

DOI: 10.16931/1995-5464.2016370-74

Новые возможности прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности

Тупикин К.А., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А.

ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Министерства здравоохранения РФ, 117997,
г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Цель. Разработать новый способ прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности до и в ранние сроки после операции.

Материал и методы. На основании опыта 286 больших резекций печени был определен диагностически значимый набор показателей для определения вероятности развития пострезекционной печеночной недостаточности. С учетом вычисленной значимости каждого из показателей создана прогностическая многофакторная балльная шкала. Для оценки результата прогнозирования использовали определение пострезекционной печеночной недостаточности и ее классов, принятое Международной исследовательской группой по хирургии печени (International Study Group of Liver Surgery).

Результаты. Получена формула для расчета вероятности развития печеночной недостаточности после резекции печени. В зависимости от значений вычисленного критерия определена вероятность развития различных классов печеночной недостаточности.

Заключение. Создание многофакторных моделирующих систем является перспективным для определения прогноза пострезекционной печеночной недостаточности, позволяющим определить тактику лечения конкретного больного.

Ключевые слова: печень, резекция, пострезекционная печеночная недостаточность, прогноз, прогностическая шкала.

New Options in Prediction of Post-Resection Liver Failure

Tupikin K.A., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A.

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

Aim: to develop a new predictive method for post-resection liver failure prior to surgery and in early postoperative period.

Material and Methods. Diagnostically significant risk factors for post-resection liver failure were determined based on 286 advanced liver resections. The prognostic scale was created taking into account prognostic significance of each parameter. International Study Group of Liver Surgery classification was used to assess quality of liver failure prediction.

Results. It was defined the formula for calculation of liver failure incidence after hepatic resection. The probability of various classes of liver failure was received depending on the values of calculated criterion.

Conclusion. Multi-factor modeling systems are perspective for prognosis of postoperative liver failure. Therefore curative tactics may be determined.

Key words: liver, resection, post-resection liver failure, prediction, prognostic scale.

Тупикин Кирилл Алексеевич – аспирант отделения абдоминальной хирургии №2 ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского”. **Коваленко Юрий Алексеевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии №2 ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского”. **Вишневский Владимир Александрович** – доктор мед. наук, профессор, лауреат Государственной премии и премии Правительства РФ, заслуженный деятель науки, руководитель отделения абдоминальной хирургии №2 ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского”.

Для корреспонденции: Тупикин Кирилл Алексеевич – 140070, Московская обл., Люберецкий р-н, п. Томилино, ул. Гоголя, д. 54, корп. 1, кв. 67, Российская Федерация. Тел.: 8-909-382-42-34. E-mail: tpkir-nv@yandex.ru

Tupikin Kirill Alexeyevich – Postgraduate Student of the Department of Abdominal Surgery №2, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. **Kovalenko Yury Alexeyevich** – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Abdominal Surgery №2, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. **Vishnevsky Vladimir Alexandrovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Abdominal Surgery №2, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.

For correspondence: Tupikin Kirill Alexeyevich – Apt. 67, 54-1, Gogolya str., Tomilino, Moscow Region, 140070, Russian Federation. Phone: +7-909-382-42-34. E-mail: tpkir-nv@yandex.ru

● Введение

За последние годы в гепатобилиарной хирургии достигнуты немалые успехи, проявляющиеся в значительном уменьшении частоты интра- и послеоперационных осложнений. Однако частота пострезекционной печеночной недостаточности (ППН) и связанная с ней летальность не имеют выраженной тенденции к уменьшению [1]. Частота развития ППН варьирует в довольно широких пределах и составляет 2–32% (в среднем 0,7–9,1%). Такой широкий разброс частоты ППН связан, прежде всего, с разными определениями этого осложнения в различных медицинских центрах [2, 3].

Хирургическое лечение, а именно резекция печени, позволяет достичь наиболее приемлемых результатов у пациентов с первичными и вторичными опухолями печени. При этом выполнение радикальной резекции возможно только у 10–30% пациентов, а одной из причин отказа от операции является прогнозируемый высокий риск ППН [4]. С другой стороны, в настоящее время не разработано методов, которые позволяли бы оценить степень риска ППН до операции и в раннем послеоперационном периоде.

Существует несколько способов, позволяющих прогнозировать развитие печеночной недостаточности после резекции. К одним из наиболее значимых относят шкалу Child–Pugh, которая предназначена для оценки функционального состояния печени пациентов с циррозом и которая позволяет ограничить выполнение больших резекций печени пациентам с циррозом класса В, а пациентам с циррозом класса С – отказать в операции. Однако существенным недостатком шкалы является ее ограниченное применение лишь у пациентов с диагностированным и подтвержденным циррозом печени, в то время как большое число пациентов, в отношении которых рассматривается вопрос о резекции печени, не имеют цирроза.

Также с 2005 г. в практику введен способ прогнозирования летального исхода у пациентов после резекции печени, называемый критерием “50–50”, разработанный Balzan и Belghiti. Факторами прогноза являются содержание билирубина в сыворотке крови и значение протромбинового индекса, выраженного в международном нормализованном отношении (МНО): при уменьшении протромбинового индекса <50% (МНО >1,7) и повышении билирубина сыворотки крови >50 мкмоль/л на 5-й день после операции критерий считается положительным [5]. При наличии у пациента критерия “50–50” риск летального исхода составляет 59%, при отрицательном критерии риск летального исхода уменьшается до 1,2%. Существенным недостатком этого способа является то, что он позволяет оценить риск летального исхода только в послеоперационном

периоде – на 5-й день после операции. В связи с этим теряется его ценность в проведении отбора пациентов для операции и определении концепции их дальнейшего лечения. Также при прогнозировании не используются клинические, объемные и функциональные данные. Кроме того, для определения критерия требуется ожидание 5-го дня после операции.

Факторы риска послеоперационной печеночной недостаточности достаточно хорошо изучены. К ним относят три основные группы: связанные с характеристикой пациента (мужской пол, пожилой возраст, снижение питательного статуса, стеатоз, холестаза, цирроз, неоадьювантная химиотерапия), связанные с хирургическим вмешательством (малый объем остающейся печени, массивная интраоперационная кровопотеря и необходимость в гемотрансфузии, дооперационная гипоальбуминемия, длительное время операции), связанные с послеоперационным ведением больных – ранний переход на самостоятельное дыхание, стабильная гемодинамика и прекращение вазопрессорной поддержки, отказ от гепатотоксичных наркотических препаратов [2]. Однако эти факторы имеют описательное значение, поскольку нет единой системы, которая бы учитывала все эти группы факторов и на основе их оценки давала бы прогноз развития печеночной недостаточности в каждом конкретном наблюдении.

Исходя из общих принципов, рекомендованных Международной исследовательской группой по хирургии печени, в значимой мере определяют состояние печени как до, так и после операции такие показатели, как уровень билирубина крови, состояние свертывающей системы крови, выраженное в МНО, уровень альбумина крови, характеризующий синтетическую функцию печени [6]. Значимыми факторами риска являются пол и возраст пациента и его конституциональные особенности, которые выражаются индексом массы тела (ИМТ). Например, мужской пол удваивает риск ППН и летального исхода после операции, а пожилой возраст ≥65 лет предрасполагает к развитию ППН и послеоперационной летальности, особенно после расширенных резекций печени [7]. Снижение питательного статуса предрасполагает к более высокому риску осложнений после резекции печени вследствие сопутствующего этому статусу иммунодефицита, снижения синтеза белка печенью и уменьшения регенераторной активности гепатоцитов [8].

Большинство существующих оценочных систем основываются только на линейных моделях распределения вероятности событий и не учитывают степень “срабатывания” каждого фактора в конкретном наблюдении.

Цель исследования – разработка нового способа прогнозирования пострезекционной печеноч-

ной недостаточности на дооперационном этапе, а также в раннем послеоперационном периоде.

● Материал и методы

В 2009–2015 гг. 286 больным выполнена большая резекция печени. Средний возраст пациентов составил 56,6 года (16–80 лет). Всем пациентам до операции было проведено обследование. При анализе получен диагностически значимый набор показателей. Для статистического анализа основных лабораторных параметров использовали t-критерий Стьюдента, тест χ^2 , составляли уравнение логистической регрессии. Все показатели были разделены на группы. К первой группе были отнесены показатели, характеризующие физический статус пациента: пол, возраст, ИМТ. Ко второй группе были отнесены показатели, наиболее полно характеризующие синтетическую и секреторную функции печени: уровень билирубина, альбумина сыворотки крови, а также показатель МНО. К третьей группе отнесены факторы риска, наличие которых отрицательно влияет на паренхиму печени и, следовательно, на ее функциональные резервы: про-

ведение адьювантной химиотерапии, наличие стеатоза и фиброза печени.

Ниже приводим разработанную многофакторную шкалу прогноза ППН (поданы заявки на получение патента). Шкала представлена для пользователя в виде простой компьютерной программы, которая позволяет быстро и легко рассчитывать прогноз. Выявленные значимые факторы риска и их значимость представлены в таблице.

Для принципиального определения функциональной способности печени и степени вклада факторов риска использованы данные о пациенте (пол, возраст, ИМТ), а также показатели билирубина, альбумина и МНО, которые, в соответствии с имеющимися данными, являются самостоятельными факторами риска и с помощью которых возможно определение синтетической и дезинтоксикационной функций печени. В связи с этим набор выбираемых факторов представляется минимально достаточным для комплексной оценки функции печени и статуса пациента до операции. Для наибольшей точности метода применен мультимодальный подход,

Факторы риска развития послеоперационной печеночной недостаточности

Фактор	Вариант	Наличие фактора (F)	Значимость M(Fi), баллы	
Мужской пол и возраст*	I (мужской пол, возраст >65 лет)	да да	50	
	II (мужской пол, возраст ≤65 лет)	да нет	20	
	III (женский пол, возраст >65 лет)	нет да	30	
	IV (женский пол, возраст ≤65 лет)	нет нет	0	
Индекс массы тела	I	≤18–24	20	
	II	25–30	10	
	III	>30	40	
Билирубин, альбумин, МНО*	I	1–50 мкмоль/л, ≥29 г/л, <1,5	10	
	II	≥51 мкмоль/л, ≤28 г/л, ≥1,5	30	
Адьювантная химиотерапия		да нет	40 0	
	Стеатоз		да нет	40 0
Фиброз			F1–2 F3 F4	20 40 50
	Объем интраоперационной кровопотери, мл**		1000–1250 1251–1500 >1500	30 40 50

Примечание: * – оценивают в сочетании; ** – используют после операции.

для чего оценку факторов первой и второй групп соответственно осуществляли комплексно.

Способ прогнозирования острой печеночной недостаточности представлен в виде формулы “весов”, которая выражает отношение факторов риска к объему остающейся паренхимы печени после резекции. Прогностическая система представлена 50-балльной шкалой оценки факторов риска. В зависимости от степени влияния каждого фактора ему присваивается соответствующее число баллов, и чем больше баллов набирает больной, тем больше риск развития печеночной недостаточности. При расчете прогноза за основу взят объем остающейся части печени. Количественное значение в баллах факторов риска представлено в таблице. Максимальная точность метода достигается только при использовании всех указанных факторов риска, однако при отсутствии достоверных данных о наличии 2–3 факторов возможно также применение расчета со снижением точности метода. При этом необходимо применение хотя бы 3 известных факторов риска: данные пола и возраста, ИМТ пациента, а также данные о факторе “билирубин–альбумин–МНО”. Особенностью метода является возможность его применения не только для предоперационного прогнозирования печеночной недостаточности, но и сразу после операции, когда можно применять дополнительные сведения об объеме интраоперационной кровопотери.

Таким образом, описанный способ прогнозирования острой печеночной недостаточности после резекций представляет полифакторную балльную оценку значимости факторов прогноза.

Описание метода. Перед выполнением резекции печени у больных с ее очаговым поражением узнают возраст и пол, выясняют применение адьювантной химиотерапии, определяют ИМТ. Для определения уровня общего билирубина, альбумина выполняют биохимическое исследование, а для расчета МНО – коагулограмму. Для выяснения наличия стеатоза (жировой дистрофии) выполняют УЗИ печени в В-режиме. Наличие фиброза определяют биопсией или же с помощью аппарата Фиброскан. Остающийся объем печени рассчитывают КТ-волюметрией, используя данные об объеме всей паренхимы печени, объеме остающейся части печени и объеме опухоли (нефункционирующей паренхимы) с последующим определением процента остающейся части печени:

$$FRL = V2/(V1 - V3) \times 100\%,$$

где FRL – объем остающейся доли в процентах, V1 – объем всей паренхимы печени в мл, V2 – объем остающейся паренхимы печени в мл, V3 – объем опухоли (нефункционирующей паренхимы) в мл. В таблице находят соответствующее

значению фактора число баллов (M) и суммируют их. Для подсчета числа баллов, соответствующих уровню влияния факторов риска, применяют формулу:

$$P = \frac{\sum_{i=1}^n M(F_i)}{V_{\text{оп}}},$$

где P – коэффициент прогноза развития острой печеночной недостаточности; $M(F_i)$ – балльная значимость каждого фактора в соответствии с таблицей; $V_{\text{оп}}$ – объем остатка печени; n – число используемых факторов; i – индекс суммирования, означает максимальное значение каждого фактора, выраженное в баллах (максимум 50).

При прогнозировании учитывают значение области коэффициента прогноза (приведенные ниже варианты 1, 2, 3) для ожидаемого риска (P) пострезекционной печеночной недостаточности. Для оценки результата прогнозирования используют определение ППН и ее классов, рекомендованное ISGLS [5].

В послеоперационном периоде распределение осуществляется следующим образом:

- 1) P от 0 до 2 (вариант 1) – вероятно развитие ППН класса А по ISGLS;
- 2) P от 2 до 3 (вариант 2) – вероятно развитие ППН класса В по ISGLS;
- 3) P более 3 (вариант 3) – вероятно развитие ППН класса С по ISGLS.

При применении формулы до операции распределение происходит иначе в связи с отсутствием данных об объеме интраоперационной кровопотери ($У$):

- 1) P от 0 до 1 включительно (вариант 1) – вероятно развитие ППН класса А ISGLS;
- 2) P более 1 до 1,9 включительно (вариант 2) – вероятно развитие ППН класса В ISGLS;
- 3) P 1,9 и более (вариант 3) – вероятно развитие ППН класса С ISGLS.

● Результаты и обсуждение

Приводим пример расчета риска ППН до операции

Пациенту 25 лет. Диагноз: гепатоцеллюлярный рак II–V, VIII сегментов печени T3N0M0. Проведена расширенная левосторонняя гемигепатэктомия. Исходные данные факторов риска (M) – см. таблицу.

1. Мужской пол и возраст менее 65 лет (20 баллов).
2. ИМТ (рост 179 см, масса 55 кг) – 17 (20 баллов).
3. Билирубин–альбумин–МНО – 6,59–44,5–1,5 – I вариант (10 баллов).
4. Объем остающейся печени – 64%.

Расчет прогноза пострезекционной печеночной недостаточности: $P = 20 + 20 + 10 = 50$; $50/64 = 0,78$, что соответствует варианту 1 для

ППН класса А по ISGLS. В послеоперационном периоде у пациента отмечены признаки печеночной дисфункции с уменьшением протромбинового индекса (ПТИ) до 41%, гипоальбуминемией до 27 г/л, нарастанием уровня билирубина крови до 16 мкмоль/л (исходно 6,9 мкмоль/л). Указанные проявления устранены стандартной терапией, признаки ППН соответствовали классу А по ISGLS. Больной выписан.

Пример расчета риска ППН после операции

Пациентке 47 лет, диагноз: ангиосаркома IV–VI, VIII сегментов печени. Проведена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Исходные данные факторов риска (М) – см. таблицу.

1. Женский пол и возраст менее 65 лет (0 баллов).
2. ИМТ (рост 152 см, масса 55 кг) – 23,8 (20 баллов).
3. Билирубин–альбумин–МНО – 7,4–48,4–1,7 – I вариант (10 баллов).
4. Объем интраоперационной кровопотери – 2100 мл (50 баллов).
5. Объем остающейся паренхимы печени – 31,6% (КТ-вольюметрия).

Однако необходимо отметить, что объем был рассчитан для левой доли печени. С учетом интраоперационной ситуации (опухолевый процесс распространялся на IV сегмент печени) выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, то есть также был резецирован IV сегмент печени, в связи с чем объем остающейся паренхимы после операции составил 25%. Расчет прогноза пострезекционной печеночной недостаточности: $P = 0 + 20 + 10 + 50 = 80$; $80/31,6 = 2,53$, что соответствует варианту ППН класса В по ISGLS. С учетом интраоперационных данных прогноз был пересчитан: $80/25 = 3,2$, что соответствует варианту 3 для ППН класса С по ISGLS. В послеоперационном периоде у пациентки развилась печеночная недостаточность с энцефалопатией (удлинение времени прохождения теста связи чисел до 95 с), снижение ПТИ до 48% (МНО 2,5), увеличился уровень билирубина до 544 мкмоль/л (исходно 7,4 мкмоль/л) на 2-е сутки после операции. К 4–5-м суткам отмечено уменьшение ПТИ до 31% (МНО 5,3), сохранялась гипербилирубинемия (268 мкмоль/л). Применяли экстракорпоральные методы детоксикации. На 12-е сутки пациентка умерла. Признаки печеночной недостаточности, таким образом, соответствовали классу С по ISGLS.

● Заключение

Таким образом, создание многофакторных моделирующих систем прогноза, направленных на определение вероятности развития пострезекционной печеночной недостаточности, является перспективным научным направлением. Применение таких систем позволяет в каждом конкретном наблюдении определять тактику ведения пациентов и заранее распределять имеющиеся средства лечения и профилактики ППН.

● Список литературы / References

1. Dokmak S., Ftériche F.S., Borscheid R., Cauchy F., Farges O., Belghiti J. 2012 Liver resection in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB (Oxford)*. 2013; 15 (11): 908–915. doi: 10.1111/hpb.12069.
2. Вишневецкий В.А., Коваленко Ю.А., Андрейцева О.И., Икрамов Р.З., Ефанов М.Г., Назаренко Н.А., Тупикин К.А. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения. *Украинский журнал хирургии*. 2013; 22 (3): 172–182. Vishnevsky V.A., Kovalenko Yu.A., Andreytseva O.I., Ikramov R.Z., Efanov M.G., Nazarenko N.A., Tupikin K.A. Post-resection liver failure: modern problems of definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors assessment, prevention and treatment. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii*. 2013; 22 (3): 172–182. (In Russian)
3. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P., Khuri S., Henderson W.G., Kuo P.C. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann. Surg.* 2006; 243 (3): 373–379.
4. Garcea G., Maddern G.J. Liver failure after major hepatic resection. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2009; 16 (2): 145–155. doi: 10.1007/s00534-008-0017-y.
5. Balzan S., Belghiti J., Farges O., Ogata S., Sauvanet A., Delefosse D., Durand F. The “50–50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann. Surg.* 2005; 242 (6): 824–828.
6. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., Dematteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011; 149 (5): 713–724. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001.
7. Mullen J.T., Ribero D., Reddy S.K., Donadon M., Zorzi D., Gautam S., Abdalla E.K., Curley S.A., Capussotti L., Clary B.M., Vauthey J.N. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204 (5): 854–862.
8. Fan S.T., Lo C.M., Lai E.C., Chu K.M., Liu C.L., Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (23): 1547–1552.

Статья поступила в редакцию журнала 23.06.2016.

Received 23 June 2016.