

На правах рукописи

Краснов Аркадий Олегович

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

14.01.17 – хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Павленко Владимир Вячеславович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Сало Вадим Николаевич

(Сибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии)

доктор медицинских наук

Шутов Владимир Юрьевич

(Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, директор, г. Омск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел/факс (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/409>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Christensen E., 2012).

Резекция печени 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. По данным различных авторов, летальность от развития тяжелой печеночной недостаточности достигает 18–90 % (Свиридова С. П., с соавт., 2010; Matsui Y., 2002).

Определяющим фактором, влияющим на исход оперативного лечения, а также течение послеоперационного периода, является функциональный резерв культи печени (Kusaka K., 2002)

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 (Сидоров Д. В., 2015; Mullin E. J., 2005). Также не определена значимость различных диагностических критериев и факторов риска развития гепатодисфункции, возникающей после резекции печени.

Степень разработанности темы. Существенный вклад в исследование критериев резектабельности у больных с объёмными образованиями печени и возможность применения ОРП для лечения пациентов внесли В. А. Вишневский, Ю. И. Патютко, С. В. Готье, О. М. Цирульникова.

Авторы изучали возможность применения ОРП у больных с объёмными 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 объёмных 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.

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

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 волнометрии печени. Путем анализа полученных результатов доказано, что вышеуказанный алгоритм является оптимальным способом оценки функционального резерва 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.

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, врачи-хирурги имеют возможность для выбора адекватного объёма 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.

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 см³. 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.

Апробация работы. Основные результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Всероссийской гепатологической конференции (Казань, 2012), на областном дне специалиста врача-хирурга (Кемерово, 2013), на 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» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с планом

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 Областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского (г. Кемерово), а также используются в учебном процессе кафедры хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Кемеровского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах и изданиях, включенных 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 вмешательств (60 %).

Автор благодарен за идею клинического исследования к. м. н. Краснову Константину Аркадьевичу. Хочется поблагодарить за возможность проведения клинического исследования и обсуждения полученных материалов д. м. н.

Краснова Олега Аркадьевича. Искренняя благодарность за помощь при обработке статистических данных к. т. н. Каган Елене Сергеевне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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, 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 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 нозологическим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – 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 2.

Таблица 2 – 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 характеру оперативного вмешательства представлено в таблице 3.

Таблица 3 – 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	—

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

У 15 (21,43 %) больных были выявлены различные сопутствующие заболевания с поражением сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем (таблица 4).

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.

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.

Таблица 4 – 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	—

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

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Послеоперационные осложнения в группе сравнения развились у 15 больных (40,5 %). 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.

Среднее количество баллов по шкале MELD в группе сравнения с у пациентов с диагностированной послеоперационной печеночной недостаточностью составило – $10,5 \pm 5,4$, а у пациентов 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 в группе сравнения выявило достоверные различия у пациентов с количеством баллов 10 и более по сравнению с группой пациентов 6–9 баллов ($p = 0,045$).

В группе сравнения в послеоперационном периоде умерло 7 больных (18,9 %). У всех больных были признаки развития и прогрессирования послеоперационной печеночной недостаточности.

Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 12 больных (36,4 %). 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).

Изучение зависимости частоты послеоперационной печеночной недостаточности от общего количества баллов по шкале MELD в основной группе 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 целесообразно.

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).

Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – 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 – $(20,3 \pm 3,2)$ %/мин.

Остаточная концентрация красителя на 15-й минуте исследования (ОК15), при которой функция печени считается ненарушенной, не должна в норме превышать 10 %. Полученные данные представлены в таблице 6.

Остаточная концентрация красителя на 15-й минуте исследования (ОК15) находилась в диапазоне от 1,7 % до 17,7 %, среднее значение – $(6,99 \pm 3,84)$ %.

У 4 больных основной группы в послеоперационном периоде развилась ППН. В этой группе больных с ППН среднее значение СПЭ составило

(15,35 ± 1,3) %/мин, а среднее значение остаточной концентрации красителя на 15-й минуте – (13,7 ± 2,1) %. У больных без явлений ППН среднее значение клиренс-теста было в пределах нормальных значений: СПЭ – (20,95 ± 2,6) %/мин, ОК15 – (6,07 ± 2,8) %. Параметры динамического клиренс-теста (ОК15) достоверно отличались между группами ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Распределение больных с ППН в зависимости от показателей остаточной концентрации красителя на 15-й 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	

С целью поиска критериев, определяющих функциональный резерв печени, представлял интерес анализ взаимосвязи между степенью фиброза, определяемого с использованием аппарата «Фиброскан», и ППН (таблица 7).

Таблица 7 – 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 8).

Таблица 8 – 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.	%	
$> 585 \text{ см}^3$	18	54,5	0	0	$p_{1/2} = 0,005$
$410\text{--}585 \text{ см}^3$ (1)	11	34,4	1	9,1	
$< 410 \text{ см}^3$ (2)	4	12,1	3	75,0	
Итого	33	100	4	12,1	

При этом максимальный объем паренхимы остающейся печени после ОРП составил 910 см^3 , минимальный размер – 350 см^3 . Среднее значение объема остающейся печени после ОРП в исследуемой группе больных было $(582,4 \pm 112,67) \text{ см}^3$.

Как видно из таблицы 8, у пациентов с ПОП более 585 см^3 в 100 % случаев мы не выявили признаков ППН. Наоборот, при ПОП менее 410 см^3 признаки гепатодепрессии отмечены в большинстве случаев и составили 75 %.

При ПОП от 410 см^3 до 585 см^3 признаки гепатодепрессии отмечены у 9,1 % больных.

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

С помощью регрессионного анализа выявлялись факторы, влияющие на исход госпитализации (Y). На *первоначальном этапе* исследования в качестве

факторов были выбраны такие показатели, как: пол и возраст пациента, данные размера очагового образования (УЗИ/КТ), билирубин до операции, диагноз. Анализ полученных результатов показал, что все факторы, включенные в модель, незначимо влияют на исход госпитализации. На следующем этапе построения модели для выбора наиболее значимых факторов, влияющих на госпитализацию, применялся метод пошагового включения. *На втором этапе* исследования к данной группе факторов были добавлены показатели, характеризующие кровопотерю при операции и длительность операции, а также билирубин на 1-е и 5-е сутки. В качестве значимых факторов, влияющих на исход госпитализации, регрессионный анализ оставил показатели, характеризующие длительность операции и билирубин на 5-е сутки. Анализ полученных результатов 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 %.

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, КТВ.

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 9.

Таблица 9 – 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
ОК15, %	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 9, вся группа показателей обладает высокой прогностической способностью для прогноза ППН.

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

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:

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

Для улучшения качества классификации был проведен ROC-анализ (таблица 10).

Таблица 10 – 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 находиться 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.

Таким образом, результаты обработки данных 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 %.

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.

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-й 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-й 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные методы оценки функционального резерва печени в резекционной хирургии органа / О. А. Краснов [и др.; в т. ч. **А. О. Краснов**] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2014. – № 6. – С. 37. – <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1603>.

2. Краснов, О. А. Клиническая и прогностическая значимость критериев оценки функциональных резервов печени при заболеваниях печени и выполнении резекции органа / О. А. Краснов, В. В. Павленко, **А. О. Краснов** // **Вопросы реконструктивной и пластической хирургии**. – 2014. – № 4. – С. 66–77.

3. Результаты оценки функционального резерва печени в резекционной хирургии органа / О. А. Краснов [и др.; в т. ч. **А. О. Краснов**] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2015. – № 3. – С. 74. – <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1826>.

4. Результаты анализа прогнозирования печеночной недостаточности при выполнении обширных резекций печени / **А. О. Краснов** [и др.] // **Хирургическая практика.** – 2015. – № 3. – С. 51–57.
5. **Краснов, А. О.** Результаты лечения больных с обширными резекциями печени / **А. О. Краснов** // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы 20-го Международного конгресса ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. – Донецк, 2013. – С. 239–240.
6. Первый опыт выполнения резекции «split in situ» при гепатоцеллюлярной карциноме в исходе HCV / К. А. Краснов [и др.; в т. ч. **А. О. Краснов**] // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : материалы 21-го Международного конгресса ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. – Пермь, 2014. – С. 40–41.
7. **Краснов, А. О.** Комплексные методы исследования функционального состояния печени / **А. О. Краснов** // Современные концепции научных исследований. : материалы 9-й международной научно-практической конференции, Москва, 27–30 декабря 2014 года // Евразийский союз ученых. – 2014. – № 9. – С. 57–59.
8. **Краснов, А. О.** Результаты анализа прогнозирования печеночной недостаточности при выполнении обширных резекций печени / **А. О. Краснов** // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : материалы 23-го Международного конгресса гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ // Хирургия. Восточная Европа. Приложение. – 2016. – С. 335–336.
9. Результаты лечения больных с обширными резекциями печени / В. В. Павленко [и др.; в т. ч. **А. О. Краснов**] // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : сборник научных трудов к 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии, Кемерово 2015 г. – С. 120–121.
10. Результаты анализа прогнозирования печеночной недостаточности при выполнении обширных резекций печени / **А. О. Краснов** [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии : материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 120-летию

М. А. Подгорбунского и 60-летию лечебного факультета КемГМУ. – Кемерово, 2016. – С. 56–65.

11. Значимость критериев оценки функционального резерва печени в резекционной хирургии органа / **А. О. Краснов** [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии : материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 120-летию М. А. Подгорбунского и 60-летию лечебного факультета КемГМУ. – Кемерово, 2016. – С. 85–93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИЦЗ	– индоцианин зеленый
КТ	– компьютерная томография
КТВ	– компьютерная волюметрия
ЛГГЭ	– левосторонняя гемигепатэктомия
ООП	– объемное образование печени
ОПН	– острая печеночная недостаточность
ОРП	– обширная резекция печени
ППН	– послеоперационная печеночная недостаточность
ПГГЭ	– правосторонняя гемигепатэктомия
РПГГЭ	– расширенная правосторонняя гемигепатэктомия
РЛГГЭ	– расширенная левосторонняя гемигепатэктомия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ОК15	– уровень остаточной концентрации в плазме крови диагностического красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ) в плазме через 15 минут после введения
СПЭ	– скорость плазменной элиминации диагностического красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ)
MELD	–Model for End-Stage Liver Disease - модель для конечной стадии заболевания печени