

Оценка и коррекция функционального резерва печени

DOI: 10.16931/1995-5464.2017114-18

Роль гепатобилиосцинтиграфии в оценке риска пострезекционной печеночной недостаточности

Ким П.П., Алиханов Р.Б., Цвиркун В.В., Кулезнева Ю.В.,
Мелехина О.В., Бондарь Л.В., Старостина Н.С., Никитин Б.С.,
Винницкая Е.В., Хомерики С.Г., Ефанов М.Г.

ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения города Москвы;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

Цель: оценить роль гепатобилиосцинтиграфии в оценке риска пострезекционной печеночной недостаточности, определить пороговый индекс захвата печенью радиофармпрепарата для уточнения показаний к хирургической профилактике пострезекционной печеночной недостаточности.

Материал и методы. В исследование включены две группы пациентов, которым была выполнена гепатобилиосцинтиграфия. Первая группа составлена из 50 пациентов с диффузными заболеваниями печени (хронический гепатит, цирроз печени), которым проводили лечение и биопсию печени с гистологической оценкой изменений в органе по METAVIR. Вторая группа насчитывала 49 больных различными опухолями печени, которым выполнили обширную резекцию (удаление трех и более сегментов по Couinaud).

Результаты. Наиболее высокая медиана индекса печеночного захвата (2,86) выявлена у пациентов со степенью фиброза F1. Самое низкое значение индекса печеночного захвата (2,02) отмечено в группе пациентов с циррозом F4. Пороговый уровень индекса печеночного захвата, который разграничивал фиброз (F1–F3) и цирроз печени (F4), составил 2,4. У 18 пациентов с индексом печеночного захвата 2,4 и менее при объеме остающихся сегментов печени менее 40% были выполнены окклюзирующие вмешательства на правой доле ветви воротной вены: перевязка ($n = 1$), чрескожная эмболизация ($n = 12$) и чрескожная эмболизация с радиочастотной абляцией зоны последующего разделения паренхимы печени ($n = 5$). В сроки от 14 до 21 дня было отмечено уменьшение захвата радиофармпрепарата в участках редуцированного кровотока и увеличение индекса печеночного захвата в зонах регенерации и гипертрофии печени до $2,7 \pm 0,47$.

Выводы. Сочетание статической и динамической гепатобилиосцинтиграфии позволяет комплексно оценить объем и состояние функции различных фрагментов печени. Пороговое значение индекса печеночного захвата, обуславливающее риск развития пострезекционной печеночной недостаточности при объеме резекции более 40%, составляет 2,4.

Ключевые слова: печень, гепатит, цирроз, печеночная недостаточность, рак печени, резекция, гепатобилиосцинтиграфия.

Hepatobiliary Scintigraphy for Risk Assessment of Posthepatectomy Liver Failure

Kim P.P., Alikhanov R.B., Tsvirkun V.V., Kulezneva Yu.V.,
Melekhina O.V., Bondar L.V., Starostina N.S., Nikitin B.S.,
Vinnitskaya E.V., Khomeriki S.G., Efanov M.G.

Moscow Clinical Research Center; 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russian Federation

Aim: to assess the role of hepatobiliary scintigraphy for prognosis of hepatic failure after liver resection; to determine threshold index of hepatic uptake of radioactive agent as an indication for surgical prevention of hepatic failure.

Material and Methods. The study included 2 groups of patients who underwent hepatobiliary scintigraphy. The 1st group consisted of 50 patients with diffuse liver diseases (chronic hepatitis, liver cirrhosis) in whom histological examination of liver was performed according to METAVIR. 49 patients with liver tumors underwent advanced liver resections (over segments by Couinaud).

Results. The highest median of hepatic uptake (2,86) was revealed in patients with liver fibrosis F1, the lowest (2,02) – in patients with liver fibrosis F4. Threshold value of hepatic uptake was 2,4. In 18 patients with hepatic uptake index $< 2,4$ and remnant liver $< 40\%$ surgical prevention of hepatic failure was performed: portal vein ligation (1), portal embolization (12), percutaneous embolization with radiofrequency ablation along the plane of future liver dissection (5). An increase of hepatic uptake index up to 2.7 ± 0.47 was revealed in the areas of liver regeneration and hypertrophy in 14–21 days after surgery.

Conclusion. Combined static and dynamic hepatobiliary scintigraphy is valuable to assess volume and function of different liver segments. Threshold hepatic uptake index of 2.4 is sensitive to predict postoperative liver failure in case of future remnant liver $< 40\%$.

Key words: liver, hepatitis, cirrhosis, liver failure, liver cancer, resection, hepatobiliary scintigraphy.

● Введение

Резекции печени являются основным радикальным методом лечения при большинстве опухолевых заболеваний печени. Совершенствование техники операций на печени, а также периоперационного ведения пациентов позволило значительно уменьшить послеоперационную летальность, которая в специализированных клиниках не превышает 5% [1, 2]. Несмотря на уменьшение послеоперационной летальности, частота осложнений после радикальных вмешательств на печени остается высокой. Одним из наиболее грозных осложнений является пострезекционная печеночная недостаточность. Лечение тяжелой пострезекционной печеночной недостаточности является сложной задачей, летальность при этом может достигать 32% [3].

Одним из важных аспектов успешного выполнения резекции печени представляется профилактика и прогнозирование печеночной недостаточности у пациентов с патологическими изменениями паренхимы печени, такими как стеатоз, стеатогепатит, повреждение печени, ассоциированное с химиотерапией, цирроз печени, механическая желтуха [4–6]. КТ является методом выбора для определения объема будущего остатка печени, тем не менее возможности метода в изучении функции органа ограничены [7]. Перспективным способом оценки функционального резерва печени является статическая и динамическая гепатобилиосцинтиграфия (ГБСГ).

Метод позволяет не только определить объем остающейся после резекции печени, но и дать количественную оценку степени нарушения ее функции, выраженную в величине индекса печеночного захвата (ИПЗ) радиофармпрепарата (РФП) печеночными клетками. Исследователи приводят разные значения ИПЗ в качестве критических для риска развития пострезекционной печеночной недостаточности, что снижает прогностическую ценность метода и требует дальнейшего изучения его возможностей в клинической практике [8–10].

● Методы исследования и клинические наблюдения

С 2015 по 2016 г. ГБСГ выполнена 99 пациентам, которые были разделены на две группы. В первую группу включили 50 пациентов с диффузными заболеваниями печени (хронический гепатит, цирроз), которым в отделении гепатологии проводили лечение и биопсию с гистологической оценкой изменений в органе по METAVIR. Вторая группа составлена из 49 пациентов с различными опухолями печени, которым в отделении хирургии печени и поджелудочной железы выполнили обширную резекцию: правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 26 больным, левосторонняя гемигепатэктомия – 18, удаление трех и более сегментов печени – 5. Средний возраст пациентов, перенесших обширную резекцию, составил 58 ± 11 лет.

Ким Павел Петрович – научный сотрудник отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ. **Алиханов Руслан Богданович** – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы МКНЦ. **Цвиркун Виктор Викторович** – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник МКНЦ. **Кулезнева Юлия Валерьевна** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения МКНЦ. **Мелехина Ольга Вячеславовна** – канд. мед. наук, врач-хирург отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения МКНЦ. **Бондарь Лариса Владимировна** – канд. мед. наук, врач-радиолог радиоизотопной лаборатории МКНЦ. **Старостина Наталья Сергеевна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики МКНЦ. **Никитин Борис Сергеевич** – врач-рентгенолог отделения рентгенологии МКНЦ. **Винницкая Елена Владимировна** – доктор мед. наук, заведующая отделом гематологии МКНЦ. **Хомерики Сергей Германович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий научной лабораторией патоморфологии МКНЦ. **Ефанов Михаил Германович** – доктор мед. наук, заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ.

Для корреспонденции: Алиханов Руслан Богданович – 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: +7-903-766-33-17. E-mail: r.alikhanov@mknc.ru

Kim Pavel Petrovich – Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department of the Moscow Clinical Research Center. **Alikhanov Ruslan Bogdanovich** – Chair of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Moscow Clinical Research Center. **Tsvirkun Viktor Viktorovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Chief Researcher of the Moscow Clinical Research Center. **Kulezneva Yuliya Valerievna** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Radiological Diagnostics and Treatment of the Moscow Clinical Research Center. **Melekhina Olga Vyacheslavovna** – Cand. of Med. Sci., Surgeon at the Department of X-ray Diagnostics and Treatment of the Moscow Clinical Research Center. **Bondar Larisa Vladimirovna** – Cand. of Med. Sci., Radiologist of Radioisotope Laboratory of the Moscow Clinical Research Center. **Starostina Natalia Sergeevna** – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Radiological Diagnostics of the Moscow Clinical Research Center. **Nikitin Boris Sergeevich** – Radiologist at the Department of X-ray Diagnostics of the Moscow Clinical Research Center. **Vinnitskaya Elena Vladimirovna** – Doct. of Med. Sci., Head of the Hematology Department of the Moscow Clinical Research Center. **Khomeriki Sergey Germanovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of Pathomorphology Scientific Laboratory of the Moscow Clinical Research Center. **Efanov Michail Germanovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Moscow Clinical Research Center.

For correspondence: Alikhanov Ruslan Bogdanovich – 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russian Federation. Phone: +7-903-766-33-17. E-mail: r.alikhanov@mknc.ru

На дооперационном этапе проводили оценку объема остаточной паренхимы печени по данным КТ- и скintiграфической волюметрии. Пациентам выполняли МСКТ с болюсным контрастированием и при анализе аксиальных срезов оценивали объем остаточной паренхимы печени. В дальнейшем полученные результаты накладывали на скintiграфическую модель печени, получая данные волюметрических показателей остаточной паренхимы печени по МСКТ и статической скintiграфии (рис. 1). Следующим этапом выполняли собственно ГБСГ с расчетом количественных характеристик долей органа. Метод основан на оценке изменения скорости захвата печеночными клетками РФП из кровеносного русла. Результат получали в виде графического изображения, а также в виде интегрального ИПЗ. ИПЗ определяют как частное от деления коэффициентов ретенции РФП в крови и печени. При этом оценивать скорость захвата можно как в целом органе, так и в отдельных сегментах и секторах (рис. 2).

Всем пациентам перед обширной резекцией печени для уменьшения портального кровотока и профилактики пострезекционной печеночной недостаточности внутривенно вводили октреотид: за час до перевязки воротных структур — 200 мкг, в дальнейшем — 800–1000 мкг в сутки в течение трех дней. В послеоперационном периоде проводили оценку развития послеоперационной печеночной недостаточности. Послеоперационная печеночная недостаточность определялась в соответствии с критериями ISGLS [3, 7], основанными на увеличении МНО и гипербилирубинемии после пятых суток послеоперационного периода. У пациентов с повышенным МНО и уровнем общего билирубина крови до операции послеоперационную печеночную недостаточность диагностировали при возрастании показателей на пятые сутки послеоперационного периода выше уровня предыдущего дня. Необходимость трансфузии плазмы для поддержания нормального МНО также рассматривали как развитие печеночной недостаточности.

По степени тяжести течения послеоперационной печеночной недостаточности классифицировалась следующим образом:

а) легкой степени — обычное течение послеоперационного периода, не требующее трансфузий плазмы;

б) средней степени тяжести — требующая инфузий плазмы, но без необходимости экстракорпоральных методов детоксикации;

в) тяжелая пострезекционная печеночная недостаточность, требующая экстракорпоральной детоксикации.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением непараметри-

ческих методов и пакета статистических программ Statistica 7.

● Результаты

Результаты, полученные при оценке ИПЗ в зависимости от степени фиброза печени, приведены в таблице. Проведенный анализ показал, что наивысшим значением медианы ИПЗ (2,86) характеризовались пациенты со степенью фиброза F1. Самое низкое значение ИПЗ (2,02) отмечалось в группе пациентов с циррозом F4. Различия уровня ИПЗ в зависимости от степени фиброза, оцененные с помощью критерия Краскела—Уоллиса, были статистически значимыми ($p = 0,006$). Пороговый уровень ИПЗ, который разграничивал фиброз (F1–F3) и цирроз печени (F4), равен 2,4, что может использоваться для определения необходимости применения хирургических способов профилактики пострезекционной печеночной недостаточности.

У 18 пациентов при ИПЗ $< 2,4$ и планируемом объеме остающихся сегментов печени $< 40\%$ от первичного резекционного вмешательства решено было воздержаться в пользу предварительной редукции воротного кровотока в удаляемой части печени для достижения ее викарного увеличения. В клинике использовали три способа редукции воротного кровотока. Перевязка правой ветви воротной вены выполнена 1 пациенту, чрескожная эмболизация ветвей правой воротной вены — 12, чрескожная эмболизация ветвей правой воротной вены, дополненная радиочастотной абляцией паренхимы вдоль планируемой плоскости разделения печени (RALPPS), — 5.

В сроки от 14 до 21 дня после первого этапа оперативного вмешательства все пациенты были повторно обследованы в объеме МСКТ и ГБСГ. Было отмечено уменьшение захвата РФП в участках редуцированного кровотока и увеличение ИПЗ в зонах регенерации и гипертрофии печени до $2,7 \pm 0,47$ (рис. 3). Следует отметить, что при сравнении объема печени по данным МСКТ и скintiграфии после редукции была отмечена достоверная разница между двумя методами — $44,9 \pm 2,0$ и $52,9 \pm 4,3$ соответственно ($p = 0,050$).

В послеоперационном периоде (90 дней) умерли 2 (4%) пациента от причин, не связанных с печеночной недостаточностью. Ни в одном

Зависимость ИПЗ от степени фиброза печени

Степень фиброза паренхимы печени	ИПЗ		p
	min–max	Me	
F1	2,42–4,2	2,86	0,005*
F2	2,12–3,6	2,52	0,021*
F3	2,1–3,89	2,46	0,068
F4	1,53–2,6	2,02	—

Примечание: * — различия статистически значимы.

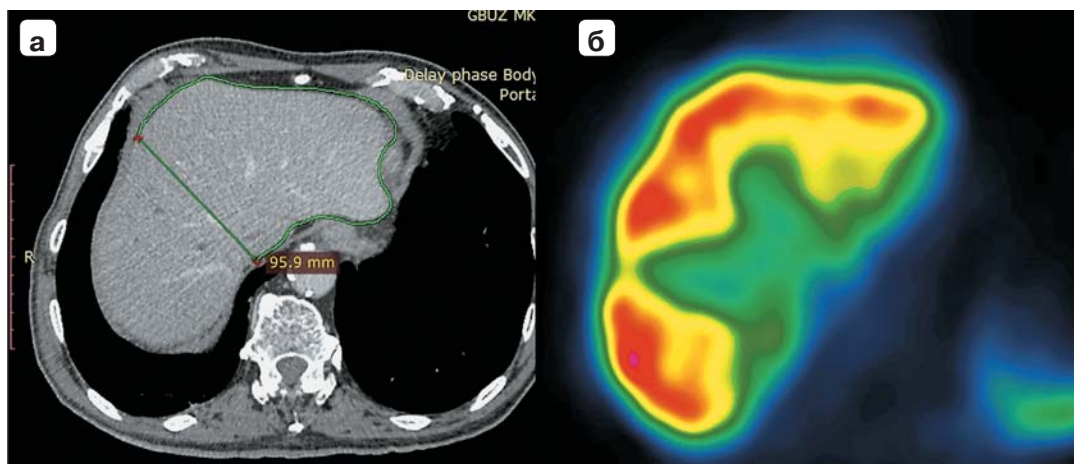


Рис. 1. Способ волюметрической оценки печени: а – компьютерная томограмма; б – сцинтиграмма.

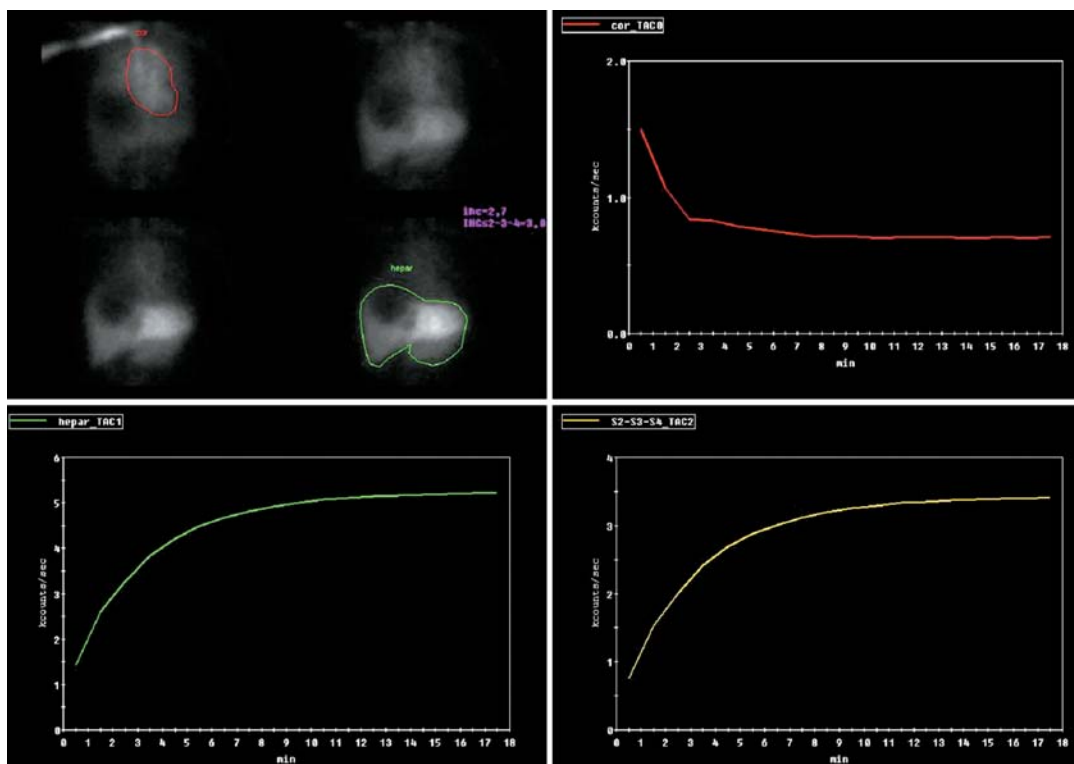


Рис. 2. Нормальная сцинтиграмма. Левая нижняя диаграмма отражает скорость накопления РФП к 18-й минуте исследования.

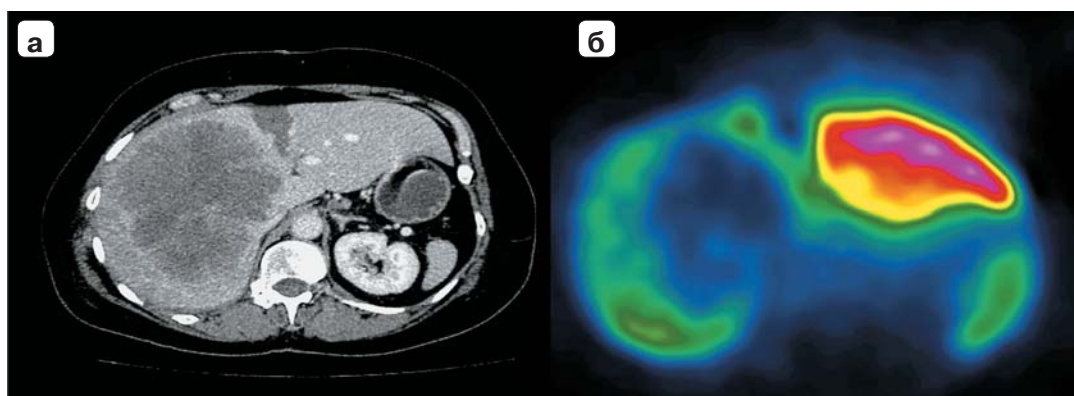


Рис. 3. Состояние после эмболизации ветвей правой воротной вены: а – компьютерная томограмма; б – сцинтиграмма.

наблюдении не отмечена пострезекционная печеночная недостаточность класса C.

Обсуждение

Выявление пациентов с высоким риском пострезекционной печеночной недостаточности является важным фактором профилактики этого грозного осложнения [3]. Важным параметром при оценке риска большой резекции печени является оценка функционального резерва остаточной паренхимы [11]. С этой целью были предложены различные способы оценки функции печени, в том числе биохимические показатели крови, классификация Child–Pugh и множество количественных тестов функции печени [1–3]. Клиренс-тест с индоцианином зеленым рассматривают как наиболее точный способ оценки предоперационной функции печени и прогнозирования послеоперационной летальности [12]. Однако результаты теста отражают общую функцию печени, но не могут дать информацию о распределении функции печени по сегментам и секторам. КТ-волюметрия не отражает точной картины топографического распределения функциональной активности паренхимы печени.

ГБСГ позволяет выполнить неинвазивную посегментную оценку сохранности функционального резерва на дооперационном этапе. Считаем, что выполнение резекционных вмешательств на печени у пациентов с ИПЗ 2,4 возможно при объеме остаточной паренхимы печени не менее $40 \pm 6\%$. Выполнение обширной резекции печени пациентам с ИПЗ менее 2,02, что соответствует циррозу печени F4 по METAVIR, считаем нецелесообразным в связи с высоким риском пострезекционной печеночной недостаточности.

Результаты настоящего исследования схожи с результатами других авторов, которые также отводят ГБСГ ведущее место в оценке риска пострезекционной печеночной недостаточности [12, 13].

Заключение

Сочетание статической и динамической ГБСГ позволяет комплексно оценить объем и состояние функции различных фрагментов печени, что существенно расширяет возможности предоперационного прогнозирования риска развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Список литературы / References

1. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. М., 2003. 155 с.
Vishnevsky V.A., Kubishkin V.A., Chzhao A.V., Ikramov R.Z. *Operacii na pecheni* [Liver surgery]. Moscow, 2003. 155 p. (In Russian)
2. Poon R.T.P., Fan S.T., Lo C.M., Liu C.L., Lam C.M., Yuen W.K., Yeung C., Wong J. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann. Surg.* 2002; 236 (5): 602–611. PMID: PMC1422618.
3. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S., Massault P., Sauvanet A., Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J. Am. Coll. Surg.* 2000; 191 (1): 38–46. PMID: 10898182. DOI: 10.1016/s1072-7515(00)00261-1.
4. Das B.C., Isaji S., Kwarada Y. Analysis of 100 consecutive hepatectomies: risk factors in patients with liver cirrhosis or obstructive jaundice. *World J. Surg.* 2001; 25 (3): 266–272. PMID: 11343174. DOI: 10.1007/s002680020059.
5. Farges O., Malassagne B., Flejou J.F., Balzan S., Sauvanet A., Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a re-appraisal. *Ann. Surg.* 1999; 229 (2): 210–215. PMID: 10024102. PMID: PMC1191633.
6. Nagino M., Kamiya J., Uesaka K., Sano T., Yamamoto H., Hayakawa N., Kanai M., Nimura Y. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2001; 25 (10): 1277–1283. PMID: 11596890.
7. Yigitler C., Farges O., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Abdalla E.K., Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl.* 2003; 9 (9): S18–25. PMID: 12942474. DOI: 10.1053/jlts.2003.50194.
8. Farges O., Belghiti J., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Santoro R., Vilgrain V., Denys A., Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann. Surg.* 2003; 237 (2): 208–217. PMID: 12560779. PMID: PMC1522143. DOI: 10.1097/01.SLA.0000048447.16651.7B.
9. 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.
10. Vauthey J.N., Chaoui A., Do K.A., Bilimoria M.M., Fenstermacher M.J., Charnsangavej C., Hicks M., Alsfasser G., Lauwers G., Hawkins I.F., Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000; 127 (5): 512–519. PMID: 10819059. DOI: 10.1067/msy.2000.105294.
11. Lau H., Man K., Fan S.T., Yu W.C., Lo C.M., Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br. J. Surg.* 1997; 84 (9): 1255–1259.
12. Dinant S., de Graaf W., Verwer B.J., Bennink R.J., van Lienden K.P., Gouma D.J., van Vliet A.K., van Gulik T.M. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (5): 685–692. PMID: 17475954. DOI: 10.2967/jnumed.106.038430.
13. Wakabayashi H., Ishimura K., Okano K., Karasawa Y., Goda F., Maeba T., Maeta H. Application of preoperative portal vein embolization before major hepatic resection in patients with normal or abnormal liver parenchyma. *Surgery.* 2002; 131 (1): 26–33. PMID: 11812960.

Статья поступила в редакцию журнала 15.01.2017.

Received 15 January 2017.