

**Портовоенозная эмболизация в хирургии
злокачественных новообразований печени**

DOI: 10.16931/1995-5464.2016325-33

**Современные методы стимуляции викарной
гипертрофии фрагмента печени перед
обширной резекцией: оценка эффективности
и пути улучшения результатов**

Загайнов Е.М.¹, Серегин А.А.¹, Зайцев А.И.¹, Комаров Д.В.¹,
Шарабрин Е.Г.^{1,2}, Рыхтик П.И.¹, Кукош В.М.¹, Загайнов В.Е.^{1,2}

¹ ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” Федерального медико-биологического
агентства России; 603109, г. Нижний Новгород, ул. Ильинская, д. 14, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО “Нижегородская государственная медицинская академия” Минздрава России, 603005,
г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность современных методов стимуляции викарной гипертрофии остающейся после обширной резекции части печени и уменьшение риска послеоперационной печеночной недостаточности.

Материал и методы. Методы программированной стимуляции викарной гипертрофии печени применили 119 пациентам: лигирование и пересечение ветвей воротной вены – 76 (63,8%), рентгенэндоваскулярную эмболизацию ветвей воротной вены – 21 (17,6%), рентгенэндоваскулярную эмболизацию воротной вены с химиоэмболизацией печеночной артерии – 15 (12,7%), *split in situ* резекцию – 7 (5,9%). Измерение объема остающегося фрагмента печени осуществляли с помощью КТ, МРТ и (или) УЗИ до и через 2–4 нед после окклюзии ветвей воротной вены.

Результаты. По данным КТ (МРТ) объем остающейся части печени увеличился на 28,4–48,7% (в среднем на $38,9 \pm 5,5\%$). Оперировано 72 (60,5%) пациента: правосторонняя или расширенная правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 49 (68%) пациентам, атипичная резекция печени – 21 (29,2%). Осложнения после резекции развились у 16 (22%) пациентов. Летальность от пострезекционной печеночной недостаточности составила 2,8%. Ввиду недостаточного прироста фрагмента печени, новых метастазов в печени или местного рецидива опухоли резекцию печени не провели 47 (39,5%) больным.

Заключение. Предоперационная программированная стимуляция фрагмента печени является перспективной и позволяет увеличить число операбельных больных и уменьшить риск послеоперационной печеночной недостаточности. Хирургические и эндоваскулярные методы дооперационной стимуляции гипертрофии печени являются технически выполнимыми и безопасными.

Ключевые слова: печень, викарная гипертрофия, перевязка воротной вены, эмболизация, резекция печени, осложнения, резектабельность.

**Modern Methods of Liver Fragment Vicarious Hypertrophy Stimulation
prior to Advanced Resections: Assessment of Efficiency
and Ways to Improve the Results**

Zagainov E.M.¹, Seregin A.A.¹, Zaytsev A.I.¹, Komarov D.V.¹,
Sharabrin E.G.^{1,2}, Rykhtik P.I.¹, Kukosh V.M.¹, Zagainov V.E.^{1,2}

¹ Federal Budget-Funded Institution of Health “Volga District Medical Center” of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia; 14, Ilinskaya str., Nizhny Novgorod, 603109, Russian Federation

² State Budget-Funded Educational Institution of Higher Professional Education “Nizhny Novgorod State
Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky str.,
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Aim. To assess an efficiency of modern methods of vicarious hypertrophy stimulation of the remnant liver after advanced resection and to reduce the risk of postoperative liver failure.

Material and Methods. Programmed stimulation of liver vicarious hypertrophy was applied in 119 patients including ligation and transection of portal vein branches in 76 patients (64.8%), endovascular embolization of portal vein branches in 21 patients (17.6%), endovascular embolization of the portal vein combined with chemoembolization of the hepatic artery in 15 patients (12.7%), and *split in situ* liver resection in 7 patients (5.9%). Volume of remnant liver was

measured using computerized tomography, magnetic resonance imaging and/or ultrasound prior to and in 2–4 weeks after occlusion of portal vein branches.

Results. According to CT/MRI data remnant liver volume increased from 28.4% to 48.7% (by $38.9 \pm 5.5\%$ on the average). 72 patients (60.5%) were operated: right-sided or extended right-sided hemihepatectomies were performed in 49 cases (68%), atypical liver resection – in 21 cases (29.2%). Postoperative complications were registered in 16 cases (22%). Mortality due to post-resection hepatic failure was 2.8%. Liver resection was not performed in 47 cases (39.5%) due to insufficient increase of liver fragment, newly diagnosed intrahepatic metastases or local recurrence of colorectal cancer.

Conclusion. Preoperative programmed stimulation of liver fragment is a perspective method that increases percent of operable patients with liver tumors and reduces the risk of hepatic failure after extensive liver resection. Surgical and endovascular methods of preoperative programmed stimulation of liver vicarious hypertrophy are technically feasible and safe.

Key words: liver, vicarious hypertrophy, portal vein ligation, embolization, liver resection, complications, resectability.

● Введение

Хирургическое лечение остается единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости больных злокачественными опухолями печени. Известно, что радикальная резекция печени безопасна, если предполагаемый остающийся объем печени (индекс FRL) составляет не менее 30% при нормальной ее функции и 40% при нарушенной функции вследствие стеатогепатоза, цирроза, изменений паренхимы

печени после проведения системной или локорегионарной химиотерапии [1–4], а также при сахарном диабете и кахексии. Избыточный портальный кровоток в оставшейся после резекции паренхиме печени приводит к потенциальному риску развития пострезекционной печеночной недостаточности (small for size syndrome), характерной для обширных резекций печени [5–9]. Методом профилактики является предоперационная стимуляция гипертрофии “перспективно-

Загайнов Егор Михайлович – врач-специалист по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению, ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1. **Серегин Андрей Анатольевич** – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1. **Зайцев Алексей Иванович** – врач-специалист по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению, ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1. **Комаров Дмитрий Владимирович** – канд. мед. наук, врач-хирург, ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1. **Шарабрин Евгений Георгиевич** – доктор мед. наук, врач-специалист по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1; профессор кафедры лучевой диагностики факультета повышения квалификации врачей, ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. **Рыхтик Павел Иванович** – канд. мед. наук, главный специалист по лучевой диагностике ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1. **Кукош Валентин Михайлович** – врач-хирург, ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1. **Загайнов Владимир Евгеньевич** – доктор мед. наук, главный специалист по хирургии ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, Клиническая больница №1, заведующий кафедрой хирургических болезней ФОИС, ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России.

Для корреспонденции: Загайнов Владимир Евгеньевич – 603109, г. Нижний Новгород, ул. Ильинская, д. 14, Российская Федерация. Тел.: +7-951-906-65-43. E-mail: zagainov@gmail.com

Zagainov Egor Mikhailovich – Medical Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, Clinical Hospital No.1, Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. **Seregin Andrey Anatolievich** – Chief of the Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Clinical Hospital No.1, Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. **Zaytsev Aleksey Ivanovich** – Medical Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, Clinical Hospital No.1, Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. **Komarov Dmitry Vladimirovich** – Cand. of Med. Sci., Surgeon at the Clinical Hospital No.1, Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. **Sharabrin Evgeny Georgievich** – Doct. of Med. Sci., Medical Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, Clinical Hospital No.1, Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Clinical Hospital No.1; Professor of the Department of X-Ray Diagnostics, Faculty for Advanced Training of Physicians, Nizhny Novgorod State Medical Academy. **Rykhtik Pavel Ivanovich** – Cand. of Med. Sci., Chief Specialist in X-ray Diagnostics, Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Clinical Hospital No.1. **Kukosh Valentin Mikhailovich** – Surgeon at the Clinical Hospital No. 1, Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. **Zagainov Vladimir Evgenievich** – Doct. of Med. Sci., Chief Surgical Specialist at Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Head of the Surgical Pathology Department, Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

For correspondence: Zagainov Vladimir Evgenievich – 14, Ilinskaya str., Nizhny Novgorod, 603109, Russian Federation. Phone: +7-951-906-65-43. E-mail: zagainov@gmail.com

го” фрагмента печени. Для достижения викарной гипертрофии применяют хирургические и рентгенэндоваскулярные методы. К хирургическим методам относят лигирование и пересечение ветви воротной вены (ПВВ), возможно в сочетании с атипичной резекцией (абляцией) в контрлатеральной доле в рамках двухэтапного хирургического лечения, *split in situ* резекцию печени. Лигирование и пересечение правой ветви воротной вены позволяет увеличить число радикально оперированных пациентов на 19% [10, 11]. Рентгенэндоваскулярные методы — эмболизация воротной вены (ЭВВ), а также эмболизация воротной вены в комбинации с химиоэмболизацией печеночной артерии [6]. Оклюзирующие вмешательства приводят к увеличению объема левой доли печени от 10 до 62% в период от 2 до 8 нед [12–16].

Начало изучения биологической структуры печени после окклюзии ветвей воротной вены было положено P. Rous и L.D. Larimore [17]. Авторы описали дегенеративные процессы в отключенных долях печени кроликов, отметив отсутствие признаков цирроза даже на поздних сроках наблюдения. Перевязка ветвей воротной вены и сопутствующих печеночных протоков резко увеличивает дегенеративные изменения в отключенной доле и ускоряет гипертрофию контрлатеральной доли печени. В эксперименте было доказано, что именно кровоток по воротной вене ответственен за регенерацию печени. В клинической практике метод начали использовать с конца 80-х годов после публикации работ M. Makuuchi и соавт. [18, 19].

H. Kinoshita и соавт. [20] в качестве подготовки к резекции печени при гепатоцеллюлярном раке использовали предоперационную эмболизацию воротной вены (ПЭВВ) пораженной правой доли печени в сочетании с химиоэмболизацией печеночной артерии с интервалом 1 мес. На операции, выполненной через 40 сут, у одного из больных была отмечена выраженная гипертрофия левой доли. Авторы предположили, что ПЭВВ целесообразно использовать для улучшения индекса FRL: это должно привести к уменьшению риска послеоперационной печеночной недостаточности.

Группой исследователей из Германии был применен новый метод индукции гипертрофии планируемого остатка печени у 3 больных: перевязка правой ветви воротной вены с одновременным пересечением паренхимы на границе II–III и IV сегментов с сохранением артериального притока и венозного оттока правой доли — *in situ splitting* (ALPPS). Авторы отметили увеличение левого латерального сектора на 62, 75 и 80% от исходного объема соответственно в течение 6–7 сут. Это позволило выполнить второй этап — резекцию правой доли печени — всего через не-

делю после первого этапа [21]. В 2012 г. было опубликовано многоцентровое исследование, включавшее 25 пациентов, которым выполнили подобное двухэтапное лечение [22]. Были получены обнадеживающие результаты: увеличение объема левого латерального сектора от 21 до 192% (в среднем на 74%) в течение 5–28 сут (в среднем 9 сут). В работе высказано предположение, что столь быстрый и значительный рост обусловлен пересечением паренхимы и предотвращением образования сосудистых коллатералей между левым латеральным сектором и правой долей печени. Однако метод сопровождается высокой частотой септических и желчных осложнений, ограничивающих его применение.

Существуют две противоположные точки зрения об эффективности хирургических и рентгенэндоваскулярных методов гипертрофии фрагмента печени. D.C. Broering и соавт. продемонстрировали менее выраженную гипертрофию левой доли печени после лигирования по сравнению с эмболизацией правой ветви воротной вены. Прирост объема при перевязке правой долевой ветви воротной вены составил 123 ± 58 мл по сравнению с 188 ± 81 мл после эмболизации той же ветви ($p = 0,012$) [23]. Несмотря на это, резекция печени оказалась возможной в группе ПВВ у 11 из 17 больных, в группе ЭВВ — у 10 из 17, что в конечном итоге уравнивает эффективность методов [23].

Другие исследования не демонстрируют зависимость гипертрофии от метода окклюзии ветви воротной вены [24]. L. Capussotti и соавт. не выявили существенных различий в приросте объема 2-го и 3-го сегментов между двумя группами больных: 9,2% (ПВВ) и 7,2% (ЭВВ) [13]. Резекция печени выполнена 77,4 и 64,7% больных соответственно, что сопоставимо с результатами D.C. Broering и соавт. Во всех исследованиях прогрессия основного заболевания являлась основной причиной отказа от второго этапа хирургического лечения.

Аргументов в пользу большей эффективности того или иного метода пока нет [25]. Эффективность окклюзирующих вмешательств, выражающаяся в доле больных, у которых достигнута необходимая гипертрофия планируемого остатка, и выполнении второго этапа лечения, составляет 60–82% [26]. Это можно считать допустимым результатом, учитывая, что исходно пациенты этой группы считались условно неоперабельными. Прогрессирование заболевания (до 80% наблюдений) и недостаточная гипертрофия планируемого остатка являются основными причинами отказа от резекционного этапа [25].

Многие исследователи отмечают, что окклюзия правой ветви воротной вены сопровождается быстрым ростом опухоли [27–29]. Выделяют несколько возможных причин этого неблагоприят-

ного эффекта. Первая — компенсаторное увеличение притока артериальной крови в пораженную долю печени после редукции портального кровотока [30, 31]. Это создает благоприятные условия для роста опухолей, которые имеют преимущественно артериальное кровоснабжение. Второй причиной является индуцированный редукцией портального кровотока выброс цитокинов и факторов роста, стимулирующих не только процессы регенерации, но и рост опухоли [32, 33]. После редукции портального кровотока повышается уровень экспрессии генов, отвечающих за ангионеогенез, следовательно, и за опухолевый рост [34]. Увеличение РНК фактора роста гепатоцитов (HGF-mRNA) после окклюзии воротной вены благоприятно влияет на рост злокачественных клеток (HGF-рецептор экспрессируется практически всеми клетками колоректального рака), что доказано экспериментами *in vitro* [35, 36]. Продукция интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей в ишемизированной доле печени также ускоряет прогрессирование заболевания [32, 33]. Третья причина — это локальный ответ гепатоцитов. В результате кратковременной ишемии в клетках отключенной доли начинается экспрессия генов, гем-оксигеназы-1, ингибитора активатора плазминогена-1, продукты которых участвуют в процессах ремоделирования и репарации паренхимы печени. Также они обладают и цитопротективным действием. Однако эти протеины способствуют и росту опухоли. Более того, клетки колоректального рака и гепатоцеллюлярной карциномы сами по себе обладают способностью производить белки теплового шока-70, что считается фактором плохого прогноза [37].

В настоящее время вышеописанные методы стимуляции викарной гипертрофии фрагмента печени активно применяются в специализированных гепатологических центрах России, стран СНГ и за рубежом [5, 6, 26, 27, 38, 39].

Учитывая механизмы стремительного внутрипеченочного прогрессирования опухоли после редукции портального кровотока, актуальным остается вопрос об усилении эффекта викарной гипертрофии с одновременным уменьшением риска распространения опухоли на здоровую ткань печени. Использование ALPPS ограничено высоким риском развития осложнений, зачастую препятствующих выполнению второго этапа. Одним из путей решения данной проблемы является двухэтапное выполнение программной стимуляции викарной гипертрофии фрагмента печени в кратчайшие сроки. Первым этапом необходимо выполнить эмболизацию ветви воротной вены пораженной доли печени, а затем, через 7–9 дней, — химиоэмболизацию печеночной артерии пораженной доли — своеобразный “дуплет”. Химиоэмболизация печеночной артерии дает локальный химиотерапев-

тический эффект цитостатика на опухоль, а применение эмболизирующих агентов в конце химиоинфузии резко уменьшает артериальный приток к клеткам опухоли, тем самым замедляя механизмы быстрого внутрипеченочного прогрессирования опухолевого процесса. Первыми метод применили японские хирурги в 1986 г., однако интервал между окклюзией воротной вены и печеночной артерии был длительным и составил 1 мес [20].

Цель работы: оценить эффективность современных методов, направленных на стимуляцию викарной гипертрофии остающейся после обширной резекции части печени, для уменьшения риска послеоперационной печеночной недостаточности.

● Материал и методы

С 2006 по июль 2016 г. выполнено 1050 резекций печени. Методы программной стимуляции викарной гипертрофии печени применили 119 (11,3%) пациентам: лигирование и пересечение ветвей воротной вены — 76 (63,8%), рентгенэндоваскулярную эмболизацию ветвей воротной вены — 21 (17,6%), рентгенэндоваскулярную эмболизацию воротной вены в сочетании с химиоэмболизацией печеночной артерии — 15 (12,7%), *split in situ* резекцию печени — 7 (5,9%).

Лигирование и пересечение ветвей воротной вены выполнили 76 пациентам: женщин было 48 (63%), мужчин — 28 (37%). Возраст варьировал от 41 до 68 лет (средний возраст — $54,7 \pm 3,1$ года). Морфологически верифицировали злокачественное поражение правой или левой доли печени: метастазы колоректального рака выявлены у 64 больных, гепатоцеллюлярная карцинома — у 9, метастазы рака молочной железы — у 2, метастазы меланомы — у 1.

ЭВВ провели 21 (18%) пациенту. Женщин было 11 (52%), мужчин — 10 (48%). Возраст больных варьировал от 41 до 69 лет (средний возраст — $59,6 \pm 3,4$ года). Метастазы колоректального рака в печень диагностированы у 14 больных, гепатоцеллюлярная карцинома — у 3, метастазы рака желудка — у 2, холангиоцеллюлярная карцинома — у 1.

Комбинацию эмболизации воротной вены и трансартериальной химиоэмболизации выполнили 15 (12%) пациентам. Женщин было 7 (47%), мужчин — 8 (53%). Возраст больных — 39–66 лет (средний возраст — $56,7 \pm 2,3$ года). Метастазы колоректального рака в печень обнаружили у 9 больных, гепатоцеллюлярную карциному — у 3, холангиоцеллюлярную карциному — у 1, метастазы рака желудка — у 1, метастазы рака почки — также у 1 больного.

Split in situ резекцию печени осуществили 7 (6%) пациентам. Женщин было 4 (57%), муж-

чин — 3 (43%). Возраст пациентов — 48–70 лет (средний возраст — $58,8 \pm 3,4$ года). Метастазы колоректального рака в печени выявлены у 5 пациентов, метастазы рака желудка — у 1, метастазы меланомы глаза — у 1.

У всех пациентов на основании лабораторных и инструментальных данных определяли степень нарушения функции печени, объем и распространенность опухоли, исключали внепеченочное распространение злокачественного процесса, оценивали характер портального кровотока.

При удалении первичной опухоли у пациентов с синхронным колоректальным раком, которым выполняли хирургические методы стимуляции викарной гипертрофии фрагмента печени, интраоперационно проводили ревизию печени, в том числе с использованием интраоперационного УЗИ для оценки состояния паренхимы и выявления мелких метастазов непораженной доли. Перевязку и пересечение ветвей воротной вены выполняли потенциальным кандидатам для последующей обширной резекции печени. ALPPS выполняли при выявлении патологических изменений паренхимы печени, не диагностированной на дооперационном этапе, или при неэффективности применения методов редукции кровотока. Эмболизацию ветвей воротной вены выполняли в рентгенооперационной, точку пункции выбирали с таким расчетом, чтобы канал не проходил через плевральную полость, опухолевую ткань, печеночные вены и желчные протоки. После пункции печени иглой 18G под контролем УЗИ в просвет сосуда вводили проводник с последующей заменой иглы на катетер 4F или 5F, который устанавливали в стволе воротной вены. После портографии под рентгеноскопическим контролем осуществляли окклюзию соответствующей долевого ветви металлическими спиралями, гемостатической губкой, частицами поливинилалкоголя. Катетер удаляли с тщательным контролем гемостаза, пломбуя пункционный канал кусочками коллагеновой губки. После процедуры больному назначали постельный режим на 6–8 ч. Через 2–4 нед планово выполняли УЗИ органов брюшной полости, КТ (МРТ) и рассчитывали индекс FRL. При достижении индекса FRL >30% при нормальной функции паренхимы или 40% при нарушенной функции паренхимы печени планировали второй этап лечения.

● Результаты

В группе хирургических методов редукции портального кровотока (лигирование и пересечение долевого ветви воротной вены) осложнений не отмечено. Подкожная эвентрация развилась у одного пациента. После ALPPS отмечен один летальный исход в результате сепсиса и два на-

блюдения желчеистечения вследствие локального некроза желчных протоков.

В группе рентгеноэндоваскулярных вмешательств у одной пациентки развилось внутрибрюшное кровотечение из пункционного канала, не потребовавшее хирургического вмешательства. Кровопотеря составила 350 мл, кровь эвакуирована пункцией заднего свода влагалища. У двух пациентов в отдаленном периоде (2–3 нед) после эмболизации был выявлен пристеночный тромбоз (до 50%) левой ветви воротной вены без клинической манифестации. При этом зарегистрирован незначительный минимальный прирост FLR. Эти пациенты вошли в группу, в которой не удалось выполнить резекцию печени ввиду недостаточного объема левого латерального сектора. У одной пациентки развился тотальный тромбоз воротной вены без признаков тяжелой печеночной недостаточности. На фоне консервативного лечения через 5 нед по данным УЗИ с доплерографией зарегистрированы реканализация воротной вены и формирование коллатерального кровотока по желчным протокам, при этом по данным волюметрии прирост объема левого латерального сектора был незначительный. Пациентка была успешно оперирована.

Аневризму бедренной артерии в области пункции наблюдали у одного больного, ликвидировали длительной мануальной компрессией. Постэмболизационный синдром развивался у всех больных. Пациенты отмечали дискомфорт в области печени в течение 3 сут. Пациенты, дополнительно перенесшие химиоэмболизацию печеночной артерии, отмечали фебрильную лихорадку до 4 сут.

После окклюзии правой ветви воротной вены по данным УЗИ с доплерографией кровотоков в бассейне правой долевого ветви воротной вены не был зарегистрирован ни у одного пациента. Скорость кровотока в левой ветви воротной вены увеличивалась в 1,5–2 раза и составила $24,7 \pm 3,8$ (21–30) см/с, однако к концу 2–3-й недели была отмечена нормализация показателей.

По данным КТ (МРТ) объем FRL увеличился на 28,4–48,7% (в среднем на $38,9 \pm 5,5\%$). Показатели прироста фрагмента печени в среднем при *split in situ* резекции печени составили 48,7%, при комбинации эмболизации воротной вены и трансартериальной химиоэмболизации — 43,7%, после эмболизации ветвей воротной вены — 35,1%, после лигирования ветвей воротной вены — 28,4%.

Второй этап (резекцию печени) предприняли 72 (60,5%) пациентам. Время от первого до второго этапа составило 7–45 сут. Правосторонняя или расширенная правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 49 (68%) пациентам, атипичная резекция печени — 21 (29,2%), оперативное вмешательство ограничили ревизией печени

2 (2,8%) пациентам по причине малого объема левого латерального сектора. Не диагностированные до операции метастазы обнаружены у 2 больных, которым объем вмешательства уменьшили до атипичной циторедуктивной резекции.

После хирургических методов стимуляции викарной гипертрофии пациенты были оперированы в сроки от 7 до 45 сут. Пациентам после ALPPS второй этап реализован в сроки от 7 до 12 сут. После перевязки и пересечения правой ветви воротной вены второй этап был выполнен через 20–45 сут. После эндоваскулярных вмешательств резекционный этап состоялся через 7–40 сут.

В группе пациентов, которым выполнили эмболизацию ветвей воротной вены в сочетании с химиоэмболизацией печеночной артерии, был отмечен более быстрый рост фрагмента печени, чем у пациентов, которым была выполнена только эмболизация воротной вены. Поэтому последующую обширную резекцию печени удалось осуществить раньше. После метода “дуплета” сроки составили $14,3 \pm 2,5$ (7–21) сут, после ЭВВ – в среднем $32,5 \pm 3,7$ (28–40) сут.

При гистологическом исследовании операционно-биопсийного материала выявлены апоптоз, атрофия печеночных клеток правой доли. У пациентов, которым дополнительно проводили химиоэмболизацию печеночной артерии, наблюдали признаки воспаления с участками некроза. Подобная микроскопическая картина у пациентов других групп не отмечена. В левой доле наблюдали признаки гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов, а также активную пролиферацию новых гепатоцитов.

После правосторонней или расширенной правосторонней гемигепатэктомии признаки печеночной недостаточности появились у 6 из 49 больных. В 4 наблюдениях на фоне комплексной терапии был достигнут хороший клинический эффект. Один больной с достигнутым FRL 28,4% умер на 10-е сутки после резекции от печеночной недостаточности ввиду недостаточного объема левой доли печени. Синдром small-for-size развился у 1 пациента, однако на фоне медикаментозной терапии дальнейшее прогрессирование синдрома удалось купировать. Из 47 первоначально не оперированных пациентов не удалось достигнуть оптимального объема остающейся доли печени у 7. Внутривенное прогрессирование заболевания отмечено у 12 пациентов, диссеминация онкологического процесса – у 22, рецидив заболевания по местному процессу – у 6.

● Обсуждение

Одной из причин малой операбельности больных являются обширное опухолевое поражение печени и недостаточный объем остающейся доли

печени. Единственным способом профилактики развития пострезекционной печеночной недостаточности является стимуляция викарной гипертрофии печени. Наиболее широко, по данным литературы, применяются сосудистые операции редукции воротного кровотока для стимуляции гипертрофии печени.

По нашим данным, наименьшей эффективностью обладает метод перевязки и пересечения правой ветви воротной вены. В среднем удается добиться увеличения объема печени на 28,4% со сроками выполнения второго этапа от 20 до 45 сут. Реализация в данной группе составила 68% за счет относительного расширения показаний к перевязке и пересечению воротной вены во время первого этапа лечения.

Придерживаемся этапной тактики лечения больных синхронным колоректальным раком, отдавая предпочтение раннему удалению первичной опухоли. При этом считаем необходимым лигирование долевой ветви воротной вены дополнять ее пересечением для профилактики продолженного роста опухоли по тромбу до основного ствола воротной вены.

Более высокой эффективностью обладает метод предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены со средним приростом 35,1%. В настоящее время ЭВВ стала стандартной процедурой для специализированных гепатологических центров, имеющих современное ангиографическое оборудование и специалистов по эндоваскулярным технологиям. Процедура хорошо переносится больными, является достаточно безопасной и не требует продолжительного пребывания пациента в стационаре.

Двухэтапный метод резекции печени *split in situ*, подразумевающий одновременное разделение паренхимы печени и перевязку правой ветви воротной вены на первом этапе и удаление ранее мобилизованной части печени на втором этапе, приводит к быстрому и заметному увеличению остающегося фрагмента печени, с предварительными многообещающими результатами [22, 40–42]. Собственный опыт показывает, что метод является самым эффективным в стимуляции викарной гипертрофии печени со средним приростом фрагмента печени до 48,7% в сроки от 7 до 12 сут. При этом, как и другие исследователи, отметили высокую летальность (12%) и частоту осложнений (64%) [22]. Метод двухэтапного лечения представляет интерес ввиду значительного и быстрого увеличения планируемого остатка печени.

Отдельного внимания заслуживает способ двухэтапного эндоваскулярного вмешательства (“дуплет”), заключающийся в проведении эмболизации правой ветви воротной вены с последующей химиоэмболизацией правой печеночной артерии в сроки от 7 до 9 сут. Химиоэмболизацией

печеночной артерии достигается локальный химиотерапевтический эффект цитостатика на опухоль, применение эмболизирующих агентов значительно уменьшает артериальный приток, блокируя артериовенозные шунты и таким образом замедляя механизмы быстрого внутрипеченочного прогрессирования опухолевого процесса. Постэмболизационный период протекает без осложнений. Серьезных осложнений после такого двухэтапного эндоваскулярного вмешательства не было. Лабораторные показатели сравнимы с показателями после проведения стандартной химиоэмболизации печеночной артерии. Нормализация показателей, как правило, происходит ко 2-й неделе. В группе пациентов после двухэтапной эндоваскулярной программной стимуляции фрагмента печени результаты можно сопоставить с результатами резекции печени *split in situ*: средний прирост печени составил 43,7%, а сроки до резекционного этапа — 7–21 сут (в среднем $14,3 \pm 2,5$ дня).

● Заключение

Предоперационная программная стимуляция гипертрофии фрагмента печени является перспективным направлением онкогепатологии, позволяющим увеличить число операбельных пациентов с опухолевым поражением печени за счет увеличения планируемого пострезекционного объема фрагмента печени. Существующие современные методы предоперационной программной стимуляции гипертрофии фрагмента печени (хирургические, рентген-эндоваскулярные), направленные на редукцию венозного (портального) кровотока, являются технически выполнимыми, высокоэффективными и безопасными. Сочетание рентген-эндоваскулярной эмболизации воротной вены с химиоэмболизацией печеночной артерии увеличивает темп прироста гипертрофии контрлатеральной доли печени, который сопоставим с результатами *split in situ* резекции печени, однако лишен осложнений технологии ALPPS. Рентгенэндоваскулярные двухэтапные методы стимуляции гипертрофии печени позволяют сократить сроки пребывания пациента в стационаре и избежать серьезных послеоперационных осложнений.

● Список литературы / References

1. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии. СПб.: Фолиант, 2013. 560 с.
Granov A.M., Davidov M.I. *Interventsionnaya radiologiya v onkologii* [Interventional radiology in oncology]. St.-Peterburg: Publishing House Foliant, 2013. 560 p. (In Russian)
2. Abulkhir A., Limongelli P., Healey A.J., Damrah O., Tait P., Jackson J., Habib N., Jiao L.R. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: A metaanalysis. *Ann. Surg.* 2008; 247 (1): 49–57. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815f6e5b.
3. Denys A., Prior J., Bize P., Duran R., de Baere T., Halkic N., Demartines N. Portal vein embolization: What do we know? *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012; 35 (5): 999–1008. doi: 10.1007/s00270-011-0300-1.
4. Van Lienden K.P., van den Esschert J.W., de Graaf W., Bipat S., Lameris J.S., van Gulik T.M., van Delden O.M. Portal vein embolization before liver resection: A systematic review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013; 36 (1): 25–34. doi: 10.1007/s00270-012-0440-y.
5. Вишневский В.А., Назаренко Н.А., Икрамов Р.З., Тарасюк Т.И. Пути улучшения результатов обширных резекций печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2005; 10 (1): 12–17.
Vishnevsky V.A., Nazarenko N.A., Ikramov R.Z., Tarasyuk T.I. Ways to improve the results of advanced liver resections. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2005; 10 (1): 12–17. (In Russian)
6. Таразов П.Г., Гранов Д.А., Сергеев В.И., Поликарпов А.А., Полысалов В.Н., Розенгауз Е.В. Предоперационная эмболизация воротной вены при злокачественных опухолях печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2002; 7 (1): 7–13.
Tarazov P.G., Granov D.A., Sergeev V.I., Polikarpov A.A., Polysalov V.N., Rozengauz E.V. Preoperative portal vein embolization for malignant liver tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2002; 7 (1): 7–13. (In Russian)
7. Giraudo G., Greget M., Oussoultzoglou E., Rosso E., Bachellier P., Jaeck D. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. *Surgery.* 2008; 143 (4): 476–482. doi: 10.1016/j.surg.2007.12.006.
8. Lee K.C., Kinoshita H., Hirohashi K., Kubo S., Iwasa R. Extension of surgical indication for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J. Surg.* 1993; 17 (1): 109–115. PMID: 8383379.
9. Shimamura T., Nakajima Y., Une Y., Haneda T., Ogasawara K., Matsushita M., Nakanishi K. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery.* 1997; 121 (2): 135–141. PMID: 9037224.
10. Adam R., Lucidi V., Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving respectability. *Surg. Clin. N. Am.* 2004; 84: 659–671. doi: 10.1016/j.suc.2003.12.005.
11. Adam R., Miller R., Pitombo M., Wicherts D.A., de Haas R.J., Bitsakou G., Aloia T. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 16: 525–536. doi: 10.1016/j.soc.2007.04.016.
12. Aussilhou B., Lesurtel M., Sauvanet A., Farges O., Dokmak S., Goasguen N., Sibert A., Vilgrain V., Belghiti J. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 12 (2): 297–303. doi: 10.1007/s11605-007-0410-x.
13. Capussotti L., Muratore A., Baracchi F., Lelong B., Ferrero A., Regge D., Delpero J.R. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch. Surg.* 2008; 143 (10): 978–982. doi: 10.1001/archsurg.143.10.978.
14. Liu H., Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am. J. Surg.* 2009; 197 (5): 686–690. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.022.
15. Makuuchi M., Thai B.L., Takayasu K., Takayama T., Kosuge T., Gunven P., Yamazaki S., Hasegawa H., Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for

- hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990; 107 (5): 521–527. PMID: 2333592.
16. Mueller L., Hillert C., Moller L., Krupski-Berdien G., Rogiers X., Broering D.C. Major hepatectomy for colorectal metastases: is preoperative portal occlusion an oncological risk factor? *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (7): 1908–1917. doi: 10.1245/s10434-008-9925-y.
 17. Rous P., Larimore L. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J. Exp. Med.* 1920; 31 (5): 609–637. PMID: 19868417.
 18. Makuuchi M., Takayasu K., Takuma T. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J. Jap. Surg. Assoc.* 1984; 45 (12): 1558–1564. doi: 10.3919/ringe1963.45.1558.
 19. Takayasu K., Muramatsu Y., Shima Y., Moriyama N., Yamada T., Makuuchi M. Hepatic lobar atrophy following obstruction of the ipsilateral portal vein from hilar cholangiocarcinoma. *Radiology*. 1986; 160 (2): 389–393. doi: 10.1148/radiology.160.2.3014598.
 20. Kinoshita H., Sakai K., Hirohashi K., Igawa S., Yamasaki O., Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.* 1986; 10 (5): 803–808. PMID: 3022488.
 21. Baumgart J., Lang S., Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (Suppl. 2): 71–72.
 22. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Horbelt R., Kroemer A., Loss M., Rummele P., Scherer M.N., Padberg W., Konigsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
 23. Broering D.C., Hillert C., Krupski G., Fischer L., Mueller L., Achilles E.G., Schulte A.M., Esch J., Rogiers X. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J. Gastrointest. Surg.* 2002; 6 (6): 905–913. doi: 10.1016/S1091-255X(02)00122-1.
 24. Perarnau J.M., Daradkeh S., Johann M., Deneuille M., Weinling P., Coniel C. Transjugular preoperative portal embolization (TJPE): a pilot study. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50 (51): 610–613. PMID: 12828044.
 25. Lim C., Farges O. Portal vein occlusion before major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases: rationale, indications, technical aspects, complications and outcome. *J. Vasc. Surg.* 2012; 149 (2): 86–96. doi: 10.1016/j.jvisurg.2012.03.003.
 26. Скипенко О.Г., Беджанян А.Л., Багмет Н.Н., Шатверян Г.А., Полищук Л.О., Чардаров Н.К. Новый подход к двухэтапным операциям на печени (In Situ Splitting). *Хирургия*. 2013; 3: 37–41.
Skipenko O.G., Bedzhanyan A.L., Bagmet N.N., Shatveryan G.A., Polishchuk L.O., Chardarov N.K. A new approach to the two-stage liver surgery (In Situ Splitting). *Khirurgiya*. 2013; 3: 37–41. (In Russian)
 27. Полищук Л.О., Скипенко О.Г., Абдуллаев А.Г., Поляков Р.С., Секачева М.И., Шатверян Г.А., Бирюков А.Ю., Скипенко Т.О. Прогрессирование метастатического колоректального рака после окклюзии правой ветви воротной вены. *Хирургия*. 2011; 10: 4–12.
Polishchuk L.O., Skipenko O.G., Abdullayev A.G., Polyakov R.S., Sekacheva M.I., Shatveryan G.A., Biryukov A.Yu., Skipenko T.O. The progression of metastatic colorectal cancer after occlusion of the right branch of the portal vein. *Khirurgiya*. 2011; 10: 4–12. (In Russian)
 28. Lindner P., Cahlin C., Friman S., Hafstrom L., Klingenstierna H., Lonn L., Olausson M., Rizell M. Extended right-sided liver resection for colorectal liver metastases-impact of percutaneous portal venous embolisation. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32 (3): 292–296. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2005.12.007.
 29. Pamecha V., Levene A., Grillo F., Woodward N., Dhillon A., Davidson B.R. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br. J. Cancer*. 2009; 100 (4): 617–622. doi: 10.1038/sj.bjc.6604872.
 30. Denys A.L., Abehsera M., Leloutre B., Sauvanet A., Vilgrain V., O'Toole D., Belghiti J., Menu Y. Intrahepatic hemodynamic changes following portal vein embolization: a prospective Doppler study. *Eur. Radiol.* 2000; 10 (11): 1703–1707. doi: 10.1007/s003300000577.
 31. Yokoyama Y., Nagino M., Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J. Surg.* 2007; 31 (2): 367–374. doi: 10.1007/s00268-006-0526-2.
 32. Kokudo N., Tada K., Seki M., Ohta H., Azekura K., Ueno M., Ohta K., Yamaguchi T., Matsubara T., Takahashi T., Nakajima T., Muto T., Ikari T., Yanagisawa A., Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*. 2001; 34 (2): 267–272. doi: 10.1053/jhep.2001.26513.
 33. Kollmar O., Corsten M., Scheuer C., Vollmar B., Schilling M.K., Menger M.D. Tumour growth following portal branch ligation in an experimental model of liver metastases. *Br. J. Surg.* 2010; 97 (6): 917–926. doi: 10.1002/bjs.7003.
 34. Mueller L., Grotelueschen R., Meyer J., Vashist Y.K., Abdulgawad A., Wilms C., Hillert C., Rogiers X., Broering D.C. Sustained function in atrophying liver tissue after portal branch ligation in the rat. *J. Surg. Res.* 2003; 114 (2): 146–155. doi: 10.1016/S0022-4804(03)00252-X.
 35. Nabeshima K., Shimano Y., Inoue T., Itoh H., Kataoka H., Koono M. Hepatocyte growth factor/scatter factor induces not only scattering but also cohort migration of human colorectal adenocarcinoma cells. *Int. J. Cancer*. 1998; 78 (6): 750–759. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19981209)78:6<750::AID-IJC13>3.0.CO;2-#.
 36. Uemura T., Miyazaki M., Hirai R., Matsumoto H., Ota T., Ohashi R., Shimizu N. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2000; 5 (2): 173–179. doi: 10.11501/3168376.
 37. Ciocca D.R., Calderwood S.K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones*. 2005; 2 (10): 86–103. doi: 10.1379/CSC-99r.1.
 38. Shindon J., Vauthey J.N., Zimmiti G., Curley S.A., Huang S.Y., Mahvash A., Gupta S., Wallace M.J., Aloia T.A. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (1): 126–133. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.004.

39. Чайченко Д.В., Важенин А.В., Привалов А.В., Надвикова Е.А. Первый опыт использования на Урале двухэтапной методики резекции печени (Split in situ) при обширном метастатическом поражении. Сибирский онкологический журнал. 2013; 58 (4): 66–68.
Chaychenko D.V., Vazhenin A.V., Privalov A.V., Nadvikova E.A. The first experience of two-stage liver resection (Split in situ) with extensive metastatic disease in the Urals. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2013; 58 (4): 66–68. (In Russian)
40. Alvarez F.A., Iniasta J., Lastiri J., Ulla M., Bonadeo Lassalle F., de Santibanes E. New method of hepatic regeneration. *Cir. Esp.* 2011; 89 (10): 645–649. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.08.001
41. De Santibañes E., Clavien P.A. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure. The “ALPPS” approach. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 415–417. doi: 10.1097/SLA.0b013e318248577d
42. De Santibañes E., Alvarez F.A., Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J. Surg.* 2012; 36 (1): 125–128. doi: 10.1007/s00268-011-1331-0.

Статья поступила в редакцию журнала 27.07.2016.
Received 27 July 2016.