неспецифичны для оценки нарушений функций печени, т.к. изменение их уровня не всегда связано с гепатобилиарной патологией. Результаты лабораторно-клинических исследований используют в интегральной оценке функции печени с применением классификационных систем, таких как Child-Pugh, MELD, отражающих тяжесть печеночно-клеточной недостаточности и цирроза печени. Данные системы учитывают специфические показатели, т.к. были разработаны для применения в конкретной области гепатологии, в частности для потребностей трансплантологии в гепатобилиарной хирургии, и не могут быть применены для всего спектра нозологий заболеваний печени с целью оценке риска оперативного вмешательства.

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 (клиренс БСФ, ИЦЗ, кофеина, галактозы, лидокаина) либо ушли в «анналы» хирургической гепатологии и не нашли широкого применения ввиду малой специфичности, либо являются дорогостоящими и трудновыполнимыми (аминопириновый, метациетиновый респираторные тесты), что существенно ограничивает их рутинное применение.

Хирургический метод является единственным радикальным, так называемым «золотым стандартом» лечения пациентов с объемными новообразованиями печени опухолевой и неопухолевой этиологии. 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. Однако, несмотря на соблюдение этих параметров, при проведении нами ретроспективного анализа медицинских карт пациентов, перенесших операции на печени, были констатированы неудовлетворительные результаты оперативного лечения. Проведение адекватной оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени остается важной задачей дооперационного обследования пациента.

В.Е. Загайнов и др. в 2012 г. [36] при выполнении операции портосистемного шунтирования (ПСС) 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: $ИОФПП = \pi \times (D_{п3/6} + D_{л3/6}) / ОБ$ (1), где $D_{п}$ – диаметр «условной» сферы правой доли печени (см); $D_{л}$ – 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 для улучшения ближайших результатов хирургического лечения, 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. Для вычисления объема производится измерение трех параметров: длина, высота, толщина (t – толщина, h – высота, d

– длина), см. Измерение исследуемых параметров проводится по стандартной методике. Диаметр новообразования рассчитывается по следующей формуле:

$$D_{\text{tum}} = (d_{\text{tum}} + h_{\text{tum}} + t_{\text{tum}})/3,$$

где d_{tum} – длина опухоли, h_{tum} – высота, t_{tum} – толщина (tum сокращение от англ. tumor - опухоль).

Вычисление объема новообразования производится по формуле:

$$V_{\text{tum}} = \pi \times D_{\text{tum}}^3 / 6,$$

где V_{tum} – объем опухоли, D_{tum} – диаметр (см).

2. Вычисление «непораженной» функционально активной паренхимы печени:

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

где V_{int} – объем непораженной паренхимы печени (int. сокращение от английского intactive - нетронутый), V_{hep} – объем печени (hep. сокращение от английского hepatic - печень), V_{tum} – объем опухоли (см³).

3. Вычисление объема удаляемой непораженной паренхимы проводилось по формуле:

$$V_{\text{int. rem}} = V_{\text{rem}} - V_{\text{tum}},$$

где V_{rem} – объем удаляемой части (rem. сокращение от английского remove – удалить), V_{tum} – объем опухоли (см³).

4. Измерение остаточной паренхимы печени V_{res} (см³):

$$V_{\text{res}} = V_{\text{int}} - V_{\text{int. rem}},$$

где V_{int} – объем непораженной паренхимы печени, $V_{\text{int. rem}}$ – объем удаляемой непораженной печеночной паренхимы (int. сокращение от английского intact – нетронутый), V_{res} – объем остаточной паренхимы (res. сокращение от английского residual – остаточный).

5. Учитывая, что в состав группы пациентов с холангиоцеллюлярной карциномой включались больные исключительно с раком внепеченочных желчных протоков (воротным раком печени или опухолью Клацкина), объем «непораженной» паренхимы печени в этой группе не определялся.

Проводилось определение общего объема печеночной паренхимы по данным УЗИ путем определения трех размеров правой и левой доли печени – длина, высота, толщина, см. (d_{rl} , d_{ll} , h_{rl} , h_{ll} , t_{rl} , t_{ll}), вычислялся диаметр каждой из долей, затем рассчитывался объем правой и левой доли соответственно. Общий объем печени определялся по формуле:

$$V_{\text{hep}} = V_{rl} + V_{ll} = (\pi \times D_{rl}^3 / 6 + \pi \times D_{ll}^3 / 6),$$

где V_{rl} – объем правой доли печени (rl. сокращение от английского right lobe – правая доля), V_{ll} – объем левой доли печени (ll. сокращение от английского left lobe – левая доля), D_{rl} – диаметр «условной» сферы правой доли печени (см); D_{ll} – диаметр «условной» сферы левой доли печени (см).

Проводилось вычисление остаточной паренхимы печени в процентном соотношении к общему объему печеночной паренхимы:

$$V_{\text{res}} = V_{\text{hep}} - V_{\text{rem}} / V_{\text{hep}} \times 100\%, (\%)$$

где V_{hep} – объем паренхимы печени (см³), V_{rem} – объем удаляемой непораженной печеночной паренхимы (см³), V_{res} – объем остаточной паренхимы (см³).

6. Принимая во внимание, что каждый условный объем функционально активной паренхимы печени вырабатывает условное количество общего белка, а объем паренхимы, занимаемой новообразованием, не участвует в продукции белка, то общий объем функционирующей паренхимы этого органа вырабатывает всё количество общего белка сыворотки крови. Соответственно, остаточная функционально активная паренхима печени вырабатывает количество общего белка, эквивалентное объему, который она составляет. Индекс резектабельности (IR) определяется по следующей формуле:

$$IR = V_{\text{res}} / \text{ОБ} \times V_{\text{res}} (\%) = (V_{\text{int}} - V_{\text{int. rem}}) \times 100\% / \text{ОБ} \times (V_{\text{int}} - V_{\text{int. rem}}) / V_{\text{int}} = \\ (V_{\text{int}} - V_{\text{int. rem}}) \times V_{\text{int}} / \text{ОБ} \times (V_{\text{int}} - V_{\text{int. rem}})$$

где V_{res} – объем остаточной паренхимы печени ($см^3, \%$); ОБ – общий белок сыворотки крови (г/л). После ряда математических упрощений получаем следующую формулу:

$$IR = V_{int} / ОБ \text{ (Ед)}$$

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».

ГЛАВА 4

ДООПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ

В исследование были включены 76 пациентов с очаговыми образованиями печени, которые были разделены на две группы – основную и контрольную. Основную группу составили 46 пациентов, которым на дооперационном этапе проводилась оценка функциональных резервов остаточной паренхимы путем определения индекса резектабельности (далее по тексту IR), разработанного в ходе исследования. Контрольную группу составили 30 пациентов. Пациентам основной и контрольной групп проводилось определение ПФП согласно потребностям настоящего исследования. Для оценки анестезиологического и оперативного риска использовались стандартизированные шкалы.

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

При повышении уровня цитоплазматических и мембранозависимых ферментов, выявлении гипербилирубинемии, гипопроteinемии, наличии клинических признаков поражения печени, таких как гепатомегалия, гепаталгия, иктеричность кожных покровов и видимых слизистых, наличие петехий, экхимозов и иных проявлений геморрагического синдрома, проводилась оценка степени выраженности гепатопатии. Для оценки наличия и степени выраженности синдрома коагулопатии проводилась биохимическая оценка свертывающей системы крови. При выявлении клинических и биохимических признаков наличия геморрагического синдрома, проводилась коррекция нарушений системы гемостаза с целью предупреждения массивных интраоперационных кровопотерь (50% ОЦК и более), являющихся

предиктором послеоперационной печеночно-клеточной недостаточности и развития специфических послеоперационных осложнений.

Дооперационное исследование уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы крови, скорости оседания эритроцитов не имеет значимости при оценке печеночно-клеточной недостаточности, но дает возможность судить о тяжести основного заболевания, наличии осложненного течения. При выявлении патологических изменений проводилась дооперационная инфузионно – дезинтоксикационная терапия с антибиотикопрофилактикой (цефалоспорины III-IV поколения), гормональная терапия (глюкокортикостероиды в расчете на преднизолон в дозировке 90 – 120 мг/сутки), переливание компонентов одногруппной крови (эритроцитарной массы и препаратов свежезамороженной плазмы крови).

Определялись уровни сывороточного железа и глюкозы сыворотки крови, т.к. при массивной деструкции гепатоцитов нарушается синтез глюкозы печеночными клетками, соответственно, в крови циркулирует большое количество инсулина – деградация его в печени может быть нарушена, если имеет место массивное повреждение паренхимы. Вышеописанные изменения в совокупности приводят к нарастанию гипогликемии, которая, в свою очередь, способствует развитию, а затем и усугублению печеночной энцефалопатии и комы. Тем не менее, гипогликемия не является патогномичным симптомом при печеночно-клеточной недостаточности и может быть признаком иной сопутствующей патологии, такой как сахарный диабет I и II типа, углеводное голодание и пр. Определение уровня сывороточного железа имеет диагностическое значение, т.к. трансферрин – фермент, участвующий в метаболизме железа в организме, вырабатывается только в печени, и повышение уровня содержания железа в крови может свидетельствовать о наличии патологического процесса, такого как гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярный рак печени. Уровень сывороточного железа не использовался для оценки эффективности применения разработанной методики

оценки функционального состояния паренхимы печени, т.к., согласно критериям исключения, принятым для потребности данного исследования, пациенты с первичным злокачественным опухолевым процессом (эпителиальные опухоли: гепатоцеллюлярный рак) при наличии клинических и лабораторно-инструментальных признаков холестатического гепатита, вирусных гепатитов (В, С, D и пр.), алкогольного гепатита и цирроза печени класса С по Child-Plug, были исключены из исследования.

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 (участие в пигментном обмене) определялся уровень конъюгированного и неконъюгированного билирубина плазмы крови. Уровень общего билирубина сыворотки крови в основной группе пациентов составил $32,828 \pm 22,262$, конъюгированный – $15,117 \pm 12,103$; в контрольной группе пациентов общий билирубин сыворотки крови – $34,12 \pm 25,433$, конъюгированный – $15,967 \pm 16,027$ (значение р-критерия $< 0,000007$). Полученные результаты представлены на рисунке 1.

Для выявления повреждения гепатоцитов проводилось определение активности ферментов сыворотки, достоверно отражающих некроз гепатоцитов – АСТ и АЛТ, уровень которых составил $69,0 \pm 61,707$ и $76,0 \pm 71,588$ в основной и $76,3 \pm 89,918$ и $81,9 \pm 98,143$ в контрольной группе ($p < 0,000002$); и мембранозависимых ферментов, использующихся для выявления холестаза – ЩФ и ГГТП, уровень которых в основной группе пациентов составил $104,696 \pm 73,466$ и $74,087 \pm 63,555$, в контрольной – $116,233 \pm 95,243$ и $86,933 \pm 57,714$ соответственно ($p < 0,011$). Полученные результаты представлены на рисунке 2.



Рисунок 1 – средние значения общего и прямого билирубина сыворотки крови в основной и контрольной группе пациентов

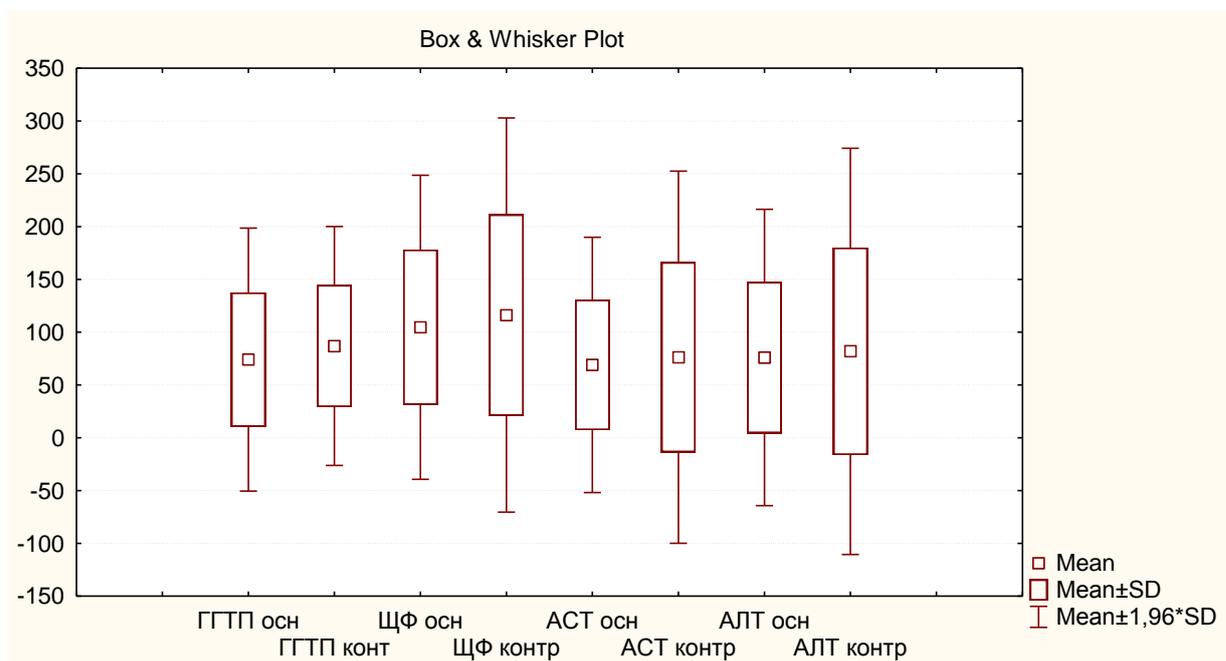


Рисунок 2 – средние значения АСТ и АЛТ, ГГТП и ЩФ в исследуемых группах пациентов

Для оценки биосинтетической способности печени проводилось определение высокодисперсных белков сыворотки крови: уровень альбумина (г/дл) и общего белка сыворотки крови (г/л) в основной группе пациентов

составил $3,935 \pm 0,322$ и $68,587 \pm 6,507$, в контрольной – $3,98 \pm 0,328$ и $68,633 \pm 5,951$ соответственно ($p < 0,0351$). Для оценки биосинтеза прокоагулянтов определялся уровень фибриногена (мг%), который составил $289,739 \pm 59,995$ и $280,033 \pm 61,338$, и ПТИ (%) – $90,283 \pm 4,52$ и $89,9 \pm 4,93$ для основной и контрольной группы соответственно ($p < 0,0425$). Полученные результаты представлены на рисунках 3 и 4.

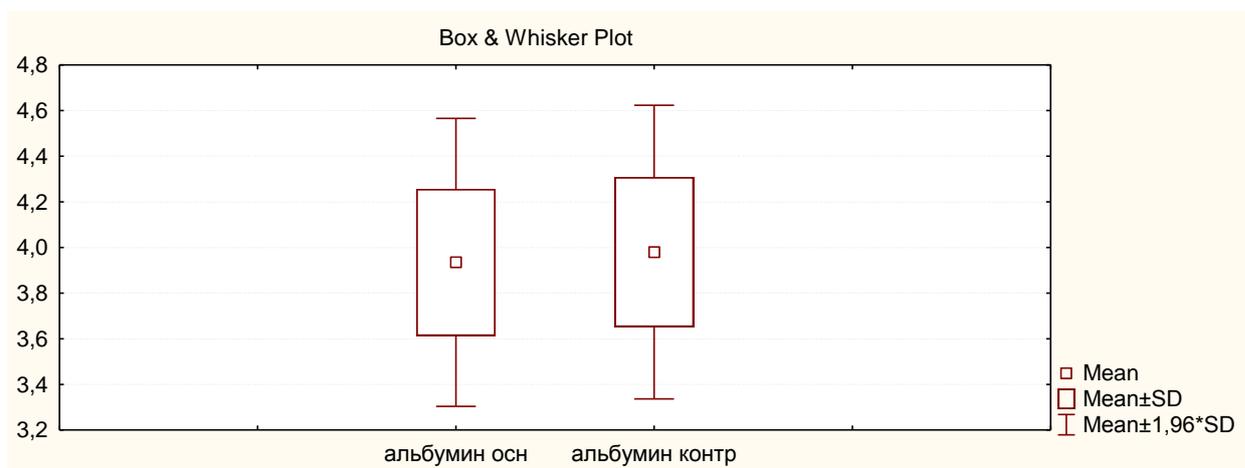


Рисунок 3 – средние значения альбумина сыворотки крови в исследуемых группах

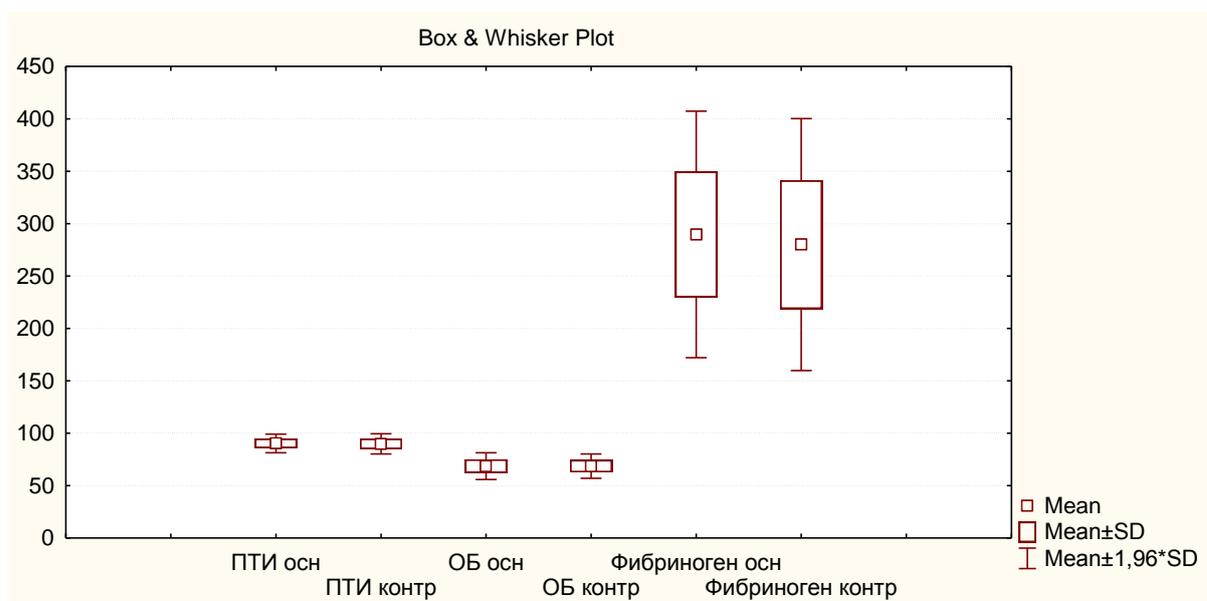


Рисунок 4 – средние значения общего белка сыворотки крови и прокоагулянтов в основной и контрольной группе

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 ($p > 0,05$). Результаты t-теста представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты сравнительного межгруппового анализа исследуемых биохимических параметров у пациентов с очаговыми образованиями печени в основной и контрольной группе

Биохимические показатели, единицы измерения	Значение t-критерия	Значение p-критерия
Общий билирубин, мкмоль/л	0,148511	0,882967
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,003525	0,997212
Гамма-глутаминтранспептидаза, Ед/л	-0,765227	0,450320
Щелочная фосфатаза, Ед/л	-0,209968	0,835161
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	0,023032	0,981782
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0,130687	0,896925
Протромбиновый индекс, %	-0,468497	0,642932
Общий белок, г/л	-0,481985	0,633434
Альбумин, г/л	-1,52249	0,138716
Фибриноген, мг%	0,029718	0,976495

Для оценки тяжести течения заболевания печени и определения минимально допустимого объема остаточной паренхимы была проведена интегральная оценка клинико-биохимических показателей по классификации Child-Plug. В основной группе пациенты с тяжестью заболевания печени Child-

Plug A составили 69,57% (n=32), Child-Plug B – 30,43% (n=14), в контрольной группе: Child-Plug A – 76,67% (n=23), Child-Plug B – 23,33% (n=7) (рисунок 5).

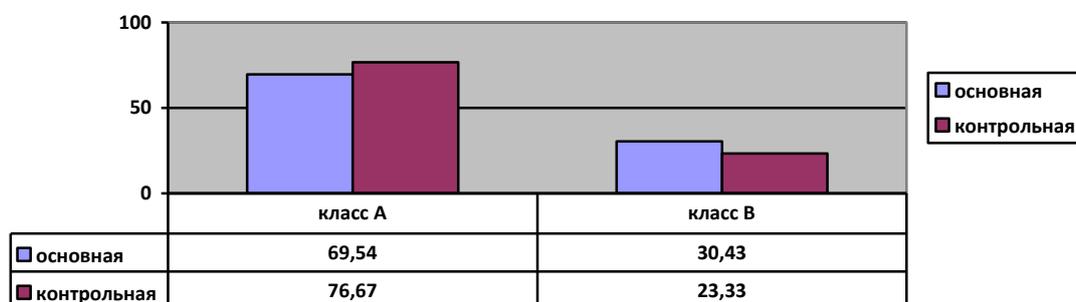


Рисунок 5 – распределение пациентов в процентном соотношении по классификации Child-Plug в исследуемых группах

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 ($\chi^2=0,46$, $p=0,4986$).

Таким образом, учитывая результаты проведенного статистического анализа, можно утверждать, что представленная выборка является репрезентативной, а группы пациентов – сравнимыми по всем исследуемым лабораторным показателям.

Для оценки выраженности ПН была применена классификация Э.И. Гальперина. При анализе результатов клинических и биохимических исследований при планировании оперативного лечения был выявлен синдром вторичного внутрипеченочного холестаза у 34,78% (n=16) пациентов в основной и 46,67% (n=14) – в контрольной группе. Необходимо отметить, что абсолютное большинство пациентов с синдромом холестаза составляли больные с гистологически верифицированным ХЦР (опухоль Клацкина), что обусловлено особенностями течения онкологического процесса во внепеченочных желчных протоках. Синдром печеночно-клеточной недостаточности был диагностирован у 19,57% (n=9) и 23,33% (n=7) пациентов

в основной и контрольной группе соответственно, и, по нашему мнению, являлся следствием длительного внутривенного холестаза и опухолевой интоксикации. Субтотальная печеночная недостаточность была диагностирована на основании заключений лабораторно-инструментальных методов исследования в 2,17 % (n=1) и 6,67% (n=2) в основной и контрольной группе соответственно.

На этапе дооперационной подготовки патологические изменения в лабораторно – биохимических показателях, клинические проявления печеночной недостаточности были скорректированы путем проведения комплексной терапии до компенсации патологического процесса. Пациентам с обструкцией и/или компрессией желчных протоков выполнялись миниинвазивные дренирующие вмешательства под контролем УЗИ с целью билиарной декомпрессии и купирования гипербилирубинемии при дооперационной подготовке и обследовании пациента, визуализации уровня и протяженности билиарного блока с целью дифференциальной диагностики и определения распространенности опухолевого процесса. Декомпрессия желчевыводящих путей выполнялась при уровне гипербилирубинемии выше 80-100 мкмоль/л. Клинических и лабораторно-инструментальных признаков портальной гипертензии в исследуемых группах выявлено не было. Нарушение системы гемостаза было диагностировано у 13,04% (n=6) пациентов основной и 16,67% (n=5) пациентов контрольной группы. Развития осложнений ОПН, проявляющихся поражением других органов, в исследуемых группах выявлено не было.

При определении степени выраженности гепатопатии, легкая степень, определяемая только при лабораторном исследовании, была выявлена у 17,39% (n=8) пациентов в основной и 16,67% (n=5) – в контрольной. Средняя степень была диагностирована у 21,74% (n=10) и 30% (n=9) пациентов в основной и контрольной группе соответственно. Пациентов с тяжелой степенью гепатопатии в исследовании выявлено не было.

Для статистической обработки распределения пациентов в исследуемых группах в зависимости от наличия и выраженности синдромов ОПН, выраженности гепатопатии был применен критерий Хи-квадрат Пирсона для двух независимых групп (двусторонний вариант) с определением точного критерия Фишера и определен доверительный (ДИ) интервал для двух пропорций. В результате проведенного анализа с определением χ^2 -критерия и ДИ (%) статистически значимых различий в частоте распространенности и пропорциональном соотношении распределения пациентов в исследуемых группах не выявлено (уровень статистической значимости 0,05). Исследуемые группы пациентов являются сравнимыми по всем исследуемым клинико-биохимическим и инструментальным показателям, принятым для потребностей данного исследования. Результаты проведенного статистического анализа представлены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12 – Межгрупповой статистический анализ у пациентов с очаговыми образованиями печени в зависимости от распределения по классификации ОПН

Синдромы ОПН		Группы пациентов	% (n)	χ^2 -критерий	p-критерий для χ^2	p-критерий для ДИ (%)
Синдром холестаза	основная		34,78(16)	1,07	0,3002	0,1517
	контрольная		46,67(14)			
Печеночно-клеточная недостаточность	основная		19,57(9)	0,16	0,6937	0,3477
	контрольная		23,33(7)			
Субтотальная ПН	основная		2,17(1)	0,97	0,3255	0,1639
	контрольная		6,67(2)			
Нарушение системы гемостаза	основная		13,04(6)	0,19	0,6608	0,3307
	контрольная		16,67(5)			

**Таблица 13 – Межгрупповой статистический анализ у пациентов с
очаговыми образованиями печени в зависимости от степени
выраженности гепатопатии**

Стадии гепатопатии	Группы	% (n)	X²- критерий	p-критерий для X²	p-критерий для ДИ (%)
легкая	основная	17,39 (8)	0,00	0,9568	0,4676
	контрольная	16,67 (5)			
средняя	основная	21,74 (10)	0,06	0,4163	0,2095
	контрольная	30 (9)			

В диссертационном исследовании была показана статистически значимая положительная корреляционная связь ($r=0,94$, $p<0,05$) объема удаляемой паренхимы, определенного по результатам дооперационного УЗИ, и результатов волюметрического исследования (водоизмещения макропрепаратом дистиллированной воды), выполненного после резекции печени у пациентов с очаговыми образованиями печени [24]. На основании данного анализа авторы делают выводы, что ультразвуковое исследование позволяет достоверно провести расчет удаляемой паренхимы печени при ее очаговых заболеваниях, что важно для прогнозирования печеночной недостаточности после операции. В связи с чем, при определении параметров, необходимых для вычисления объема паренхимы печени и очагового образования, в качестве основного метода в нашем исследовании был выбран метод ультразвуковой диагностики. На рисунке 6 представлено распределение полученных значений объема остаточной паренхимы (см³).

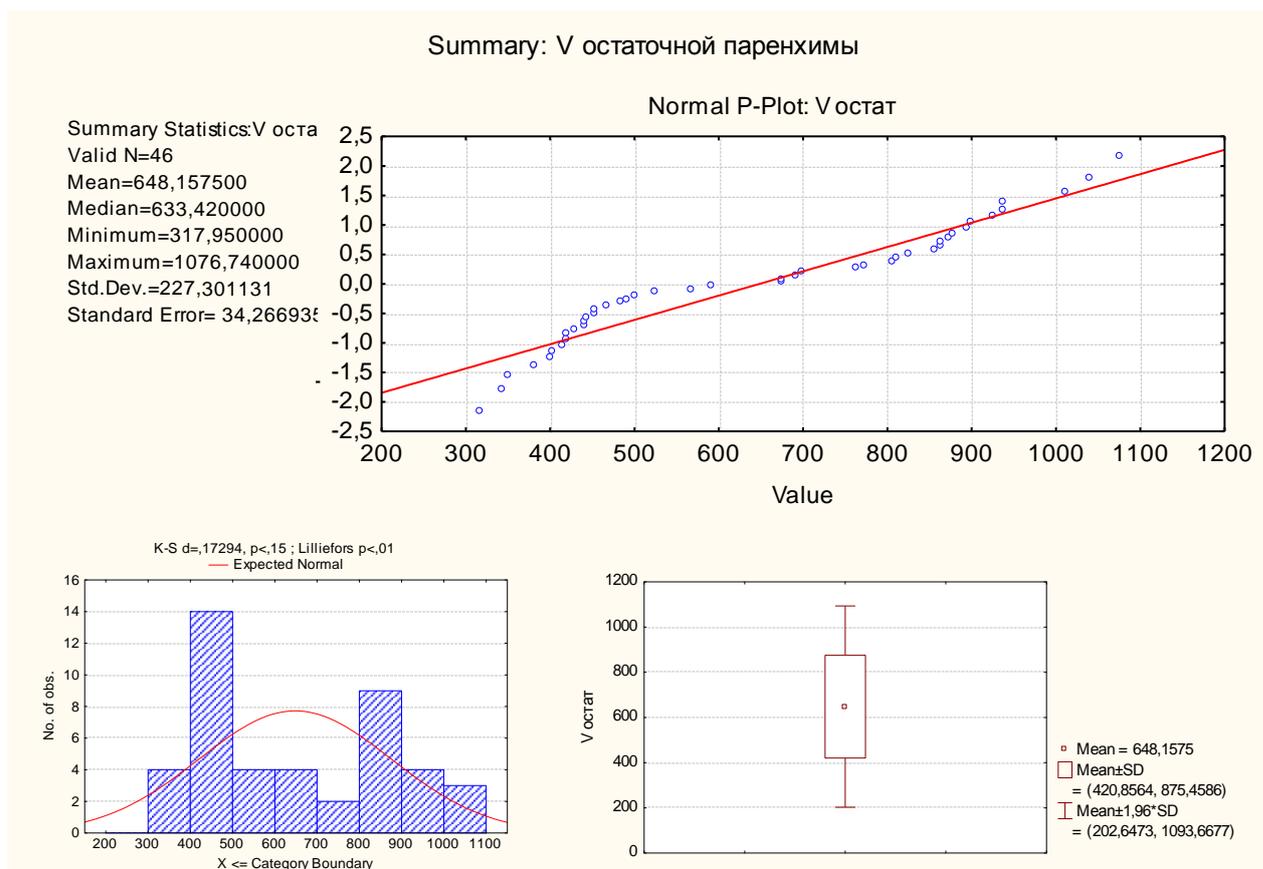


Рисунок 6 – объем остаточной паренхимы (см³) в основной группе пациентов

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 т.ч. обширных ($t = -0,765227$, $p = 0,45$ – статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой не выявлено).

У пациентов, включенных в основную группу, была применена методика дооперационной неинвазивной оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени (определение IR), разработанная в ходе клинического исследования. Значение IR у пациентов основной группы представлены на рисунке 7. Представленные графики демонстрируют нормальное распределение полученных результатов в выбранной совокупности ($W < 0,920786$, $p = 0,003998$).

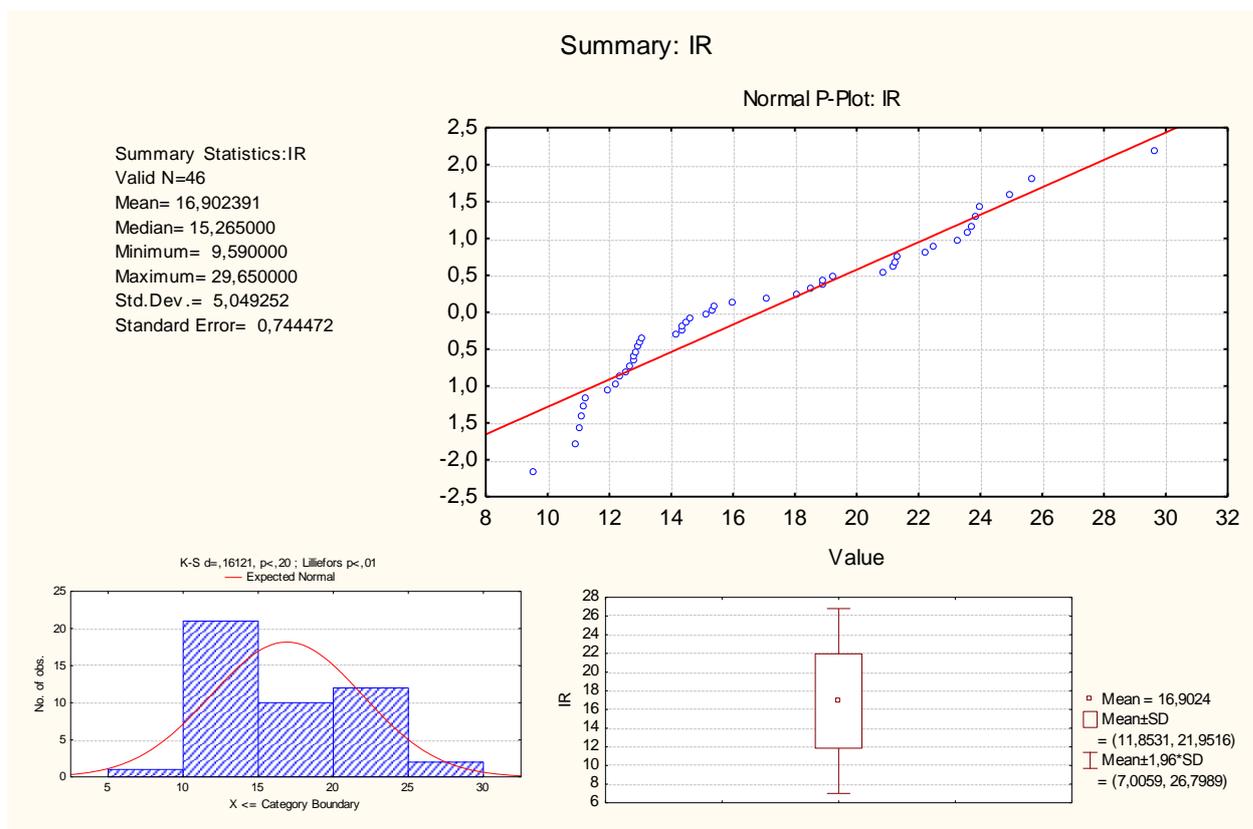


Рисунок 7 – Значение IR (Ед), полученные при дооперационной оценке функционального состояния паренхимы печени

Клинический пример. Пациент А., 34 лет, поступил в хирургическое отделение ГБУ РО ГК БСМП с жалобами тянущие боли в правой подреберной области, тошноту, диспепсию, повышенное потоотделение, чрезмерную утомляемость и выраженную общую слабость. При физикальном осмотре пациент умеренного питания, пропорционального нормостенического телосложения. Генерализованной и регионарной лимфаденопатии не выявлено. Кожные покровы обычной окраски, влажные, тургор не нарушен. Следов эксфолиации на коже нет. Склеры иктеричные. Оволосенение по мужскому типу. Дыхание везикулярное, выслушивается по всем легочным полям. Артериальное давление 130/80 мм.рт.ст. При поверхностной пальпации брюшной полости определялась умеренная болезненность в правой подреберной области. При альтернативной пальпации по Миддлетону было выявлено увеличение печени, край +2 см от реберной дуги. Перитонеальные

симптомы отрицательные. Спленомегалии не было. Вены передней брюшной стенки без патологических изменений, паукообразных ангиом не выявлено. Аускультативно перистальтические кишечные шумы в норме, патологические абдоминальные шумы не определялись.

При серологическом исследовании (иммуноферментный анализ на антитела к эхинококковому антигену) были выявлены специфические IgE к *Echinococcus granulosus*. В общеклиническом анализе крови выявлена эозинофилия (17%) и умеренный лейкоцитоз (лейкоциты $13,0 \times 10^9/\text{л}$), в биохимическом – конъюгированная гипербилирубинемия (уровень общего билирубина сыворотки крови – 35 мкм/л).

Было выполнено диагностическое трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости, при котором визуализировано гиперэхогенное многокамерное очаговое образование печени, размерами 11,5x6,0 см, локализующееся в IV сегменте (рисунок 12).



Рисунок 8 – Трансабдоминальное ультразвуковое исследование печени в поперечной плоскости, срез по VII межреберному промежутку в положении больного лежа на спине

Под контролем ультразвукового аппарата было произведено чрескожное чреспеченочное дренирование жидкостного полостного образования двухэтапным методом с использованием изогнутого катетера вида «Pig Tail», эвакуировано 300 мл светлой жидкости без запаха. Был взят образец

патологического материала (20 мл эвакуированной жидкости) для культурального исследования – выявления чистой культуры возбудителя. При посеве патологического материала на питательной среде роста микроорганизмов не выявлено. Выполнено рентгенологическое исследование с контрастированием кистозной полости (в качестве контрастного вещества использовался «Омнипак» (Йогексол) в дозировке 40 мг) – сообщения с внутрипеченочными желчными протоками не выявлено. Была произведена аспирация гидатидной кисты с инъекцией 50 мл 90% этилового спирта и последующей реаспирацией содержимого. Пациент получал антигельминтную терапию (мебендазол – препарат группы бензимидазола), антибактериальную терапию (цефалоспорин III поколения – цефтриаксон по 2,0 г/сут парентерально) для профилактики гнойно-септических осложнений, симптоматическую терапию, направленную на ликвидацию патогмоничных симптомов заболевания. Изогнутый катетер был удален, через сутки выполнено повторное УЗИ брюшной полости. Визуализирована полость кисты размерами 8,8x7,5x8,0 см. Пациент был направлен на ядерно-магнитно резонансную томографию печени, по заключению которой в IV сегменте печени локализовалось многокамерное кистозное образование неправильной формы ($d_{tum}=8,77$ см, $h_{tum}=7,85$ см, $t_{tum}=7,4$ см) (рисунок 13).

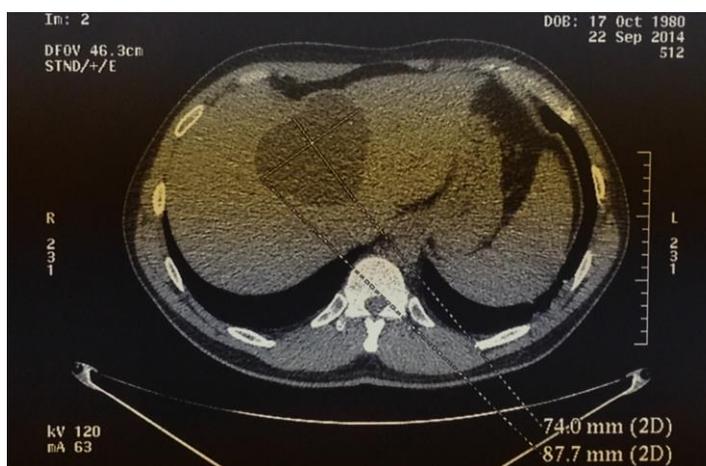


Рисунок 9 – Пациент А. Ядерно-магнитно резонансная томография печени

Исходя из клинических, лабораторно-инструментальных данных, неэффективности выполненных малоинвазивных методов лечения и консервативной терапии, с учетом размеров и локализации очагового образования (гидатидной кисты) в IV сегменте печени и компрессии внутрипеченочных желчных протоков, проявляемой конъюгированной гипербилирубинемией, было принято решение о необходимости хирургического лечения – резекции левой доли печени.

Для определения исходного функционального состояния печеночной паренхимы был рассчитан индекс резектабельности (IR). Согласно заключению УЗИ были определены размеры правой и левой долей печени (d,t,h соответственно для каждой из долей), объем печени ($V_{\text{печ}}$) определялся по следующей формуле: $V_{\text{печ}} = V_{\text{rl}} + V_{\text{ll}} = (\pi \times D_{\text{rl}}^3 / 6 + \pi \times D_{\text{ll}}^3 / 6)$, и составил 1251,4 см³. Объем новообразования (V_{tum}) составил 267,95 см³. Был определен объем непораженной паренхимы печени (V_{int}) 983,46 см³. Объем остаточной паренхимы (V_{res}) составил 900 см³ ($V_{\text{res}\%} = 91,51\%$). По результатам проведенного дооперационного исследования был рассчитан IR, значение которого составило 13,29 Ед.

Пациенту была выполнена лапароскопическая атипичная резекция левой доли печени, в остаточной полости гидатидной кисты оставлен страховочный дренаж. Объем интраоперационной кровопотери составил 350 мл. По результатам патогистологического заключения резецированного препарата (рисунок 10) были выявлены признаки паразитарной инвазии, масса макропрепарата составила 250 гр. Паренхима печени, удаленная вместе с паразитарной кистой – без патологических изменений.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Страховочный дренаж удален на 10 сутки. В послеоперационном периоде пациент получал медикаментозную терапию соответственно стандартам оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи. При

трансабдоминальном УЗИ объемных образований в паренхиме печени выявлено не было. Свободная жидкость в брюшной полости не определялась.

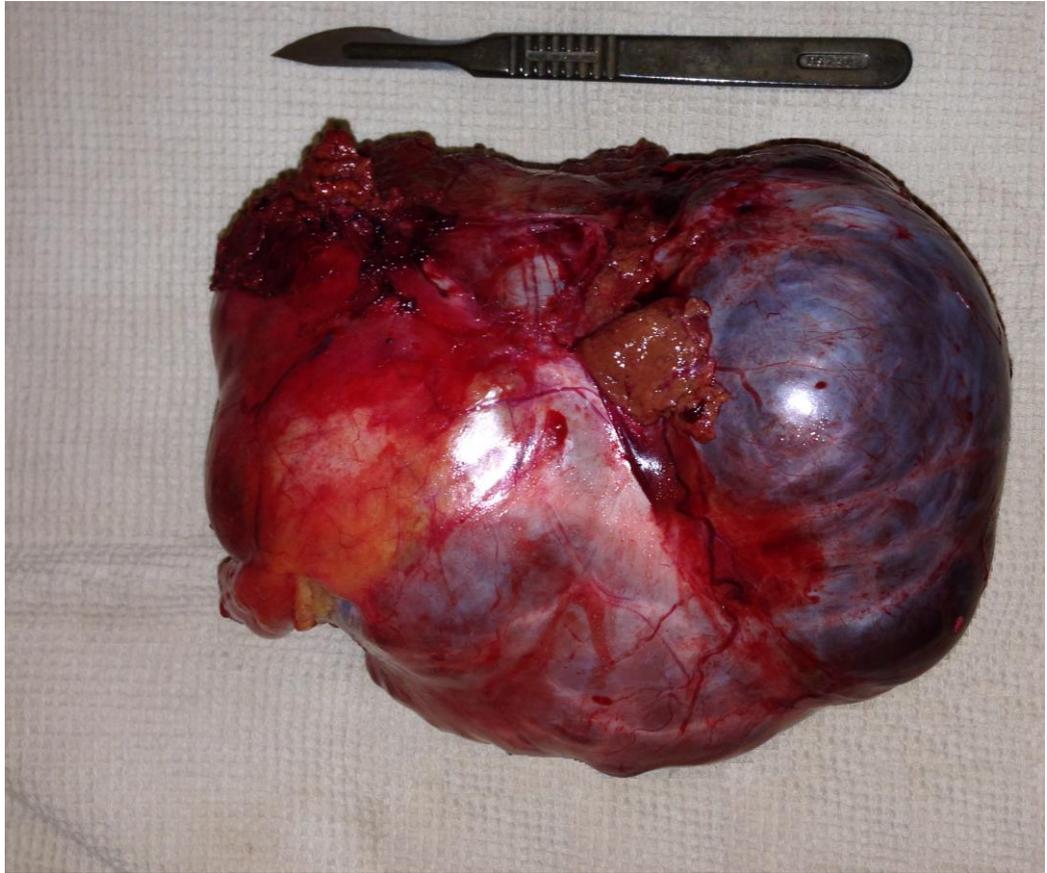


Рисунок 10 – Макропрепарат. Эхинококковая (гидатидная) киста печени

ГЛАВА 5

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

5.1. Оценка диагностической значимости индекса резектабельности

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.

При проведении корреляционного анализа исследовалось наличие взаимосвязи значений IR и показателей, достоверно отражающих исследуемые функции печени, определенных при дооперационном обследовании пациентов с очаговыми образованиями печени по результатам лабораторно-биохимического анализа. 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 ($r = 0,86922$). Полученные результаты корреляционные взаимоотношения представлены на рисунках 11 и 12.

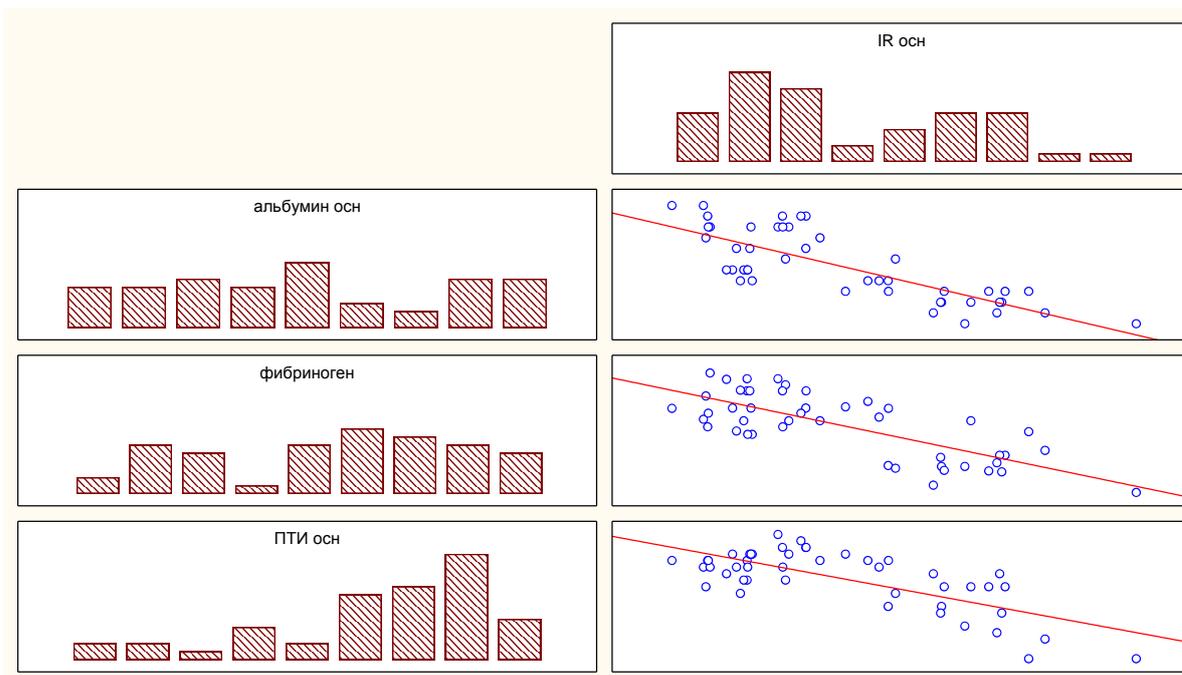


Рисунок 11 – отрицательная корреляционная взаимосвязь значений альбумина сыворотки крови, фибриногена, ПТИ и IR в основной группе пациентов

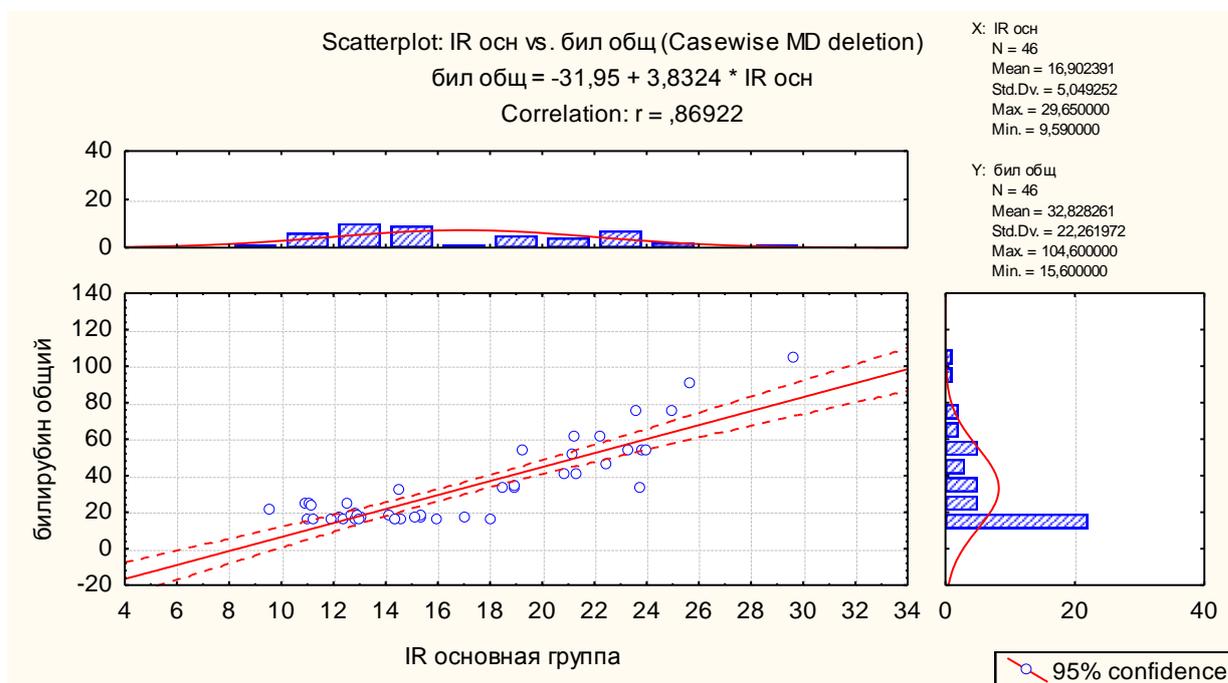


Рисунок 12 – корреляционный анализ по методу Пирсона (значения IR и общего билирубина сыворотки крови) в основной группе пациентов

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, используемых для выявления холестаза – ЩФ ($r=0,92243$) и ГГТП ($r=0,89801$).

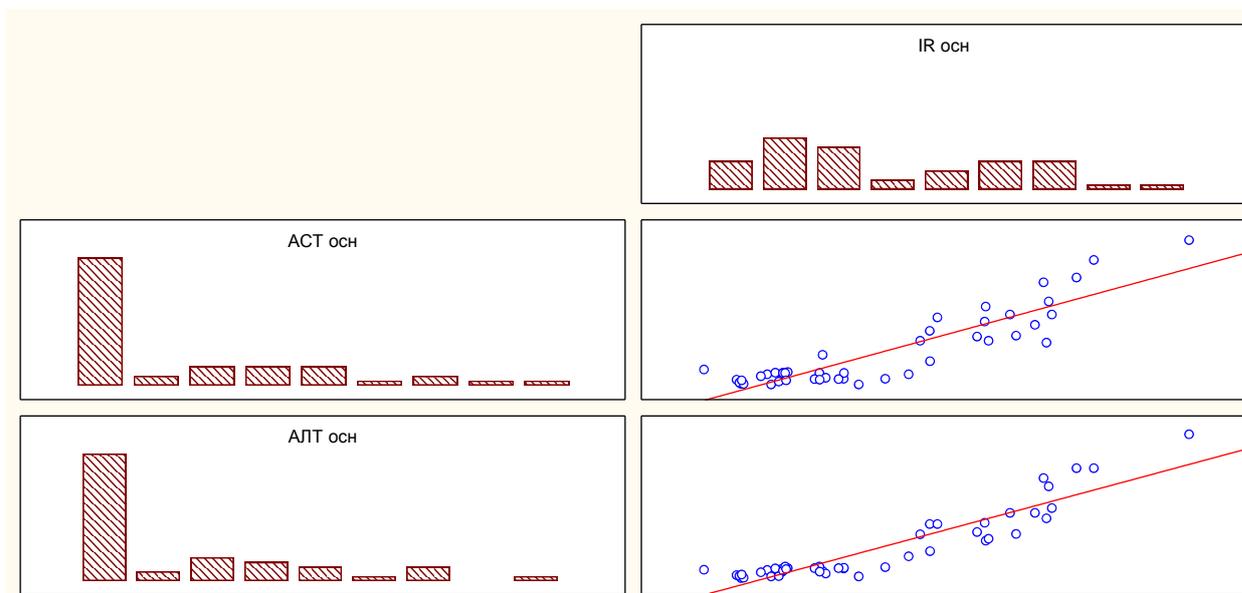


Рисунок 13 – корреляционный анализ по методу Пирсона (значения IR и АСТ, АЛТ) в основной группе пациентов

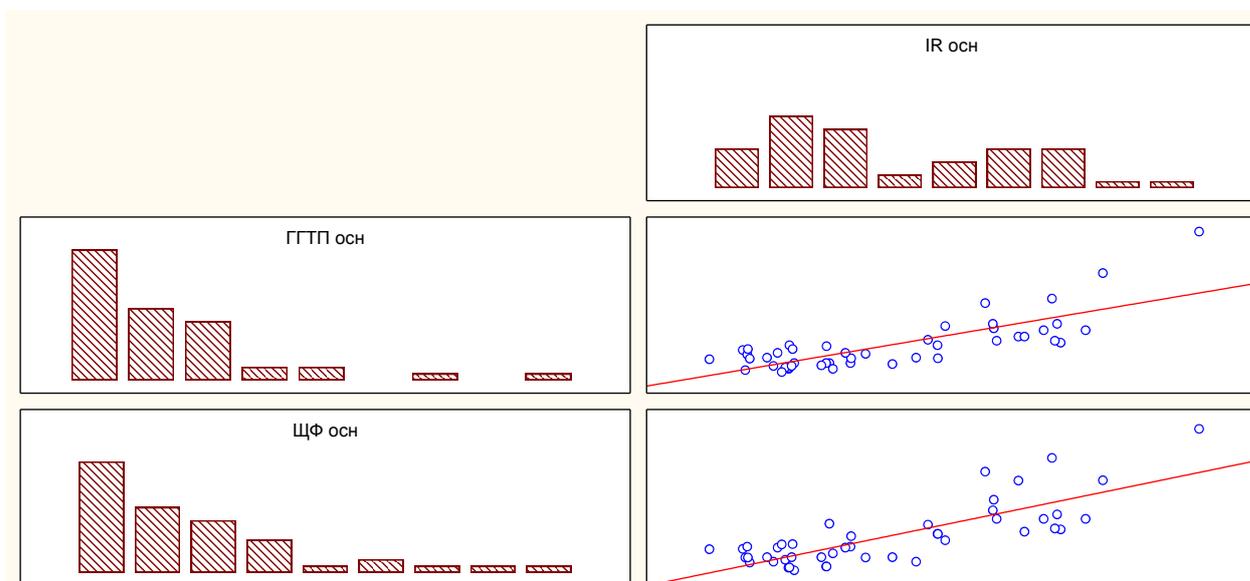


Рисунок 14 – корреляционный анализ по методу Пирсона (значения IR и ГГТП, ЩФ) в основной группе пациентов

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, $r=0,86175$).

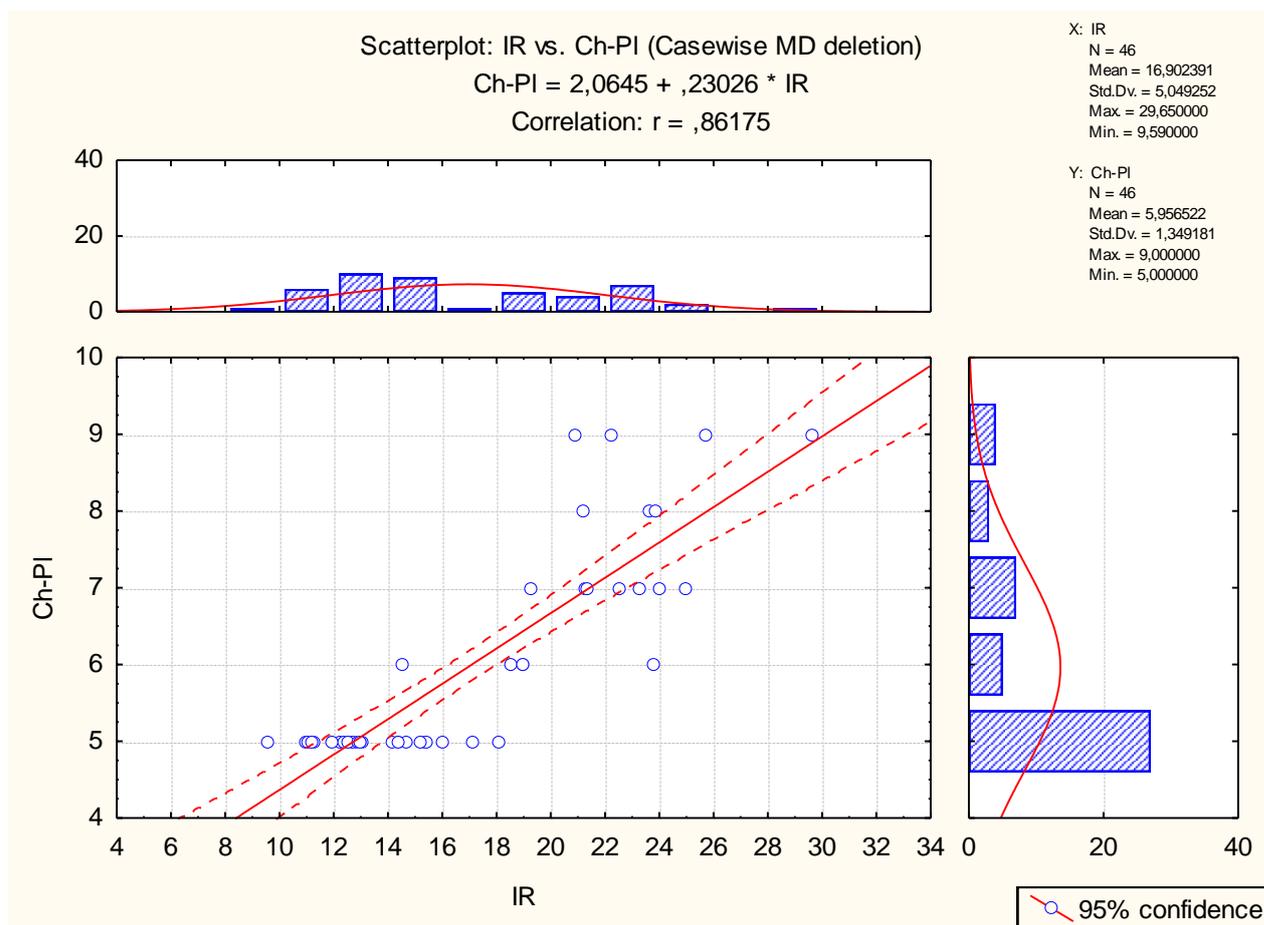


Рисунок 15 – Взаимосвязь значений **IR и тяжести течения заболевания по шкале **Child-Plug** (баллы)**

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

Для определения прогностической значимости применения индекса резектабельности необходимо оценить частоту послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе пациентов. Многими авторами отмечена положительная корреляция объема интраоперационной кровопотери

и длительности ишемии вследствие применения приема Прингла с частотой возникновения послеоперационной печеночной недостаточности. Объем кровопотери зависит от многих факторов и их сочетания. Отмечено достоверное влияние на объем кровопотери размера опухоли более 100 мм, наличие поражения центральных сегментов, более двух удаляемых сегмента, применение приема Прингла, резекция правой или левой доли печени, компрессия крупных сосудов. На объем кровопотери при метастазах колоректального рака отмечено достоверное влияние следующих факторов: размер опухоли более 80 мм, множественные метастазы, билобарное поражение, наличие поражения центральных сегментов, стадия метастатической опухоли по Gennari (II-III/IV), внепеченочное распространение опухоли. Пациенты, имеющие метастазы колоректального рака в печень, множественными метастатическими узлами, с билобарным распространением, инвазией главных ветвей воротной и печеночной вен, метастазами в абдоминальные лимфатические узлы, внепеченочными метастазами или прямой инвазией в окружающие органы, соответствующие IVB стадии по mTNM классификации метастатического поражения печени и IVB стадии по классификации Gennary, были исключены из исследования согласно критериям исключения, принятым для потребностей настоящего исследования. Пациенты в исследуемых группах были распределены в зависимости от наличия факторов, достоверно влияющих на объем интраоперационной кровопотери. Для обработки полученных результатов был применен точный критерий Фишера (односторонний вариант). Статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,4288$). Полученные результаты статистического анализа позволяют утверждать, что соотношение факторов, являющихся предикторами массивной интраоперационной кровопотери, в исследуемых группах пациентов статистически значимо не различаются. Соответственно, риск массивной интраоперационной кровопотери, являющейся предиктором пострезекционной печеночной недостаточности, в исследуемых

группах является сопоставимым. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 14 – результаты межгруппового статистического анализа пациентов в зависимости от факторов, достоверно влияющих на объем интраоперационной кровопотери (Хи-квадрат Пирсона с применением точного критерия Фишера, односторонний вариант)

Факторы риска развития интраоперационной кровопотери	Группы пациентов	n	Значение р-критерия для точного критерия Фишера
Доброкачественные очаговые образования			
Размер опухоли > 100 мм	основная	5	p= 0,6069
	контрольная	3	
Поражение центральных сегментов печени	основная	1	p= 0,6500
	контрольная	1	
Число резецированных сегментов более 2	основная	3	p= 0,4553
	контрольная	3	
Применение приема Прингла	основная	4	p= 0,6014
	контрольная	3	
Резекция левой доли печени	основная	1	p= 0,6500
	контрольная	1	
Наличие компрессии магистральных сосудов	основная	2	p= 0,6543
	контрольная	1	
Метастазы КРР в печень			
Размер опухоли >80 см	основная	4	p= 0,6936
	контрольная	2	
Размер опухоли <80 см	основная	16	p= 0,6936
	контрольная	8	
Унилобарное поражение	основная	19	p= 0,5632
	контрольная	9	
Билобарное поражение	основная	1	p= 0,5632
	контрольная	1	
Множественные метастазы	основная	5	p= 0,5480
	контрольная	3	
Единичные метастазы	основная	15	p= 0,5480
	контрольная	7	
Поражение центральных сегментов печени	основная	4	p= 0,4288
	контрольная	3	
Стадия Gennary II-III	основная	12	p= 0,6500
	контрольная	6	
Стадия Gennary IVA	основная	1	p= 0,5632
	контрольная	1	

Для уменьшения интраоперационной кровопотери при выполнении обширных резекций печени выполнялся комплекс основополагающих интраоперационных принципов. В абсолютном большинстве операций использовался оптимальный хирургический доступ (двухподреберный доступ в модификации «мерседес» с вертикальным расширением и иссечением мечевидного отростка), позволяющий выполнить широкую мобилизацию печени. Разделение паренхимы проводилось прецизионно с использованием высокочастотного электрохирургического аппарата и ультразвуковых ножниц «Harmonic» или «Enseal G2» (рисунок 15).

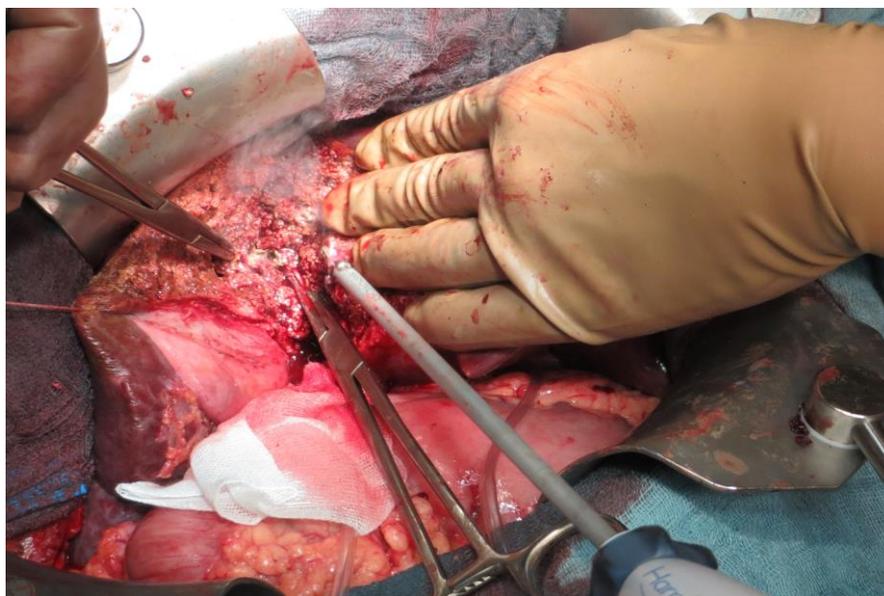


Рисунок 15 – Разделение паренхимы печени с использованием ультразвуковых ножниц «Harmonic» и лигированием сегментарных элементов глиссоновой ножки

Предпочтение отдавалось выполнению анатомических резекций печени. ИОУЗИ в В-режиме с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) проводилось для определения степени вовлечения в патологический процесс магистральных сосудов, визуализации возможной сосудистой аномалии анатомии печени. Использовались аппликации местных гемостатических средств для обеспечения окончательного гемостаза. При высоком риске массивной интраоперационной кровопотери выполнялась реинфузия с

использованием аппарата для проведения аутотрансфузии С.А.Т.С. plus. Применялись методы селективной сосудистой изоляции: применение приема Прингла, экстрапаренхиматозное лигирование печеночной вены и/или лигирование воротных структур резецируемой доли печени, пережатие структур гепатодуоденальной связки и подпеченочного отдела НПВ.

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 ($t = -0,20873$, $p = 0,8352$). Полученные значения объема интраоперационной кровопотери имеют нормальное распределение ($W = 0,920987$, $p = 0,0041$ и $W = 0,896019$, $p = 0,0067$ для основной и контрольной группы соответственно) и представлены на рисунке 15.

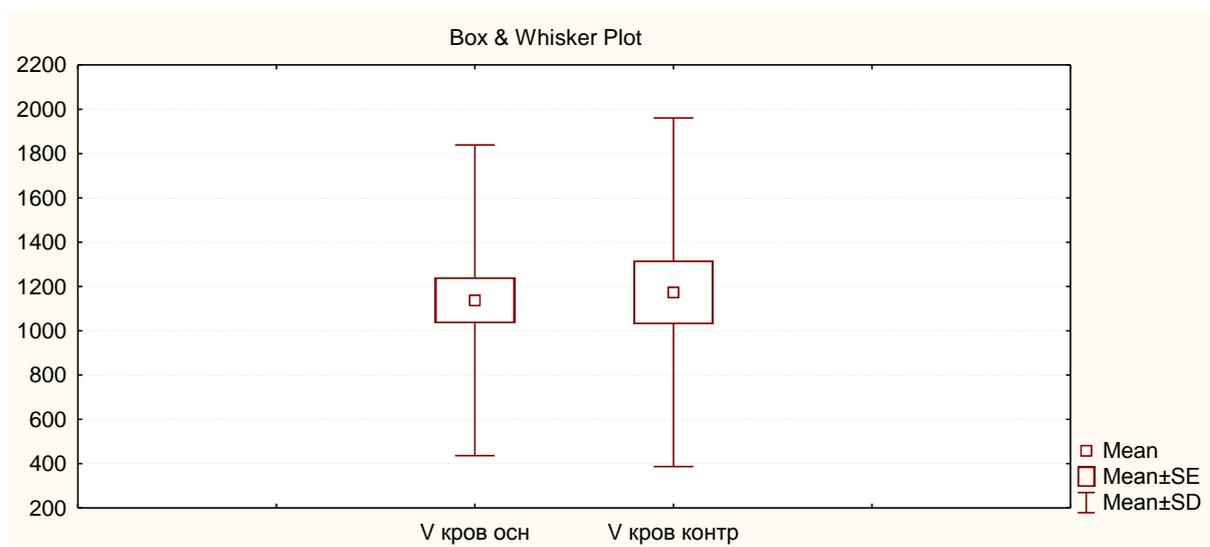


Рисунок 15 – объем интраоперационной кровопотери в основной и контрольной группе пациентов, перенесших операции на печени различного объема

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 $648,158 \pm 227,3 \text{ см}^3$, 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 ($t=-0,765227$, $p=0,45$). На основании проведенного статистического анализа можно утверждать, что недостаточный объем остаточной паренхимы печени не может являться фактором, провоцирующим развитие пострезекционной печеночной недостаточности в исследуемых группах пациентов.

5.3. Характеристика развившихся послеоперационных осложнений в исследуемых группах и выявление межгрупповых различий

Осложнения, возникшие в послеоперационном периоде после проведенных резекций печени, были классифицированы по шкале хирургических осложнений Dindo-Clavien (таблица 5). Для выявления межгрупповых различий были применены параметрические методы статистической обработки данных – ДИ для двух пропорций (односторонний вариант), Пирсон Хи-квадрат с определением точного критерия Фишера.

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, $p=0,0815$) (таблица 16). Интраоперационной летальности в исследуемых группах пациентов не было.

Таблица 15 – структура осложнений по шкале Dindo-Clavien и значение р-критерия ДИ для двух пропорций (односторонний вариант)

Уровень	Характер осложнения	Количество n (%)		ДИ для двух пропорций, значение р-критерия
		основная n=46	контрольная n=30	
1	нагноение раны	1 (2,17)	1 (3,33)	0,3788
2	билиарные тип А	1 (2,17)	3 (10,0)	0,0696
3А	гематома зоны резекции	0 (0)	2 (6,67)	<u>0,04</u>
	билиарные тип В	2 (4,35)	2 (6,67)	0,3298
	гидроторакс	1 (2,17)	0 (0)	0,2096
	пневмония	0 (0)	1 (3,33)	0,1084
всего осложнений уровня 3А		3 (6,52)	5 (16,67)	0,0815
4А	печеночная недостаточность	1 (2,17)	2 (6,67)	0,1640
	дыхательная недостаточность	1 (2,17)	1 (3,33)	0,3788
	отек легких	0 (0)	1 (3,33)	0,1084
всего осложнений уровня 4А		2 (4,35)	4 (13,33)	0,08
5	печеночная недостаточность	0 (0)	3 (10,0)	<u>0,0159</u>
	сердечно-сосудистая недостаточность	1 (2,17)	0 (0)	0,2096
	полиорганная недостаточность	1 (2,17)	1 (3,33)	0,3788
всего осложнений уровня 5		2 (4,35)	4 (13,33)	<u>0,0368</u>

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, $p=0,0327$).

Таблица 16 – распределение осложнений по степени их тяжести в исследуемых группах по классификации Dindo-Clavien

Характер осложнений	Частота осложнения n (%)		Тип осложнений
	основная	контрольная	
1	1 (2,17)	1 (3,33)	легкие
2	1 (2,17)	3 (10,0)	
3А	3 (6,52)	5 (16,67)	средней тяжести
4А	2 (4,35)	4 (13,33)	жизнеугрожающие
5	2 (4,35)	4 (13,33)	
Всего	9 (19,56)	17 (56,67)	

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) (таблица 17).

Таблица 17 – Билиарные осложнения, распределенные в соответствии с классификацией International Study Group of Liver Surgery

Тип осложнения	Характеристика осложнения	Количество осложнений n (%)		p, точный двусторонний критерий Фишера
		основная	контрольная	
A	Не требуют инвазивных процедур	1 (2,17)	3 (10,0)	0,3029
B	Необходима активная терапия, без релапаротомии	2 (4,35)	2 (6,67)	0,645
C	Требуется релапаротомия	-	-	-

5.4. 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 исследовании факторов, способных спровоцировать развитие специфических послеоперационных осложнений, при проведении

сравнительного межгруппового анализа статистически значимых различий выявлено не было.

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 18 – 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, $p=0,2967$).

5.5. Динамика биохимических показателей после выполнения обширных резекций печени в зависимости от дооперационного значения IR

После выполнения резекции печени динамика лабораторных показателей характеризуются однотипными изменениями в виде транзиторной гипербилирубинемии, повышения маркерных ферментов гепатоцитолита и холестаза, гипоальбуминемией в случае выполнения ОРП. При сегментарных резекциях вышеописанные изменения связывают с более длительным прекращением афферентного кровотока в связи с применением приема Прингла

(более 15 мин). Обычное течение интенсивной регенерации печени при выполнении ОРП направлено на восполнение функции органа в условиях дефицита массы паренхимы печени.

ОРП были выполнены 26 (56,52%) пациентам в основной группе. Для определения значимости разработанного диагностического индекса в прогнозировании гепатодепрессивного синдрома и вероятности развития острой печеночной недостаточности после выполнения обширной резекции печени, была оценена динамика маркерных лабораторных показателей. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от значения IR – более и менее 20 Ед.

Учитывая нормальность распределения данных в исследуемых подгруппах (полученные величины и дисперсия подходят под F – распределение Фишера-Снедекора), был применен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с определением F-критерия Фишера. Оценивались различия межгрупповой и внутригрупповой дисперсии в зависимости от суток послеоперационного периода, в которые проводился забор крови пациента для проведения биохимического анализа. Выявленные различия статистически значимы для уровня общего билирубина плазмы крови ($p < 0,00524$) в 1 – 7 сутки, к 14 суткам уровень билирубина не различается в исследуемых подгруппах (рисунок 17). Разница между значениями общего билирубина до операции и в первые сутки после резекции была статистически значима в исследуемых группах ($p < 0,0001$).

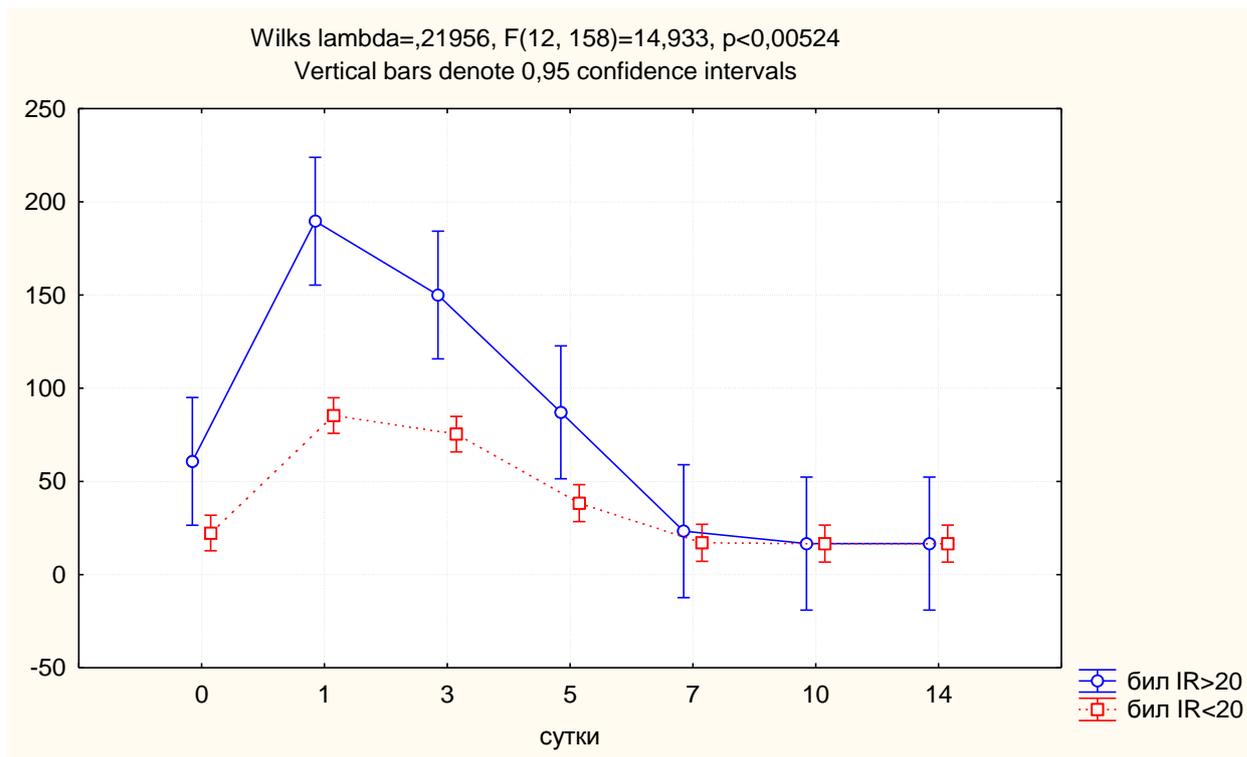


Рисунок 17 – динамика общего билирубина сыворотки крови (мкмоль/л) у пациентов, перенесших ОРП, распределенных в зависимости от величины IR

При изучении динамики маркерных ферментов гепатоцитолита и холестаза, статистически значимые различия при значении IR>20 Ед были получены для динамики уровня АЛТ ($p<0,003676$). Различия сохранялись до 14 суток послеоперационного мониторинга. При изучении динамики АСТ различия были не достоверны ($p>0,05$). Значения ЩФ статистически значимо не отличались в исследуемых подгруппах ($p>0,05$). Оценить динамику ГГТП в послеоперационном периоде не представлялось возможным ввиду малого числа наблюдений. Полученные результаты однофакторного дисперсионного анализа представлены на рисунке 18.

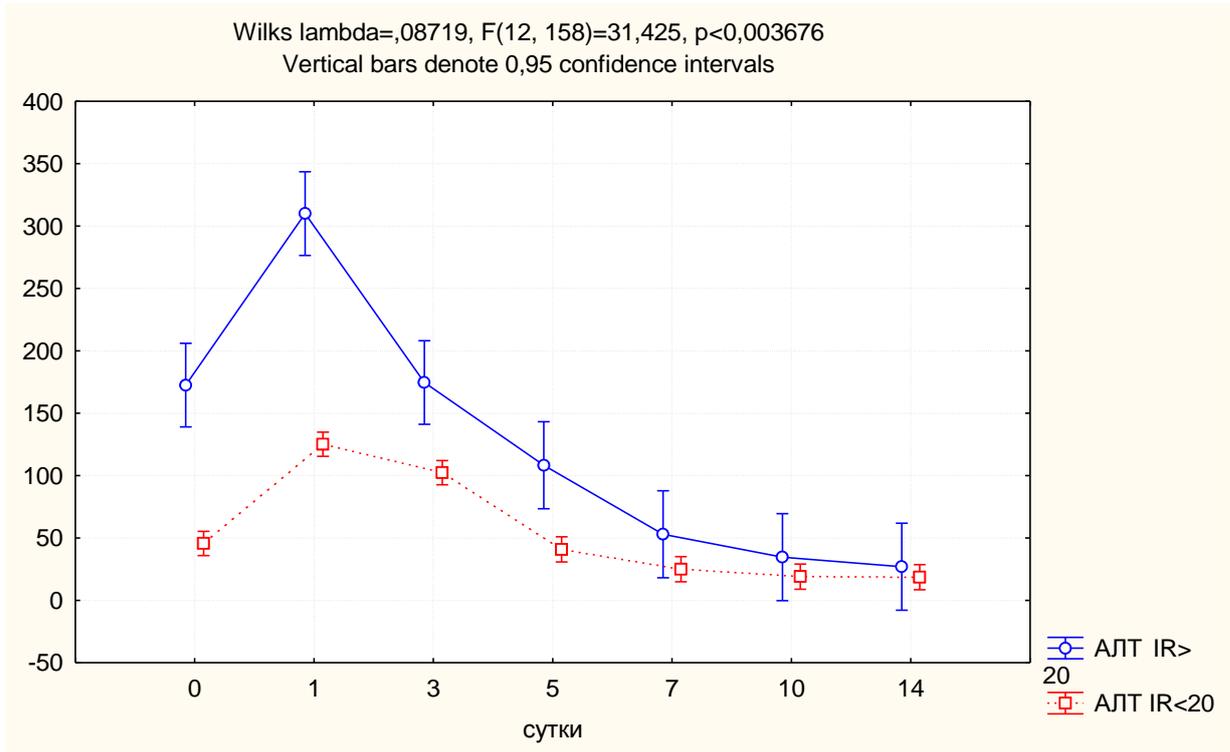


Рисунок 18 – динамика АЛТ сыворотки крови (Ед/л) у пациентов, перенесших ОРП, распределенных в зависимости от величины IR

Динамика общего белка сыворотки крови и фибриногена статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Достоверные различия выявлены для альбумина сыворотки крови в исследуемых подгруппах на всем периоде наблюдения и сохранялись до 14 суток послеоперационного периода включительно ($p < 0,00575$) (рисунок 19), в том числе, для дооперационного уровня альбумина и его динамике в первые сутки после выполнения обширной резекции ($p < 0,00096$).

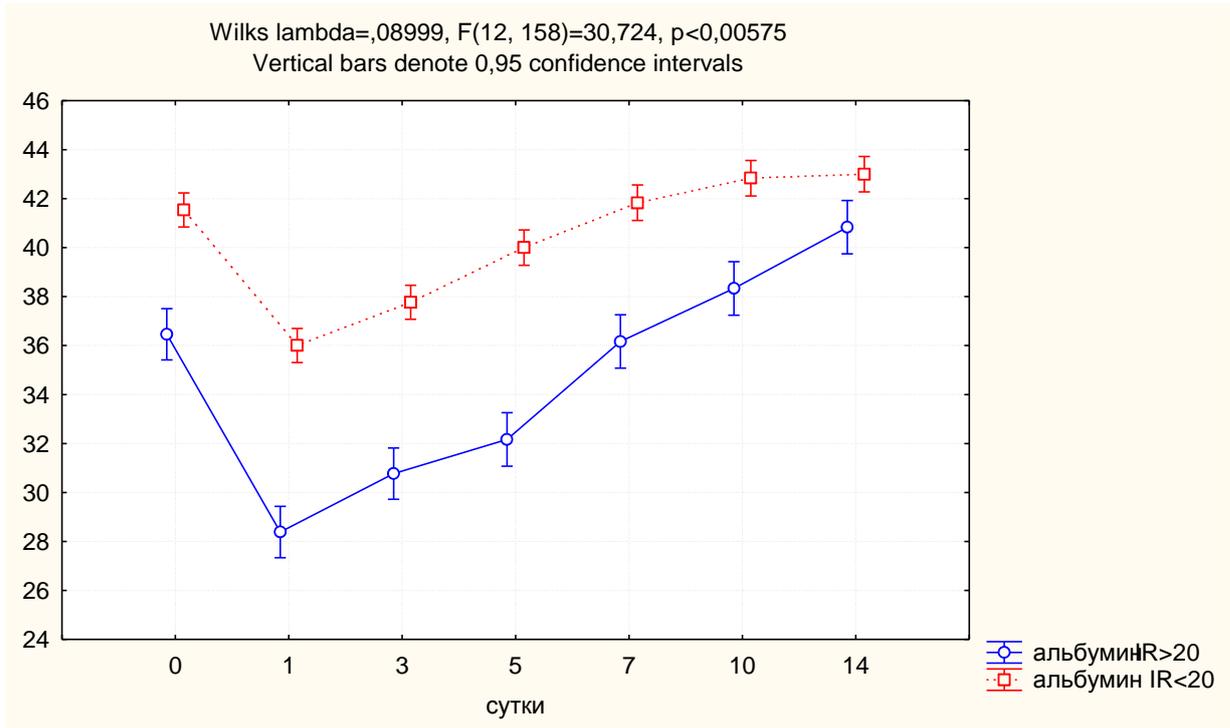


Рисунок 19 – динамика альбумина сыворотки крови (г/л) у пациентов, перенесших ОРП, распределенных в зависимости от величины IR

На основании проведенного статистического анализа можно утверждать, что разработанный в ходе исследования функциональный индекс резектабельности имеет высокую диагностическую значимость и способен прогнозировать способность остаточной паренхимы печени к интенсивной регенерации в условиях дефицита массы органа в целом после выполнения резекции печени на основании количественной оценки биосинтетической функции печени.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С учетом увеличения количества пациентов с очаговыми образованиями печени, в последние годы отмечается тенденция к разработке и внедрению в клиническую практику методов паллиативного лечения. Хирургический метод является единственным радикальным, так называемым «золотым стандартом», в лечении пациентов, как со злокачественными, так и доброкачественными очаговыми образованиями печени больших размеров. Совершенствование оперативной техники анатомических резекций печени, послеоперационного ведения пациентов, широкое применение скрининговых методов исследования в диагностике развития послеоперационных осложнений позволило добиться снижения послеоперационной летальности до 2 – 15%. Выполнение обширных резекций печени (ОРП) до настоящего времени сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений, частота развития которых повышается при наличии коморбидной патологии, такой как жировая дистрофия, алкогольная болезнь печени, фиброз, исходно компрометирующей функциональное состояние печеночной паренхимы, ее толерантность к ишемии и токсическим воздействиям. Одной из главных причин летальных исходов является послеоперационная печеночная недостаточность, занимающая до 50% в структуре смертности после выполнения обширных резекций печени.

Развитие печеночной недостаточности обусловлено дисбалансом между потребностями организма и возможностями печени в удовлетворении этих потребностей.

Компенсация послеоперационной гепатопатии обеспечивается следующими формами регенераторных реакций - клеточной (митотическое деление) и внутриклеточной (компенсаторная гиперплазия ультраструктур и собственно внутриклеточная регенерация). 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. Удаление 80-95 % массы функционирующей паренхимы печени наблюдается десинхронизация вступления клеток в митоз в культуре печени, что значительно снижает пострезекционный потенциал остаточной паренхимы и сопровождается клинически выраженной печеночно-клеточной недостаточностью, являющейся «пусковым механизмом» в развитии полиорганной недостаточности. Сохранный остаточный объем функционирующей паренхимы печени должен составлять не менее 20% у человека с нормальной печенью, не менее 30 % у пациента со стеатозом или не менее 40% у пациента с циррозом.

Для оценки функционального состояния печени наряду с тривиально используемыми лабораторными показателями используют ряд количественных тестов: клиренс бромсульфалеина (БСФ) и индоцианина зеленого (ИЦЗ) (перфузия печени), клиренс галактозы (цитозольная функция), кофеина и лидокаина, дыхательные тесты – аминопириновый и ¹³C-метацетиновый (микросомальная функция). Большинство из них не нашли широкого распространения ввиду инвазивности метода, возникновения аллергических реакций немедленного типа на фармпрепарат, метаболизм которого определяется при выполнении печеночной пробы, дороговизны расходных материалов и тем самым ограничения рутинного применения. Кроме того, ни одна ПФП в отдельности не способна точно оценить ни функциональные резервы печени, ни способность к интенсивной пострезекционной регенерации.

Вопросы профилактики и прогнозирования острой пострезекционной печеночной недостаточности также не утратили до настоящего времени своей остроты и актуальности. Малоизученными остаются вопросы патофизиологических изменений и механизмов компенсации, наступающих после выполнения ОРП, а именно – сроки и полнота регенерации паренхимы, темпы восстановления биохимических параметров функционального состояния

печени, особенности перестройки и адаптации портального и артериального кровообращения в печени.

В основе диссертационного исследования лежит анализ результатов хирургического лечения 76 пациентов с очаговыми образованиями печени, которым была выполнена резекция печени различного объема на базе ГБУ РО ГК «БСМП» в период с 2002 по 2017 год. Среди всех пациентов, включенных в исследование, 25 было прооперировано по поводу доброкачественных новообразований печени, 51 – по поводу злокачественных: 30 пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печень, 21 пациент с холангиоцеллюлярной карциномой (ХЦР) внепеченочных желчных протоков.

При анализе существующих методов оценки функций печени, обратил на себя внимание неинвазивный морфофункциональный индекс объема функционирующей печеночной паренхимы (ИОФПП), отражающий активность воспалительно–некротического и замещающего фиброзного процесса в паренхиме, снижение синтетической функции печени, определение которого производится по формуле:

$$\text{ИОФПП} = \pi \times (D_{\text{п}}^3/6 + D_{\text{л}}^3/6) / \text{ОБ} \quad (1),$$

где $D_{\text{п}}$ – диаметр «условной» сферы правой доли печени (см); $D_{\text{л}}$ – диаметр «условной» сферы левой доли печени (см); ОБ – общий белок сыворотки крови (г/л).

Для потребностей настоящего исследования формула, предложенная для определения ИОФПП, была преобразована и адаптирована с учетом особенностей выполняемых оперативных вмешательств на печени и особенностей течения патологического процесса в ней. В ходе исследования был разработан и внедрен в клиническую практику функциональный индекс, позволяющий неинвазивно оценить биосинтетическую функцию остаточной паренхимы печени – «индекс резектабельности» (IR). Определение IR производилось по следующей формуле:

$$\text{IR} = V_{\text{int}} / \text{ОБ} \quad (\text{Ед})$$

где V_{int} – объем непораженной (интактной) паренхимы печени ($\text{см}^3, \%$); ОБ – общий белок сыворотки крови (г/л).

Все пациенты с очаговыми образованиями печени, включенные в исследование, распределены на две группы. Основную группу составили 46 пациентов, которым при планировании оперативного лечения проводилась оценка функционирования остаточной паренхимы печени разработанным в ходе исследования неинвазивным методом. Контрольную группу составили 30 пациентов, результаты хирургического лечения которых были анализированы ретроспективно. У этих пациентов риск оперативного вмешательства оценивался путем изучения результатов инструментальных, клинко-лабораторных методов исследования, стандартизированных шкал оперативного и анестезиологического риска. Обширные резекции печени были выполнены 26 пациентам в основной (56,52%) и 20 (66,67%) – в контрольной группе, статистически значимых различий между выполненным объемом оперативного вмешательства в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Для потребности исследовательской работы необходимо было оценить диагностическую и прогностическую значимость разработанного неинвазивного метода с целью профилактики развития ППН. Для этого были использованы лабораторные показатели, отражающие способность печени транспортировать органические анионы (билирубин сыворотки крови), биосинтетическую функцию печени (высокодисперстные белки сыворотки крови), маркерные ферменты гепатоцитолита и холестаза (для оценки тяжести течения патологического процесса в печени и степени некрозов паренхимы печени), оценка которых проводилась до оперативного лечения и в течение 14 дней после выполнении резекции печени. Забор крови пациентов для проведения биохимического анализа проводился на 1, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки послеоперационного периода.

Исследуемые группы не различались по дооперационному уровню исследуемых показателей ($p > 0,05$). Для оценки риска оперативного

вмешательства и определения минимально допустимого объема остаточной паренхимы была проведена интегральная оценка клинико-биохимических показателей по классификации Child-Plug. В основной группе пациенты с тяжестью заболевания печени Child-Plug А составили 69,57% и 76,67%, Child-Plug В – 30,43% и 23,33% для основной и контрольной группы соответственно.

Исследуемые группы являлись сопоставимы по пропорциональными соотношениями пациентов класса А и В Child-Plug ($p>0,5$). Для оценки течения патологического процесса в печени и его влияния на функцию органа в целом, полученные клинико-лабораторные данные дооперационного обследования были систематизированы для оценки по классификационным шкалам ОПН и гепатопатии. Выраженность гепатопатии и классифицируемых синдромов ОПН в исследуемых группах пациентов не различалась ($p>0,05$).

Для оценки течения послеоперационного периода и динамики лабораторно-биохимических показателей, необходимо оценить объем остаточной паренхимы печени и степень интраоперационной кровопотери, так как эти показатели достоверно влияют на развитие тяжелых послеоперационных осложнений, в частности на развитие острой печеночной недостаточности. Измерение объема паренхимы печени на этапе предоперационного обследования проводилось по УЗИ, так как данный метод визуализации рекомендован для расчета объемов резекции печени до операции как альтернатива СКТ и МРТ.

Объем остаточной паренхимы соответствовал рекомендованным стандартам при выполнении резекций печени, критическое значение при выполнении обширной резекции не должно составлять менее 20% для условно нормальной печени. Средние величины в исследуемых выборках не отличались ($p>0,45$). Все пациенты, включенные в исследование, были распределены в зависимости от наличия факторов, являющихся предикторами массивной интраоперационной кровопотери и являлись сопоставимыми по их количеству в исследуемых группах ($p>0,43$). Объем кровопотери в

исследуемых группах пациентов составил $1137,6 \pm 701,5$ мл и $1173,7 \pm 787$ мл в основной и контрольной группе статистически значимо не различался ($p=0,84$).

Для оценки диагностической значимости индекса резектабельности были проанализированы его дооперационные значения и наличие взаимосвязи с исследуемыми лабораторными показателями. Значение IR ($M \pm sd$) в основной группе пациентов очаговыми образованиями печени составило $16,9 \pm 5,049$ гл/см³ ($p = 0,004$). Распределение являлось нормальным. Была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь со значениями альбумин сыворотки крови ($r=-0,7857$), фибриногена ($r=-0,7491$), протромбинового индекса ($r=-0,7257$). Необходимо отметить, что формула для расчёта индекса резектабельности содержит общий белок сыворотки крови. Альбумин более точно отражает снижение синтетической функции печени, т.к. вырабатывается исключительно гепатоцитами. Полученные корреляционные взаимоотношения демонстрируют способность разработанного в ходе исследования IR выявлять нарушение биосинтетической функции печени и оценивать количественно функциональное состояние остаточной паренхимы печени на основании выявления нарушения одной из важнейших функций печени.

Выраженные корреляционные взаимоотношения были получены для конъюгированного и неконъюгированного билирубина плазмы крови, отражающего способность печени транспортировать органические анионы ($r=0,86922$). Определение выраженности гипербилирубинемии носит важный диагностический характер. Определение билирубина плазмы крови используется в различных классификационных шкалах наряду с определением активности цитоплазматических и мембранозависимых ферментов, используемых для выявления некроза гепатоцитов и холестаза, интегральной оценке тяжести заболевания печени по шкале Child-Plug. По данным ряда авторов, уровень билирубина является информативными для коррекции

тактики послеоперационного ведения пациентов, перенесших резекцию печени, наряду с тромбиновым временем [66].

Выявлена выраженная положительная корреляционная взаимосвязь между значениями IR и маркерными ферментами цитолиза: АСТ ($r=0,89801$), АЛТ ($r=0,92243$) и холестаза – ЩФ ($r=0,92243$) и ГГТП ($r=0,89801$). При оценке взаимосвязи индекса резектабельности и баллами по интегральной клинико-биохимической шкале Child-Plug выявлены значимые корреляционные взаимоотношения ($r=0,86175$). Результаты данного статистического анализа позволяют утверждать о способности разработанного морфо – функционального индекса отражать наличие воспалительно-некротического процесса в печени.

Учитывая данные проведенного статистического анализа и наличие сравнимых по всем исследуемым показателям и предикторам групп, нами должны были быть получены статистически не различающиеся по частоте и тяжести послеоперационные осложнения. Тем не менее, различия были выявлены. Различия достоверны для жизнеугрожающих осложнений ($p=0,04$). Частота развития осложнений средней тяжести и легких не отличалась ($p=0,08$). Частота специфических осложнений различались в основной и контрольной группе ($p=0,002$). Частота развития специфических билиарных осложнений не отличалась ($p=0,1$).

Тяжелая печеночная недостаточность была диагностирована у 2,17% и 16,67% пациентов основной и контрольной группы соответственно, и это различие было статистически значимо ($p=0,0327$). ОПН составила 62,5 % ($n=5$) всех жизнеугрожающих осложнений в контрольной группе пациентов, в трех случаях привела к летальному исходу в раннем послеоперационном периоде. Печеночная недостаточность, развившаяся в послеоперационном периоде и повлекшая за собой летальный исход в основной группе, анализирована в структуре жизнеугрожающих осложнений и возникла у пациента с ХЦР

внепеченочных желчных протоков, которому была выполнена ПГГЭ при дооперационном значении IR 29,65 Ед.

Учитывая различия в частоте возникновения острой пострезекционной печеночной недостаточности в исследуемых группах, можно предположить, что фактором, провоцировавшим увеличение тяжелых послеоперационных осложнений в контрольной группе, являлся недостаточный функциональный потенциал остаточной паренхимы печени, что послужило пусковым механизмом для развития острой печеночной недостаточности у этих пациентов.

Для оценки прогностической значимости для профилактики гепатодепрессивного синдрома и развития ОПН, была проведена оценка течения послеоперационного периода в основной группе пациентов и динамика маркерных лабораторных показателей. Неосложненное течение послеоперационного периода наблюдалось у 83,33% пациентов при значении $IR < 20$ Ед и имело статистически значимое различие по сравнению со значениями $IR > 20$ Ед ($p=0,004$). Выявлены статистически значимые различия по частоте развития тяжелых осложнений при значении $IR > 20$ Ед ($p=0,0061$). Различий по частоте возникновения специфических осложнений в зависимости от значения IR выявлено не было ($p=0,2967$). Выявленные различия при сравнении основной и контрольной группы мы склонны связывать с улучшением техники хирургического вмешательства с учетом накопления опыта и внедрением в практику высокотехнологичных аппаратов, таких как гармонический скальпель. Было определено критическое значение диагностического индекса, превышение значения которого достоверно увеличивало риск развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений, наиболее опасным из которых является ОПН.

Далее все пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от значения IR – более и менее 20 Ед. ОРП были выполнены 26 (56,52%) пациентам в основной группе. Полученные величины и дисперсия

подходили под F – распределение Фишера-Снедекора, применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с определением F -критерия Фишера. Уровень общего билирубина плазмы крови отличался ($p < 0,005$) в 1 – 7 сутки, к 14 суткам данные различия нивелированы исследуемых подгруппах. Разница между значениями общего билирубина до операции и в первые сутки после резекции различалась в исследуемых группах ($p < 0,0001$). При изучении динамики маркерных ферментов гепатоцитолита и холестаза, различия выявлены для уровня АЛТ ($p < 0,004$), которые сохранялись до 14 суток послеоперационного мониторинга. Динамика АСТ, ЩФ не отличались в исследуемых подгруппах ($p > 0,05$). Оценить динамику ГГТП в послеоперационном периоде не представлялось возможным ввиду малого числа наблюдений.

Динамика общего белка сыворотки крови и фибриногена статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Динамика альбумина сыворотки крови в исследуемых подгруппах различалась на всем периоде наблюдения и сохранялись до 14 суток послеоперационного периода включительно ($p < 0,0058$). Так же были выявлены различия дооперационного уровня альбумина и его значения в первые сутки после выполнения ОРП ($p < 0,001$). Полученные результаты статистического анализа демонстрируют способность ИР прогнозировать снижение синтетической функции остаточной паренхимы печени после выполнения обширной резекции на фоне исходно компрометированной биосинтетической функции печени.

На основании проведенного статистического анализа можно заключить, что разработанный функциональный индекс отражает наличие воспалительно-некротического и замещающего фиброзного процесса в печени, позволяет оценить компенсаторные возможности этого органа при планировании объема предстоящего оперативного вмешательства. Установлены критические значения «индекса резектабельности» более 20 Ед, превышение значения которых статистически значимо увеличивает риск развития тяжелых

жизнеугрожающих осложнений. Возможно применение разработанного неинвазивного метода для прогнозирования гепатодепрессивного синдрома и развития ОПН, учитывая корреляционные взаимосвязи с лабораторно-биохимическими показателями, определение которых используется в классификационных шкалах оценки состояния паренхимы печени и тяжести течения основного заболевания. Индекс резектабельности отражает способность остаточной паренхимы печени к регенерации после выполнения резекции у пациентов с объемными образованиями, что подтверждено достоверными различиями в динамике лабораторных показателей, в частности изменениями маркеров цитолиза и холестаза, альбумина сыворотки крови – достоверно отражающего снижение синтетической функции печени в условиях дефицита массы паренхимы после выполнения ОРП. Разработанный метод позволяет дать количественную оценку функционирующей остаточной паренхимы печени на основании исследования ее синтетической функции.

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 объема 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альперович, Б.И. Хирургия печени и желчных путей [Текст] / Б.И. Альперович. – Томск, 1997. – 605с.
2. Вишневский, В.А. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухолей Клатскина) [Текст] / В.А. Вишневский, Т.И. Тарасюк // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 126-134.
3. Вишневский, В.А. Динамика объема печени после ее резекции [Текст] / В.А. Вишневский, М.Ю. Вилявин, А.В. Подколзин // Хирургия. – 1995. – №2. С.29-32.
4. Вишневский, В.А. Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / В.А. Вишневский. - М., 1990. - 36 с.
5. Вишневский, В.А. Функционально-морфологические изменения печени после ее резекции [Текст] / В.А. Вишневский, В.Д. Федоров, А.В. Подколзин // Хирургия. – 1993. – №3. – С.62-67.
6. Гальперин, Э.И. Недостаточность печени [Текст] / Э.И. Гальперин, М.И. Семендяева, Е.А. Неклюдова. – М.: Медицина, 1978. – 328с.
7. Гальперин, Э.И. Регенерация печени при массивных ее резекциях и повреждениях (экспериментальное исследование) [Текст] / Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – №1. – С.279-280.
8. Готье, С.В. Обширные анатомические резекции в лечении очаговых поражений печени [Текст] / С.В. Готье, А.В. Филин, О.М. Цирульникова // Анналы РНЦХ РАМН. – 2000. – №2. – С.12-18.
9. Готье, С.В. Хирургическая гепатология: трансплантация печени, обширные резекции [Текст] / С.В. Готье // Хирургия. – 1998. – №6. – С. 33-37.
10. Ефанов, М.Г. Сегментарные резекции при очаговых образованиях печени [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / М.Г. Ефанов. – М., 2010. – 53с.
11. Журавлев, В.А. Анатомическая резекция печени операция выбора [Текст] / В.А. Журавлев // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т.8, № 2. – С.43-48.

12. Завадская, Е.А. Цитологический механизм репаративного роста печени в условиях ее хронического повреждения и частичной гепатэктомии [Текст]: дис. канд. биол. наук / Е.А. Завадская. – М., 1989.
13. Казаков, И.В. Отдаленные результаты и прогнозирование выживаемости после резекций печени у больных с метастазами колоректального рака [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / И.В. Казаков. – М., 2012. – 30с.
14. Кармазановский, Г.Г. Компьютерная томография печени и желчных путей [Текст] / Г.Г. Кармазановский, М.Ю. Вилявин, Н.С. Никитаев. – М.: Паганельбук, 1997. – 358с.
15. Клинико-морфологическая оценка регенераторных процессов в печени после ее ортотопической трансплантации или обширной резекции [Текст] / С.В. Готье [и др.] // Анналы РНЦХ РАМН. – 1998. – №3. – С.205-211.
16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков [Текст] / И.С. Базин [и др.]; Общероссийский Союз Общественных объединений ассоциация онкологов. - России. – М., 2014. – С.12-15.
17. Козырин, И.А. Профилактика интраоперационной кровопотери при обширных резекциях печени [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / И.А. Козырин.- М., 2011. - 46 с.
18. Колосов, А.Е. Рак печени и прогноз для больных [Текст] / А.Е. Колосов, В.А. Журавлев. – СПб.: Киров, 2002. – 144с.
19. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии [Текст] / Э.И. Гальперин [и др.]; под ред. Э. И. Гальперина, Т. Г. Дюжевой. - М.: Видар, 2011. – 300 с.
20. Лужников, Е.А. Острые отравления [Текст]: руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 223 с.
21. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита [Текст]: практическое руководство / К.П. Майер. – 2-е изд. – М.: Геотар-Медиа, 2004. - 718с.
22. Методы оценки функционального статуса печени при планировании

анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы [Текст] / Д.В. Сидоров [и др.] // Исследования и практика в медицине. Научно-практический журнал. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 13-20.

23. Назаренко, Н.А. Обширные резекции печени [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / Н.А. Назаренко. - М., 2005. - 45с.
24. Новрузбеков, М.С. Оценка функциональных резервов печени и методы прогнозирования печеночной недостаточности при операциях на печени [Текст]: дис. канд. мед. наук / М.С. Новрузбеков. – М., 2008.
25. Новые возможности диагностики и прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [Текст] / К.А. Тупикин [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – №5(97). – С.50-51.
26. Операции на печени [Текст]: руководство для хирургов / В.А. Вишневский [и др.]. – М.: Миклош, 2003. – 153 с.
27. Патютко, Ю.И. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с метастазами неколоректального рака в печень [Текст] / Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный // Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени: материалы III Российско-Германского симпозиума: тезисы докладов - М., 2001. - С.126-128.
28. Патютко, Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени [Текст] / Ю.И. Патютко. – М.: Практическая медицина, 2005. – 312с.
29. Подымова, С.Д. Болезни печени [Текст]: руководство для врачей / С.Д. Подымова. – М. Медицина, 2005. – 452с.
30. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения [Текст] / В.А. Вишневский [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2013. – №22(3). – С. 172-182.
31. Прогнозирование и профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу первичных и метастатических опухолей

- [Текст] / А.Д. Каприн [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Т. 3, №2. – С.13-14.
32. Прогностическая значимость применения неинвазивного метода оценки функционального состояния остаточной паренхимы печени у пациентов с очаговыми образованиями печени [Текст] / С.В. Тарасенко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – №11(1). – С.10-15.
33. Профилактика и компенсация кровопотери в резекционной хирургии печени [Текст] / М.Ф. Заривчацкий [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 5. – С.6-12.
34. Профилактика и лечение осложнений при резекциях очаговых образований печени [Текст] / М.Ф. Заривчацкий [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 47-53.
35. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении больных с метастазами колоректального рака в печени [Текст] / С.А. Алентьев // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 17-26.
36. Рябова, Е.Н. Прогнозирование результатов портосистемного шунтирования у пациентов с синдромом портальной гипертензии [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.Н. Рябова. – Н. Новгород, 2014. – 26с.
37. Саркисов, Д.С. Регенерация и ее клиническое значение [Текст] / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1970. – 283с.
38. Саркисов, Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций [Текст] / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1987. – 445с.
39. Современные принципы техники оперативных вмешательств на печени [Текст] / В.А. Вишневецкий [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – Т.1. – С.15-23.
40. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени [Текст] / А.М. Гранов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – №2. – С.9-17.

41. Спиральная компьютерная томография в диагностике заболеваний печени [Текст] / В.Д. Федоров [и др.] // Хирургия. – 1998. – №5. – С. 9-14.
42. Сравнение радикальности сегментарных и обширных резекций печени при метастатическом колоректальном раке печени [Текст] / В.А. Вишневецкий [и др.] // Метастатический рак печени: материалы Пленума правления Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов». – Сургут, 2010. – С. 38-39.
43. Факторы риска развития послеоперационной печеночной недостаточности после обширных резекций печени [Текст] / Р.Б. Алиханов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7(142). – С. 51-53.
44. Функциональный резерв печени при ее доброкачественных объемных образованиях [Текст] / А.А. Мовчун [и др.] // Хирургия. – 1999. – №1. – С.32-34.
45. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов печени при колоректальном раке [Текст] / М.Ф. Черкасов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-7. – С. 1491-1499.
46. Цирульникова, О.М. Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / О.М. Цирульникова. – М., 2004. – 42с.
47. Чжао, А.В. Отдалённые результаты резекций печени при метастазах колоректального рака / А.В. Чжао, Ю.А. Коваленко, А.О. Чугунов // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тезисы доклада XVII международного конгресса хирургов - гепатологов России и стран СНГ (Уфа, 15-17сент. 2010 г.). – Уфа, 2010. – С.141-142.
48. Чикотеев, С.П. Современные взгляды на регенерацию печени [Текст] / С.П. Чикотеев, А.Н. Плеханов, Н.Г. Корнилов // Хирургия. – 2001. – № 6. – С.59-62.
49. Шапкин, В.С. Резекция печени [Текст] / В.С. Шапкин. – М.: Медицина, 1967. – 299с.
50. Шеммер, П. Последние разработки в хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени [Текст] / П. Шеммер, Х. Фрисс, М.В. Бюхлер //

Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т.7, №2. – С. 114-123.

51. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей [Текст] / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: Геотар Медицина, 1999. – 860с.
52. ^{13}C galactose breath test: early indicator of liver fibrosis in hepatitis C infection [Text] / F. Mion [et al.] // Eur J Clin Invest. – 1998. – Vol.43 (Suppl.3). – P.25-27.
53. ^{13}C excretion in breath of normal subjects and cirrhotic patients after ^{13}C -aminopyrine oral load. Comparison with MEGX test in functional differentiation between chronic hepatitis and liver cirrhosis [Text] / A. Fasoli. [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol.47. – P.234-238.
54. ^{13}C -Methacetin breath test for evaluation of liver damage [Text] / K. Matsumoto [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1987. – Vol.32. – P. 344-348.
55. ^{13}C -Phenylalanine and ^{13}C -Methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease [Text] / S.L. Banique [et al.] // Dig Liver Dis. – 2000. – Vol.32. – P.226-232.
56. A ^{13}C - phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease [Text] / P.A. Burke [et al.] // Am J Surg. – 1997. – Vol.173, №4. – P.270-273.
57. A ^{14}C - phenacetin breath test to measure hepatic function in man [Text] / K.J. Breen [et al.] // Hepatology. – 1984. – №4. – P.47-52.
58. A Comprehensive Method for Predicting Fatal Liver Failure of Patients With Liver Cancer Resection [Text] / J. Li [et al.] // Medicine. – 2015. – Vol. 94, № 17. – P.784-786.
59. Actual incidence and long-term consequences of posthepatectomy liver failure after hepatectomy for colorectal liver metastases [Text] / E. Vibert [et al.] // Surgery. – 2014. – Vol.155. – P.94-105.
60. Alpha- fetoproteine and p53 autoantibodies in patients with chronic hepatitis C [Text] / L. Raedle [et al.] // Anticancer Res. – 1995. – Vol.15. – P.2419-2420.
61. American Joint Committee of Cancer. AJCC Cancer Staging. – New York: Springer – Verlag, 2005. – 150 p.

62. Anaphylactoid reactions after indocyanine - green administration [Text] / R. Speich [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1988. – Vol.109. – P.345-346.
63. Asencio, J.M. How to expand the safe limits in hepatic resections? [Text] / J.M. Asencio, J.L. García Sabrido, L. Olmedilla // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. – 2014. – Vol.21. – P.399-404.
64. Assessment of nutritional status and prediction of postoperative liver function from serum apolipoprotein A-I levels with hepatectomy [Text] / T. Katsuramaki [et al.] // *World. J. Surg*. – 2006. – Vol.30, №10. – P.1886-1891.
65. Baer, H.U. Management of primary liver tumors [Text] / H.U. Baer, A.R. Dennison, L.H. Blumgart // *Surgery International Edition*. – 1992. – Vol.17. – P.58-64.
66. Balzan, S. The «50–50 criteria» on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy [Text] / S. Balzan, J. Belghiti, O. Farges // *Ann. Surg*. – 2005. – Vol. 242. – P.824-828.
67. Biochemical Tests in Evaluation of liver function [Text] / S. Skrede [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1973. – Vol.8. – P.37-46.
68. Blumgart, L.H. *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas* [Text]: in 2 vol. – 6th ed. / L.H. Blumgart. – Philadelphia: Saunders, 2017.
69. Blumgart, L.H. *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas* [Text] / L.H. Blumgart. – Edinburgh: Churchill livingstone, 1994. – P. 41-64.
70. Coagulation Management During Liver Transplantation: Use of Fibrinogen Concentrate, Recombinant Activated Factor VII, Prothrombin Complex Concentrate, and Antifibrinolytics [Text] / J.H. Chow [et al.] // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2017. – Vol.1. – P. 232-244.
71. Comparative Study of Albumin-Bilirubin Score with Child-Pugh Score, Model for End-Stage Liver Disease Score and Indocyanine Green R15 in Predicting Posthepatectomy Liver Failure for Hepatocellular Carcinoma Patients [Text] / H. Zou [et al.] // *Dig Dis*. – 2018. – Vol.36. – P.236-243.
72. Couinaud, C. *Etudes Anatomiques et Chirurgicales* [Text] / C. Couinaud. - Paris: Masson, 1957. – 530p.

73. Cystadenoma of the liver with high levels of ACE and CA 19-9 in the cyst [Text] / C. Trésallet [et al.] // Gastroenterologie clinique et biologique. – 2003. – Vol. 27, № 4. – P. 413-415.
74. Diagnostic effectiveness of serum bile acids in liver disease as evaluated by multivariate statistical methods [Text] / D. Festi [et al.] // Hepatology. – 1983. Vol.3. – P.707-713.
75. Differential diagnosis of space-occupying lesions of the liver with MR imaging [Text] / H.C. Vlachos [et al.] // Hepatogastroenterology – 1992. - Vol.39, № 5. – P. 461-465.
76. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer [Text] / S. Manfredi [et al.] // Annals of Surgery. – 2006. – Vol.244. – P.254-259.
77. Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes P-450. Studies in rats and patients [Text] / P.B. Watkins [et al.] // J Clin Invest. – 1989. – Vol.83. – P.688-697.
78. Evaluation of the ¹³C-MBT for quantitative liver function testing [Text] / S. Klatt [et al.] // Z Gastroenterol. – 1997. – Vol.35. – P.609-614.
79. Evaluation of the liver function with the lidocaine (MEGX) test [Text] / G. Ercolani [et al.] // Proceedings 2nd World IHPBA Congress, Bologna. – 1996. – Vol.1. – P.143-147.
80. Factors associated with fatal liver failure after extended hepatectomy [Text] / S. Truant [et al.] // HPB (Oxford). – 2017. – Vol.19. – P.682-687.
81. Factors influencing survival in 33 patients undergoing resection of hepatic metastases from colorectal cancer [Text] / K. Fujii [et al.] // Hepato-Gastroenterol. – 2000. – Vol.47. – P.607-611.
82. Garcea, G. Liver failure after major hepatic resection [Text] / G. Garcea, G.J. Maddern // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2009. – Vol. 16. – P. 145-155.
83. Goldsmith, N.A. The surgical anatomy pertaining to liver resection [Text] / N.A. Goldsmith, R.T. Woodburne // Surg. Gynecol. Obstet. – 1957. – Vol.105. – P. 310-318.

84. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy [Text] / J.T. Mullen [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2007. – Vol. 204. – P.854-862.
85. Hepatic protein synthesis in regenerating liver after partial hepatectomy [Text] / F. Kimura [et al.] // Nihon Geka Gakkai Zasshi. – 1993. – Vol.94, №12. – P.1263-1268.
86. Hepatic resection for colorectal metastases - Analysis of prognostic factors [Text] / S. Ambiru [et al.] // Dis. Colon Rect. – 1999. – Vol.42. – P.632-639.
87. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? [Text] / S. Zakaria [et al.] // Ann Surg. – 2007. – Vol.246. – P.183-191.
88. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: An audit of 343 patients [Text] / E. Lai [et al.] // Ann. Surg. – 1995. – Vol.221, №3. – P.291-298.
89. Hepatobiliary and Pancreatic Malignancies: Diagnosis, Medical, and Surgical Management [Text] / N.J. Lygidakis [et al.]. – NewYork: Thieme, 1989. - 458p.
90. Iimuro, Y. ICG Clearance Test and 99mTc-GSA SPECT/CT Fusion Images [Text] / Y. Iimuro // Visc Med. – 2017. – Vol.33. – P.449-454.
91. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhosis patient [Text] / A.W. Hemming [et al.] // American Journal of Surgery. – 1992. – Vol.163. – P.515-518.
92. Indocyanine green: its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man [Text] / M.E. Gottlieb [et al.] // Arch. Surg. – 1984. - Vol.119. – P. 264-268.
93. Intraoperative risk factors associated with hepatic resection [Text] / G. Tanabe [et al.] // Br. J. Surg. – 1995. – Vol.82. – P.1262-1265.
94. Intraoperative simulation of remnant liver function during anatomic liver resection with indocyanine green clearance (LiMON) measurements [Text] / M.N. Thomas [et al.] // HPB (Oxford). – 2015. – Vol.17. – P.471-476.
95. Kalow, W. The use of caffeine for enzyme assays: A critical appraisal [Text] / W. Kalow, B.K. Tang // Clin Pharmacol Ther. – 1993. – Vol.53. – P.503-514.
96. Kauffmann, R. Post-hepatectomy liver failure [Text] / R. Kauffmann , Y. Fong //

Hepatobiliary Surg Nutr. – 2014. – Vol.3, № 5. – P.238–246.

97. Kuntz, E. Hepatology. Principles and practice [Text] / E. Kuntz, H.D. Kuntz. – 2nd ed. – Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006. – 902 p.
98. Lerut, J. Resection of the caudate lobe of the liver [Text] / J. Lerut, J. Gruwes, L. Blumgart // Gynecologic Oncology. – 2010. – Vol.171. – P.160–162.
99. Lester, R. Bilirubin metabolism [Text] / R. Lester, R. Schmid // N. Engl. J. Med. – 1964. – Vol.270. – P.779.
100. Lignocaine metabolite formation as a measure of pretransplant liver function [Text] / M. Oellerich [et al.] // Lancet. – 1989. – Vol.1. – P.640-642.
101. Liver metastases from colorectal cancer: Present surgical approach [Text] / A. Cavallari [et al.] // Hepato-Gastroenterol. – 2003. – Vol.50. – P.2067-2071.
102. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension [Text] / C.Hackl [et al.] // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol.22, №9. – P.2725–2735.
103. Logistic regression and discriminant analyses of hepatic failure after liver resection for carcinoma of the biliary tract [Text] / M. Nagino [et al.] // World J Surg. – 1993. – Vol.17. – P.250-255.
104. Lygidakis, N.J. Resectional liver surgery in metastatic liver disease [Text] / N.J. Lygidakis, N. Spentzouris, G. Dedemadi // Hepato-Gastroenterology. – 1998. – Vol.45. – P.1034-1038.
105. Mammen, E.F. Coagulation abnormalities in liver disease [Text] / E.F. Mammen // Hematology and Oncology Clinics of North America. – 1992. – №6. – P.1247-1257.
106. Mazziotti, A. Techniques in liver surgery [Text] / A. Mazziotti, A. Cavallari. – Greenwich Medical Media, 1997. – 370p.
107. Measurement of hepatic functional mass by means of ¹³C-methacetin and ¹³C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: Comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels [Text] / D. Festi [et al.] // World J Gastroenterol. – 2005. – Vol.1, №1. – P.142-148.
108. Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure: a redox theory [Text] / K. Ozawa [et al.] // Arch. Surg. – 1983. – Vol.118. – P.1245-1251.

109. Michels, N.A. Newer anatomy of the liver - variant blood supply and collateral circulation [Text] / N.A. Michels // JAMA. – 1960. – Vol.172. – P.125-132.
110. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: A novel approach to assessment of liver function [Text] / M. Oellerich [et al.] // J. Clin. Chem. and Clin. Biochem. – 1987. – Vol.25. – P.845-853.
111. Multivariate analysis of six serum tumor markers (CEA, CA50, CA242, TPA, TPS and TATI) and conventional tests in the diagnosis of hepatopancreatobiliary malignancy [Text] / P. Pasanen [et al.] // Tumors Markers: From Biology to Therapy: symposium of International Institute of Anticancer Research (October 13-15). – 1995. – P.26.
112. Non-invasive assessment of human hepatic mitochondrial function through the ¹³C methionine breath test [Text] / A. Armuzzi [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2000. – Vol.35. – P.650-653.
113. Noninvasive evaluation of cytochrome c oxidase activity of the liver. Its prognostic value for hepatic resection [Text] / J. Ueda [et al.] // Arch. Surg. – 1994. – Vol.129. – P.303-308.
114. One hundred hepatic resections: indications and operative results [Text] / T. Nagao [et al.] // Ann.Surg. – 1985. – Vol. 202. – P. 439.
115. Portal systemic shunt for portal hypertension: Importance of bromosulphalein retention for prediction of survival [Text] / K.Y. Hsu [et al.] // Annals of Surgery. – 1972. – Vol.175. – P.569-576.
116. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) [Text] / N.N. Rahbari [et al.] // Surgery. – 2011. – Vol.149. – P.713-724.
117. Post-hepatectomy haemorrhage: a single-centre experience [Text] / A. Li [et al.] // HPB: the official journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (Oxford). – 2014. – Vol.16. – P.965-971.
118. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection [Text] / C. Reissfelder [et al.] // Br J Surg. – 2011. – Vol.98. – P.36-

- 44.
119. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAX test [Text] / J.F. Lock [et al.] // *Ann Hepatol.* – 2013. – Vol.12. – P.556–562.
120. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization [Text] / H. Bismuth [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1992. – Vol.163. – P.387- 397.
121. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis [Text] / N. Nagasue [et al.] // *Brit. J. Surg.* – 2001. – Vol.88. – P.515-522.
122. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma [Text] / K. Shirabe [et al.] // *Nihon Rinsho.* – 2001. – Vol.59 (Suppl 6). – P.367-372.
123. Proposal for a clinical classification of liver metastases [Text] / L. Gennari [et al.] // *Tumori Journal.* – 1982. – Vol.68. – P.443-449.
124. Prospective validation of the «fifty-fifty» criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients [Text] / C. Paugam-Burtz [et al.] // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol.249. – P.124-128.
125. Recent advances in the treatment of colorectal liver metastases [Text] / S. Jain [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol.52 (65). – P.1567-1584.
126. Reducing the incidence of post-hepatectomy hepatic complications by preoperatively applying parameters predictive of liver function [Text] / A. Nanashima [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – Vol.17. – P.871-878.
127. Ren, Z. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis [Text] / Z. Ren, Y. Xu, S. Zhu // *Hepatogastroenterology.* – 2012. – Vol.59. – P.82-84.
128. Response of hepatic mitochondrial redox state to oral glucose load. Redox tolerance test as a new prediction of surgical risk in hepatectomy [Text] / K. Mori [et al.] // *Ann Surg.* – 1990. – Vol.211. – P.438-446.
129. Risk factors for massive bleeding during major hepatectomy [Text] / K. Shirabe [et al.] // *World J. Surg.* – 2010. – Vol.34. – P.1555-1562.

130. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease [Text] / O. Farges [et al.] // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol.229, №2. – P.210-215.
131. Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver: a 31-year experience [Text] / T.Y. Lin [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1987. – Vol.74. – P.839-842.
132. Serum hialuronan as a predictor of hepatic regeneration after hepatectomy in humans [Text] / T. Ogata [et al.] // *Eur. J. Clininvest.* – 1999. – Vol.29, №9. – P.780-785.
133. Schiff's Diseases of the liver [Text] / eds.: L. Schiff, E. Schiff. – Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 2001. – 1506p.
134. Schiff's diseases of the liver [Text]. – 12th ed. / eds.: E.R. Schiff, W.C. Maddrey, K.R. Reddy - USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2017. – 1232p.
135. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function test for assessing prognosis of liver cirrhosis [Text] / I. Albers [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 1989. – Vol.24. – P.269-274.
136. Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions [Text] / J. Scheele [et al.] // *Swiss Surg.* – 1996. – Vol.4. – P.4-17.
137. Systematic review of early and long-term outcome of liver resection for metastatic breast cancer: Is there a survival benefit? [Text] / T.G. Yoo [et al.] // *Breast.* – 2017. – Vol.32. – P.162-172.
138. The aminopyrine breath test [Text] / F. Perri [et al.] // *Ital J Gastroenterol.* – 1994. – Vol.26. – P.306-317.
139. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections [Text] / J. Belghiti [et al.] // *HPB.* – 2000. – Vol.2. – P.333-339.
140. The comparison of surgical patients with primary hepatic squamous cell carcinoma or adenosquamous carcinoma and surgical patients with hepatocellular carcinoma. [Text] / L. Yan [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2015. – Vol.28. P.90.
141. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients [Text] / N.N. Rahbari [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol.18. – P.3640-3649.

142. Therapeutic efficacy of percutaneous microwave coagulation versus liver resection for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm with Child-Pugh A cirrhosis. [Text] / E.L. Zhang [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2016. Vol.42(5). – P.690-697.
143. The utility of ^{13}C -galactose breath test as a measure of liver function [Text] / S. Saadeh [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003. – Vol.18. – P.995-1002.
144. Treatment strategy for hepatocellular carcinoma in China: radiofrequency ablation versus liver resection. [Text] / Z.X. Zhu [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol.46(12). – P.1075-1080.
145. Value of prealbumin plasma levels as liver test [Text] / M. Rondana [et al.] // *Digestion.* – 1987. – Vol.37. – P.72-78.
146. Witzigmann, H. Therapiekonzepte und Ergebnisse bei Klatskin-Tumoren [Text] / H. Witzigmann, M. Wiedmann, C. Wittekind // *Dtsch. Arztebl.* – 2008. – № 9. – S. 156-161.
147. Yamanaka, J. Sectionectomy of the liver [Text] / J. Yamanaka, J. Fujimoto // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences.* – 2012. – Vol.19. – P.54-66.
148. Yoo, H.Y. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites [Text] / H.Y. Yoo, D. Edwin, P.J. Thuluvath // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol.98. – P.1395-1399.
149. Yu, P. Development and future of minimally invasive surgery in western China. [Text] / P. Yu, Y. Hao // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol.25, №20(3). – P.244-246.
150. Zakim, D. *Hepatology: a textbook of liver disease.* [Text] / D. Zakim, T. Boyer. – 5 ed. – Philadelphia: Saunders, 2006. – 1765p.
151. Zhang, Z. Combined low miRNA-29s is an independent risk factor in predicting prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: A Chinese population-based study. [Text] / Z. Zhang, S. Shen // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol.96(48). P.8795.

152. Zhang, Y.M. Progress of clinical application of anatomic resection and nonanatomic resection. [Text] / Y.M. Zhang, J. Wang // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. – 2016. – Vol. 1. №54(12). – P.947-950.
153. Zhang, Y. Short-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Right Hemihepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. [Text] / Y. Zhang, X.M. Chen, D.L. Sun. // *Hepatogastroenterology*. – 2015. – Vol.62(139). – P.677-682.
154. Zhao, Y. Meta-Analysis of Structured Triglyceride versus Physical Mixture Medium- and Long-Chain Triglycerides for PN in Liver Resection Patients. [Text] / Y. Zhao, C. Wang // *Biomed Res Int*. – 2017. – Vol.17. – P. 492-495