

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Краснов Аркадий Олегович

**СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С
ОБЪЕМНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Павленко Владимир Вячеславович

Новосибирск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	3
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	11
1.1 Современные подходы к способам оценки функции печени при очаговом поражении.	11
1.2 Роль фиброэластометрии в оценке функционального резерва печени. ...	20
1.3 Использование индоцианина зеленого (ИЦЗ) для оценки функции печени.	23
1.4 Эволюция резекционной хирургии печени.	24
1.5 Использование компьютерной томографии (КТ) для оценки функции печени.	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	30
2.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов.	30
2.2 Методы обследования пациентов.	36
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.	43
3.1 Результаты обследования и лечения пациентов в контрольной группе. ...	43
3.2 Результаты обследования и лечения пациентов в основной группе.	47
3.3 Исследование значимости основных критериев прогноза исхода обширной резекции печени у больных с объемными образованиями печени.	54
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	80
ВЫВОДЫ.	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	90
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Во всем мире в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с диагностированными объёмными образованиями печени как доброкачественного, так и злокачественного характера. Так, гепатоцеллюлярная карцинома в России составляет 1,7–2,2 % всех злокачественных новообразований [9], метастатическое поражение печени выявляется у 20–70 % онкологических больных [34; 89]. Гемангиомы печени встречаются на аутопсии в 0,4–7,3 % случаев [103].

Как и прежде основным радикальным методом хирургического лечения больных с объёмными образованиями печени больших размеров, как злокачественного, так и доброкачественного характера, является обширная резекция печени. Основными причинами неудовлетворительных результатов выполнения обширных резекций печени являются значительная интраоперационная кровопотеря и развитие в послеоперационном периоде тяжелой печеночной недостаточности.

Совершенствование технических навыков хирургов и использование современных технологий в последние годы позволило значительно снизить летальность после обширных резекций печени. При стандартных объемах резекции летальность составляет 2–6 % по данным зарубежной литературы [64; 116; 151; 161], а по данным отечественных авторов – 4,1–18,0 % [8; 19; 24].

Однако, при вовлечении в процесс магистральных сосудистых структур, а также у пациентов с исходно компрометированной паренхимой печени и низким уровнем функциональных резервов печени риск развития осложнений связанных с массивным кровотечением и развитием в послеоперационном периоде некорректируемой гепатодисфункции остается высоким.

Так, летальность при радикальных операциях по поводу альвеококкоза печени превышает 16,2 % [14], а при выполнении обширных резекций печени по поводу злокачественных объёмных образований на фоне цирроза варьирует от 14

до 32 % [95; 100; 113; 151; 169],

Резекция печени довольно часто является единственно возможным радикальным хирургическим вмешательством у больных с очаговым поражением. Сложность и травматичность этой операции приводит к существенному изменению функционального состояния печени, результаты обширных резекций печени нередко бывают неудовлетворительными. Учитывая рост с каждым годом количества резекций печени, хирургам необходимо точно оценивать риск печеночной недостаточности после операции, которая лежит в основе неудачных результатов операции. По данным различных авторов летальность от развития тяжелой печеночной недостаточности достигает 18–90 % [28; 98].

Отмечено, что в связи с удалением части функционирующей паренхимы печени при выполнении резекции функционирование органа нарушается. В ряде случаев наличие гепатодисфункции имеется уже на дооперационном этапе, в связи с замещением нормальной паренхимы патологическими объемными образованиями [114]. Определяющим фактором, влияющим на исход оперативного лечения, а также течение послеоперационного периода является функциональный резерв культи печени [105].

Существует множество различных методов исследования функциональных резервов печени. При отборе пациентов для выполнения обширных резекций печени используются биохимические показатели [36; 75], различные прогностические шкалы и маркеры [69; 104], радионуклидные методы [82; 135], динамические тесты и прочие критерии [135; 153].

Среди разнообразия множества существующих методов исследования функции печени, нет ни одного универсального, который позволил бы в полной мере оценить функциональные резервы печени с целью предупреждения развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде [127]. Также не определена значимость различных диагностических критериев и факторов риска развития гепатодисфункции, возникающей после резекции печени.

Степень разработанности темы диссертации

Существенный вклад в исследование критериев резектабельности у больных с объемными образованиями печени и возможность применения ОРП для лечения пациентов внесли Вишневский В. А., Патютко Ю. И., Готье С. В., Цирульников О. М. [4; 5; 10; 18; 19; 20; 22; 23; 24; 25; 29; 32; 33; 37; 38; 39].

Авторы изучали возможность применения ОРП у больных с объемными образованиями печени. В настоящее время, по данным литературы, отсутствуют чёткие критерии, определяющие показания к использованию методики ОРП у пациентов, оперированных в плановом порядке по поводу объемных образований печени, также остаются малоизученными результаты операции в зависимости от оценки функциональных резервов печени с использованием различных алгоритмов обследования больного.

С учетом вышеизложенного, поиск комбинированных критериев оценки функциональных резервов печени, повышающих точность их определения, представляется весьма актуальной и перспективной задачей исследования.

Цель исследования

Улучшить прогноз исхода обширных резекций печени у больных с объемными образованиями печени путем выявления наиболее значимых критериев оценки функциональных резервов печени и разработки алгоритма комплексного их применения.

Задачи исследования

1. Оценить частоту послеоперационной печеночной недостаточности у больных с объёмными образованиями печени после обширной резекции печени при оценке функциональных резервов на базе исследования в периоперационном периоде традиционных клинико-лабораторных показателей.

2. Установить значимость современных критериев оценки функциональных резервов печени – уровня остаточной концентрации и скорости плазменной элиминации индоцианина зеленого, остаточного объема паренхимы

печени по данным компьютерно-томографической волюметрии, а также степени фиброза по данным фибросканирования.

3. Разработать алгоритм обследования и оценить прогностическое значение критериев оценки функциональных резервов печени у пациентов с объемными образованиями печени при выполнении обширной резекции печени.

Научная новизна

Определены возможности различных критериев оценки функционального состояния печени перед выполнением обширных резекций.

Установлено, что обширная резекция печени у больных с очаговым поражением печени характеризуется высоким процентом послеоперационной летальности и осложнений при применении традиционного предоперационного алгоритма обследования больных.

Установлена значимость традиционных биохимических исследований в прогнозировании развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Определена степень информативности динамического теста с использованием индоцианина зеленого, а также прогностическая способность метода в определении вероятности развития послеоперационной печеночной недостаточности у больных с объемными образованиями печени различной этиологии.

Впервые разработан диагностический алгоритм периоперационной оценки функциональных резервов печени при помощи комплексного обследования больных с использованием фиброэластометрии при помощи аппарата фиброскан, исследования скорости плазменной элиминации и показателя остаточной концентрации красителя на 15-й минуте исследования при помощи аппарата «Limon» и компьютерно-томографической волюметрии печени. Путем анализа полученных результатов доказано, что вышеуказанный алгоритм является оптимальным способом оценки функционального резерва печени при планировании обширной резекции печени.

Впервые установлено, что проведение оценки функциональных резервов

печени при помощи комплексного исследования (фиброэластометрия при помощи аппарата фиброскан, исследование скорости плазменной элиминации и уровня остаточной концентрации индоцианина в плазме через 15 минут при помощи аппарата «Limon», компьютерная волюметрия печени, в дополнение к рутинным лабораторным методам обследования) у больных с очаговыми заболеваниями печени позволяет определить объективные критерии резектабельности объемных образований печени при планировании обширной резекции печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные о значимости результатов периоперационного обследования больных с объемными образованиями печени и их влияние на непосредственные результаты обширных резекций печени.

Проанализированы результаты лечения больных в зависимости от характера и объема поражения печени, а также уровня функционального резерва органа.

Установлена эффективность применения клиренс-теста с индоцианином зеленым, фиброэластометрии и компьютерной волюметрии при оценке функциональных резервов печени и оценке вероятности развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм периоперационного обследования больных с объемными образованиями печени при выполнении обширных резекций печени. Основываясь на критериях резектабельности и значимости факторов риска, имеется возможность для выбора адекватного объема хирургического пособия, что позволит улучшить непосредственные результаты лечения пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели выполнено ретроспективное и проспективное клиническое исследование. Объектом клинического исследования были 70 пациентов с объемными образованиями печени оперированных в плановом порядке. Предметом исследования стала оценка результатов лечения и

определение значимости факторов, влияющих на них. Исследование проведено с учетом принципов доказательной медицины. Полученный материал обработан с использованием стандартных методов описательной статистики. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение обширной резекции печени при очаговом поражении печени сопряжено с высоким риском развития печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, при традиционном алгоритме периоперационного обследования больного, обусловленном небольшим остаточным объемом печени и, как следствие, недостаточными функциональными резервами органа. Это является важной предпосылкой необходимости комплексного исследования функции печени перед выполнением обширной резекции печени.

2. Вероятность развития тяжелой печеночной недостаточности после обширной резекции печени увеличивается при остаточном объеме культи печени менее 410 см^3 . Фактором риска развития пострезекционной печеночной недостаточности также является повышенный показатель ретенции индоцианина зеленого в плазме через 15 минут после введения более 10 %.

3. Усовершенствованный алгоритм периоперационного обследования больного с очаговым поражением печени, включающий компьютерную волюметрию и фибросканирование печени, а также исследование уровня остаточной концентрации в плазме через 15 минут после введения и скорости плазменной элиминации индоцианина зеленого позволит индивидуализировать тактику лечения путем дифференцированного выбора объема оперативного вмешательства и улучшить прогноз лечения.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на обследовании и лечении 70 пациентов с объемными образованиями печени различной этиологии, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах

стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Оценка динамики исследуемых показателей, а также эффективность проведенного лечения подтверждены статистическим анализом. Достоверность различий сравниваемых групп определяли по критерию Манна – Уитни.

Цифровой материал был обработан с использованием модуля «Основные статистики и таблицы» пакета прикладных программ Statistica 6.1, а также статистического пакета SPSS.

Апробация работы

Основные результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: всероссийской гепатологической конференции (Казань, 2012); Областном дне специалиста врача-хирурга (Кемерово, 2013); Евразийском союзе ученых «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2014); на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Кемерово, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201281144.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в практику хирургических отделений № 1 и № 2 Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского» (г. Кемерово), а также используются в учебном процессе кафедры хирургии факультета повышения

квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 172 источниками, из которых 128 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 36 таблиц и 2 рисунков.

Личный вклад автора

Автор лично проводил ряд диагностических исследований.

Автором проведен анализ и обобщение литературных данных по теме диссертационной работы, разработан усовершенствованный алгоритм обследования пациентов с объемными образованиями печени.

Автором проведен сбор, систематизация, обработка полученных результатов, написание диссертационной работы.

Автор лично оперировал и ассистировал на большинстве оперативных вмешательствах (60 %).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные подходы к способам оценки функции печени при очаговом поражении

Заболеваемость первичным и метастатическим раком печени, паразитарными заболеваниями за последние годы значительно увеличилась. Это связано, как с ростом онкозаболеваемости, так и с улучшением диагностики и внедрением методов обследования, которые позволяют выявить патологические очаги на ранних стадиях и предварительно оценить их резектабельность [19].

В последние годы существенно расширился контингент оперируемых больных, увеличился их возраст. Резекции печени проводятся больным, которым ранее было бы отказано в операции в силу распространенности поражения печени или тяжести сопутствующих заболеваний. У больных, перенесших резекцию печени, наиболее значима проблема прогноза, профилактики и лечения послеоперационной печеночной недостаточности. Низкий функциональный резерв оставшейся ткани печени – основной фактор развития печеночной недостаточности. При ее развитии практически невозможно эффективно воздействовать на развитие необратимых последствий, тогда как прогноз и профилактика ухудшения печеночной перфузии является реальной актуальной задачей лечения [6; 155].

Развитие медицинских технологий, совершенствование техники выполнения оперативных вмешательств на печени, достижения современной анестезиологии и реаниматологии способствовали значительному снижению летальности после резекций печени [26]. В настоящее время она составляет при расширенных резекциях печени 15–18 %. Остается высокой и частота послеоперационных осложнений, которая составляет 30–56 % [19]. Большая часть летальных исходов и послеоперационных осложнений наблюдается у пациентов с расширенной гемирезекцией. Вместе с отсутствием общепринятых протоколов ведения больных в ранние сроки после резекции печени, это предопределяет

актуальность задачи определения значимых критериев оценки функциональных резервов печени в периоперационном периоде.

Важным сдерживающим фактором для выполнения обширных резекций печени является, небольшой объем паренхимы органа остающейся после резекции. Печеночную недостаточность тяжелой степени по данным разных авторов отмечают в 3,1–33,8 % случаев [19; 91; 171].

Высокий риск развития острой послеоперационной печеночной недостаточности у больных с циррозом и дистрофическими изменениями паренхимы печени, обусловленный сниженной регенераторной активностью, а также удалением значительной части функционирующей паренхимы побудил к поиску возможностей повышения функциональных резервов печени перед выполнением обширной резекции. Для увеличения ее размеров в 1986 г. Н. Kinoshita et al. произвели эмболизацию портальной вены на стороне поражения печени, получив через несколько недель значительную гипертрофию противоположной доли печени [137]. Это послужило основой для разработки и внедрения в клиническую практику метода дооперационной портальной венозной эмболизации у больных с высоким риском развития острой пострезекционной печеночной недостаточности. В настоящее время метод портальной эмболизации нашел достойное место в арсенале вспомогательных средств у гепатологов [136].

За последнее время появилось много работ, посвященных изучению проблем реабилитации печеночных функций у пациентов, перенесших резекцию печени [6; 87; 127; 144; 168].

Благодаря этим исследованиям было установлено, что функциональное состояние культи печени после резекции зависит от ряда факторов, основными из которых являются исходное состояние паренхимы печени перед операцией и степень ишемического повреждения печени, как следствия выключения ее из кровообращения при выполнении операции или других факторов, обуславливающих гипоксию (кровопотеря, артериальная гипотония и т. д.). Именно эти факторы способствуют развитию в послеоперационном периоде самого грозного осложнения – печеночной недостаточности. Несмотря на бурный прогресс в

области хирургии печени, проблема реабилитации культы печени после обширных резекций остается нерешенной [43; 96; 119; 126; 134; 164; 171].

Чем больше объем резекции, тем большее значение приобретает исходное состояние паренхимы резецируемой печени в плане возможности ее последующей реабилитации. Речь идет об уже имеющихся повреждениях паренхимы, таких, как жировая дистрофия, алкогольное повреждение, цирроз печени [81; 94]. Угроза развития печеночной недостаточности после обширной резекции стимулировала разработку различных методов ее прогнозирования, особенно при компрометированной паренхиме [59; 60].

Исследование функций печени необходимо для диагностики заболеваний, оценки тяжести поражения печени, определения прогноза заболевания и компенсаторных возможностей функций печени, для осуществления контроля над эффективностью лечения. Оценка функционального резерва печени представляет собой сложную клиническую задачу. При этом методы оценки варьируют от относительно простых классификационных систем до сложных измерений функциональных параметров печени, таких, как изучение кровотока в печени и исследовании ее метаболических возможностей.

В настоящее время для оценки тяжести печеночной недостаточности у пациентов с ОПП предложено большое количество клинических и биохимических параметров, а также прогностических шкал [141].

Диагностика острой печеночной недостаточности основывается на данных анамнеза, клинической картине, биохимических и электроэнцефалографических изменениях [12; 40; 62; 66; 80].

В клинической практике используется значительное количество показателей, позволяющих оценить функцию печени, которые можно подразделить на поисковые, диагностические и количественные тесты. Поисковые тесты позволяют выявить заболевание печени, диагностические тесты — этиологию заболевания, а количественные тесты позволяют определять величину функционального резерва [60]. Установлено, что рутинные исследования функции печени не всегда позволяют оценить регенеративную

способность органа после операции [86; 106]. Оценка выраженности печеночной недостаточности, по данным клинического и лабораторного исследования, представляет собой очень важную и не решенную задачу [90; 159; 162].

Исследование основных биохимических показателей крови, таких как билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, альбумин, преальбумин, протеин С, фибриноген, мочевины, протромбиновый индекс, желчные кислоты, глюкоза, галактоза и в настоящее время считается актуальным и необходимым звеном в исследовании функционального состояния печени [26]. Исследование биохимических показателей не позволяет своевременно выявить послеоперационную печеночную недостаточность.

При хронических заболеваниях печени с прогностической целью выявления ППН широко используется система Child-Turcotte [68].

Она построена на сочетании двух функциональных проб печени средней чувствительности и трех клинических признаков цирроза печени, по которым выделяют 3 степени печеночной недостаточности. Больные компенсированным циррозом печени (класс А) могут прожить сравнительно долго и десятилетняя выживаемость может достигать 47 %, если не разовьется кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или гепатоцеллюлярная карцинома [121]. При декомпенсации функции печени 5-летняя выживаемость больных не превышает 16 %, и они являются основными претендентами на трансплантацию печени. Больные класса В (субкомпенсация) считаются гетерогенной группой, учитывая, что их состояние в течение года может быть стабильным [59]. Операционная смертность также коррелирует с тяжестью печеночной недостаточности: при классе А – 10 %, классе В – 31 %, классе С – 76 %. До настоящего времени шкала Child-Pugh позиционируется как важная основа в прогностической оценке исхода у больных с циррозом печени, однако имеет свои недостатки, такие, как субъективность в оценке клинических симптомов, имитирование способностей распознавания [36; 59; 121; 123]. Подразделение лабораторных показателей на 3 группы проведено эмпирически, что с позиций

доказательной медицины уменьшает прогностическую ценность шкалы. Определение баллов качественных параметров зависит от наблюдательности врача, его клинического опыта, и может значительно отличаться у разных врачей. Учитывая, что прогностическая значимость различных параметров не равнозначна, это нарушает принцип линейности модели [1; 70; 122].

С 2000 г. получила распространение шкала MELD для оценки тяжести больных с хроническими заболеваниями печени, которая была разработана и применена в США для прогнозирования исхода у пациентов с циррозом печени, которым выполнялось транскатетерное внутрипеченочное шунтирование (TIPS). Это широко используемый инструмент для прогнозирования уровня смертности больных, с заболеваниями печени.

P. Kamath и соавт. (2001), используя шкалу MELD, показали, что трехмесячная летальность достигала 27 % при количестве менее, чем 20 баллов и существенно возрастала до 76 % случаев при 20 и более баллов [50]. При определении срочности трансплантации печени в США определение суммы баллов по шкале MELD имеет первостепенное значение [171]. Однако по данным голландских исследователей чувствительность модели составляет 43 %, положительный прогностический уровень 38 %, отрицательный – 85 % [49].

В работах ряда авторов показано, что шкалы MELD и Child-Pugh непригодны для количественной оценки массы функционирующей паренхимы печени [55; 67; 118].

Для решения данной задачи были предложены тесты количественной оценки функции печени, которые основаны на оценке скорости очищения различных используемых субстанций [46]: дыхательный метацетиновый тест [51; 74; 76; 131; 156], аминопириновый дыхательный тест [46; 54], тест на метаболизм лидокаина [60; 84; 165], тест элиминации галактозы [83], фенилаланиновый дыхательный тест [48; 93], тест элиминации сорбитола [43; 109], клиренс-тест с индоцианином зеленым [90; 115; 125; 150; 172].

Используемые динамические клиренс-тесты дают возможность непосредственно измерить и оценить функциональное состояние печени и

степень печеночной недостаточности [147].

Пациенты, с заболеванием печени, могут и не иметь значительного снижения функционального резерва печени, следовательно и прогностическая ценность отдельных печёночных тестов незначительна. Только динамические или количественные тесты печёночной функции могут выявить функциональную недостаточность и более точно отразить прогноз заболевания [17; 35; 45; 65].

Наиболее перспективными признаны клиренс-тесты с индоцианином зеленым и лидокаином. Результаты этих динамических проб используются гепатологами как неинвазивное определение резервов печени [90; 110]. Лидокаиновый тест (MEGX-моноэтилглицинксилид) для оценки функциональных резервов печени используется с 1995 года [47; 111; 125], как простой динамический тест для оценки тяжести хронического заболевания печени и для определения приоритета в очередности на трансплантацию печени [166]. Отмечена высокая чувствительность уровня сывороточного лидокаина и его метаболита MEGX в дифференциации между пациентами с циррозом печени и здоровыми респондентами ($77,8 \pm 25$) нг/мл против ($35,6 \pm 30$) нг/мл; $P < 0,05$) для определения прогноза [160]. У пациентов с уровнем лидокаина сыворотки менее чем 10 нг/мл продолжительность жизни была менее 1 года. Однако, по сравнению с объемом элиминации галактозы, этот тест дает худшую разницу между пациентами с циррозом печени и умеренными изменениями печени. На концентрацию моноэтилглицинксилида влияет уровень кровотока, рацион питания (особенно белки) и имеет тенденцию быть ниже у женщин в возрасте менее 50 лет. MEGX упрощает диагностику при тяжелых заболеваниях печени, мало информативен при хирургических портокавальных шунтах и при прогнозировании выживаемости пациентов с развившейся печёночной энцефалопатией. MEGX-тест хорошо зарекомендовал себя при оценке донорской печени для трансплантации [58; 130]. При резекции печени при концентрации MEGX 25–30 нг/мл осложнения возникают в 21 % случаев, при MEGX < 25 нг/мл в 73–100 % случаев [19].

По данным Botta F. et al. (2003) результаты количественного теста с

лидокаином демонстрируют большую специфичность и сходную чувствительность в прогнозировании годичной выживаемости больных с циррозом печени в сравнении с системой MELD [120].

Водорастворимый диагностический краситель индоцианин зеленый (ИЦЗ) вводится внутривенно и за счет связи с альбумином плазмы подвергается захвату гепатоцитами, учитывая его высокий печеночным клиренс. Индоцианин зеленый выводится через желчевыводящие пути АТФ-зависимой транспортной системой в неизмененном виде, при этом, не подвергаясь внепеченочному метаболизму или биотрансформации. Анафилактические реакции наблюдаются редко [59; 125; 133].

Установлено, что ИЦЗ характеризует гепатоцеллюлярную дисфункцию и его экскреция в желчь отражает печеночный энергетический статус. Редукция элиминации ИЦЗ при циррозе происходит вследствие снижения печеночного поглощения. Учитывая эти данные, ИЦЗ-тест находит применение для оценки функции печени при трансплантации органа у больных с хронической печеночной недостаточностью для прогнозирования исхода, динамического контроля печеночной дисфункции [88]. Больные с низкими показателями выведения ИЦЗ имели нарушения функционального состояния печени и высокий риск летального исхода после ее резекции [100].

Клиренс ИЦЗ может быть информативен в прогнозировании выживаемости пациентов с резекцией печени [19; 63; 100; 143].

S. Maruyama и соавт. (2002) установили, что клиренс ИЦЗ коррелировал с уровнем эндотелина в плазме крови, являющийся маркером тяжести печеночной недостаточности [97]. В исследовании W. D. Figg и соавт., клиренс-тест с ИЦЗ обладал высокой чувствительностью и позволял эффективно выявить различные нарушения функции печени, при этом коррелировал со шкалой по Чайлду – Пью [77].

В одном из исследований японских ученых, основанном на 1 429 выполненных резекциях печени, из которых 685 резекций было выполнено по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, рассматривалось использование трех

переменных: наличие асцита, уровень общего билирубина сыворотки крови и уровень ретенции индоцианина зеленого на 15-й минуте. В структуре алгоритма принятия решений для определения размеров участка пораженной печени, который возможно удалить с минимальным риском для пациента, отмечена главенствующая роль исследования с индоцианином зеленым у пациентов без асцита и с нормальным уровнем билирубина. За 10 лет использования такого диагностического алгоритма в одной из японских клиник отмечен только один летальный исход [57]. Для оценки функционального печеночного резерва корейские исследователи определяющими параметрами считают результаты рутинных биохимических тестов, доплеровскую ультрасонографию и уровень ретенции индоцианина зеленого на 15-й минуте. На основании проведенного исследования сделаны выводы о возможности безопасной резекции 75 % паренхимы печени. Эта граница может быть на уровне 65 %, за исключением пациентов с уровнем ретенции индоцианина зеленого более чем 15 %, наличия выраженного стеатоза и возраста пациента более 70 лет. У пациентов с цирротически измененной печенью граница возможной резекции определена на уровне 40 % остаточной паренхимы, при условии компенсированных показателей функциональных резервов [108].

В современных исследованиях показана корреляция скорости элиминации индоцианина с классами по Child, уровнем сывороточного альбумина, билирубина, индексом гистологической активности, шкалой MELD [101; 122; 126]. Oellerich M. et al. (1991) провели сравнительную оценку функциональных проб печени с индоцианином и метаболитами лидокаина и системы Child-Pugh и установили, что их специфичность в прогнозировании исхода колебалась в диапазоне 75–90 % и 82–86 % соответственно, тогда как по шкале Child-Pugh имели более низкую специфичность от 51 до 80 % [133]. Однако в ряде работ получены противоположные результаты в виде невозможности коррелировать незначительную элиминацию ИЦЗ и выраженность печеночной дисфункции в сравнительном аспекте с клиническими критериями шкалы Чайлда – Пью [53; 61]. S. Mukherjee и соавт. (2006) установили четкую взаимосвязь между результатами

клиренс-теста с ИЦЗ и критериями Чайлда – Пью [126], но учитывая, что исследование основывалось на анализе обследования пациентов с компенсированной стадией заболевания, полученные результаты не могли быть экстраполированы на больных с тяжелой печеночной недостаточностью. Значение количественных тестов в прогнозе исхода печеночной дисфункции окончательно не установлено, хотя рядом авторов выявлена их корреляция с критериями Чайлда – Пью [102; 142].

С. Merkel и соавт. [102] установили, что четырехлетняя выживаемость была существенно выше у больных с клиренсом ИЦЗ $> 1\,000$ мл/мин. (80 %), чем у пациентов с внутрипеченочным клиренсом от 300 до 1 000 мл/мин. (70 %) и чем у больных с клиренсом < 300 мл/мин. (35 %), $p = 0,02$.

В исследовании М. Oellerich и соавт. [133] по прогностической оценке тяжести гепатоцеллюлярной недостаточности у больных с циррозом печени шкала Чайлда – Пью существенно уступала клиренсу ИЦЗ. Однако I. Albers и соавт. [160] установили, что прогностическое значение количественных тестов функции печени и клиренс-тестов в сравнительном аспекте были менее чувствительными, чем критерии Чайлда – Пью.

Ряд авторов предпринял попытки комбинирования ИЦЗ теста с гистологической активностью гепатита. Исследования основывались на обследовании 285 пациентов, подвергшихся резекции печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. В результате мультивариантного анализа авторы сделали заключение о независимости этих двух факторов риска для послеоперационной летальности в связи с развитием печеночной недостаточности [139].

Так же проводилось сочетание клиренс-тестов с различными шкалами для создания прогностической системы с высокой прогностической ценностью оценки развития гепатоцеллюлярной недостаточности при циррозе печени [124; 140]. Добавление показателей динамической пробы печени с индоцианином в классификацию Child-Pugh повышало специфичность прогноза до 96 % с высоким положительным уровнем прогноза – 81 % [133].

Учитывая вышеизложенное можно констатировать, что система Child-Pugh, позволяющая прогнозировать вероятность развития летального исхода является существенной составляющей в оценке тяжести больных циррозом печени, однако имеет серьезные недостатки в виде субъективности ряда параметров и экстраполяции результатов исследования на определенные группы больных. Применение количественных клиренс-тестов в комбинации с результатами биохимических показателей является перспективным направлением в оценке гепатоцеллюлярной дисфункции.

В заключение можно резюмировать, что проведение дооперационной оценки функционального состояния печени перед выполнением обширных резекций является необходимым условием их выполнения, так как низкий функциональный резерв создает реальную основу для развития в ближайшем послеоперационном периоде тяжелых форм острой послеоперационной печеночной недостаточности. Исследование функциональных резервов печени ввиду многогранности функций органа является сложной задачей, решение которой возможно только на основе комплексного подхода. Методы оценки функции печени варьируют от простых клинических схем до сложных лабораторных исследований.

Таким образом, несмотря на многообразие существующих методов оценки функциональных резервов печени, решения о возможности выполнения резекций печени принимаются в достаточной степени на основе ориентировочных данных, а задача прогнозирования острой послеоперационной печеночной недостаточности до сих пор является актуальной.

1.2 Роль фиброэластометрии в оценке функционального резерва печени

Фиброз печени это очагово-диффузное изменение структуры органа, развивающееся в процессе повреждения гепатоцитов и приводящее к замещению паренхимы печени соединительной тканью. Причиной развития фиброза являются гепатотропные вирусы, алкоголь, токсические, многие лекарственные

средства, аутоимунные процессы и т. д. В результате развития фиброза происходит нарушение процессов обмена между гепатоцитами и кровью из системы воротной вены, что приводит к повышению давления в последней, формированию портальной гипертензии, а также развитию гипоксии гепатоцитов, что в свою очередь стимулирует процессы коллагенообразования. При последующем прогрессировании заболевания происходит перестройка архитектоники печёночной ткани и развитие цирроза печени. Нередко цирроз печени приводит к развитию первичного рака печени. Оба этих состояния, к сожалению, характеризуются плохим жизненным прогнозом и короткими сроками выживаемости. В связи с этим перед врачом-гепатологом стоит первоочередная задача раннего выявления фиброза, определение его стадии. Это позволит, наряду с выявлением причины заболевания, вовремя начать соответствующее лечение для предотвращения осложнений. Кроме того, оценка степени фиброза важна для контроля эффективности противовирусного лечения при хронических вирусных гепатитах [2].

До недавнего времени единственным методом выявления фиброза печени являлась биопсия. Биопсия проводится в специализированной клинике под местным обезболиванием и ультразвуковым контролем. При помощи специальной иглы производится забор примерно 1 мм в диаметре и 1–4 см длиной участка печеночной ткани с дальнейшим морфологическим исследованием.

Однако в среднем лишь 5 % пациентам с риском развития фиброза проводят биопсию печени. Ограниченное применение данного метода диагностики обусловлено целым рядом ограничений в его применении. Прежде всего пункционная биопсия печени – это инвазивная методика и при ее выполнении, особенно «слепым методом» (без ультразвукового контроля), возможно развитие осложнений: от незначительных (боль в 30 % случаев) до более тяжелых (включая смертность в 0,03 %). Их развитие нередко напрямую связано с опытом врача, выполняющего биопсию [2].

Абсолютными противопоказаниями к проведению биопсии печени являются:

- коагулопатии (ПТИ 70 и меньше);
- количество тромбоцитов в периферической крови $60 \times 10^9/\text{л}$ и меньше;
- увеличение времени кровотечения;
- предполагаемый эхинококкоз печени;
- предполагаемая гемангиома печени;
- отказ пациента от проведения данной манипуляции.

Вышеперечисленные обстоятельства объясняли назревшую необходимость в разработке и внедрении в практику точных, информативных и неинвазивных методов определения фиброза печени на любой стадии процесса. Требовались методы, которые позволили бы проводить многократные исследования для оценки динамики патологического процесса, в том числе и на фоне терапии, а также могли бы использоваться в качестве скрининг-тестов у пациентов из групп риска [21].

Одним из таких высокотехнологических неинвазивных методов оценки степени фиброза печени является фиброэластометрия – определение фиброза с помощью упругих волн. Исследование проводится на аппарате «Фиброскан». «Фиброскан» был изобретен и сконструирован во Франции в начале 2000-х. В серийное производство поступил в 2003 году.

Преимущества метода заключаются в следующем:

- проводится без подготовки больного;
- проводится амбулаторно;
- экономически доступен и безопасен в сравнении с биопсией (может быть многократно повторен и не требует наличия в учреждении опытного морфолога);
- позволяет провести диагностику цирроза печени на ранних стадиях;

Процедура исследования безболезненная и занимает мало времени.

Почему стала так необходима клиническая оценка фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени? Аргументы для выявления и оценки фиброза печени у больных с ХВГ следующие:

- 1) выявление и уточнение стадии фиброза печени в ранние сроки позволяет своевременно назначить адекватное лечение, направленное на уменьшение

темпов развития цирроза печени;

2) выявление степени фиброза печени определяет необходимость продления сроков терапии и увеличения доз препаратов.

Таким образом, определение стадии фиброза печени у больных с хроническими вирусными гепатитами существенно помогает врачу-гепатологу оценить состояние больного, прогнозировать и мониторировать его лечение. Оценка степени фиброза, наличие признаков цирроза оказывает влияние на выбор хирургического лечения больного с очаговым поражением печени.

1.3 Использование индоцианина зеленого (ИЦЗ) для оценки функции печени

В медицинской практике флуоресцентные методы приобретают все большее значение. После введения флуоресцентного красителя в кровь определяются важнейшие показатели: время циркуляции и клиренс введенного препарата. С помощью индоцианина зеленого возможна флуоресцентная оценка перфузии в диапазоне близком к инфракрасному (NIR), при этом фотодинамическая диагностика (PDD), а также автофлуоресцентная техника (AF) позволяют уже на раннем этапе отличить места патологических изменений от здоровой ткани. Измерения интенсивности накопления препарата в различных тканях и органах проводятся с помощью специального фиброоптического катетера или неинвазивно. Индоцианин зеленый предназначен для использования исключительно в целях диагностики.

Индоцианин зеленый (ИЦЗ/ICG) представляет собой водорастворимый флуоресцентный краситель, поглощающий инфракрасное излучение. После инъекции (0,25 мг/кг) препарат практически полностью связывается с белками плазмы (бета-липопротеины) и не подвергается метаболизму. Краситель элиминируется печенью, выделяясь в неизмененном виде с желчью. Введение ИЦЗ является стандартным тестом функции печени и внутрисосудистым маркером. Побочные эффекты от применения ИЦЗ практически не наблюдались, а

в редких случаях возникновения не представляли серьезной опасности для состояния здоровья пациента [56]. ИЦЗ используется в клинической практике уже более 40 лет.

Владение высокоспецифичной информацией о состоянии печени пациента ОРИТ всегда имеет для клинициста большое значение, так как любое нарушение функционального состояния печени оказывает выраженное влияние на клинический исход. Именно поэтому высокоселективный мониторинг состояния печени играет важную роль при выборе терапии пациентов. При оценке различных методов исследования функции печени решающее значение имеют их специфичность и скорость получения результатов. Существующие методы оценки функционального состояния печени, например, измерение сатурации венозной крови печени, являются высоко инвазивными и не всегда позволяют сделать заключение о состоянии перфузии печени и спланхической области. Данные, основанные на традиционных лабораторных тестах, зачастую попадают в руки врача после значительной задержки, что сильно затрудняет выбор адекватной терапии пациента.

Использование ИЦЗ позволяет значительно снизить частоту проведения лабораторных тестов и при необходимости дает возможность быстро получить высокоспецифичную информацию об общей функции печени, подразумевая под общей функцией печени кровоток в печени и паренхиматозную экскреторную функцию, оценку которых обычно невозможно провести при помощи единого теста.

1.4 Эволюция резекционной хирургии печени

Начало современной эры резекционной хирургии печени относится к 1959 г., когда Куаттлебаумом (J. K. Quattlebaum) были определены и сформулированы базисные принципы больших резекций печени: адекватность доступа к органу, необходимость сосудистой изоляции участка резекции печени, мобилизация печени, проведение диссекции печени специальным

инструментарием [148].

Первая резекция печени в России была выполнена Н. В. Склифосовским в 1889 г., а в 1929 г. С. С. Юдин выполнил первую анатомическую резекцию левой кавальной доли печени. В 1955 г. А. М. Дыхно осуществил правостороннюю гемигепатэктомию. С этих пор данная методика стала наиболее распространенным видом анатомических резекций печени. Все варианты, предлагаемых впоследствии способов резекции печени, имели своим прототипом эти два вида: фиссуральный и воротный.

В последние годы резекционная хирургия печени получила интенсивное развитие и продолжает оставаться одним из наиболее востребованных направлений в абдоминальной хирургии, что связано, прежде всего, с ростом заболеваемости населения новообразованиями печени [9; 34].

За последние два десятилетия значительно снизилась травматичность резекций печени, накоплен опыт применения малоинвазивных, в том числе эндоваскулярных вмешательств на печени. Благодаря этому открылись новые горизонты в хирургии очаговых образований печени. Улучшение результатов хирургического лечения стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику инновационных технологий: методов сосудистой изоляции, повторных резекций, радиочастотной термоабляции печени, мультиспиральной компьютерной томографии.

В печеночной хирургии долгое время основным сдерживающим фактором для расширения показаний к резекции печени являлась опасность кровотечения. Для профилактики его возникновения предлагался ряд способов и здесь, прежде всего, следует упомянуть о печеночном шве, предложенном в 1894 г. В. Р. Пенским и М. М. Кузнецовым. Еще одним исключительно важным методом профилактики интраоперационной кровопотери явился способ, использованный в 1908 г. J. Pringle, заключающийся в пережатии гепатодуоденальной связки. Данный способ, именуемый «Pringle-маневр», и по сей день используется во многих клиниках при интенсивном кровотечении из среза печени [107]. Ряд исследователей считает, что оптимальным является интермиттирующий вариант

Pringle-маневра, так как длительное применение его опасно, особенно при наличии цирроза или жировой дистрофии печени [154].

Важным сдерживающим фактором для выполнения обширных резекций печени является небольшой объем остающейся паренхимы. После обширных резекций печени тяжелые формы печеночной недостаточности встречаются в 8,3–14,4 % случаев [19; 26; 91].

Для оценки полученных результатов хирургического лечения больных с ОПП важна терминалогическая и, соответственно, фактическая сопоставимость полученных данных, однако в хирургии печени длительное время существовала терминологическая путаница. Одни и те же операции называли «лобэктомией», «расширенной гемигепатэктомией» в зависимости от того, что хирург вкладывает в понятие «доля», «сегмент» и т. д. В настоящее время резекции печени принято подразделять на типичные (анатомические) и атипичные (не анатомические). Перевязка магистральных сосудов и протоков в портальных и кавальных воротах печени является непрямым атрибутом техники операции при анатомической резекции печени, разделение паренхимы печени производится по малососудистым зонам – портальным фиссурам. Если выполняется резекция органа без учета внутриорганный архитектоники сосудов и протоков, без предварительной перевязки сосудисто-секреторной ножки 0 – то это атипичная резекция и основным моментом является гемостатический шов или внутривнутрипаренхиматозная перевязка протоков и сосудов [13; 42].

В последние годы нашли применение несколько классификаций анатомических резекций печени: Goldsmith и Woodburne (1957), Coinaud (1957), Шапкина В. С. (1967). В 2000 г. в г. Brisbane (Австралия) принята новая международная классификация анатомических резекций печени. [43; 164].

В России и Западной Европе используется Европейская классификация операций на печени, основанная на сегментарной анатомии по Куино, что соответствует рекомендациям ИНРВА (Терминологического Комитета Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов).

В соответствии с этой классификацией резекции печени именовались

следующим образом:

- правосторонняя расширенная гемигепатэктомия (IV, V, VI, VII, VIII $\pm$ I);
- правосторонняя гемигепатэктомия (V, VI, VII, VIII);
- левосторонняя расширенная гемигепатэктомия (II, III, IV, V, VIII $\pm$ I);
- левосторонняя гемигепатэктомия (II, III, IV $\pm$ I);
- левосторонняя лобэктомия (левосторонняя кавальная лобэктомия) – (II, III);
- бисегментэктомия (II + III);
- сегментэктомия (указываются номера сегментов);
- неанатомическая резекция печени.

1.5 Использование компьютерной томографии (КТ) для оценки функции печени

Преимуществом в использовании КТ является ее неинвазивность и высокая информативность при оценке функциональных резервов печени. По мнению ряда исследователей, определение остаточного объема печени при планировании ее резекции может служить важным показателем при подготовке больных к операции, особенно при наличии фоновых хронических заболеваний печени. Известно, что хронические гепатиты и цирроз являются существенным фактором риска развития ППН и при планировании операций у больных с ОПП необходимо стремиться к сохранению большего пострезекционного объема печени. Ценность метода заключается в его диагностической многофакторности, а именно – позволяет определить объем опухолевого поражения печени, прогноз, а также остаточный пострезекционный объем паренхимы, рассчитать объемные характеристики с помощью программного обеспечения «Volume», основанного на модифицированной формуле Симпсона.

А. В. Слободяник (2012) установил, что при сопоставлении данных КТ-вольюметрии и прямого измерения объема резецированной части печени статистически значимых различий не было. Это свидетельствует о высокой

точности компьютерно-томографического исследования. Для коррекции различий в конституционально-физическом развитии пациентов при анализе данных компьютерной волюметрии проводился их пересчет на m^2 поверхности тела. Автор установил, что результаты КТГ при планировании резекции печени являются важнейшим показателем, отражающим функциональные резервы печени и обладают хорошим прогностическим потенциалом в профилактике развития послеоперационной печеночной недостаточности [30; 31].

По данным W. de Graaf et al. (2010) и других авторов, в последние годы в исследованиях появилась тенденция совмещать проведение КТ-волюметрии с динамической сцинтиграфией с целью улучшения прогноза ОРП, особенно у больных с комприментированной печенью [79; 146].

РЕЗЮМЕ

Проведение дооперационной оценки функционального состояния печени перед выполнением обширных резекций является необходимым условием их выполнения, так как низкий функциональный резерв создает реальную основу для развития в ближайшем послеоперационном периоде тяжелых форм острой послеоперационной печеночной недостаточности. Исследование функциональных резервов печени ввиду многогранности функций органа является сложной задачей, решение которой возможно только на основе комплексного подхода. Методы оценки функции печени варьируют от простых клинических схем до сложных лабораторных исследований.

Из имеющихся тестов, в отдельности, ни один не позволяет в точности определить функциональные резервы печени. Рутинные исследования функции печени не всегда позволяют оценить регенеративную способность органа после операции. В клинической практике используется значительное количество показателей, позволяющих оценить функцию печени, которые можно подразделить на поисковые, диагностические и количественные тесты.

Поисковые тесты позволяют выявить заболевание печени, диагностические тесты этиологию заболевания, а количественные тесты позволяют определять величину функционального резерва.

Используемые в практике на сегодня тесты не являются универсальными, которые могли бы удовлетворить все потребности в оценке функциональных резервов печени с целью предупреждения печеночной недостаточности в послеоперационном периоде.

Подводя итог обзору литературы можно констатировать, что применение количественных клиренс-тестов в комбинации с результатами КТ-вольюметрии и фибросканирования должны стать одним из перспективных направлений в оценке функциональных резервов и степени дисфункции печени.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследуемых групп больных

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 70 больных (35 мужчин и 35 женщин) с объемными образованиями печени различной этиологии, находившихся на лечении в хирургическом отделении № 2 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского» с января 2005 года по июль 2014 года. Средний возраст больных – $(50,3 \pm 11,9)$ лет.

В программу исследования были включены пациенты с диагностированными объемными образованиями печени различной этиологии, перенесшие обширную резекцию печени и имеющие полный комплекс лабораторно-инструментальных обследований.

Критериями исключения были – противопоказания к обширной резекции печени, наличие декомпенсированной сопутствующей патологии, наличие цирроза печени, наличие в анамнезе проведения курсов химиотерапии. Из исследования были исключены пациенты, у которых во время операции использовался маневр Прингла. Также были исключены пациенты у которых какая-либо другая причина, кроме прогрессирующей печеночной недостаточности, явилась причиной летального исхода.

В зависимости от примененного алгоритма обследования больных по критериям операбельности все исследуемые были распределены на две группы: группа сравнения и основная группа.

В группу сравнения вошли 37 больных: 20 мужчин (54,05 %), 17 женщин (45,95 %). Возраст больных был от 26 лет до 69 лет, средний возраст составил – $(47,8 \pm 13,5)$ лет.

В основной группе было 33 больных: 15 мужчин (45,45 %), 18 женщин (54,55 %). Возраст больных был от 23 лет до 71 года, средний возраст составил – $(51,5 \pm 12,9)$ года.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту в группах, ($M \pm m$)

Возраст, лет	Количество больных				Уровень значимости различий (p)
	основная группа (n = 33)		группа сравнения (n = 37)		
	абс.	%	абс.	%	
21–30	2	6,06	4	10,81	0,23
31–40	5	15,15	5	13,51	0,4
41–50	4	12,1	9	24,32	0,1
51–60	15	45,46	13	35,14	0,19
61–70	7	21,2	6	16,22	0,30
Средний возраст	47,8 ± 13,5		51,5 ± 12,9		0,23

Сравнение процентов в исследуемых группах осуществлялось с помощью многофункционального критерия Фишера. Анализ результатов, представленных в таблице 1, показал, что в сравниваемых возрастных группах не выявлено статистически значимых различий.

В основе распределения больных по нозологическим формам заболевания использована классификация доброкачественных поражений печени, основанная на рекомендациях ВОЗ по гистологической классификации опухолей № 20, 1983 г. Классификация первичных злокачественных опухолей печени, как и при доброкачественных опухолях, основывалась на гистогенезе опухолей.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией научных медицинских исследований и приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации», одобрено локальным этическим комитетом.

Распределение больных по нозологическим формам представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Группа сравнения		Основная группа		Всего		Уровень значимости различий (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Колоректальные метастазы	13	35,14	11	33,33	24	34,29	0,43
Паразитарные поражения (эхинококкоз, альвеококкоз)	13	35,14	12	36,36	25	35,71	0,47
Гепатоцеллюлярный рак	4	10,81	2	6,06	6	8,57	0,23
Холангиокарцинома	2	5,4	3	9,09	5	7,14	0,26
Доброкачественные образования (гемангиома, гепатоаденома, гемартома)	5	13,51	5	15,15	10	14,29	0,43
Итого	37	52,85	33	47,15	70	100	—

Статистически значимых различий в исследуемых группах больных по наличию различных нозологических форм не выявлено ($p > 0,05$).

Распределение больных по размерам очагового поражения печени представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных по размерам очагового поражения печени

Размеры очагового образования	Группа сравнения		Основная группа		Всего		Уровень значимости различий (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
От 0 мм до 49 мм	3	8,11	4	12,12	7	10	0,29
От 50 мм до 99 мм	14	37,84	16	48,48	30	42,86	0,2
От 100 мм и более	20	54,05	13	39,39	33	47,14	0,11
Итого	37	52,85	33	47,15	70	100	—

Проведено сравнение распределения больных по размерам очагового поражения печени в исследуемых группах. Значимых различий в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Распределение больных по диапазону размеров (минимальному, максимальному и среднему) очаговых образований печени представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных по диапазону размеров (минимальному, максимальному и среднему) очаговых образований печени ($M \pm m$)

Диапазон размеров очагового образования печени	Группа сравнения	Основная группа	Всего
Минимальный (мм)	37	40	37
Максимальный (мм)	160	161	161
Средний (мм)	$97,38 \pm 33,6$	$86,64 \pm 31,9$	$92,31 \pm 3,8$
Итого (n)	37	33	70

Значимых различий по среднему размеру очаговых образований в исследуемых группах не выявлено ($p = 0,09$)

Все больные были госпитализированы и оперированы в плановом порядке.

Пациентам с объемными образованиями печени, которые вошли в программу исследования, были выполнены обширные резекции печени после комплексного обследования. К обширным резекциям печени мы относили гемигепатэктомии и расширенные гемигепатэктомии. Вышеуказанный объем оперативного вмешательства в 8 (21,63 %) случаях был дополнен атипичной резекцией контрлатеральной доли печени.

Оценка резектабельности ООП в каждом конкретном случае осуществлялась как до операции, так и интраоперационно по принципам, разработанным ранее [41], и подразумевала наличие остающегося в виде культи печени участка непораженной опухолью паренхимы в объеме не менее двух сегментов. ($200\text{--}300 \text{ см}^3$ или 20 % от всего объема печени).

Распределение больных по характеру оперативного вмешательства представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных по характеру оперативного вмешательства

Нозологическая форма	Группа сравнения		Основная группа		Всего		Уровень значимости различий (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ПГГЭ	19	51,35	17	51,52	36	51,43	0,49
ЛГГЭ	4	10,81	1	3,03	5	7,14	0,1
ПРГГЭ	6	16,22	8	24,24	14	20	0,17
ЛРГГЭ	0	0	1	3,03	1	1,43	0,15
ПГГЭ + резекция контрлатеральной доли	2	5,41	5	15,15	7	10	0,08
РПГГЭ + резекция контрлатеральной доли	2	5,41	0	0	2	2,86	0,1
ЛГГЭ + резекция контрлатеральной доли	3	8,11	0	0	3	4,29	0,05
РЛГГЭ + резекция контрлатеральной доли	1	2,7	1	3,03	2	2,86	0,17
Всего	37	52,85	33	47,15	70	100	—

Анализируя распределение в группах по виду выполненного оперативного лечения, статистически значимых различий не выявлено. Отмечено, что оперативное лечение в объеме ПГГЭ преобладает в обеих группах.

Распределение больных по наличию вирусного поражения печени представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных по наличию вирусного поражения печени

Формы вирусного поражения печени	Группа сравнения		Основная группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХВГВ	0	0	0	0	0	0
ХВГС	2	5,41	2	6,06	4	5,7

Значимых различий по наличию ХВГС в исследуемых группах не выявлено ($p = 0,43$)

Исследуемые группы были сопоставимы между собой по возрасту, полу, длительности заболевания, степени тяжести общего состояния на момент поступления.

Для оценки тяжести заболевания печени традиционно использовали шкалу MELD.

Шкала основана на учете результатов следующих лабораторных исследований: уровня билирубина в крови, МНО/ПВ, уровня креатинина крови. Диапазон возможных значений – от 6 до 40. Чем выше показатели по шкале MELD, тем серьезнее заболевание печени. Значения данной шкалы были разбиты на три диапазона: 0–5, характеризующийся незначительными нарушениями функции печени; 6–9, соответствующий – умеренными; 10 и более – выраженными нарушениями функции печени.

Распределение больных по диапазонам значений шкалы MELD представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение больных по диапазонам значений шкалы MELD

Баллы по шкале MELD	Группа сравнения		Основная группа		Всего		Уровень значимости различий (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0–5	1	2,7	1	3,0	2	2,9	0,47
6–9	34	91,9	31	94,0	65	92,8	0,37
10 и более	2	5,4	1	3,0	3	4,3	0,31
Итого	37	100	33	100	70	100	—

Важно отметить, что частота смертности в ближайшие 3 месяца при MELD до 9 баллов в 7 раз меньше, чем при показателе 10 и более баллов (4 % против 27 %).

У 15 (21,43 %) больных были выявлены различные сопутствующие

заболевания с поражением сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение больных по наличию сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Группа сравнения		Основная группа		Всего		Уровень значимости различий (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кардиологическая патология (ИБС: стенокардия, аритмия, ФК1-2, НК0-1	5	13,51	4	12,12	9	12,86	0,42
Склеродермия	1	2,7	0	0	1	1,43	0,17
Бронхиальная астма, ХОБЛ, ДН 0-1	2	5,41	0	0	2	2,86	0,09
Сахарный диабет	0	0	1	3,03	1	1,43	0,14
Аутоиммунный тиреоидит	1	2,7	0	0	1	1,43	0,17
хроническая надпочечниковая недостаточность	1	2,7	0	0	1	1,43	0,17
Нет сопутствующей патологии	27	72,97	28	84,85	55	78,57	0,11
Всего	37	52,85	33	47,15	70	100	—

При сравнительном анализе статистически значимых различий в количественном соотношении больных определенных нозологических групп в общем массиве выявлено не было. Также не было выявлено статистически значимых различий в общем количестве больных с сопутствующей патологией по группам.

2.2 Методы исследования пациентов

Целью комплексного обследования больных с объемными образованиями печени являлось: определение нозологической формы заболевания, определение резектабельности объемного образования, оценка общего состояния больного и оценка функционального состояния печени.

Все пациенты обеих групп сравнения были обследованы перед операцией.

Проводился сбор анамнеза, клиническое исследование, лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, электрокардиограмма, выполнялась фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография органов брюшной полости, проводилось обследование на наличие вирусных гепатитов, уровень онкомаркеров (СА-19-9, АФП, РЭА), наличие антител к антигенам эхинококка методом иммуноферментного анализа.

Лабораторная диагностика

Основной скрининг – метод, позволявший определить изменение функции печени, было проведено развернутое биохимическое исследование крови с обязательной оценкой уровня билирубина, белков, трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) и ферментов холестаза (щелочная фосфатаза, глутамилтранспептидаза). Биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе «OLYMPUS AU-640» (Япония). Система гемостаза (определение протромбинового индекса, АПТВ, концентрация фибриногена в плазме) оценивалась с помощью коагулометра «START 4» (Stago, Франция). Лабораторные исследования также выполнялись на анализаторах КФК-3, «Эскан-Г».

Специальные инструментальные методы обследования

Обзорное исследование грудной клетки используется в клинике для оценки распространенности основного процесса. Исследования выполнялись на рентгеновском аппарате фирмы Siemens.

Ультразвуковое исследование печени включало в себя оценку контура и размера органа, состояния паренхимы: однородности, эхогенности, звукопроводимости; определение диаметра внутри- и внепеченочных желчных протоков. Для получения цельного представления об особенностях патологического процесса в каждом конкретном случае проводили комбинирование традиционного УЗ-исследования в режиме с дуплексным сканированием в сочетании с цветовым доплеровским картированием.

Ультразвуковое исследование в серой шкале позволяло судить о размерах и структуре очагового образования печени, о его сегментарной локализации, взаимоотношении с магистральными сосудами печени, а также позволяло выявить признаки внепеченочного распространения процесса (наличие асцита, увеличение лимфоузлов), что имело существенное значение для выбора лечебной тактики.

Дуплексное сканирование выполняли, прежде всего, с целью определения взаимоотношения очагового образования с магистральными печеночными венами, нижней поллой веной, а также воротной веной, собственной печеночной артерией и их ветвями, что имело существенное значение в оценке степени риска развития массивной интраоперационной кровопотери и определении резектабельности опухоли. Кроме этого, дуплексное сканирование позволяло определить особенности перестройки внутриорганный кровотока и оценить характер кровоснабжения внутри очагового образования, что давало возможность уточнить природу опухоли. Динамическое до- и послеоперационное дуплексное сканирование регионарного кровотока выполняли как с целью выявления возможных случаев тромбоза магистральных сосудов печени, так и изучения гемодинамических изменений, наступающих в сосудистой системе печени после выполнения обширных резекций.

Выполнение комплексного УЗИ проводили на ультразвуковых аппаратах: «Aloka»-1100 и «Aloka»-1200 (Япония). УЗИ выполнялось секторными и конвексными датчиками электронного сканирования для абдоминальных исследований частотой 3,5–5 МГц.

Применяли мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с болюсным контрастированием. Данная методика исследования отличалась неинвазивностью и высокой информативностью. Обследование проводилось на спиральном томографе фирмы Siemens (16-срезовом).

Для улучшения визуализации новообразований печени и получения дополнительных критериев при их дифференциальной диагностике применяли

методику контрастного усиления методов в/в болюсного введения йодсодержащих контрастных препаратов (оптирей, ультравист, омнипак). При этом использовали эффект разной степени контрастирования очагового образования и паренхимы печени, который способствовал улучшению визуализации области поражения. Получали изображения всей печени в артериальную, венозную и в отсроченную фазы.

Всем пациентам основной группы до и после оперативного лечения проводилось КТ-исследование на аппарате «Siemens somatom emotion». На реформациях измерялся объем интересующей паренхимы печени с помощью приложения «Volume» на рабочей консоли томографа. Измерение объема производилось полуавтоматизированным способом с разметкой на тонкосрезовых аксиальных сканах границ измерения и с предварительной задачей границ денситометрических показателей с последующей коррекцией границ области измерения при необходимости.

Фиброзофагогастродуоденоскопия проводилась приборами фирмы «OLYMPUS» GIF-XQ-10 и JF-1T-30 (Япония) с целью диагностики сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также для уточнения состояния вен пищевода.

Отличия в алгоритме предоперационного обследования в группах заключались в применении фибросканирования и высокоселективного мониторинга элиминации из периферической крови диагностического красителя, а также КТВ в основной группе.

Фибросканирование печени проводилось пациентам на аппарате «Fibroscan-502» компании EchoSens. Выполняя фибросканирование, датчик устанавливали в межреберных промежутках справа, где находится печень. Для получения точного результата проводили не менее 10 измерений, на основе которых аппарат вычислял средний результат. Полученное значение, измеряемое в килопаскалях (кПа), отражает плотность ткани печени. В зависимости от показателей определяется степень фиброза по шкале Metavir (таблица 9).

Таблица 9 – Степень фиброза по шкале Metavir

Стадия Фиброза по METAVIR	Интервал значений (кПа)
F0	1,5–6.0
F1	6.0–7,2
F2	7,3–9,5
F3	9,6–14
F4	Более 14

Полученные результаты исследования на аппарате «Fibroscan-502» представлены в таблице 10.

Таблица 10 – распределение больных по степени фиброза

Степень фиброза	Количество больных	
	абс.	%
0 фиброз нет фиброза	15	45,45
1 фиброз	11	33,33
2 фиброз	4	12,12
3 фиброз	3	8,12
4 фиброз	0	0

С целью оценки функционального состояния печени пациентам в основной группе дополнительно проводили высокоселективный мониторинг элиминации из периферической крови диагностического препарата. С помощью неинвазивного сенсора аппарата LiMON PC5000 (версия 1.4) фирмы «Pulsion Medical Systems AG» (Германия) определяли концентрацию диагностического вещества в крови пациента методом пульсовой денситометрии.

В качестве диагностического препарата использовали индоцианин зеленый, который вводили внутривенно перед исследованием в дозе 0,25 мг/кг массы тела пациента. Длительность клиренс-теста составляла 5–10 мин. В ходе исследования определялись следующие показатели: скорость плазменной элиминации и уровень остаточной концентрации индоцианина зеленого в плазме через 15 минут

после введения диагностического красителя.

Использование неинвазивного монитора LiMON PC5000 (версия 1.4) фирмы «Pulsion Medical Systems AG» (Германия) позволяет максимально упростить процедуру диагностики и одновременно добиться высокой скорости получения информации и специфичности результатов при проведении исследования. Внутривенное введение раствора ИЦЗ (в количестве, автоматически рассчитываемом монитором в зависимости от массы тела пациента) и размещение неинвазивного датчика на пальце больного позволяют уже через 5–10 минут получить на ЖК-экране прибора значение скорости плазменной элиминации (СПЭ/PDR), клиренса красителя (КК/СВ) и объема циркулирующей крови (ОЦК). Взятие образцов крови и проведение лабораторных анализов при этом не требуется.

Для регистрации результатов была сформирована электронная база данных в программе Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11), представляющая собой формализованный вариант сведений из историй болезни 70 больных по изучаемым параметрам, полученным в результате клинических, лабораторных и инструментальных обследований пациентов.

Цифровой материал был обработан с использованием модуля «Основные статистики и таблицы» пакета прикладных программ Statistica 6.1.

Результаты исследования фиксировались в виде таблиц, с указанием ($M \pm m$), где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего.

Для показателей, измеренных в качественных шкалах, указывалось число больных, имеющих данное значение показателя, и соответствующий этому значению процент (%).

Для выявления различий в средних значениях количественных показателей, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя связанными выборками парных измерений использовался непараметрический критерий Вилкоксона.

При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 по Пирсону. Поправка Йетса на непрерывность использовалась, если абсолютные

частоты в клетках таблицы сопряженности были менее 10.

При сравнительном анализе процентов использовался многофункциональный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. С целью определения наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз госпитального исхода, применялась бинарная логистическая регрессия (метод пошагового включения). Для повышения прогностической способности и оценки специфичности и чувствительности модели использовался ROC-анализ. Для построения логистической модели и проведения ROC-анализа использовался статистический пакет SPSS. [3; 7; 11; 16; 27; 44].

Этап статистической обработки данных выполнен совместно с доцентом кафедры прикладной математики Института фундаментальных наук Кемеровского государственного университета, кандидатом технических наук, Каган Еленой Сергеевной.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты обследования и лечения пациентов группы сравнения

Функциональное состояние культи печени после резекции зависит от ряда факторов, основными из которых являются исходное состояние паренхимы печени перед операцией и степень ишемического повреждения печени как следствия выключения ее из кровообращения при выполнении операции или других факторов, обуславливающих гипоксию (кровопотеря, артериальная гипотония и т. д.). Именно эти факторы способствуют развитию в послеоперационном периоде самого грозного осложнения – печеночной недостаточности.

Одними из существенных индикаторов функциональной активности печени являются биохимические тесты. В соответствии с традиционным алгоритмом исследования функционального резерва печени и развития послеоперационной печеночной недостаточности в контрольной группе больных проведено динамическое исследование (в до- и послеоперационном периоде на 1-е и 5-е сутки) пигментно-выделительной (общий билирубин), белково-синтезирующей функции печени (общий белок, альбумин, ПТИ), трансаминаз (АСТ, АЛТ). Кроме того, изучали показатели креатинина для оценки уровня почечной недостаточности (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика биохимических показателей у больных группы сравнения в до- и раннем послеоперационном периоде (n = 37), (M ± m)

Биохимические показатели	До операции	Сутки после операции		Уровень значимости различий (p)	
		1-е	5-е	p*	p**
Общий билирубин, мкмоль/л	15,3 ± 6,8	41,9 ± 15,8	34,4 ± 20,9	p < 0,00001	p < 0,00001
АСТ, Ед/л	45,3 ± 17,8	61,9 ± 11,6	52,1 ± 13,45	p < 0,00001	p = 0,0339
АЛТ, Ед/л	39,3 ± 17,8	70,2 ± 17,9	41,5 ± 9,4	p < 0,00001	p = 0,25
Общий белок, г/л	68,7 ± 11,3	59,2 ± 6,2	61,4 ± 7,4	p < 0,00001	p = 0,0008

Продолжение таблицы 11

Биохимические показатели	До операции	Сутки после операции		Уровень значимости различий (p)	
		1-е	5-е	p*	p**
Альбумин, г/л	38,5 ± 7,30	33,2 ± 11,32	34,4 ± 8,41	p = 0,0096	p = 0,014
ПТИ	79,3 ± 13,5	68,5 ± 2,7	60,1 ± 2,97	p < 0,00001	p < 0,00001
Креатинин, ммоль/л	0,11 ± 0,05	0,23 ± 0,03	0,17 ± 0,05	p < 0,00001	p < 0,00001
Примечания: p* – уровень значимости различий между выборками биохимических показателей выполненных в дооперационном периоде и на первые сутки после оперативного лечения; p** – уровень значимости различий между выборками биохимических показателей выполненных в дооперационном периоде и на пятые сутки после оперативного лечения.					

Анализ результатов, представленных в таблице 12, позволяет сделать следующие выводы. По сравнению со значениями дооперационных показателей в группе сравнения произошли статистически значимые изменения в целом по группе на первые сутки после операции в средних значениях показателей: общий билирубин, АСТ, АЛТ, общий белок, альбумин, ПТИ, креатинин. Так по сравнению с дооперационными значениями на первые сутки после операции наблюдается повышение общего уровня билирубина, значительное повышение АСТ, АЛТ и креатина и существенное снижение уровня общего белка, альбумина и ПТИ.

Повышение уровня билирубина может являться маркером развития пострезекционной печеночной недостаточности. Нами отмечена нормализация уровня билирубина на 5-е сутки у только у 6 пациентов (16,2 %) из группы сравнения, перенесших ОРП.

После ОРП показатели билирубина, АСТ, АЛТ и ПТИ заметно увеличивались после операции, а затем постепенно снижались к 2–4 неделе после операции у пациентов с благоприятным исходом заболевания.

Исследование интраоперационной кровопотери при ОРП в группе сравнения представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение больных группы сравнения по степени интраоперационной кровопотери

Тяжесть кровопотери* (% ОЦК)	Количество больных (n = 37)	
	абс.	%
Легкая (15–20 %)	15	40,5
Средняя (20–30 %)	16	43,3
Тяжелая (30–40 %)	6	16,2
Всего, n = 37	37	100
Примечание: * – из: Committee on Trauma, American College of Surgeons. Early care of the injured patient, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1982).		

Как видно из таблицы, у большинства больных группы сравнения преобладает легкая и средняя степень интраоперационной кровопотери, в среднем она составила – $(1\,143 \pm 480)$ мл.

Средняя длительность операции в группе сравнения составила – (399 ± 65) минут.

Послеоперационные осложнения в группе сравнения развились у 15 больных (40,5 %). Распределение осложнений в группе сравнения представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение больных группы сравнения по видам ранних послеоперационных осложнений

Вид осложнений	Количество больных (n = 37)	
	абс.	%
ППН	9	24,3
Реактивный плеврит	2	5,4
Билома	2	5,4
Желчный перитонит	1	2,7
Раневые послеоперационные осложнения (гематома, инфильтрат, абсцесс послеоперационной раны)	6	16,2

Продолжение таблицы 13

Вид осложнений	Количество больных (n = 37)	
	абс.	%
Пневмония	2	5,4
ОИМ	1	2,7
Без осложнений	22	59,5
Всего, n = 37	37	100

Из общих послеоперационных осложнений чаще диагностировали развитие послеоперационной печеночной недостаточности – у 9 (24,3 %) пациентов. В 16,2 % случаев были отмечены различные гнойно-воспалительные раневые осложнения, такие, как инфильтрат (1), нагноение послеоперационной раны (4), а также в одном случае гематома послеоперационной раны.

Под ППН понимали недостаточность одной или более функции печени (синтетической, секреторной, детоксикационной и т. д.), что включало в себя гипербилирубинемия, гипоальбуминемию, снижение ПТИ. Существенным количественным параметром ППН считали критерий «50–50», который включает в себя снижение протромбинового индекса < 50 % и повышение билирубина сыворотки крови > 50 мкмоль/л на 5-й день после операции. При наличии у пациента критерия «50–50» риск летального исхода существенно повышается [92; 129; 163].

Проведение обширных травматичных оперативных вмешательств, тяжелый общий соматический фон у больных с ООП, развитие послеоперационных осложнений обусловило длительность койко-дня в группе сравнения больных, который составил $(34,3 \pm 11,4)$ дней.

Для выявления наличия зависимости частоты послеоперационной печеночной недостаточности при ОРП от исходного количества баллов по шкале MELD мы изучили результаты, представленные в таблице 14.

Таблица 14 – Распределение больных с ППН в зависимости от количества баллов по шкале MELD в группе сравнения (n = 37)

Баллы по шкале MELD	Количество оперированных больных		ППН n = 9		Достигнутый уровень статистической значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
0–5	1	2,7	0	0	$p_{1/2} = 0,045$
6–9 (1)	33	89,2	7	21,2	
10 и более (2)	3	8,1	2	66,7	
Итого	37	100	9	100	

Среднее количество баллов по шкале MELD в группе с послеоперационной печеночной недостаточностью составило – $10,5 \pm 5,4$, а в группе без развития ППН – $6,9 \pm 4,2$, что статистически значимо ниже ($p = 0,022$).

Изучение зависимости частоты послеоперационной печеночной недостаточности от общего количества баллов по шкале MELD выявило достоверные различия в группе больных с количеством баллов 10 и более по сравнению с группой 6–9 баллов ($p = 0,045$). Применение шкалы MELD для прогнозирования послеоперационной печеночной недостаточности в связи с этим может быть целесообразно.

В послеоперационном периоде умерло 7 больных (18,9 %). У всех больных были признаки развития и прогрессирования послеоперационной печеночной недостаточности. В одном из семи случаев на фоне прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности с преобладанием печеночной дисфункции был диагностирован острый инфаркт миокарда.

3.2 Результаты обследования и лечения пациентов в основной группе

Для базисной оценки и возможности сопоставительного анализа данных исследования в основной группе больных нами проведены исследования

функционального резерва печени аналогично контрольной группы для оценки развития послеоперационной печеночной недостаточности по биохимическим показателям крови. У больных проведено динамическое исследование (в до- и послеоперационном периоде на 1-е и 5-е сутки) пигментно-выделительной (общий билирубин), белково-синтезирующей функции печени (общий белок, альбумин, ПТИ), трансаминаз (АСТ, АЛТ), креатинина крови (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика биохимических показателей у больных основной группы в до- и раннем послеоперационном периоде (n = 33), ($M \pm m$)

Биохимические показатели	До операции	Сутки после операции		Уровень значимости различий (p)	
		1-е	5-е	p*	p**
Общий билирубин, мкмоль/л	13,3 ± 5,56	46,9 ± 22,63	41,4 ± 29,5	p < 0,00001	p = 0,00002
АСТ, Ед/л	40,1 ± 12,2	64,9 ± 22,5	51,9 ± 12,9	p < 0,00001	p = 0,0027
АЛТ, Ед/л	35,8 ± 18,2	69,7 ± 15,8	53,0 ± 19,8	p < 0,00001	p = 0,0002
Общий белок, г/л	65,9 ± 15,2	63,8 ± 11,3	47,9 ± 17,9	p = 0,26	p < 0,00001
Альбумин, г/л	39,8 ± 11,7	35,6 ± 19,8	31,9 ± 13,7	p = 0,15	p = 0,007
ПТИ	80,8 ± 23,6	77,9 ± 18,8	62,0 ± 15,9	p = 0,29	p = 0,0002
Креатинин, ммоль/л	0,12 ± 0,04	0,21 ± 0,05	0,23 ± 0,04	p < 0,00001	p < 0,00001
Примечания: p* – уровень значимости различий между выборками биохимических показателей выполненных в дооперационном периоде и на первые сутки после оперативного лечения; p** – уровень значимости различий между выборками биохимических показателей выполненных в дооперационном периоде и на пятые сутки после оперативного лечения.					

Анализ результатов, представленных в таблице 16, позволяет сделать вывод о том, что на первые сутки после операции по сравнению с дооперационным уровнем имеются статистически значимые изменения среднего уровня следующих показателей: общем билирубине, АСТ, АЛТ, креатинине.

Сравнение дооперационных показателей с показателями на 5-е сутки показало, что по всем показателям, представленным в таблице, так же имеются

статистически значимые изменения.

Повышение уровня билирубина и снижение ПТИ были наиболее важными маркерами развития послеоперационной печеночной недостаточности. Нами отмечена нормализация уровня билирубина на 5-е сутки только у 7 пациентов (21,2 %) из основной группы, перенесших ОРП.

После ОРП большинство биохимических показателей заметно увеличивались после операции, особенно к 5-м суткам послеоперационного периода, затем постепенно снижались к 2–4 неделе после операции у пациентов с благоприятным исходом заболевания.

Исследование интраоперационной кровопотери при ОРП в основной группе представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение больных основной группы по степени интраоперационной кровопотери

Тяжесть кровопотери* (% ОЦК)	Количество больных (n = 33)	
	абс.	%
Легкая (15–20 %)	11	33,3
Средняя (20–30 %)	14	42,4
Тяжелая (30–40 %)	8	24,3
Всего, n = 33	33	100

Как видно из таблицы, у большинства больных группы сравнения преобладает легкая и средняя степень интраоперационной кровопотери, в среднем она составила – $(1\,294 \pm 515)$ мл.

Средняя длительность операции в основной группе составила – (348 ± 74) минуты.

Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 12 больных (36,4 %). Распределение осложнений в основной группе представлено в таблице 17.

Таблица 17 – Распределение больных основной группы по видам ранних послеоперационных осложнений

Вид осложнений	Количество больных (n = 33)	
	абс.	%
ППН	4	12,1
Реактивный плеврит	2	6,1
Билома	2	6,1
Желчный перитонит	2	6,1
Раневые послеоперационные осложнения (гематома, инфильтрат, абсцесс послеоперационной раны)	5	15,2
Пневмония	2	6,1
Без осложнений	21	63,6
Всего, n = 33	33	100
ППН	4	12,1

Из общих послеоперационных осложнений чаще диагностировали развитие послеоперационной печеночной недостаточности – у 4 (12,1 %) пациентов. В 15,2 % случаев были отмечены различные гнойно-воспалительные раневые осложнения, такие, как инфильтрат (1), нагноение послеоперационной раны (4).

Проведение ОРП, нередко, тяжелый общий соматический фон у больных с ООП, развитие послеоперационных осложнений обусловило длительность койко-дня в основной группе больных, который составил $(30,4 \pm 11,16)$ дней.

Учитывая, что шкала MELD имеет важное прогностическое значение для оценки степени печеночной недостаточности, была изучена зависимость частоты послеоперационной печеночной недостаточности при ОРП от исходного количества баллов по шкале MELD (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение больных с ППН в зависимости от количества баллов по шкале MELD в основной группе (n = 33)

Баллы по шкале MELD	Количество оперированных больных		ППН n = 4		Уровень значимости различий (p)
	абс.	%	абс.	%	
0–5	1	3,0	0	0	$p_{1/2} < 0,00001$
6–9 (1)	31	94,0	3	9,6	
10 и более (2)	1	3,0	1	100	
Итого	33	100	4	12,1	

Среднее количество баллов в группе у больных с послеоперационной печеночной недостаточностью составило – 7,5, а в группе без развития ППН – 6,4 ($p = 0,033$).

Изучение зависимости частоты послеоперационной печеночной недостаточности от общего количества баллов по шкале MELD выявило достоверное различие в группах больных с количеством баллов 10 и более по сравнению с группой 6–9 баллов ($p < 0,00001$).

Применение шкалы MELD для прогнозирования послеоперационной печеночной недостаточности, в связи с этим, может быть признано целесообразным.

С целью поиска критериев определяющих функциональный резерв печени 33 больным основной группы с объемными образованиями в предоперационном периоде выполнялся тест элиминации красителя индоцианина зеленого. Определяли 2 параметра – скорость плазменной элиминации диагностического красителя (СПЭ) и остаточную концентрацию красителя на 15-й минуте исследования (ОК15).

Нормальным показателем скорости плазменной элиминации диагностического красителя (СПЭ), при котором функция печени считается не нарушенной, является 18 %/мин и более (до 25 %/мин) [88; 126; 133].

Полученные данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей скорости плазменной элиминации (СПЭ) диагностического красителя в основной группе (n = 33)

Скорость плазменной элиминации диагностического красителя (СПЭ)	Количество оперированных больных		ППН n = 4		Достигнутый уровень статистической значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
> 20 %/мин	17	51,5	0	0	p _{1/2} = 0,39
15–20 %/мин (1)	9	27,3	2	22,2	
< 15 %/мин (2)	7	21,2	2	28,6	
Итого	33	100	4	12,1	

У обследованных пациентов СПЭ колебалась от 12,5 %/мин до 27,3 %/мин и в среднем составила – (20,3 ± 3,2) %/мин.

Остаточная концентрация красителя на 15-й минуте исследования (ОК15) при котором функция печени считается не нарушенной, не должна в норме превышать 10 %. Полученные данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей остаточной концентрации красителя на 15 минуте исследования (ОК15) в основной группе (n = 33)

Остаточная концентрация красителя на 15-й минуте исследования (ОК15)	Количество оперированных больных		ППН n = 4		Достигнутый уровень статистической значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
< 10 %	25	75,7	0	0	P _{1/2} = 0,036
10–15 % (1)	5	15,2	1	20	
> 15 % (2)	3	9,1	3	100	
Итого	33	100	4	12,1	

ОК15 находилась в диапазоне от 1,7 % до 17,7 %, в среднее значение – (6,99 ± 3,84) %.

У 4 больных основной группы в послеоперационном периоде развилась ППН. В этой группе больных с ППН среднее значение СПЭ составило $(15,35 \pm 1,3) \text{ %/мин}$, а среднее значение остаточной концентрации красителя на 15-й минуте – $(13,7 \pm 2,1) \text{ %}$. У больных без явлений ППН среднее значение клиренс-теста было в пределах нормальных значений: СПЭ – $(20,95 \pm 2,6) \text{ %/мин}$, ОК15 – $(6,07 \pm 2,8) \text{ %}$. Параметры динамического клиренс-теста (ОК15) достоверно отличались между группами ($p < 0,05$).

С целью поиска критериев, определяющих функциональный резерв печени, представлял интерес анализ взаимосвязи между степенью фиброза, определяемого с использованием аппарата «Фиброскан» и ППН (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей степени фиброза в основной группе ($n = 33$)

Степень фиброза	Количество оперированных больных		ППН $n = 4$		Достигнутый уровень статистической значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
Фиброз 0–2 (1)	30	75,7	1	3,3	$p_{1/2} < 0,00001$
Фиброз 3–4 (2)	3	15,2	3	100	
Итого	33	100	4	12,1	

Установлено, что исходно высокая степень фиброза может быть предиктором развития ППН после ОРП ($p < 0,00001$).

Перед оперативным вмешательством в основной группе всем больным выполняли КТВ. Рассчитывая объем резекции, определяли объем остающейся паренхимы печени в см^3 . Пороговыми значениями были выбраны – медиана и верхний квартиль пострезекционного объема печени – 410 см^3 и 585 см^3 .

Таблица 22 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей компьютерно-томографической волюметрии (КТВ) в основной группе (n = 33)

Пострезекционный объем печени (ПОП)	Количество оперированных больных		ППН n = 4		Достигнутый уровень статистической значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
> 585 см ³	18	54,5	0	0	p _{1/2} = 0,005
410–585 см ³ (1)	11	34,4	1	9,1	
< 410 см ³ (2)	4	12,1	3	75,0	
Итого	33	100	4	12,1	

При этом максимальный объем паренхимы остающейся печени после ОРП составил – 910 см³, минимальный размер – 350 см³. Среднее значение объема остающейся печени после ОРП в исследуемой группе больных было – (582,4 ± 112,67) см³.

Как видно из таблицы 23, у пациентов с ПОП более 585 см³ в 100 % случаев мы не выявили признаков ППН. Наоборот, при ПОП менее 410 см³ признаки гепатодепрессии отмечены в большинстве случаев и составили 75 %.

При ПОП от 410 см³ до 585 см³ признаки гепатодепрессии отмечены у 9,1 % больных.

В послеоперационном периоде умерло 3 больных (9,1 %). У всех больных были признаки развития и прогрессирования послеоперационной печеночной недостаточности.

3.3 Исследование значимости основных критериев прогноза исхода обширной резекции печени у больных с объемными образованиями печени

С помощью регрессионного анализа выявлялись факторы, влияющие на исход госпитализации (Y). На *первоначальном этапе* исследования в качестве факторов были выбраны такие показатели, как (информация о которых известна до проведения оперативного вмешательства): пол и возраст пациента, данные

размера очагового образования (УЗИ/КТ), билирубин до операции, диагноз. Переменные пол и диагноз были включены в анализ в виде фиктивных переменных. В качестве метода построения прогнозной модели был выбран регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Бинарная логистическая регрессия позволяет прогнозировать вероятность *летального исхода* ($Y = 0$) по измеренным у него значениям факторов. Чем ближе значение вероятности к 1, тем более вероятен летальный исход госпитализации. Чем ближе к нулю это значение, тем более вероятен благоприятный исход оперативного вмешательства. За порог отсечения принята величина 0,5.

На первоначальном этапе построения модели использовался стандартный метод, оставляющий при построении модели всю заданную группу факторов.

Были получены следующие результаты. Статистика R square Nadelkerkes, определяющая ту долю дисперсии результативного признака, которую можно объяснить выделенной группой факторов, равна 0,305. Поэтому можно говорить о том, что модель не является адекватной. Основные результаты анализа представлены в таблице 23. Кодировка фиктивных переменных представлена в таблице 24.

Таблица 23 – Основные результаты бинарной логистической регрессии (стандартный метод)

Показатель	B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значение	Exp(B)
Пол (1)	-0,056	0,406	0,019	1	0,891	0,946
Возраст	0,074	0,042	3,099	1	0,078	1,077
Диагноз (1)	—	—	3,899	4	0,420	—
Диагноз (2)	3,218	2 440,706	0,000	1	0,999	24,972
Диагноз (3)	3,655	2 440,706	0,000	1	0,999	38,677
Диагноз (4)	3,513	2 440,706	0,000	1	0,999	33,542
Диагноз (5)	-15,741	9 762,824	0,000	1	0,999	0,000
УЗИ/КТ	0,017	0,010	2,900	1	0,089	1,017
Билирубин (до)	0,023	0,061	0,140	1	0,708	1,023
Константа	-11,216	2440,708	0,000	1	0,996	0,000

Таблица 24 – Кодировка фиктивных переменных

Фиктивные переменные		Частота	Кодирование параметра			
			(1)	(2)	(3)	(4)
диагноз	1	25	1,000	0,000	0,000	0,000
	2	24	0,000	1,000	0,000	0,000
	3	5	0,000	0,000	1,000	0,000
	4	10	0,000	0,000	0,000	1,000
	5	6	–1,000	–1,000	–1,000	–1,000
пол	0	35	1,000	—	—	—
	1	35	–1,000	—	—	—

Анализ результатов, представленных в таблицах 23 и 24, показал, что все факторы, включенные в модель, незначимо влияют на исход госпитализации. Другим критерием качества модели является классификационная матрица (таблица 25).

Таблица 25 – Классификационная матрица

Наблюдаемые		Предсказанные		
		исход госпитализации		процент корректно классифицированных пациентов
		0	1	
Исход госпитализации	0	58	2	96,7
	1	8	2	20
Общий процент		—	—	85,7

Анализ классификационной матрицы показал, что процент правильной классификации для группы пациентов с летальным исходом является низким (20 %).

На следующем этапе построения модели для выбора наиболее значимых факторов, влияющих на госпитализацию, применялся метод пошагового включения. По результатам работы этого метода все факторы были отброшены, как неинформативные для прогноза исхода госпитализации. Этот факт

свидетельствует о том, что данной группы показателя недостаточно, чтобы перед проводимой операцией прогнозировать исход госпитализации.

На втором этапе исследования к данной группе факторов были добавлены показатели, характеризующие кровопотерю при операции и длительность операции, а также билирубин на 1 и 5 сутки. В таблице 26 приведены основные результаты регрессионного анализа, где в качестве метода использовался метод пошагового включения.

Таблица 26 – Результаты бинарной логистической регрессии (метод пошагового включения)

Показатель	B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Значение	Exp(B)
Длительность операции (X1)	0,017	0,007	5,429	0,02	1,018
Билирубин на 5-е сутки (X2)	0,059	0,017	14,499	0,0001	1,061
Константа	-11,736	3,605	10,597	0,001	0,000

В качестве значимых факторов, влияющих на исход госпитализации, регрессионный анализ оставил показатели, характеризующие длительность операции и билирубин на 5-е сутки. Оценка на значимость отличия от нуля коэффициентов регрессии B осуществляется с помощью статистики Вальда. Анализ данных, представленных в таблице 3, показал, что вся выделенная группа факторов оказывает значимое влияние на исследуемый показатель. Наибольшее влияние оказывает билирубин на 5-е сутки. Чем больше длительность операции и выше билирубин на 5-е сутки, тем вероятнее летальный исход госпитализации.

К основным результатам логистической регрессии относится значение статистики R^2 Nadelkerkes, являющееся приближенным значением квадрата коэффициента множественной корреляции, оценивающей долю влияния всех исследуемых факторов на дисперсию зависимой переменной. В нашем случае R^2 Nadelkerkes = 0,811. Таким образом, от рассматриваемой группы факторов вероятность летального исхода госпитализации зависит на 81,1 %.

Используя данные таблицы 4, для каждого пациента по измеренным у него

значениям факторов, может быть вычислена прогнозная вероятность летального исхода госпитализации по формуле:

$$P(Y = 1 / X_1, X_2) = \frac{1}{1 + e^{-(11,736 + 0,017 \cdot X_1 + 0,059 \cdot X_2)}}$$

В качестве порога отсечения на первоначальном этапе выбирается величина 0,5. Если рассчитанная вероятность больше 0,5, то это означает, что по модели больной должен быть отнесен к группе пациентов с летальным исходом госпитализации.

В таблице 27 представлена классификационная матрица. Классификационная матрица оценивает адекватность модели: чем больше процент правильной классификации, тем более работоспособной является модель.

Таблица 27 – Классификационная матрица

Наблюдаемые		Предсказанные		
		исход госпитализации		процент корректных (%)
		0	1	
Исход госпитализации	0	57	3	95,0
	1	5	5	50
Общий процент		—	—	88,6

Анализ результатов, представленных в таблице 27, показал, что из 60 пациентов с благоприятным исходом госпитализации с помощью построенной модели правильно были классифицированы 57 человек, что составляет 95 %. В то время как для группы пациентов с летальным исходом госпитализации процент верно классифицированных пациентов составляет 50 %.

Изменяя порог классификации, можно повысить качество классификации. Эта процедура осуществляется с помощью ROC-анализа. Введем два понятия: чувствительность и специфичность. Под чувствительностью Se (Sensitivity) для нашего случая будем понимать долю верно классифицированных больных с

летальным исходом госпитализации. Для нашей модели чувствительность равна $Se = 0,571$. Специфичность Sp (Specificity) – это доля верно классифицированных больных с благоприятным исходом госпитализации. Для нашей модели $Sp = 0,95$.

ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных больных с летальным исходом госпитализации, от верно классифицированных больных без летального исхода (рисунок1).

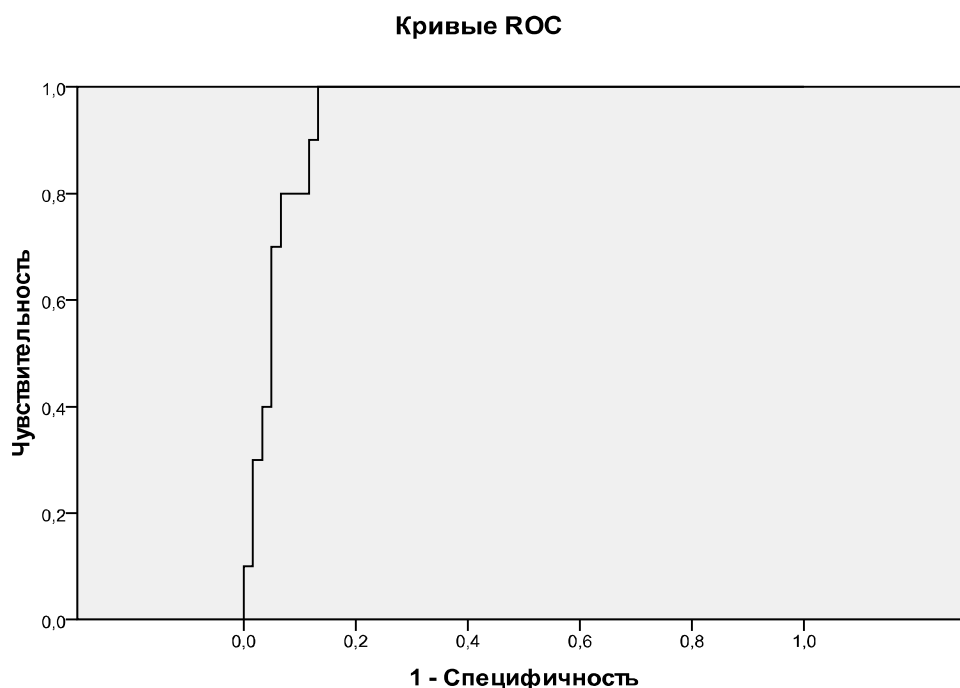


Рисунок 1 – График ROC-кривой

Одним из критериев качества модели является оценка площади под кривой (AUC), которая в идеальном случае должна равняться 1. Таким образом, считается, чем больше показатель AUC, тем большей прогностической силой обладает модель.

Площадь под кривой равна 0,947, что говорит о высоком качестве модели. Используя данные ROC-анализа, изменим порог классификации. В качестве критерия изменения выберем такой порог отсечения, при котором значения чувствительности и специфичности были бы наибольшими.

В таблице 28 представлен фрагмент таблицы «Чувствительность – специфичность», в которой обоснован выбор нового порога отсечения.

Таблица 28 – Фрагмент таблицы «Чувствительность – специфичность»

Порог отсечения	Чувствительность	Специфичность
0,0000000	1,000	0,000
...	...	...
0,1037101	1,000	0,833
0,1151360	1,000	0,850
0,1235646	1,000	0,867
0,1289743	0,900	0,867
0,1303962	0,900	0,883
0,1356365	0,800	0,883
0,1633170	0,800	0,900
0,1900011	0,800	0,917
0,2217675	0,800	0,933
0,2624278	0,700	0,933
0,3008277	0,700	0,950
0,3758912	0,600	0,950
0,5070483	0,500	0,950
0,5950678	0,400	0,950
0,6748767	0,400	0,967
0,7634670	0,300	0,967
0,7795924	0,300	0,983
0,7918570	0,200	0,983
0,8327481	0,100	0,983
0,8716748	0,100	1,000
1,0000000	0,000	1,000

Меняя порог отсечения с 0,5 на 0,13 можно значительно улучшить качество классификации. При новом пороге отсечения чувствительность модели будет равна 0,9; а специфичность 0,883 (таблицы 28 и 29).

Таблица 29 – Классификационная матрица для модели с порогом отсечения равным 0,13

Наблюдаемые		Предсказанные		
		исход госпитализации		процент корректных (%)
		0	1	
Исход госпитализации	0	53	7	88,3
	1	1	9	90
Общий процент		—	—	88,6

Используя модель (1) и новый порог классификации (0,13), для каждого пациента может быть определен прогноз исхода госпитализации. Рассмотрим пример. Пусть имеются 4 пациента, информация о которых представлена в таблице 31.

Таблица 30 – Показатели пациентов № 1, 2, 3, 4

Показатель	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3	Пациент № 4
Билирубин на 5-е сутки	20,9	85,2	13,8	32,4
Длительность операции	370	500	310	470
Вероятность летального исхода госпитализации	0,0146	0,857	0,0035	0,1377
Прогноз	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход

Так, у пациента № 1 билирубин на 5-е сутки 20,9; длительность операции 370 минут. Для оценки вероятности прогноза госпитализации подставляем эти данные в формулу:

$$P(Y = 1 / X_1, X_2) = \frac{1}{1 + e^{-(11,736 + 0,017 \cdot X_1 + 0,059 \cdot X_2)}}$$

$$P(Y = 1 / X_1 = 370; X_2 = 20,9) = \frac{1}{1 + e^{-(11,736 + 0,017 \cdot 370 + 0,059 \cdot 20,9)}} \approx 0,0146$$

Так как вероятность прогноза летального исхода лечения меньше 0,13, то можно прогнозировать благоприятный исход госпитализации.

Пациент № 2 – билирубин на 5-е сутки 85,2; длительность операции 500 минут.

$$P(Y = 1 / X_1 = 500; X_2 = 85,2) = \frac{1}{1 + e^{-(11,736 + 0,017 \cdot 500 + 0,059 \cdot 85,2)}} \approx 0,857.$$

Так как вероятность прогноза летального исхода лечения больше 0,13, то можно прогнозировать неблагоприятный исход госпитализации.

Пациент № 3 – билирубин на 5-е сутки 13,8; длительность операции 310 минут.

$$P(Y = 1 / X_1 = 310; X_2 = 13,8) = \frac{1}{1 + e^{-(11,736 + 0,017 \cdot 310 + 0,059 \cdot 13,8)}} \approx 0,0035$$

Так как вероятность прогноза летального исхода лечения меньше 0,13, то можно прогнозировать благоприятный исход госпитализации.

Пациент № 4 – билирубин на 5-е сутки 32,4; длительность операции 470 минут.

$$P(Y = 1 / X_1 = 470; X_2 = 32,4) = \frac{1}{1 + e^{-(11,736 + 0,017 \cdot 470 + 0,059 \cdot 32,4)}} \approx 0,1377$$

Так как вероятность прогноза летального исхода лечения больше 0,13, то можно прогнозировать неблагоприятный исход госпитализации.

На третьем этапе исследование проводилось только в основной группе

больных. В качестве факторов, влияющих на исход госпитализации, к группе факторов, предположительно обладающих прогностической способностью для прогноза ППН, такие, как пол и возраст пациента, диагноз, показатель билирубина до операции, данные УЗИ, были дополнительно добавлены такие современные показатели, как скорость плазменной элиминации и остаточная концентрация индоцианина зеленого, данные фибросканирования печени, КТ волюметрии.

Для оценки их прогностической значимости каждый из факторов анализировался с помощью ROC-анализа и однофакторной модели бинарной логистической регрессии. При этом определялось значение показателя (порог отсечения) при котором значение чувствительности было равно 100 %, а также рассчитывалась площадь под ROC-кривой и уровень значимости показателя, как фактора, позволяющего прогнозировать развитие ППН. Основные результаты этого анализа представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Пороги отсечения показателей, площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность, уровень значимости показателей (p)

Показатель	Порог отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой	Уровень значимости (p)
СПЭ, %/мин	20	100	72,4	0,931	0,017
ОК-15, %	8	100	82,8	0,948	0,011
Фиброскан, кПа	7,3	100	89,7	0,966	0,031
КТв, см ³	485	100	93,1	0,974	0,015

Как показывают основные результаты исследований, представленных в таблице 32, вся группа показателей обладает высокой прогностической способностью для прогноза ППН.

На основании порогов отсечения могут быть выделены интервалы значений показателей, определяющих зону риска.

Так, например, прогноз неблагоприятного исхода по значениям показателя ОК15 определяется, начиная со значения равного 10. Поэтому зона значений показателя ОК15 от 8 до 10 может считаться зоной риска.

В таблице 32 представлены значения показателей разбитые на зоны, соответствующие прогнозам: благоприятному, зоне риска и неблагоприятному.

Таблица 32 – Распределение значений показателей по прогнозным зонам риска неблагоприятного исхода

Показатель	Благоприятный исход	Зона риска	Неблагоприятный исход
СПЭ, %/мин	более 20	18–20	менее 18
ОК-15, %	менее 8	8–10	более 10
Фиброскан, кПа	менее 4	4–7,3	более 7,3
КТв, см ³	более 585	410–585	менее 410

Так как для всей вновь введенной группы факторов на предварительном этапе исследования была доказана прогностическая значимость для прогноза развития ППН, то для построения модели прогноза развития ППН были отобраны факторы: пол и возраст пациента, его диагноз, билирубин до операции, данные УЗИ, ОК15 и СПЭ индоцианина зеленого, результаты фибросканирования, КТв. В качестве метода был выбран метод пошагового включения.

Основные результаты регрессионного анализа представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Результаты регрессионного анализа

Показатель	В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Значение	Exp(B)
ОК15 (X1)	0,282	0,139	4,12	0,042	1,326
КТв (X2)	–0,033	0,016	4,25	0,039	0,967
Константа	11,616	10,101	1,322	0,250	110 833,923

Регрессионный анализ в качестве факторов с помощью которых можно прогнозировать исход госпитализации оставил ОК15 и КТв. Чем выше ОК15 и

меньше КТв, тем выше вероятность развития ППН. Значение статистики R square Nadelkerkes равно 0,774. Таким образом, от данных факторов вероятность развития ППН зависит на 77,4 %.

Модель, по которой можно прогнозировать вероятность развития, имеет вид:

$$P(Y = 1 / X1, X2) = \frac{1}{1 + e^{-(11,616 + 0,282X1 - 0,033X2)}}$$

Классификационная матрица, соответствующая данной модели, представлена в таблице 34.

Таблица 34 – Классификационная матрица

Наблюдаемые		Предсказанные		
		исход госпитализации		процент корректных (%)
		0	1	
Исход госпитализации	0	29	0	100
	1	1	3	75
Общий процент		—	—	97

Для улучшения качества классификации был проведен ROC-анализ. График ROC-кривой представлен на рисунке 2.

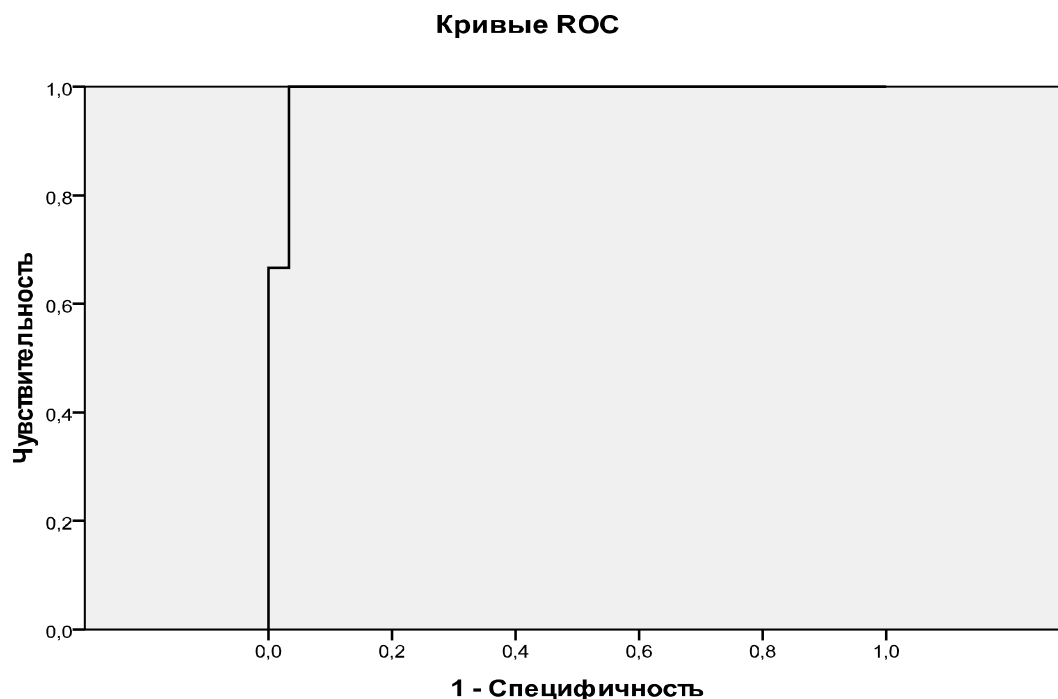


Рисунок 2 – График ROC-кривой

Таблица 35 – Результаты оценки площади под ROC-кривой

Площадь	Стандартная ошибка	Уровень значимости	95 % доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
0,966	0,037	0,003	0	1

Площадь под ROC-кривой равна 0,966, что говорит о том, что построенная модель обладает высокой прогностической способностью. Изменяя порог классификации с 0,5 до 0,083 можно получить чувствительность равную 100 %, при этом специфичность модели составит 86,2 %. При этом, если вероятность будет меньше 0,087, то можно прогнозировать благоприятный исход. Если вероятность будет находить в пределах от 0,087 до 0,988, то пациент попадает в зону риска развития ППН. Если вероятность больше 0,988, то исход по развитию ППН неблагоприятный.

РЕЗЮМЭ

Проведен анализ результатов лечения больных с обширными резекциями печени. Установлено, что при традиционном алгоритме лечения больных с ОПП

после выполнения обширных резекций печени у 18,6 % больных развивается послеоперационная печеночная недостаточность.

В основной группе больных, с целью поиска предикторов развития ППН после ОРП использовали динамический тест с индоцианином. Установили, что риск развития пострезекционной печеночной недостаточности статистически значимо возрастает у пациентов с низкой скоростью элиминации диагностического красителя и высокой остаточной концентрацией красителя на 15-й минуте. В усовершенствованный алгоритм периоперационного обследования больных с ООП, наряду с традиционным клинико-лабораторным обследованием и прогностической шкалой MELD, так же включили результаты КТВ, эластометрии печени, тест элиминации красителя индоцианина зеленого (СПЭ, ОК15), позволяющие наиболее полно и комплексно изучить разнообразные аспекты развития ППН после ОРП, что позволит осуществить индивидуальный дифференцированный подход к выбору метода лечения и улучшить результаты резекционных вмешательств.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Профилактика развития послеоперационной печеночной недостаточности, которая является наиболее тяжелым осложнением в резекционной хирургии печени до сих пор остается одной из актуальных проблем современной гепатологии.

Выработка единого определения ППН, сравнение результатов лечения больных представляет серьезную проблему. Очевидно было, что для понимания точного патогенеза ППН и создания надежной прогностической шкалы ее развития необходимы новые исследования.

Трудоемкость решения этой проблемы состоит в многообразии разрешения сложных задач, таких, как: установление общепризнанных маркеров и диапазон их величин, характеризующих понятие недостаточного остающегося объема паренхимы печени, методы, позволяющие наиболее объективно выявить гепатодисфункцию. Данные литературы, на этот счет, противоречивы и недостаточно отражают данную проблему. Мало работ содержащих адекватный статистический анализ данных исследования послеоперационной печеночной недостаточности после ОРП.

Это обуславливает отсутствие алгоритма периоперационного обследования больных с печеночной недостаточностью, а, следовательно, не позволяет существенно улучшить результаты лечения больных с ООП. Важно акцентировать внимание в этой связи на том, что резекция печени у пациентов с ООП является единственным радикальным хирургическим вмешательством. При этом количество ОРП растет и хирургам необходимо постоянно оценивать риск послеоперационной печеночной недостаточности.

По литературным данным нет единства к интерпретации определения ППН. Чаще всего она трактуется на базе полученных клинико-лабораторных данных. Объем остающейся паренхимы печени после ОРП, позволяющий избежать развитие гепатодисфункции до настоящего времени остается неизвестным. Наиболее часто предполагают, что минимальный объем остающейся паренхимы

печени для преодоления гепатодепрессии должен быть не менее 20–25 % у больных с нормальной паренхимой печени, а при развитии в ее ткани фиброза или цирроза – не менее 40 % [132; 167].

Возможные пути предотвращения ППН – дооперационная комплексная оценка, которая включает определение функциональных резервов и определение объема остающейся паренхимы.

Международная исследовательская группа по хирургии печени (ISGLS) рекомендует использование двух определений ППН наиболее точно отражающих сущность этого осложнения. Во-первых, ППН – это недостаточность одной или более функции печени (синтетической, секреторной, детоксикационной и т. д.), что находит отражение в результатах лабораторных и клинических методов исследования (гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени и др., а также признаки печеночной энцефалопатии (ПЭ) [99; 128; 129; 132; 163; 167]. Во-вторых, ППН ассоциируется с так называемым критерием «50–50», включающим снижение протромбинового индекса менее 50 % и повышение билирубина сыворотки крови более 50 мкмоль/л на 5-й день после операции [129; 163]. По данным J. Mullen и соавт. (2007), выявление «критерия 50/50» определяет значительное повышение риска летального исхода – в 50 раз (с 1,2 % у больных без этого критерия по сравнению 59 % с выявленным критерием), при этом чувствительность критерия составила 50 % и специфичность 96,6 % для прогноза летального исхода [92]. Авторы установили, что после ОРП при уровне билирубина 120 мкмоль/л и выше летальный исход наблюдается в 100 % случаев.

Оценка функционального резерва печени представляет собой сложную клиническую задачу. При этом методы оценки варьируют от относительно простых классификационных систем до сложных измерений функциональных параметров печени, таких, как изучение кровотока в печени и исследование ее метаболических возможностей.

Традиционный алгоритм исследования функционального резерва печени и развития послеоперационной печеночной недостаточности предполагает

исследование в динамике пигментно-выделительной (общий билирубин), белково-синтезирующей функции печени (общий белок, альбумин, ПТИ), трансаминаз (АСТ, АЛТ). Полученные нами данные не выявили достоверных различий между дооперационными показателями и развитием ППН в послеоперационном периоде у больных с ОРП. Это коррелирует с данными многих исследователей, изучавших биохимические показатели, отражающие синтетическую и желчевыделительную функцию печени, которые также установили, что они не являются специфичными и не коррелируют с результатами резекции [99; 127; 128]. O. Farges и соавт. (2005), S. Balzan и соавт. (2005), напротив, установили влияние исходно низкого уровня ПТИ и высоких показателей билирубина до операции на ее исход [163]. Выявленные различия можно объяснить разными исходными показателями функции печени до ОРП.

Однако отсутствие значимых отклонений в анализируемых показателях не может быть критерием благоприятного исхода ОРП.

При изучении результатов средней длительности оперативных вмешательств в исследуемых группах при обширных резекциях печени не установлено достоверных различий по этому показателю. Она составила в группе сравнения – (399 ± 65) минут, в основной группе – (348 ± 74) минут ($p > 0,05$). Мы не выявили влияние длительности ОРП на ее исход.

Длительность лечения в исследуемых группах в среднем составила $(34,3 \pm 3,1)$ и $(30,7 \pm 4,9)$ койко-день, соответственно. Группа сравнения характеризовалась большей длительностью пребывания больных в стационаре, в том числе в реанимационно-анестезиологическом отделении интенсивной терапии по сравнению с больными основной группы, однако эти различия не были существенны ($p > 0,05$).

Исследование объема кровопотери у больных группы сравнения не выявило достоверных различий между этими показателями в сравнении с больными основной группы, а также их влияние на исход ОРП. Среднее значение кровопотери в группах составило $(1\,143 \pm 132)$ мл и $(1\,190 \pm 215)$ мл соответственно ($p > 0,05$).

С целью выявления критериев отбора больных для безопасного выполнения ОРП мы изучили прогностическую значимость шкалы MELD в прогнозировании развития ППН.

В ряде исследований установлено, что оценка ППН до операции с помощью MELD – достаточно надежная шкала для отбора пациентов, у которых может быть относительно безопасно выполнена резекция печени. При количестве баллов шкалы MELD более 11 у пациентов с циррозом авторы прогнозировали возникновение ППН [112]. Послеоперационная печеночная недостаточность проявлялась нарушением синтетической, желчевыделительной и детоксикационной функций остающейся части органа, а также в большинстве случаев является пусковым механизмом к возникновению синдрома полиорганной недостаточности [73].

С целью поиска критериев, определяющих функциональный резерв печени, нами проанализированы взаимосвязи между степенью фиброза, определяемого с использованием аппарата «Фиброскан» и ППН. Так при фиброзе до 3 степени ППН диагностирована нами у одного больного (3,3 %), тогда как при фиброзе 3–4 степени у всех больных (в 3 случаях).

Таким образом установлено, что исходно высокая степень фиброза может быть рассмотрена как предиктор развития ППН, после ОРП ($p < 0,005$).

Важно отметить, что развитие ППН приводит к фатальному исходу приблизительно в 80 % случаев [171]. Однако, благодаря хорошим регенераторным способностям остающейся части печени ППН – потенциально обратимое нарушение.

В настоящее время нет общепринятой шкалы для определения тяжести ППН и прогноза ППН-ассоциированной летальности [157].

Международная исследовательская группа по хирургии печени (ISGLS) рекомендует использовать в клинической практике три степени тяжести ППН:

- класс А – имеются минимальные лабораторные отклонения, не требующие коррекции;
- класс В – требуется медикаментозная коррекция состояния пациента,

однако без проведения экстракорпоральных методов детоксикации;

- класс С – необходимо проведение экстракорпоральных методов детоксикации [129].

Унификация подходов в исследованиях на базе общепринятой классификации ППН может позволить выработать оптимальный алгоритм тактики лечения больных с ОПП.

В настоящее время алгоритм лечения ППН находится в стадии разработки, в связи с чем, выбор метода лечения ППН зависит от подходов специализированной клиники. Исходя из классификации предложенной международной исследовательской группой по хирургии печени (ISGLS) при ППН класса А больные не нуждаются в специальном лечении, при классе В – показано проведение интенсивной терапии в реанимационном отделении, при классе С должно проводиться специальное лечение в палате интенсивной терапии [129]. Проводимое консервативное лечение направлено на коррекцию нарушений микроциркуляции, коагулопатии, поддержание нутритивного статуса и борьбу с инфекцией, в связи с чем, необходимо профилактическое использование антибиотиков после ОРП для предотвращения инфекционных осложнений [145].

В случае остающегося после резекции печени объема нормальной паренхимы меньше 25–30 %, а измененной паренхимы – меньше 40 % ряд авторов рекомендуют проводить эмболизацию воротной вены или двухэтапную резекцию печени [52; 117; 138; 149; 152; 158]. Мы также применяем этапные резекции печени, однако результаты лечения этих больных не вошли в настоящее исследование.

Принципы лечения ППН, в основном, основываются на различных вариантах поддержки функции печени и других систем, применяемых при лечении печеночной недостаточности и сепсиса.

На сегодняшний день частота ППН по данным ряда авторов составляет около 9,1 %. Неадекватное количество или качество остаточной массы печени – главная причина ее развития. Наши данные сопоставимы с результатами большинства исследований. Так в основной группе показатель развития ППН

составил 12,1 %.

Ряд исследователей указывают на дополнительные факторы риска развития ППН, такие, как значительная интраоперационная кровопотеря, пожилой возраст и мужской пол больных, ряд сопутствующих заболеваний, а также цирроз печени и послеоперационные инфекционные осложнения [112]. В нашем исследовании мы не выявили существенного влияния большинства этих факторов на развитие неблагоприятного исхода ОРП.

Для оценки функции печени с целью определения ее функционального резерва и риска развития ППН, в последние годы с успехом применяют ряд динамических тестов, среди которых наиболее точным является тест элиминации индоцианового зеленого.

По данным ряда авторов сравнительный анализ клиренс-теста с диагностическим красителем и шкалой MELD установил, что клиренс-тест является более чувствительным и специфичным параметром и обладает значимо большей прогностической силой, что позволяет рекомендовать его использование при обследовании перед обширной резекцией печени [30].

В нашем исследовании с целью изучения функциональных резервов печени также применялся клиренс-тест с индоцианином зеленым. Проведенное исследование выявило ППН у 4 больных основной группы, при этом среднее значение СПЭ у пациентов с диагностированной ППН составило $(15,35 \pm 1,3)$ %/мин, а среднее значение остаточной концентрации красителя на 15-й минуте – $(13,7 \pm 2,1)$ %, тогда как у больных без явлений ППН средние значения клиренс-теста были в пределах нормальных значений: СПЭ – $(20,95 \pm 2,6)$ %/мин, а ОК15 – $(6,07 \pm 2,8)$ %. При этом мы выявили достоверные различия между группами ($p < 0,05$). Для определения диагностической значимости количественной оценки функционального состояния печени методом определения клиренса индоцианина зеленого и возможности использования результатов теста в прогнозировании послеоперационной печеночной недостаточности нами проведен ROC-анализ. Согласно полученным результатам ROC анализа, в дальнейшем при прогнозировании вероятного развития

гепатодепрессии целесообразно использовать показатель ОК15, ввиду его более высокой чувствительности и специфичности.

Для выявления предикторов развития ППН при выполнении ОРП ряд авторов использует КТВ [85; 146; 170].

В нашем исследовании перед оперативным вмешательством в основной группе всем больным выполняли КТВ. Рассчитывали объем резекции, определяли объем остающейся паренхимы печени. Средний объем остающейся печени после ОРП в исследуемой группе больных составил $(585,5 \pm 47)$ см³. У больных с ПОП более 585 см³ в 100 % случаев не было признаков ППН. Наоборот, при ПОП менее 410 см³ признаки гепатодепрессии отмечены в большинстве случаев и составили 75 %. При ПОП от 410 см³ до 585 см³ признаки гепатодепрессии отмечены у 9,1 % больных.

На основании полученных данных, в случаях, если пострезекционный объем по результатам КТ-волюметрии печени более 585 см³, возможно выполнение обширных резекций с минимальным риском развития послеоперационной печеночной недостаточности, когда остаточный объем печени менее 410 см³ от выполнения оперативного вмешательства в объеме ОРП следует воздержаться. В таких случаях возможно выполнение методики, способствующей гипертрофии здоровой части печени, или предпринять меньшее по травматичности вмешательство. Больным с промежуточными значениями расчетного пострезекционного объема от 410 до 585 см³, с анамнезом хронического диффузного заболевания печени показана комплексная оценка функциональных резервов печени для решения вопроса о возможности выполнения ОРП.

Нами проанализированы послеоперационные осложнения в обеих группах больных, которые развились в 15 (у 40,5 %) и 12 (36,4 %) случаях, соответственно. Чаще диагностировали развитие послеоперационной печеночной недостаточности – у 9 (24,3 %) и 4 больных (12,1 %) соответственно. Несколько реже встречались различные гнойно-воспалительные раневые осложнения, такие, как инфильтрат, нагноение послеоперационной раны – в 16,2 % и 15,2 % случаев

соответственно.

В послеоперационном периоде умерло 7 больных (18,9 %) в группе сравнения и 3 больных (9,1 %) основной группы исследования. Важно отметить, что в большинстве случаев (в 6 из 7) у больных группы сравнения были признаки развития и прогрессирования послеоперационной печеночной недостаточности, приведшие к СПОН. В одном случае в раннем послеоперационном периоде у больного был диагностирован острый инфаркт миокарда, явившийся причиной смерти больного. В основной группе у всех пациентов с летальным исходом причиной смерти было развитие и прогрессирование послеоперационной печеночной недостаточности.

Проведенное нами исследование позволило не только выделить, но и проанализировать влияние различных факторов на развитие ППН, что представляет важное значение при планировании и проведении ОРП у больных с ООП.

После получения результатов наших исследований появилась возможность разработки критериев для формирования прогностической модели, направленной на улучшение методики отбора пациентов с ООП на ОРП. Нами проведено изучение значимости основных отобранных критериев, используя регрессионный анализ.

Регрессионный анализ в качестве факторов, с помощью которых можно прогнозировать исход госпитализации, оставил ОК15 и КТв. Чем выше ОК15 и меньше КТв, тем выше вероятность развития ППН.

Таким образом, результаты обработки данных наших исследуемых групп, используя построенную модель, позволили с более высокой точностью прогнозировать исход госпитализации у больных после обширных резекций печени по поводу ООП – применение модели позволило прогнозировать исход после резекции печени с чувствительностью 100 % и специфичностью 86,2 %.

Рассмотрим три примера для понимания работы построенной модели и зон риска, возможность прогнозировать развитие ППН по данным о больных (таблица 36).

Таблица 36 – Показатели больных № 1, 2 и 3

Показатель	Больной № 1	Больной № 2	Больной № 3
Ок15, кПа	7	9	11
КТв, см ³	500	400	290
Вероятность летального исхода госпитализации	0,05	0,72	0,994
Прогноз	Благоприятный исход	Риск развития ППН	Неблагоприятный исход

Пример 1

Больной А. № 1, 56 лет госпитализирован на плановое оперативное лечение в гепатологический центр в связи с выявлением эхинококковой кисты правой доли печени с вовлечением в процесс 5, 6, 7, 8 сегментов печени. Планируемый объем резекции – правосторонняя гемигепатэктомия. При обследовании на аппарате «Limon» остаточная концентрация индоцианина зеленого на 15-й минуте – 7 %, объем остающейся паренхимы печени (1, 2, 3, 4 сегменты) по данным КТ волюметрии – 500 см³.

$$P(Y = 1 / X_1 = 7, X_2 = 500) = \frac{1}{1 + e^{-(11,616 + 0,282 \cdot 7 - 0,033 \cdot 500)}} = \frac{1}{1 + e^{2,91}} \approx 0,05$$

Используя полученную модель, вероятность развития летального исхода – 0,05. Можно прогнозировать благоприятный исход лечения. Проведено оперативное лечение в объеме правосторонней гемигепатэктомии. Длительность операции составила 340 минут. Объем интраоперационной кровопотери составил 900 мл. Послеоперационный период протекал благоприятно, без развития острой печеночной недостаточности.

Пациент выписан на 15 сутки после оперативного лечения с выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

Пример 2

Больной Б. № 2, 49 лет госпитализирован на плановое оперативное лечение в гепатологический центр в связи с выявлением множественных колоректальных

метастазов правой доли печени с вовлечением в процесс 5, 6, 7, 8 сегментов. При обследовании на аппарате «Limon» остаточная концентрация индоцианина зеленого на 15-й минуте – 9 %, объем остающейся паренхимы печени (1, 2, 3, 4 сегменты) по данным КТ волюметрии – 400 см³.

$$P(Y = 1 / X_1 = 9, X_2 = 400) = \frac{1}{1 + e^{-(11,616 + 0,282 \cdot 9 - 0,033 \cdot 400)}} = \frac{1}{1 + e^{-0,95}} \approx 0,72$$

Используя полученную модель, получаем результат – 0,72. Можно прогнозировать развитие печеночной недостаточности в послеоперационном периоде. Проведено оперативное лечение в объеме правосторонней гемигепатэктомии. Длительность операции составила 300 минут. Объем интраоперационной кровопотери составил 1 300 мл. Послеоперационный период протекал с явлениями печеночной недостаточности. На фоне консервативной терапии явления печеночной недостаточности регрессировали, лабораторные биохимические показатели нормализовались. Пациент выписан на 24 сутки после оперативного лечения с выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

Пример 3

Больной В. № 3, 52 года госпитализирован на плановое оперативное лечение в гепатологический центр в связи с выявлением множественных паразитарных эхинококковых кист печени с вовлечением в процесс 4,5,6,7,8 сегментов. Интактны 1,2 и 3 сегменты печени. При обследовании на аппарате «Limon» остаточная концентрация индоцианина зеленого на 15-й минуте – 11 %, объем остающейся паренхимы печени (1,2,3 сегменты) по данным КТ волюметрии – 290 см³.

$$P(Y = 1 / X_1 = 11, X_2 = 290) = \frac{1}{1 + e^{-(11,616 + 0,282 \cdot 11 - 0,033 \cdot 290)}} = \frac{1}{1 + e^{-5,148}} \approx 0,994$$

Используя полученную модель, получаем результат – 0,994. Таким образом, прогнозируется высокая вероятность развития острой печеночной недостаточности с неблагоприятным исходом при выполнении обширной

резекции печени в объеме расширенной правосторонней гемигепатэктомии.

После проведения консилиума была выбрана менее агрессивная тактика, направленная на уменьшение хирургического объема вмешательства. Пациент оперирован, выполнено оперативное лечение в объеме эхинококкэктомии. Длительность операции составила 270 минут. Объем интраоперационной кровопотери составил 1 000 мл. Послеоперационный период протекал с умеренными проявлениями печеночной недостаточности. На фоне консервативной терапии явления печеночной недостаточности регрессировали, лабораторные биохимические показатели нормализовались. Пациент выписан на 14 сутки после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями проведения антигельминтной терапии, а также регулярного наблюдения хирурга-гепатолога.

РЕЗЮМЕ

Проведение дооперационной оценки функционального состояния печени перед выполнением обширных резекций является необходимым моментом, так как низкий функциональный резерв создает реальную основу для развития в ближайшем послеоперационном периоде тяжелых форм острой послеоперационной печеночной недостаточности.

Исследование функциональных резервов печени ввиду многогранности функций органа является сложной задачей, решение которой возможно только на основе комплексного подхода. Методы оценки функции печени варьируют от простых клинических схем до сложных лабораторных исследований.

Несмотря на многообразие существующих методов оценки функциональных резервов печени, решение о возможности выполнения обширной резекции печени принимается, нередко, на основе ориентировочных данных, а задача прогнозирования послеоперационной печеночной недостаточности до сих пор стоит на повестке дня.

Шкала MELD, наряду с классификационной системой Child – Pugh, является наиболее легкой и часто используемой методикой количественной оценки степени печеночной недостаточности. Однако эти шкалы нельзя считать

корректными при всех случаях обследования больного с ОПП перед ОРП. Например, уровень билирубина сыворотки крови может быть выше нормы по причине наличия механической желтухи в дополнение к сниженному функциональному резерву печени, абсолютно объективных методов определения степени выраженности энцефалопатии не существует.

Шкала MELD – ориентировочный метод, позволяющий выявить пациентов с запущенным циррозом печени [71; 72].

С целью оптимизации дифференцированного подхода к выбору объема резекционного вмешательства на печени нами усовершенствован лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования и профилактики послеоперационной печеночной недостаточности.

Для комплексного определения функционального резерва печени и вероятного прогнозирования послеоперационной печеночной дисфункции целесообразно сочетать данные динамического клиренс-теста с индоцианином зеленым и измерение остаточного объема печени по данным КТВ.

Подводя итоги данной работы, можно сказать, что определение функциональных резервов печени является важным этапом обследования пациентов с диффузными и очаговыми заболеваниями печени. От него зависит возможность развития печеночной недостаточности вплоть до летального исхода после операций на печени. Определение функциональных резервов не должно ограничиваться только лабораторными или только инструментальными методами диагностики.

Применение комплексного подхода к определению функциональных резервов дало возможность выявить значимые критерии и на их основе создать прогностическую модель исхода ОРП. Применение модели позволило прогнозировать исход после резекции печени с чувствительностью 100 % и специфичностью 86,2 %.

Таким образом, использование разработанного лечебно-диагностического алгоритма позволит осуществить индивидуальный дифференцированный подход к выбору метода лечения и улучшить результаты резекционных вмешательств у больных объемными образованиями печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным методом радикального хирургического лечения больных с ООП больших размеров являются ОРП [8; 17; 19]. При этом, их выполнение связано со значительным риском развития интраоперационных кровотечений и тяжелой ППН [19; 34; 91].

Внедрение современных технологий и совершенствование техники операций позволили снизить летальность после ОРП по данным зарубежной статистики до 6 %, а по данным отечественных авторов – 9,5 % при типичных резекциях [8; 19; 24, 64; 116; 151; 161].

При больших размерах новообразований печени, а также у пациентов с гепатоцеллюлярной дисфункцией риск развития угрожающих жизни осложнений продолжает оставаться высоким. При выполнении обширных резекций печени летальность на фоне цирроза достигает 32 %, а при радикальных операциях по поводу альвеококкоза печени превышает 16,2 % [14; 95; 100; 113; 151; 169].

Резекция печени довольно часто является единственно возможным радикальным хирургическим вмешательством у больных с очаговым поражением. Сложность и травматичность этой операции приводит к существенному изменению функционального состояния печени, результаты обширных резекций печени нередко бывают неудовлетворительными. Учитывая рост с каждым годом количества резекций печени, хирургам необходимо точно оценивать риск развития послеоперационной печеночной недостаточности (ППН). В основе неудачных результатов лежит развитие после операции печеночной недостаточности. По данным различных авторов летальность от развития тяжелой печеночной недостаточности достигает 60–90 % [28; 98]. По данным ряда авторов, функция печени при ее очаговом поражении значительно снижена, а после резекции деятельность ее прогрессивно ухудшается из-за удаления части функционирующей паренхимы. Исход ОРП зависит от функционального состояния оставшейся паренхимы печени. В настоящее время при отборе пациентов для ОРП большинство исследователей ориентируются на исследование

исходного состояния функции печени с помощью различных биохимических тестов, классификации Child и соавт. [68; 69]. Исследование анатомо-функционального состояния печени с помощью радионуклидных методов имеет ряд преимуществ перед клинико-лабораторными пробами, так как позволяет установить степень дисфункции печени и определить ее компенсаторные возможности, изучить поглотительно-выделительную функцию гепатоцитов и прогнозировать послеоперационные осложнения. До сих пор необходимость определения значимых критериев дооперационной оценки функциональных резервов печени и факторов риска развития гепатоцеллюлярной недостаточности после ОРП является определяющей задачей исследователей.

Из имеющихся тестов, в отдельности, ни один не позволяет в точности определить функциональные резервы печени. Рутинные исследования функции печени не всегда позволяют оценить регенеративную способность органа после операции. В клинической практике используется значительное количество показателей, позволяющих оценить функцию печени, которые можно подразделить на поисковые, диагностические и количественные тесты.

Поисковые тесты позволяют выявить заболевание печени, диагностические тесты – этиологию заболевания, а количественные тесты позволяют определять величину функционального резерва.

Из имеющихся на сегодня тестов нет ни одного универсального, который удовлетворил бы все потребности в оценке функциональных резервов печени с целью предупреждения печеночной недостаточности в послеоперационном периоде.

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 70 больных (35 мужчин и 35 женщин) с объемными образованиями печени различной этиологии, находившихся на лечении в хирургическом отделении № 2 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского» с января 2005 года по июль 2014 года. Средний возраст больных – $(50,3 \pm 11,9)$ лет.

В программу исследования были включены пациенты с

диагностированными объемными образованиями печени различной этиологии, перенесшие обширную резекцию печени и имеющие полный комплекс лабораторно-инструментальных обследований.

Критериями исключения были: противопоказания к обширной резекции печени, наличие декомпенсированной сопутствующей патологии, отсутствие полного комплекса лабораторно-инструментальных обследований, наличие цирроза печени, наличие в анамнезе проведения курсов химиотерапии. Также из исследования были исключены пациенты, у которых во время операции использовался маневр Прингла.

В зависимости от примененного алгоритма обследования больных по критериям операбельности все исследуемые были распределены на две группы: основную и группу сравнения.

Все больные были госпитализированы и оперированы в плановом порядке.

Пациентам с объемными образованиями печени, которые вошли в программу исследования, были выполнены обширные резекции печени после комплексного обследования. К обширным резекциям печени мы относили гемигепатэктомии и расширенные гемигепатэктомии.

Целью комплексного обследования больных с объемными образованиями печени было: определение нозологической формы заболевания, определение резектабельности объемного образования, оценка общего состояния больного и оценка функционального состояния печени.

Все пациенты обеих групп сравнения были обследованы перед операцией. Проводился сбор анамнеза, клиническое исследование, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, электрокардиограмма, выполнялась фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография органов брюшной полости, проводилось обследование на наличие вирусных гепатитов, уровень онкомаркеров (СА-19-9, АФП, РЭА), наличие антител к антигенам эхинококка методом иммуноферментного анализа.

В исследуемых группах проводилась оценка по таким критериям, как: длительность оперативного вмешательства; продолжительность госпитализации; количество и структура послеоперационных осложнений; послеоперационная летальность и ряд показателей лабораторных и инструментальных методов исследования.

Отличия в алгоритме предоперационного обследования в группах заключались в применении фибросканирования, высокоселективного мониторинга элиминации индоцианина зеленого, а также КТВ в основной группе.

Целью исследования было улучшить прогноз исхода обширных резекций печени у больных с очаговыми образованиями путем выявления наиболее значимых критериев оценки функциональных резервов печени и разработки алгоритма комплексного их применения.

Проведен анализ результатов лечения больных с обширными резекциями печени. Установлено, что при традиционном алгоритме лечения больных с ОПП после выполнения ОРП у 18,6 % больных развивается ППН, которая является основной причиной летальности в послеоперационном периоде.

В основной группе больных с целью поиска предикторов развития ППН после ОРП использовали динамический тест с индоцианином зеленым. Установили, что риск развития пострезекционной печеночной недостаточности статистически значимо возрастает у пациентов с низкой скоростью элиминации и высокой остаточной концентрацией диагностического красителя на 15-й минуте. В усовершенствованный алгоритм периоперационного обследования больных с ООП, наряду с традиционным клинико-лабораторным обследованием и прогностической шкалой MELD, также включили результаты КТВ и эластометрии печени, позволяющие наиболее полно и комплексно изучить разнообразные аспекты развития ППН после ОРП, что позволит осуществить индивидуальный дифференцированный подход к выбору метода лечения и улучшить результаты резекционных вмешательств.

Проведение дооперационной оценки функционального состояния печени перед выполнением обширных резекций является необходимым моментом, так

как низкий функциональный резерв создает реальную основу для развития в ближайшем послеоперационном периоде тяжелых форм острой послеоперационной печеночной недостаточности.

Исследование функциональных резервов печени ввиду многогранности функций органа является сложной задачей, решение которой возможно только на основе комплексного подхода. Методы оценки функции печени варьируют от простых клинических схем до сложных лабораторных исследований.

Несмотря на многообразие существующих методов оценки функциональных резервов печени, решение о возможности выполнения обширной резекции печени принимается, нередко, на основе ориентировочных данных, а задача прогнозирования послеоперационной печеночной недостаточности до сих пор стоит на повестке дня.

Шкала MELD, наряду с классификационной системой Child – Pugh, является наиболее легкой и часто используемой методикой количественной оценки степени печеночной недостаточности. Однако эти шкалы нельзя считать корректными при всех случаях обследования больного с ОПП перед ОРП. Так, уровень концентрации билирубина может зависеть не только от функционального состояния печени, но и от наличия механической желтухи, на уровень протромбина оказывает влияние нарушение всасывания в кишечнике витамина К, оценка степени энцефалопатии – субъективна. Использование шкалы MELD является ориентировочным методом и позволяет выявить и исключить из числа кандидатов на резекцию печени больных с запущенным циррозом [70].

Нами усовершенствован лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования и профилактики послеоперационной печеночной недостаточности для оптимизации дифференцированного подхода к выбору объема резекции печени.

Измерение остаточного объема печени по данным КТВ, проведение динамического клиренс-теста с индоцианином зеленым, фибросканирование печени позволяет комплексно оценить функциональный резерв печени и прогнозировать развитие ППН.

Подводя итоги данной работы, можно сказать, что определение функциональных резервов печени является важным этапом обследования пациентов с очаговыми заболеваниями печени. От него зависит возможность развития печеночной недостаточности вплоть до летального исхода после операций на печени. Определение функциональных резервов не должно ограничиваться только лабораторными или только инструментальными методами диагностики. Комплексный подход к определению функциональных резервов позволил прогнозировать исход после резекции печени с чувствительностью 100 % и специфичностью 86,2 %.

Таким образом, использование разработанного лечебно-диагностического алгоритма позволит дифференцированно подходить к выбору ОРП и улучшить их результаты у пациентов с ООП.

ВЫВОДЫ

1. В общем массиве исследуемых пациентов в 18,6 % случаев отмечено развитие тяжелой пострезекционной печеночной недостаточности. Традиционные методы клинико-лабораторного обследования и оценки функционального состояния печени, включая оценочную шкалу MELD, позволяют определить наличие печеночной недостаточности, но не обладают прогностическим потенциалом в предоперационном периоде. На дооперационном этапе необходимо более углубленное изучение функционального резерва печени.

2. Высокой прогностической способностью обладает показатель уровня остаточной концентрации индоцианина зеленого в плазме через 15 минут после введения. При определении вероятности развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде чувствительность и специфичность показателя составляет 100 % и 82,8 % соответственно. При выполнении обширной резекции печени критическим значением этого показателя является величина более 10 %. Компьютерно-томографическая волюметрия позволяет рассчитать пострезекционный объем печени, при этом прогностическим критерием развития тяжелой пострезекционной печеночной недостаточности является остаточный объем паренхимы печени менее 410 см³. Высокая степень фиброза является предиктором развития пострезекционной печеночной недостаточности после обширной резекции печени.

3. Усовершенствованный диагностический алгоритм оценки функциональных резервов печени включает в себя, помимо традиционных клинико-лабораторных обследований, определение уровня скорости плазменной элиминации и остаточной концентрации индоцианина зеленого в плазме через 15 минут после введения, определение остаточного объема паренхимы печени по данным компьютерно-томографической волюметрии и определение показателя фиброэластометрии печени.

Применение алгоритма позволяет прогнозировать исход после обширной резекции печени с чувствительностью и специфичностью метода 100 % и 86,2 %

соответственно, а также оптимизировать дифференцированный подход к выбору метода лечения пациентов с объемными образованиями печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение функциональных резервов печени в виде исследования уровня остаточной концентрации индоцианина зеленого в плазме крови через 15 минут и компьютерно-томографической волюметрии для расчета объема остающейся паренхимы печени являются ключевыми для прогнозирования послеоперационной печеночной недостаточности при резекции печени и должны дополнять рутинные методы предоперационного обследования больного с объемными образованиями печени:

1. При отсутствии клинических и лабораторных признаков печеночной недостаточности, уровне остаточной концентрации индоцианина зеленого в плазме через 15 минут после введения менее 8 %, а также при объеме культи печени не менее 585 см³ обширные резекции печени выполнять возможно без развития пострезекционной печеночной недостаточности.

2. При остаточной концентрации индоцианина зеленого на 15 минуте от 8 % до 10 % и при значениях расчетного пострезекционного объема печени от 410 до 585 см³ обширные резекции печени возможны с умеренной величиной вероятности развития пострезекционной печеночной недостаточности.

3. При остаточной концентрации индоцианина зеленого на 15 минуте более 10 % и при значениях расчетного пострезекционного объема печени менее 410 см³ показаны экономные резекции печени и малоинвазивные вмешательства (алкоголизация, криодеструкция, радиочастотная абляция). Вопрос о выполнении обширной резекции может быть повторно рассмотрен после успешного выполнения методик, направленных на гипертрофию остаточного объема культи печени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИЦЗ	индоцианин зеленый
КТ	компьютерная томография
КТв	компьютерная воллюметрия
ООП	объемное образование печени
ОПН	острая печеночная недостаточность
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРП	обширная резекция печени
ПОП	пострезекционный объем печени
ППН	послеоперационная печеночная недостаточность
ПГГЭ	правосторонняя гемигепатэктомия
ЛГГЭ	левосторонняя гемигепатэктомия
РПГГЭ	расширенная правосторонняя гемигепатэктомия
РЛГГЭ	расширенная левосторонняя гемигепатэктомия
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСП	фибросканирование печени
ХВГ	хронические вирусные гепатиты
limon ОК15	уровень остаточной концентрации в плазме крови диагностического красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ) в плазме через 15 минут после введения
limon СПЭ	скорость плазменной элиминации диагностического красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ).
MELD - Model for End-Stage Liver Disease	модель для конечной стадии заболевания печени

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы органного донорства / А. С. Ермолов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 3–8.
2. Барсуков, А. В. Эластография в клинической гепатологии / А. В. Барсуков. – Изд-во «Смоленская городская типография», 2011. – 226 с.
3. Боровиков, В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.
4. Вишневский, В. А. Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени : автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. : 14.00.27 / Вишневский Владимир Александрович ; Инс-т хирургии им. А. В. Вишневского. – М., 1990. – 36 с.
5. Выживаемость больных с гепатоцеллюлярным раком после хирургического лечения / Ю. И. Патютко [и др.] // II съезд онк. стран СНГ : материалы съезда. – Киев, 2000. – С. 157.
6. Гальперин, Э. И. Регенерация печени при массивных ее резекциях и повреждениях / Э. И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 279.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
8. Готье, С. В. Хирургическая гепатология: трансплантация печени, обширные резекции / С. В. Готье // Хирургия. – 1998. – № 6. – С. 33–37.
9. Двойрин, В. В. Статистика злокачественных опухолей в России, 1990 / В. В. Двойрин // Вестн. ОПЦ. – 1992. – № 4. – С. 3–14.
10. Диагностика и хирургическое лечение больных с метастазами колоректального рака в печень / В. А. Вишневский [и др.] // I съезд онк. стран СНГ : матер съезда. – М. – 1996. – С.331–332.
11. Ефимова, М. Р. Практикум по общей теории статистики : учеб. пособие / М. Р. Ефимова, О. И. Ганченко, Е. В. Петрова. – М. : Финансы и статистика, 1999. – 280 с.

12. Журавель, С. В. Острая печеночная недостаточность / С. В. Журавель // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 26–31.
13. Журавлев, В. А. Большие и предельно большие резекции печени / В. А. Журавлев. – Киров : изд-во Саратовского Университета, 1986. – 214 с.
14. Журавлев, В. А. Радикальные операции у "неоперабельных" больных с очаговыми поражениями печени / В. А. Журавлев. – Киров : ГИПП "Вятка", 2000 – 224 с.
15. Исаков, В. А. Как определить выраженность фиброза печени и зачем? / В. А. Исаков // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. Русское издание. – 2008. – № 2. – Т. 1. – С. 72–75.
16. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине: аннотированное руководство для авторов / Т. А. Ланг, М. Сесик – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
17. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы / Д. В. Сидоров [и др.] // *Исследования и практика в медицине*. – 2015. – Т. 2, № 1. – С.13–20.
18. Обширная резекция и ортопедическая трансплантация при распространенных очаговых поражениях печени / С. В. Готье [и др.] // 1 съезд онк. стран СНГ : материалы съезда. – М., 1996. – С. 333.
19. Операции на печени / В. А. Вишневский [и др.]. – М., 2003. – С. 156.
20. Отдаленные результаты хирургического лечения первичного рака печени / Ю. И. Патютко [и др.] // I съезд онк. стран СНГ : материалы съезда. – М. – 1996. – С. 341–342.
21. Павлов, Ч. С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч. С. Павлов / *Русский медицинский журнал*. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 11–15.
22. Патютко Ю. И. Резекции печени по поводу местнораспространенных злокачественных опухолей печени с вовлечением крупных сосудов /

Ю. И. Патютко, Х. В. Бадалян // III съезд онк. стран СНГ : материалы съезда. – Минск, 2004. – С. 157.

23. Патютко, Ю. И. Место экономных резекций в хирургии рака печени / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, С. М. Наджафи // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9 – № 2. – С. 95–96.

24. Патютко, Ю. И. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения метастазов колоректального рака в печень / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 7–9.

25. Патютко, Ю. И. Стратегия лечения метастазов колоректального рака в печень / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников // II съезд онк. стран СНГ : материалы съезда. – Киев, 2000. – С. 683.

26. Патютко, Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю. И. Патютко. – М. : Практическая медицина, 2005 – 312 с.

27. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М. : Геотар-Мед., 2003. – 183 с.

28. Пострезекционная печеночная недостаточность у онкологических больных / С. П. Свиридова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 4. – С. 54–58.

29. Результаты резекций печени при первичном раке / В. А. Вишневский [и др.] // I съезд онк. стран СНГ : матер съезда. – М., 1996. – С. 332.

30. Слободяник, А. В. Алгоритм комплексной оценки функциональных резервов печени при подготовке к обширным резекциям / А. В. Слободяник, Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава // XIX Международная конференция хирургов-гепатологов России и стран СНГ : сборник докл. и тезисов. – Иркутск, 2012. – С. 267–268.

31. Слободяник, А. В. Комплексная оценка функциональных резервов печени при обширных резекциях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Слободяник Александр Валерьевич ; Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2012. – 25с.

32. Современные подходы к хирургическому лечению опухолей печени / Ю. И. Патютко [и др.] // Вопросы онкологии – 1988. – Т.44, № 5. – С. 580–583.
33. Современные принципы техники оперативных вмешательств на печени / В. А. Вишневский [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 1996. – Т 1. – С. 15–23.
34. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени / А. М. Гранов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 9–17.
35. Хазанов, А. И. Прогностическое значение функциональных проб печени и систем тестов (на примере больных циррозом печени, перенесших операцию) / А. И. Хазанов // Анналы хир. гепатол. – 1997. – № 2. – С. 41–46.
36. Хазанов, А. И. Усовершенствование системы CHILD – PUGH в целях повышения точности прогноза цирроза печени / А. И. Хазанов, Н. Н. Некрасова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 2. – С. 16–20.
37. Хирургическое и комбинированное лечение больных с множественными и билобарными метастазами рака в печень / Ю. И. Патютко [и др.] // III съезд онк. стран СНГ : материалы съезда. – Минск, 2004. – С. 158.
38. Хирургическое лечение больных с метастазами неколоректального рака в печень / Ю. И. Патютко [и др.] // II съезд онк. стран СНГ : материалы съезда. – Киев, 2000. – С. 682.
39. Цирульникова, О. М. Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Цирульникова Ольга Мартеновна ; Российский науч. центр. хирургии. – Москва, 2004. – 250 с.
40. Черний, В. И. Фульминантная печеночная недостаточность / В. И. Черний, С. Г. Тюменцева, Е. К. Шраменко. – Донецк, 2010. – 127 с.
41. Чжао, А. В. Опухоли печени и проксимальных желчных протоков : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Чжао Алексей Владимирович ; ин-т хирургии им. А. В. Вишневского. – М., 1999. – 270 с.
42. Шапкин, В. С. Резекция печени / В. С. Шапкин. – М. : Медицина, 1967

– 299 с.

43. Шеммер, П. Последние разработки в хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени / П. Шеммер, Х. Фрисс, М. В. Бюхлер // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 114–123.

44. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб. : В.Мед.А., 2002. – 266 с.

45. 13C-aminopyrine breath test accurately predicts long-term outcome of chronic hepatitis C / A. Rocco [et al.] // *J Hepatol*. – 2012. – Vol. 56 (4). – P. 782–7.

46. 13C-galactose breath test and 13C-aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease / E. G. Giannini [et al.] // *Clin Gastroenterol.Hepatol.*– 2005. – № 3. – P. 279–85.

47. 13C-Methacetin breath test for evaluation of liver damage / K. Matsumoto [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 1987. – Vol. 32. – P. 344–348.

48. 13C-Phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease / P. A. Burke [et al.] // *Am J Surg*. – 1997. – Vol. 173. – № 4., P. 270–273.

49. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts / M. Malinchoc [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31 (4). – P. 864–71.

50. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P. S. Kamath [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33 (2). – P. 464–70.

51. A rapid and accurate new bedside test to assess maximal liver function: a case report / S. A. Müller [et al.] // *Patient Saf Surg*. – 2013. – V. 7, № 1. – P. 11.

52. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases / D. Jaeck [et al.] // *Ann. Surg*. – 2004. – Vol. 240. – P. 1037–1049.

53. Adedoyou, A. Pharmacokinetics / A. Adedoyou ; in: D. Zakin, T. D. Boyer (eds). *Hepatology: a textbook of liver Disease*. 3rd ed. – Philadelphia : W. B. Saunders,

1996. – P. 311–3.

54. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation / D. Degre [et al.] // *Transpl Int.* – 2004. – №17. – P. 31–8.

55. Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis / C. Merkel [et al.] // *Gut.* – 1992. – Vol. 33. – P. 836–842.

56. Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration / R. Speich [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 1988. – Vol. 109. – P. 345–346.

57. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test / H. Imamura [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2005. – Vol. 12 (1). – P. 16–22.

58. Assessment of lidocaine metabolite formation as a quantitative liver function test in children / A. Gremse [et al.] // *Hepatology.* – 1990. – V. 12 – P. 565–569.

59. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis / M. Oellerich [et al.] // *Transplantation.* – 1991. – Vol. 51. – P. 801–6.

60. Assessment of prognosis transplant candidates by use of the Pugh-MEGX score / M. Oellerich [et al.] // *Transpl Proc.* – 1993. – № 25. – P. 1116–9.

61. Barbare, J. C. Intrinsic hepatic clearance and Child-Turcotte classification for assessment of liver function in cirrhosis / J. C. Barbare, R. E. Poupon, P. Jaillon // *J Hepatol.* – 1985. – № 1. – P. 253–9.

62. Bernal, W. Acute liver failure / W. Bernal, G. Auzinger, A. Dhawan // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 190–201.

63. Bile leak test by indocyanine green fluorescence images after hepatectomy / T. Sakaguchi [et al.] // *Am J Surg.* – 2010. – V. 200, № 1. – P. 19–23.

64. Bismuth, I. I. Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Liver: Experience with 68 Liver Resections / I. I. Bismuth, L. Chiche, D. Castaing // *World. J. Surg.* – 1995. – Vol. 19. – P. 35–41.

65. Blood loss and ICG clearance as best prognostic markers of post-hepatectomy liver failure / T. Nonami [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1999. – Vol.

46 (27). – P. 1669–1672.

66. Bramhall, S. R. Aetiology and outcome of acute liver failure / S. R. Bramhall // HPB (Oxford). – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 429–434.

67. Brown, R. S. Jr. Model for end-stage disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients / R. S. Jr. Brown, K. S. Kumar, M. W. Russo // Liver Transplantation. – 2002. – № 8 (3). – P. 278–84.

68. Child, C. G. Surgery and portal hypertension / C. G. Child, J. G. Turcotte // Major Probl Clin Surg. – 1964. – № 1. – P. 1–85.

69. Child, C. G. The Liver and Portal Hypertension / C. G. Child, J. G. Turcotte. – Philadelphia : Saunders. – 1954 p.

70. Christensen, E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role / E. Christensen // J Hepatol. – 1997. – Vol. 26 (6). – P. 1414–24.

71. Christensen, E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores-where are we and where should we go? / E. Christensen // J Hepatol. – 2004. – Vol. 41 (2). – P. 344–50.

72. Christensen, E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores-where Dan R. G., Crețu O. M., Mazilu O. et al. Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients / E. Christensen // Chirurgia (Bucur). – 2012. – V. 107. – № 6. – P. 737–741.

73. Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection / F. Kimura [et al.] // J. Surg. Res. – 2006. – Vol. 133. – P. 102–112.

74. Clinical utility of ¹³C-liver-function breath tests for assessment of hepatic function / P. Afolabi [et al.] // Dig Dis Sci. – 2013. – V. 58. – № 1. – P. 33–41.

75. Clinicohistological features of liver failure after excessive hepatectomy / K. Takeda [et al.] // Hepato-Gastroenterology. – 2002. – Vol. 49. – P. 354–358.

76. C¹⁴-methacetin breath test reproducibility study reveals persistent CYP1A2

stimulation on repeat examinations / A. Kasicka-Jonderko [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2011. – V. 17, № 45. – P. 4979–4986.

77. Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan / W. D. Figg [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 1995. – № 15. – P. 693–700.

78. Couinaud, C. *Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales* / C. Couinaud // Masson, Paris, 1957. – 320 p.

79. de Graaf, W. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection / W. de Graaf, K. P. van Lienden, S. Dinant / *J. Gastrointest. Surg.* – 2010. – V. 14. – № 2. – P. 369–378.

80. Differential signaling to apoptotic and necrotic cell death by Fas-associated death domain protein FADD / T. V. Berghe [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – № 4. – P. 49–53.

81. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hepatic regeneration after 70 % hepatectomy in normal and cirrhotic rats / A. Eroglu [et al.] // *HPB.* – 2002. – V. 4, № 2. – P. 67–73.

82. Estimation of risk of major complications after hepatic resections / M. Shimada [et al.] // *Amer. J. Surg.* – 1994. – Vol. 167. – P. 399–403.

83. Evaluation of hepatic function in liver cirrhosis: clinical utility of galactose elimination capacity, hepatic clearance of D-sorbitol, and laboratory investigations / E. Garelo [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 1999. – № 44. – P. 782–8.

84. Evaluation of Liver function for hepatic resection / J. Fazakas [et al.] // *Transplant Proc.* – 2006. – № 38. – P. 798–800.

85. Extended left hepatectomy modified operation planning based on three-dimensional visualization of liver anatomy / H. Lang [et al.] // *Langenbecks. Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 389. – P. 306–310.

86. Fausto, N. Liver regeneration / N. Fausto // *J Hepatol.* – 2000. – № 32. – P. 19–31.

87. Fausto, N. Liver regeneration / N. Fausto, J. S. Kampbell, K. J. Riehle //

Hepatology. – 2006. – № 43. – P. S45–53.

88. Faybik P. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction / P. Faybik, H. Hetz // Transplant Proc. – 2006. – № 38. – P. 801–2

89. Foster, J. H. Surgical treatment of metastatic liver tumor/ J. H. Foster // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 37, № 2. – P. 182–187.

90. Hashimoto, M. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test / M. Hashimoto, G. Watanabe // J Surg Res. – 2000. – № 92. – P. 222–7.

91. Helling, T. Liver failure following partial hepatectomy / T. Helling // HPB. – 2006. – Vol. 8. – P. 165–74.

92. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy / J. T. Mullen [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2007. – Vol. 204. – P. 854–862.

93. Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [13C] phenylalanine breath test / T. Kobayashi [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2001. – Vol. 31. – P. 356–61.

94. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection / K. E. Behrns [et al.] // J Gastrointest Surg. – 1998. – № 2 (3). – P. 292–8.

95. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis / S. T. Fan [et al.] // Arch. Surg. – 1995. – Vol. 130, № 2. – P. 198–203.

96. How much remnant is enough in liver resection? / A. Guglielmi [et al.] // Dig Surg. – 2012. – № 29 (1). – P. 6–17.

97. Hyperendotelinemia and ICG clearance in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis / S. Maruyama [et al.] // Dig Dis Sci. – 2002. – Vol. 47. – P. 773–7.

98. Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study / Y. Matsui [et al.] // J Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P. 78–86.

99. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade / W. R. Jarnagin [et al.] // Ann. Surg. – 2002. – № 236. – P. 397–406.

100. Indocyanine Green Clearance as a Predictor of Successful Hepatic Resection in Cirrhotic Patients / A. W. Hemming [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1992. – Vol. 163. – P. 515–518.
101. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver / S. Gupta [et al.] // *Trop Gastroenterol.* – 2012. – V. 33. – № 2. – P. 129–134.
102. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis / C. Merkel [et al.] // *J Hepatol.* – 1989. – № 9. – P. 16–22.
103. Ishak, K. G. Benign tumors of the liver / K. G. Ishak, L. Rabin // *Med. Clin. North. Am.* – 1975. – Vol. 59. – P. 995.
104. Krastev E. Surrogate Markers to asses Efficiency, 1995
105. Kusaka, K. Objective evaluation of liver consistency to estimate hepatic fibrosis and functional reserve for hepatectomy / K. Kusaka, Y. Harihara, G. Torzilli // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 191. – P. 47–53.
106. Lalazar, G. Point-of-care continuous (13) C-methacetin breath test improves decision making in acute liver disease: results of a pilot clinical trial / G. Lalazar, T. Adar, Y. Ilan // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (8). – P. 966–72.
107. Lau, W. Y. Methods of vascular control technique during liver resection: a comprehensive review / W. Y. Lau, E. C. Lai, S. H. Lau // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2010. – Vol. 9 (5). – P. 473–81.
108. Lee G. How I do it: assessment of hepatic functional reserve for indication of hepatic resection / S. G. Lee, S. Hwang // *J Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2005. – Vol. 12 (1). – P. 38–43.
109. Li, Y. M. Evaluation of liver functional reserve by combining D-sorbitol clearance rate and CT measured liver volume / Y. M. Li, F. Lov, X. Xu // *World J Gastroenterol.* – 2003. – № 9. – P. 2092–5.
110. Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients

with cirrhosis/ M. Oellerich [et al.] // Ther Drug Monit. – 1990. – № 12 (3). – P. 219–26.

111. Lignocaine metabolite formation: an indicator for liver dysfunction and predictor of survival in surgical intensive care patients / J. Schröter [et al.] // Anaesthesia. – 1995. – Vol. 50. – P. 850–854.

112. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment / A. Maartje [et al.] // Liver International. – 2008. – Vol. 26 (8). – P. 767–780.

113. Liver resections in cirrhotic patients: a Western experience / H. Bismuth [et al.] // World J. Surg. – 1986. – Vol. 10. – P. 311–317.

114. liver resections: mortality, morbidity and risk factors for postoperative complications in 133 patients/137 operations / B. Fioole [et al.] // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2002. – Vol. 146. – P. 210–213.

115. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes / J. S. Wong [et al.] // Ann Surg. – 2013. – V. 257, № 5. – P. 922–928.

116. Liver Surgery in the Era of Tissue-preserving Resections: Early and Late Outcome in Patients with Primary and Secondary Hepatic Tumors / C. Redaelli [et al.] // World J. Surg. – 2002. – № 26 – P. 1126–1132.

117. Madoff, D. C. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care / D. C. Madoff, E. K. Abdalla, J. N. Vauthey // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 779–790.

118. 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 // D. Festi [et al.] // World J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – № 1. – P. 142–148.

119. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decisionmaking in resectional surgery for hepatic tumors / K. Kubota [et al.] // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 1176–1181.

120. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with

liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study / F. Botta [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 134–9.

121. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases / M. R. Lucey [et al.] // Transplantation. – 1998. – Vol. 66 (7). – P. 956–62.

122. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding / N. Chalasani [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 35 (5). – P. 1282–4.

123. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences / R. J. Groszmann [et al.] // Hepatology. – 1994. – № 20 (5). – P. 1359–63.

124. Monoethyl glycine xylidide (MEGX) test evaluation in primary biliary cirrhosis: comparison with Mayo score / T. Gindro [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1997. – № 9 (12). – P. 1155–9.

125. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: A novel approach to assessment of liver function / M. Oellerich [et al.] // J Clin Chem Clin Biochem. – 1987. – № 25. – P. 845–853.

126. Mukherjee, S. Comparison of indocyanine green clearance with Child's-Pugh score and hepatic histology: a multivariate analysis / S. Mukherjee, M. A. Rogers, B. Buniak // Hepatogastroenterology. – 2006. – Vol. 53. – P. 1203.

127. Mullin, E. J. How much liver resection is too much? / E. J. Mullin, M. S. Metcalfe, G. J. Maddern // Am. J. Surg. – 2005. – V. 190 (1). – P. 87–97.

128. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years / H. Imamura [et al.] // Arch. Surg. – 2003. – № 138. – P. 1198–1206.

129. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N. N. Rahbari [et al.] // Surgery. – 2011. – Vol. 149. – P. 713–724.

130. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the Model for end –

stage liver disease and a newly derived discrimination function / N. M. Desaj [et al.] // Transplantation. – 2004. – Vol. 77. – P. 99–106.

131. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAx test / J. F. Lock [et al.] // Ann Hepatol. – 2013. – V. 12, № 4. – P. 556–562.

132. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection / R. A. Schroeder [et al.] // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243. – P. 373–379.

133. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis / M. Oellerich [et al.] // Hepatology. – 1991. – № 14 (6). – P. 1029–34.

134. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy / R. J. Bennink [et al.] // J Nucl Med. – 2004. – № 45 (6). – P. 965–71.

135. Preoperative assessment of residual hepatic functional reserve using ^{99m}Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin dynamic SPECT / E. H. Hwang [et al.] // J. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 40. – P. 1644–1651.

136. Preoperative percutaneous transhepatic portal vein embolization with ethanol injection / Y. Sakuhara [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2012. – Vol. 198 (4). – P. 914–22.

137. Preoperative portal vein embolisation for hepatocellular carcinoma / H. Kinoshita [et al.] // World. J. Surg. – 1986. – Vol. 10. – P. 803–808.

138. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients / H. Imamura [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 1099–1115.

139. Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure / H. Eguchi [et al.] // Dig Dis Sci. – 2000. – Vol. 45 (7). – P. 1383–8.

140. Prognostic evaluation of patients with parenchymal cirrhosis. Proposal of a new simple score / M. Adler [et al.] // J Hepatol. – 1997. – № 3. – P. 642–9.

141. Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. Comparison with the Pugh score / C. Merkel [et al.] // Dig Dis Sci. – 1991. – Vol. 36. – P. 1197–203.

142. Prognostic value of hepatic clearance of indocyanine green in patients with liver cirrhosis and hemorrhage of esophageal varices / M. Navasa [et al.] // *Med Clin (Barc)*. – 1992. – Vol. 98. – P. 290–4.

143. Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients / M. T. Inal [et al.] // *J Crit Care*. – 2009. – V. 24, № 3. – P. 329–334.

144. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure / N. Rolando [et al.] // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17. – P. 196–201.

145. Prospective randomized trial of systemic antibiotics in patients undergoing liver resection / C. C. Wu [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 489–493.

146. Prospective volumetric assessment of the liver on a personal computer by nonradiologists prior to partial hepatectomy / S. A. Dello [et al.] // *World J Surg.* – 2011. – V. 35. – № 2. – P. 386–392.

147. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity / C. Herold [et al.] // *Liver*. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 26–30.

148. Quattlebaum, J. K. Jr. Technic of hepatic lobectomy / J. K. Quattlebaum, J. K. Quattlebaum // *Ann. Surg.* – 1959. – V. 149. – P. 648.

149. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases / K. Tanaka [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 329–335.

150. Ren, Z. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis / Z. Ren, Y. Xu, S. Zhu // *Hepatogastroenterology*. – 2012. – V. 59, № 115. – P. 782–784.

151. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases / J. Belghiti [et al.] // *Hepato-Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 49. – P. 41–46.

152. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization / D. Azoulay [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231. – P. 480–486.

153. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after

resection of hepatocellular carcinoma / P. Tung [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 20–24.

154. Safety of prolonged intermittent pringle maneuver during hepatic resection / Y. Ishizaki [et al.] // *Arch Surg.* – 2006. – Vol. 141 (7). – P. 649–653.

155. Sen, S. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure / S. Sen, R. Williams, R. Jalan // *Liver.* – 2002. – № 22 (Suppl. 2). – P. 5–13.

156. Severity of portal hypertension and prediction of postoperative liver failure after liver resection in patients with Child-Pugh grade A cirrhosis / X. Chen [et al.] // *Br J Surg.* – 2012. – V.99. – № 12. – P. 1701–1710.

157. SOFA score and its lack of early improvement accurately predicts mortality in patients with acute- on-chronic liver failure / S. Sen [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 498.

158. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation / P. A. Clavien [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1545–1559.

159. Sundaram, V. Acute liver failure: current practice and recent advances / V. Sundaram, O. S. Shaikh // *Gastroenterol. – Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 40, № 3. – P. 523–539.

160. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis / I. Albers [et al.] // *Scand J. Gastroenterol.* – 1989. – № 24. – P. 269–76.

161. Surgical treatment and outcome in patients with hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter / N. E. Lee [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1998. – № 85 – P. 1654–1657.

162. Takeda, M. Estimation of functional liver reserve in patients before cardiac surgery using antipirine plasma clearance test / M. Takeda, A. Furuse, M. Kawauchi // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 40. – P. 817–823.

163. The «50–50 criteria» on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy / S. Balzan [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – № 242. – P. 824–828.

164. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections /

J. Belgihiti [et al.] // HPB 2000. – Vol. 2. – P. 333–339.

165. The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery / G. Ercolani [et al.] // Surgery. – 2000. – № 127. – P. 464–71.

166. The utility of ¹³C-galactose breath test as a measure of liver function / S. Saadeh [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2003. – № 18. – P. 995–1002.

167. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection / M. J. Schindl [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 289–296.

168. Therapeutic endoscopy / N. Soehendra [et al.]. – Stuttgart-New York, 1998. – 213 p.

169. Tjandra, J. J. Perioperative mortality in hepatic resection / J. J. Tjandra, S. T. Fan, J. Wong // Aust. N-Z-J-Surg. – 1991. – Vol. 61, № 3. – P. 201–206.

170. Virtual hepatic resection using threedimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms / S. J. Wigmore [et al.] // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233. – P. 221–226.

171. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection / M. Shoup [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2003. – № 7. – P. 325–330.

172. Wissler, E. H. Identifying a long standing error in single-bolus determination of the hepatic extraction ratio for indocyanine green / E. H. Wissler // Eur J Appl Physiol. – 2011. – V. 111, № 4. – P. 641–646.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – График ROC-кривой.	С. 59
2.	Рисунок 2 – График ROC-кривой.	С. 66
3.	Таблица 1 – Распределение больных по возрасту в группах, (М ± m).	С. 31
4.	Таблица 2 – Распределение больных по нозологическим формам. ...	С. 32
5.	Таблица 3 – Распределение больных по размерам очагового поражения печени.	С. 32
6.	Таблица 4 – Распределение больных по диапазону размеров (минимальному, максимальному и среднему) очаговых образований печени, (М ± m).	С. 33
7.	Таблица 5 – Распределение больных по характеру оперативного вмешательства.	С. 34
8.	Таблица 6 – Распределение больных по наличию вирусного поражения печени.	С. 34
9.	Таблица 7 – Распределение больных по диапазонам значений шкалы MELD.	С. 35
10.	Таблица 8 – Распределение больных по наличию сопутствующей патологии.	С. 36
11.	Таблица 9 – Степень фиброза по шкале Metavir.	С. 40
12.	Таблица 10 – распределение больных по степени фиброза.	С. 40
13.	Таблица 11 – Динамика биохимических показателей у больных группы сравнения в до- и раннем послеоперационном периоде (n = 37), (М ± m).	С. 43
14.	Таблица 12 – Распределение больных группы сравнения по степени интраоперационной кровопотери.	С. 45
15.	Таблица 13 – Распределение больных группы сравнения по видам ранних послеоперационных осложнений.	С. 45

16.	Таблица 14 – Распределение больных с ППН в зависимости от количества баллов по шкале MELD в группе сравнения (n = 37). . . .	С. 47
17.	Таблица 15 – Динамика биохимических показателей у больных основной группы в до- и раннем послеоперационном периоде (n = 33) , (M ± m).	С. 48
18.	Таблица 16 – Распределение больных основной группы по степени интраоперационной кровопотери.	С. 49
19.	Таблица 17 – Распределение больных основной группы по видам ранних послеоперационных осложнений.	С. 50
20.	Таблица 18 – Распределение больных с ППН в зависимости от количества баллов по шкале MELD в основной группе (n = 33). . . .	С. 51
21.	Таблица 19 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей скорости плазменной элиминации (СПЭ) диагностического красителя в основной группе (n = 33).	С. 52
22.	Таблица 20 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей остаточной концентрации красителя на 15 минуте исследования (ОК15) в основной группе (n = 33).	С. 52
23.	Таблица 21 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей степени фиброза в основной группе (n = 33).	С. 53
24.	Таблица 22 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей компьютерно-томографической волюметрии (КТВ) в основной группе (n = 33).	С. 54
25.	Таблица 23 – Основные результаты бинарной логистической регрессии (стандартный метод).	С. 55
26.	Таблица 24 – Кодировка фиктивных переменных.	С. 56
27.	Таблица 25 – Классификационная матрица.	С. 56
28.	Таблица 26 – Результаты бинарной логистической регрессии (метод пошагового включения).	С. 57
29.	Таблица 27 – Классификационная матрица.	С. 58
30.	Таблица 28 – Фрагмент таблицы «Чувствительность –	

	специфичность».	С. 60
31.	Таблица 29 – Классификационная матрица для модели с порогом отсечения равным 0,13.	С. 61
32.	Таблица 30 – Показатели пациентов № 1, 2, 3, 4.	С. 61
33.	Таблица 31 – Пороги отсечения показателей, площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность, уровень значимости показателей (p).	С. 63
34.	Таблица 32 – Распределение значений показателей по прогнозным зонам риска неблагоприятного исхода.	С. 64
35.	Таблица 33 – Результаты регрессионного анализа.	С. 64
36.	Таблица 34 – Классификационная матрица.	С. 65
37.	Таблица 35 – Результаты оценки площади под ROC-кривой.	С. 66
38.	Таблица 36 – Показатели больных № 1–3.	С. 76