

На правах рукописи

Косик Арина Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Специальность: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Красноярск – 2023

Работа выполнена на базе кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Дунаевская Светлана Сергеевна**

Официальные оппоненты:

Лобанов Сергей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, кафедра факультетской хирургии с курсом урологии, заведующий;

Плеханов Александр Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Улан-Уде, кафедра факультетской хирургии, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» __ 2023 года в __ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.013.02, созданного при ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, по адресу: 660022, г. Красноярск, Партизана Железняка, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: www.krasgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

по защите докторских и кандидатских

диссертаций 21.2.013.02,

кандидат медицинских наук, доцент

Кочетова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рост заболеваемости очаговых образований печени регистрируется на протяжении последних десятилетий, что приводит к увеличению оперативных пособий при данной патологии. Преимущественно в хирургических стационарах применяются резекции сегментов печени, левосторонняя или правосторонняя гемигепатэктомия, при этом частота осложнений после проведения операций варьирует от 0 до 30%. Осложнения операций принято разделять на две группы: возникающие во время операции (интраоперационные) и в послеоперационном периоде (послеоперационные). К интраоперационным осложнениям относят: кровотечение, повреждение сосуда в ходе резекции образования, перфорацию внутренних органов, ишемию органа вследствие проведения приема Прингла (пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки). Послеоперационные осложнения включают: развитие острого воспалительного процесса, кровотечение, развитие гематомы, прогрессирование острой печеночной недостаточности (Вишневский В.А. и соавт. 2018, Восканян С.Э. и соавт. 2021, Yoshino K. et al. 2021).

Частота встречаемости пострезекционной печеночной недостаточности (ППН/PLF) колеблется от 0,7 до 9,1%. Недостаточное количество или качество остаточной массы печени являются основным предиктором в патогенезе развития данной патологии. Факторами риска являются наличие сопутствующих заболеваний, ранее существовавшее заболевание печени и небольшой остаточный объем печени. Важно выявить эти факторы риска во время предоперационной оценки, которая включает оценку объема, анатомии и функции печени. Профилактические меры должны применяться, когда это возможно, поскольку возможности лечения ППН/PLF ограничены. Эти профилактические меры направлены на повышение объема и функциональную защиту резецированной печени (Ахаладзе Д.Г. и соавт. 2021, Шабунин А.В. и соавт. 2021, Burlaka A.P. et al. 2019).

Недостаточное количество или качество остаточной массы печени являются основным предиктором в патогенезе развития данного осложнения. Факторами риска принято считать наличие сопутствующих заболеваний, ранее существовавшее заболевание печени и интраоперационное кровотечение. Важно диагностировать предикторы развития ППН/PLF во время предоперационной оценки, которая включает оценку объема, анатомии и функции печени (Андреев А.А. и соавт. 2018, Майбородин И.В. и соавт. 2020, Cheng N. et al. 2023). Профилактические меры имеют два направления, такие как повышение RLV и нормализацию ее функции. Поэтому в настоящее время разрабатываются неинвазивные способы оценки функции печени, прогнозирование остаточного объема печени и хирургические приемы, направленные на увеличение роста RLV (Глухов А.А. и соавт. 2012, Навматуля А.Ю. и соавт. 2022).

Таким образом, увеличивается количество проводимых резекций печени, в том числе обширных, сопровождающихся летальностью в среднем 5%. Наиболее грозным послеоперационным осложнением является пострезекционная печеночная недостаточность, в развитии которой участвует ряд факторов риска. Диагностика факторов риска и прогнозирование развития ППН/PLF являются приоритетными направлениями в снижении послеоперационных осложнений хирургической гепатологии.

Степень разработанности темы исследования

Развитие ППН/PLF в послеоперационном периоде является актуальной проблемой хирургии печени и обусловлена стабильными данными развития, смертностью и несомненно финансовой нагрузкой на бюджет медицинской организации. Несмотря на значительные клинические и экономические последствия развития ППН/PLF, в настоящее время в хирургии печени нет конкретных рекомендаций по прогнозированию развития данного осложнения. Диагностика факторов риска и проведение профилактических мер против развития ППН/PLF должны быть в центре внимания лечебных мероприятий.

Цель исследования: улучшение результатов диагностики и раннего прогнозирования развития острой пострезекционной печеночной недостаточности.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую значимость шкал оценки тяжести пострезекционной печеночной недостаточности.
2. Изучить особенности изменений показателей интегральных гематологических индексов и коагуляционного звена гемостаза при развитии пострезекционной печеночной недостаточности.
3. Оценить развитие эндотелиальной недостаточности на основании феномена блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, наличия свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения и динамики уровня плазменного гомоцистеина при развитии пострезекционной печеночной недостаточности.
4. Определить изменения показателей кровотока гепатобилиарной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью.
5. Разработать способы прогнозирования риска развития пострезекционной печеночной недостаточности в пред- и послеоперационном периоде.

Научная новизна исследования

Установлено, что увеличение показателей лейкоцитарного индекса интоксикации по формуле Я.Я. Кальф-Калифа, модифицированного лейкоцитарного индекса интоксикации Б.А. Рейса и В.К. Островского, гематологического показателя интоксикации, а также протромбинового времени, МНО и РФМК являются ранними диагностическими критериями развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Снижение показателя начального блеббинга, увеличение показателей терминального блеббинга и свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения, а также достоверное увеличение показателя плазменного гомоцистеина обусловлены развитием эндотелиальной недостаточности и апоптоза лимфоцитов в условиях развития печеночной недостаточности и определяются сниженной функцией остаточного объема печени.

Пред- и послеоперационная оценка объема и скорости линейного кровотока печени, и в частности показатели ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии и RI печеночной артерии позволяют оценить функцию остатка печени и прогнозировать развитие ППН/PLF.

Разработаны модели «дерево решений», структура которых соответствует исходам послеоперационного периода и развития ППН, прогнозируемого в предоперационном и раннем послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования расширяют представления о патогенезе развития ППН/PLF и обосновывают необходимость проведения прогностических мероприятий, что позволяет персонифицировать тактику ведения больного в предоперационном периоде.

Представлено патогенетическое обоснование развития эндотелиальной недостаточности при ППН/PLF на основании комплексного лабораторного и инструментального исследования.

Разработанные программы для ЭВМ, позволяющие прогнозировать развитие ППН/PLF в пред- и послеоперационном периоде, обладают высокими показателями диагностической ценности.

Методология и методы исследования

Было проведено проспективное клиническое исследование, включающее 54 пациента обоего пола с проведенной операцией на печени, в возрасте до 75 лет. Предметом исследования стала оценка показателей интегральных гематологических индексов, коагуляционного звена гемостаза, блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, свободных микрочастиц свободного происхождения, уровня плазменного гомоцистеина, показателей кровотока печени в зависимости от течения послеоперационного периода и определении прогноза развития ППН/PLF. Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение в клинической работе многофакторных шкал оценки развития ППН/PLF позволяет оценить тяжесть развития данного осложнения в раннем послеоперационном периоде и скорректировать лечебно-диагностическую тактику. Однако, применяемые современные шкалы не дают возможности его прогнозировать.

2. Развитие ППН/PLF сопровождается формированием эндотелиальной недостаточности, диагностическими критериями которой являются изменения показателей коагуляционного звена гемостаза, блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения, уровня плазменного гомоцистеина и объёма и скорости линейного кровотока печени.

3. Разработанная модель «дерево решений» соответствует исходам развития послеоперационного периода, позволяет прогнозировать развитие ППН/PLF до и после операции, основана на результатах данных анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований и особенностей интраоперационного периода.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов подтверждается репрезентативными выборками, собранными для выполнения исследования, корректным формированием опытных и контрольной групп, современными инструментальными и лабораторными методами, методами микроскопического и биоинформатического анализа данных.

Основные положения работы представлены на Семинаре-совещании хирургов Красноярского края (Красноярск, 11.06.21 и 10.06.22), 15 Всероссийском форуме с международным участием «Инновационные технологии в хирургии» (Воронеж, 15.04.22), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии» (Барнаул, 03.06.22).

Уровень внедрения

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения хирургии Федерального сибирского научно-клинического центра ФМБА России. Отдельные теоретические и прикладные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России для студентов обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных статей, из которых 6 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в МБЦ (Scopus) – 3 статьи. Получены свидетельства о регистрации программы для ЭВМ «Прогноз риска развития острой печеночной недостаточности до операции» № 2022614603 от 23.03.2022, «Прогноз риска развития острой печеночной недостаточности после операции» №2022618621 от 13.05.2022.

Личный вклад соискателя

Автором лично проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по тематике диссертационного исследования. Автор лично осуществлял сбор клинического и биологического материалов, принимал непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении больных. Автор принимал непосредственное участие в проведении фазово-

контрастной микроскопии на кафедре биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (заведующий кафедрой д.м.н. Малиновская Н.А.). Диссертант самостоятельно статистически обрабатывал данные, анализировал и обобщал полученные результаты.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5-и глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы включает 149 источников, из них 56 – на русском и 93 – на иностранных языках. Текст иллюстрирован 31 таблицей и 7 рисунками.

Исследовательская работа выполнена на базе кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, на базе Федерального сибирского научно-клинического центра ФМБА России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

Всего было обследовано 54 пациента обоего пола с проведенной операцией на печени, с операционным доступом срединная лапаротомия в возрасте до 75 лет. Медиана возраста составила – 59,50 [49,50;75,00] года. В исследование вошли 32 (59,26%) женщины и 22 (40,74%) мужчины. ИМТ у пациентов составлял 26,60 [22,30;30,50]. Средняя длительность (количество дней) нахождения пациентов в стационаре составила 14,00 [10,25;25,00] суток.

У пациентов были диагностированы следующие виды очаговых заболеваний печени: первичный рак печени 15 (27,78%), метастатические поражения печени 29 (53,70%), паразитарные заболевания печени 3 (5,56%), доброкачественные образования печени 7 (12,96%).

Выполнялись следующие оперативные вмешательства: сегментарная резекция печени – 36 (67%) пациентам, левосторонняя гемигепатэктомия – 10 (18%), правосторонняя гемигепатэктомия – 8 (15%).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения пациентов в группу исследования были: 1) выполнение резекции печени по поводу очагового заболевания; 2) возраст от 18 до 75 лет; 3) подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения пациентов в исследование были: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, декомпенсированной сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда, цирроза печени. Критериями исключения пациентов из исследования были: отказ пациента от участия в исследовании.

Была выявлена следующая сопутствующая патология: бронхиальная астма у 5,0% и 5,88% ($p = 0,004$) в группах соответственно, язвенная болезнь желудка вне обострения у 5,88% и 15,00% ($p = 0,198$) соответственно, сахарный диабет 2 типа 11,76% и 15,00% ($p = 0,069$) соответственно, хроническая сердечная недостаточность в 29,41% и 40,00% ($p = 0,074$) соответственно.

В ходе проспективного этапа исследования было создано две клинические группы. I группа ($n=34$) – включала пациентов, с благоприятным течением послеоперационного периода; 2 группа ($n=20$) – включала пациентов, с осложнением в послеоперационном периоде в виде развития пострезекционной печеночной недостаточности.

При расчете индекса коморбидности Чарлсона клинические группы были не сопоставимы по сумме баллов 1 и 2, а также 8 и 9 ($p = 0,078$, $p = 0,098$). Однако большинство пациентов в клинических группах были сопоставимы по представленному критерию, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Структура индекса коморбидности Чарлсона в клинических группах

Сумма баллов	I группа ($n=34$)	II группа ($n=20$)	p
1	1 (2,94%)	0	-
2	1 (2,94%)	0	-
3	2 (5,88%)	1 (5,00%)	0,033
4	2 (5,88%)	1 (5,00%)	0,033
5	1 (2,94%)	1 (5,00%)	0,277
6	2 (5,88%)	1 (5,00%)	0,056
7	3 (8,82%)	2 (10,00%)	0,068
8	14 (41,18%)	11 (55,00%)	0,078
9	8 (23,53%)	3 (15,00%)	0,098
Всего:	34 (100,00%)	20 (100,00%)	

Примечание: p имеет статистически значимые различия, если $p < 0,05$

Дизайн исследования состоял из трех этапов. На первом этапе проспективного исследования была произведена оценка диагностической значимости многофакторных шкал (используемых в современной гепатологии), позволяющих определить тяжесть развития ППН и прогнозировать ее развитие. Второй этап исследования включал изучение развития эндотелиальной недостаточности при развитии ППН на основании комплексного лабораторно-инструментального исследования. Были выявлены особенности изменений показателей интегральных

гематологических индексов, коагуляционного звена гемостаза, феномена блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, наличия свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения, динамики уровня плазменного гомоцистеина, показателей кровотока гепатобилиарной зоны. На третьем этапе исследования проведена разработка оригинального способа прогнозирования ППН в пред- и послеоперационном периоде с помощью «дерева решений», на основе полученных способов были разработаны и лицензированы программы для ЭВМ.

Разработанный дизайн исследования представлен на рисунке 1.

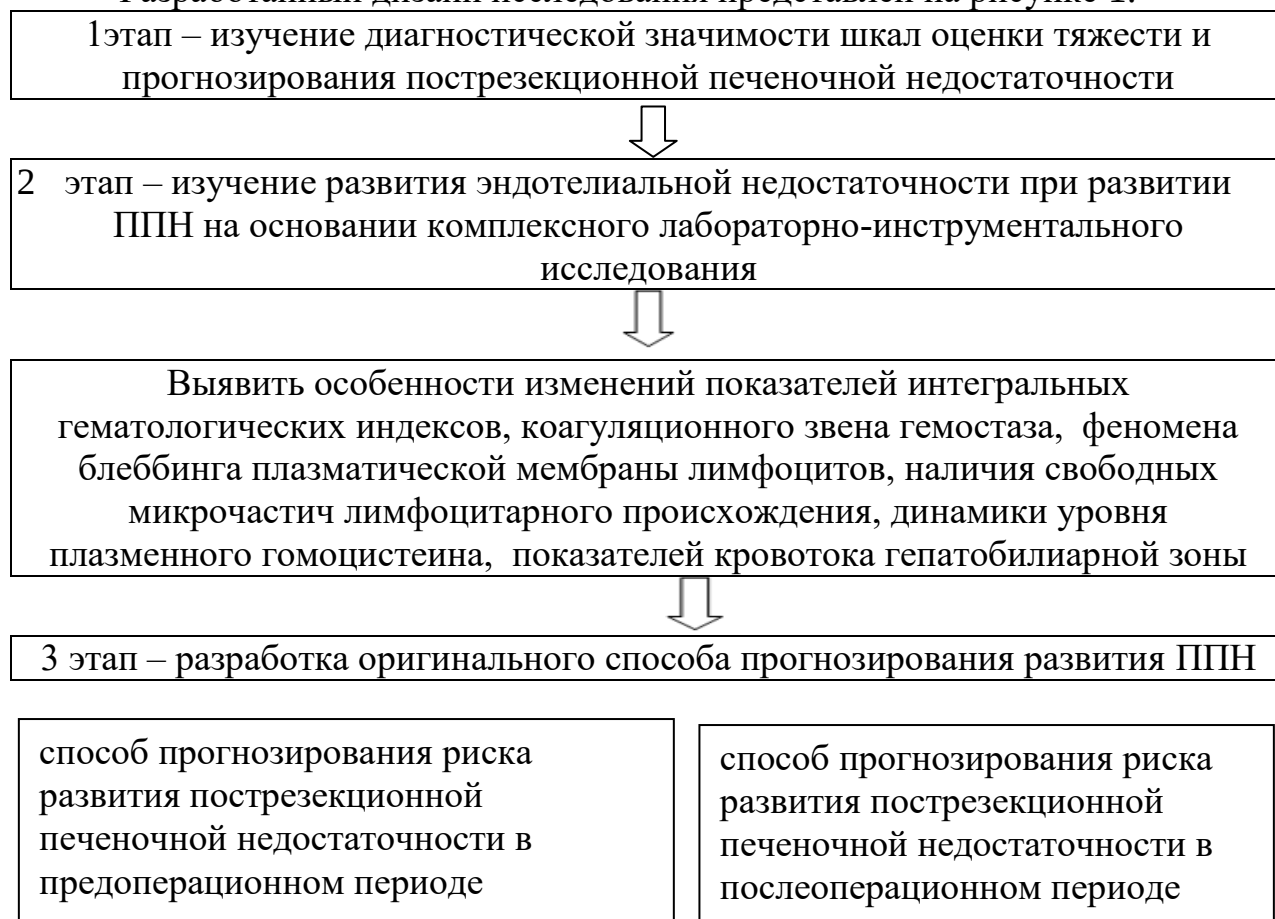


Рисунок 1 – Дизайн представленного исследования

Распределение больных в клинических группах, согласно поставленным задачам и дизайну исследования представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных в клинических группах

№ группы	Число больных n=54	Диагноз
I группа	34	Благоприятное течение послеоперационного периода
II группа	20	С осложнением в послеоперационном периоде в виде развития ППН

Класс тяжести ППН определялся по критериям ISGLS, также учитывались биохимические показатели, данные инструментальных методов исследования (в том числе УЗДГ кровотока гепатобилиарной зоны) и клиническая картина заболевания). По классу тяжести пострезекционной печеночной недостаточности распределение было следующим, пациентов с ППН класса А было - 2 (10,00%), класса В – 14 (70,00%) и класса С – 4 (20,00%). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных по классу тяжести ППН

Класс тяжести ППН по ISGLS	Количество пациентов (n=20)	p
Класс А	2 (10,00%)	0,247
Класс В	14 (70,00%)	0,303
Класс С	4 (20,00%)	0,278

Важным фактором в развитии ППН является «синдром малой доли», поэтому был рассчитан объем оставшейся печеночной паренхимы. Пациенты в клинических группах были сопоставимы по данному критерию, (p – 0,066, p – 0,055, p – 0,059). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика объема оставшейся печеночной паренхимы (в %)

Вид операции:	I группа (n=34)	II группа (n=20)	p
Резекция сегментов печени	80,00 [76,25;85,00]	69,50 [66,00;73,75]	0,066
Левосторонняя гемигепатэктомия	61,50 [60,75;62,25]	60,00 [58,50;62,50]	0,055
Правосторонняя гемигепатэктомия	42,50 [41,25;43,75]	39,50 [35,25;42,25]	0,059

Примечание: p имеет статистически значимые различия, если $p < 0,05$

Все данные в ходе проведения клинических, лабораторных и инструментальных исследований были занесены в электронную базу и затем структурированы в виде таблиц.

Следует отметить, что участие пациентов в настоящем исследовании было подтверждено их информированным добровольным согласием на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Всем пациентам после выставления показаний к проведению оперативного вмешательства была проведена предоперационная подготовка, включающая в себя лабораторные и инструментальные исследования, при необходимости были проведены узкоспециализированные лабораторные и инструментальные методы исследования. Комплексное исследование

позволяло выставить основной и сопутствующий диагноз, определить тяжесть и стадию заболевания, диагностировать развившиеся осложнения.

Диагноз острой печеночной недостаточности выставлялся на основании следующих критериев: оценка по критериям ISGLS и методике института хирургии им. А.В.Вишневского, также учитывались биохимические показатели, данные инструментальных методов исследования (в том числе УЗДГ кровотока гепатобилиарной зоны) и лабораторных методов (в том числе гемостаз и повышение печеночных показателей), неврологические проявления – сонливость, заторможенность, нарушения функции почек (снижение темпа диуреза), снижение сатурации.

Лабораторные методы исследования

У всех пациентов проводили общий анализ крови унифицированным методом, включавшим определение количества эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, абсолютного количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы. Биохимическое исследование включало следующие параметры: общий билирубин и его фракции, мочевины, креатинин, общий белок, активность аспартат- и аланин аминотрансфераз (АсТ, АлТ), глюкоза, калий, натрий, амилаза, альбумин. В коагулограмме определяли следующие параметры: МНО, РФМК, АЧТВ, протромбиновое время и фибриноген. При поступлении исследовали наличие гепатитов: HBsAg (кач.) и anti – HCV total. Анализ лабораторных показателей крови осуществлялся при поступлении, в динамике и в ряде случаев по требованию. Исследование мочи, так называемый общий анализ мочи проводили при поступлении пациента в стационар и в дальнейшем в динамике в процессе лечения. При этом оценивали стандартные показатели, определяемые при анализе.

На основании развернутого анализа крови были рассчитаны следующие сери интегральные гематологические показатели: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа, модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (МЛИИ) Б.А. Рейса, МЛИИ В.К. Островского, индекс резистентности организма (ИРО), ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ), реактивный ответ нейтрофилов (РОН) (Хабиров Т.Ш., 2000), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), лейкоцитарный индекс (ЛИ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), гематологический показатель интоксикации (ГПИ), изменения показателей оценивались по средним нормативным значениям. Расчет проводили по стандартным формулам.

Методы оценки блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов и свободных мембран-высвобожденных микрочастиц

Забор крови для оценки числа лимфоцитов и количества циркулирующих микрочастиц осуществляли при поступлении до оперативного вмешательства и после операции. Оценку проводили на базе ЦКП/НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Лимфоциты и микрочастицы выделяли по стандартной методике: центрифугированием гепаринизированной крови по градиенту плотности с использованием среды Lympholyte H CL5010 производства «Cedarlane Laboratories Limited» (Канада), переносили на предметное стекло, накрывали препарат покровным стеклом и немедленно микроскопировали. Подсчет проводили на основе фазово-контрастной микроскопии с помощью микроскопа Olympus BX-41 (Olympus, Япония).

Полученные клетки оценивали при помощи фазово-контрастной микроскопии (увеличение $\times 80$) на универсальном микроскопе Olympus BX-41 фирмы «Olympus» (Япония), цифровые снимки сделаны с помощью камеры Olympus DP72 фирмы «Olympus» (Япония). Расчитывали число лимфоцитов в состоянии начального блеббинга (мелкие везикулы на плазматической мембране, занимающие до $1/3$ радиуса клетки), число лимфоцитов в состоянии к терминального блеббинга (крупные множественные везикулы плазматической мембраны, занимающие более $1/3$ радиуса).

Определение свободных мембран-высвобожденных микрочастиц осуществляли следующим образом: после центрифугирования гепаринизированной крови по градиенту плотности со средой Lympholyte H CL, наряду с выделенными лимфоцитами, на стекле оценивали число свободных мембран-высвобожденных микрочастиц (проводили фазово-контрастную микроскопию, увеличение $\times 80$) на универсальном микроскопе Olympus BX-41 фирмы «Olympus» (Япония), цифровые снимки были сделаны с помощью камеры Olympus DP72 фирмы «Olympus» (Япония). Выполняли съёмки не менее 30 полей зрения. Анализ изображений проводили автоматически с помощью программы ImageJ «National Institutes of Health» (США). Рассчитывали визуализируемое число микрочастиц в полях зрения на 100 визуализированных лимфоцитов.

Исследование уровня плазменного гомоцистеина

Исследования проводили до и после операции. Взятие крови для исследования проводили с 8.30 до 9.30 утра натощак в соответствии со следующими экспериментальными протоколами ведения преаналитического этапа. Взятие крови проводили в охлажденные вакуумные пробирки для получения сыворотки, с разделительным гелем. Сыворотку отделяли в течение 30 минут после взятия крови с использованием центрифуги Termo Electron MR23i при 2900 об/мин, 10 мин, $t +4^{\circ}$. Исследование уровня гомоцистеина в крови выполняли методом твердофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом

анализаторе закрытого типа «Иммулайт 2000» с использованием набора реагентов «Гомоцистеин».

Инструментальные методы исследования

При поступлении и в динамике пациентам проводилась УЗИ органов брюшной полости и УЗДГ гепатобиллиарной зоны для исследования скорости кровотока. Исследование проводилось с помощью аппарата SonoScape SSI-8000 (КНР – США) с конвексным датчиком частотой 3,5–5 МГц, включало импульсную доплерографию и цветное доплеровское картирование сосудов гепатобиллиарной зоны. При исследовании оценивали ультразвуковые свойства органов брюшной полости (контуры, структура, размеры). Оценивали состояние печени, размер, количество и локализацию образований печени. При доплерографии и цветном доплеровском картировании сосудов брюшной полости изучались воротная и селезеночная вены, общая печеночная артерия, аорта и нижняя полая вена. В каждом сосуде измеряли диаметр, определяли максимальную систолическую скорость кровотока, конечно-диастолическую скорость кровотока.

В целях исключения патологий легких, при поступлении проводилось рентгенографическое исследование органов грудной клетки. Исследования проводили на рентгеновских аппаратах PHILLIPS MEDIO 65-CR-H, Prestilix 1600- X (с DRS), APELEM (с DRS) и проводились по стандартным общепринятым методикам.

Для оценки состояния слизистой верхних отделов ЖКТ, определения эрозивно-язвенных поражений, варикозно-расширенных вен пищевода, пассажа желчи в ДПК у всех больных при поступлении выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия аппаратами Olympus GIF-XQ30, GIF-1T-10 (Япония).

МСКТ с болюсным контрастным усилением выполняли всем пациентам для определения расположения сосудистого русла и очагового образования печени. Исследование осуществляли на компьютерном томографе Aquilion 16 (Toshiba medical systems corporation, Япония).

Интраоперационное и послеоперационное ведение больных

Предоперационно проводилась антибиотикопрофилактика цефалоспорином 2 поколения, при длительности операции более 4 ч препарат вводился повторно. Анестезиологическое пособие включало в себя применение газовых анестетиков в сочетании с фентанилом и нестероидными противовоспалительными средствами. Перед открытыми операциями рутинно устанавливается эпидуральный катетер для послеоперационного обезболивания и центральный венозный катетер.

При показаниях использовали аппарат для аутоотрансфузии крови Cell Saver Elite. Гемотрансфузия эритроцитарной массой интраоперационно проводилась при снижении уровня гемоглобина в крови ниже 80 г/л для поддержания кислородной ёмкости крови. Распределение пациентов по длительности операции и по объему кровопотери было различным. Кровопотеря более 1000 мл отмечается в I группе у 4 (11,76%) и во II группе

у 8 (40,00%). Длительность операции более 181 минуты была в I группе у 7 (20,59%) больных, и во II группе у 7(35,00%). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Длительность операции и объем кровопотери.

Показатель	I группа (n=34)	II группа (n=20)
Кровопотеря до 499 мл	20 (58,82%)	5 (25,00%)
Кровопотеря от 500 до 999 мл	10 (29,41%)	7 (35,00%)
Кровопотеря более 1000 мл	4 (11,76%)	8 (40,00%)
Длительность операции до 120 минут	8 (23,53%)	4 (20,00%)
Длительность операции от 121 до 180 минут	19 (55,88%)	9 (45,00%)
Длительность операции более 181 минут	7 (20,59%)	7 (35,00%)

По окончании операции осуществляли перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где продолжали ИВЛ, инфузию и мониторинг основных жизненно важных показателей.

В ОРИТ всем пациентам проводили продленную эпидуральную анальгезию ропивакаином (наропин 0,2%) со скоростью 4—8 мл/ч при помощи волнометрического инфузомата или микроинфузионной помпы. Пациенты оперированные в области гепатобилиарной зоны, получали в виде постоянной инфузии ксефокам со скоростью 16 мг/сут и кальцитонин 350 мг/сут. Пациенты получали гептрал 800 мг/сут в течение 4-х суток после операции. Общий объем внутривенной инфузии назначали из расчета 40 мл/кг/сут.

У 17 (75%) пациентов во II клинической группы была проведена гемотрансфузия, в I группе гемотрансфузия проводилась у 17 (50,00%) пациентов, данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Потребность в гемотрансфузии

Гемотрансфузия:	I группа (n=34)	II группа (n=20)	p
Эр.взвесь+плазма	8 (23,53%)	12 (60,00%)	0,083
Плазма	9 (26,47%)	5 (25,00%)	0,048
Гемотрансфузия отсутствовала	17 (50,00%)	3 (15,00%)	0,170
Всего	34 (100,00%)	20 (100,00%)	

Примечание: p имеет статистически значимые различия, если $p < 0,05$

Перевод больных из ОРИТ в профильное отделение осуществляли при условии стабильной гемодинамики, тенденции к нормализации показателей лабораторных тестов, отсутствии клинико-лабораторных признаков наличия

системной воспалительной реакции, явлений токсической или дисциркуляторной энцефалопатии.

Методы статистического анализа полученных результатов

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием лицензионной программы Statistica 6.1 и SPSS 22.

Описательная статистика представлена для качественных учетных признаков абсолютными значениями и процентными долями. Количественные значения оценивались на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка (W) и Критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), в противном случае медиану и перцентили ($Me [P25; P75]$).

Для сравнения зависимых групп в динамике использован, в зависимости от характера распределения переменных, параметрический критерий Стьюдента для связанных выборок и непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (Автандилов Г.Г., 1990).

Присутствие взаимосвязей между отдельными признаками определяли с помощью однофакторного корреляционного анализа (Rs). Для определения влияния независимых переменных в условиях непараметрического распределения использовали многофакторный анализ (Factorial ANOVA). Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности оценивали при использовании множественного регрессионного анализа, вычисляли коэффициенты корреляции (r) Спирмена, Гамма и Кен-дал-Тау, и уровни их значимости. При выборе критериев оценки применяли пошаговый дискриминантный анализ и логистическую регрессию, коэффициент несогласия или отношения шансов (odds ratio. OR) с 95% доверительным интервалом, рассчитываемый по четырехпольной таблице сопряженности для анализа связи качественных изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностическая значимость шкал оценки пострезекционной печеночной недостаточности

В диагностике тяжести развития ППН нами были использованы следующие многофакторные шкалы.

I шкала – критерии «50-50», заключающиеся в следующем: при уровне сывороточного билирубина билирубина > 50 мкмоль/л в сочетании с протромбиновым временем $< 50\%$ от нормального времени регистрируемой на 5-й день прогнозируется развитие ПНН с вероятностью 97,7%.

II шкала – диагностика острой пострезекционной печеночной недостаточности (Истратов В.Г. 2009г.) основана на ниже приведенных критериях: 1) нет лабораторных и клинических признаков печеночной недостаточности, повышен уровень цитолитических ферментов; 2) кратковременное повышение уровня билирубина, не превышающее 40 мкмоль/л, и (или) уменьшение уровня альбумина; 3) транзиторная

билирубинемия более 40 мкмоль/л с клиническими признаками печеночной недостаточности или без них; 4) длительная стойкая билирубинемия, энцефалопатия, обильный асцит, исход – выздоровление; 5) тяжелая прогрессирующая печеночнопочечная недостаточность с летальным исходом.

III шкала – критерии определения тяжести ППН по ISGLS: Класс А: адекватная коагуляция ($\text{МНО} < 1,5$), нет неврологических проявлений, темп диуреза $> 0,5$ мл/кг/ч, нет признаков уремии, сатурация $> 90\%$; Класс В: неадекватная коагуляция ($1,5 < \text{МНО} < 2$), начальные неврологические проявления: сонливость, заторможенность, темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч, нет признаков уремии, сатурация $< 90\%$; Класс С: неадекватная коагуляция ($\text{МНО} > 2$), серьезные неврологические проявления, нарушение функций почек, не корригируемое диуретиками, признаки уремии, рефрактерная гипоксемия, сатурация $< 85\%$.

Распределение больных в группах, согласно определяемым многофакторным шкалам представлено в таблице 7.

Таблица 7. Количество пациентов с ППН согласно определяемым многофакторным шкалам

Всего (n=54)	Результаты по законченному клиническому случаю	I шкала	II шкала	III шкала
Пациенты с ППН	20 (37,04%)	13 (24,07%)	10 (18,52%)	18 (33,33%)
Пациенты без ППН	34 (62,96%)	41 (75,92%)	44 (81,48%)	36 (66,67%)
Всего:	54 (100,00%)	54 (100,00%)	54 (100,00%)	54 (100,00%)

К наиболее диагностически значимым шкалам, позволяющим оценить тяжесть ППН являются критерии ISGLS. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Оценка диагностической значимости используемых многофакторных шкал развития ППН.

Показатель информативности:	I шкала	II шкала	III шкала
Чувствительность (Se)	74%	66%	90%
Специфичность (Sp)	100%	100%	100%
Точность (Ac)	88%	84%	96%
Прогностическая значимость положительного результата (PPV)	100%	100%	100%
Прогностическая значимость отрицательного результата (NPV)	82%	77%	94%

Были получены высокие показатели диагностической значимости шкалы ISGLS (Se — 90%, Sp — 100%, Ac -96%, PPV — 100%, NPV — 94%), низкая ценность шкалы Истратова В.Г. 2009г. (Se — 66%, Sp — 100%, Ac - 84%, PPV — 100%, NPV — 77%).

Особенности развития эндотелиальной недостаточности при развитии ППН

Следующим этапом исследования была проведена сравнительная характеристика значений ИГП в предоперационном периоде между I и II клиническими группами, данные представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показатели ИГП у пациентов I и II групп в предоперационном периоде

ИГИ	Контроль	I группа	II группа	P до операции
ЛИИ	0,72 [0,29; 1,16]	0,63[0,5; 0,7]	2,01 [1,42; 2,19]	0,001
МЛИИ (Б.А. Рейса)	1,82 [1,47; 2,18]	1,77[1,63; 2,03]	3,65[2,6; 3,94]	0,001
МЛИИ (В.К.Островский)	1,82 [1,47; 2,18]	1,77[1,63; 2,03]	3,65[2,6; 3,9]	0,001
ИРО	75[50; 100]	163,3 [128,8; 260,5]	51,35 [43,8; 82,4]	0,001
ЯИ	0,15 [0,06; 0,23]	0,19[0,16; 0,21]	0,15 [0,12; 0,16]	0,009
РОН	2,02 [1,8; 2,23]	1,17[0,83; 1,77]	12,2[8,5; 15]	0,001
ИСЛК	2,03 [1,72; 2,33]	1,94[1,77; 2,22]	3,88 [2,84; 4,19]	0,001
ИЛСОЭ	0,94 [0,08; 1,8]	0,55[0,36; 1,19]	0,78[0,4; 1,2]	0,806
ИЛГ	4,16 [3,87; 4,45]	3,56[3,06; 3,98]	1,87 [1,55; 2,15]	0,001
ЛИ	0,43 [0,39; 0,47]	0,36[0,31; 0,41]	0,18 [0,15; 0,22]	0,001
ИСНЛ	2,31 [2,1; 2,52]	2,7[2,43; 3,16]	5,26[4,5; 6,3]	0,001
ИСНМ	15,54 [7,09; 24]	5,95[5,06; 6,9]	10,63 [9,03; 14,7]	0,001
ИСЛМ	5,68[3,36; 8]	2,09[1,9; 2,45]	2,1[1,5; 2,2]	0,372
ИСЛЭ	13,2[7,4; 19]	11,75[10; 12,5]	13[10,25; 15]	0,219
ГПИ	0,84 [0,29; 1,4]	0,7[0,6; 0,84]	2,13 [1,44; 2,64]	0,001

Примечание: связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

Показатель ЛИИ в I группе был в пределах показателей контроля, во II группе повышен до 2,01 ($p = 0,001$). МЛИИ Рейса и МЛИИ Островского у пациентов I группы был оценивался в средних значениях контроля, у II группы был повышен до 3,65 ($p = 0,001$). ИРО в I группе был выше нормы и составил 163,3, во II группе был в пределах референсных значений ($p = 0,001$). ИСЛК у пациентов I группы был в норме, у II группы был повышен до 3,88 ($p = 0,001$). ИЛГ и в I группе и во II был снижен и составил 3,56 и 1,87 соответственно ($p = 0,001$). Показатель ЛИ у пациентов I группы был ниже нормы - 0,36, и у пациентов II группы снизился до 0,18 ($p = 0,001$). ИСНЛ был увеличен в обеих группах ($p = 0,001$). Показатель ИСНМ у I группы составил 5,95, что ниже нормы, а у II группы был в пределах нормы ($p = 0,001$). ГПИ у I группы был в пределах нормы, у II группы был повышен до 2,135 [0,29; 1,4] ($p = 0,001$).

Следующим этапом исследования была проведена сравнительная характеристика значений интегральных гематологических показателей в послеоперационном периоде между I и II клиническими группами. Так, ЛИИ был повышен и в I группе до 2,04 и во II группе до 3,36 ($p = 0,005$). МЛИИ Б.А. Рейса был повышен в I группе до 4,88 и во II до 6,04 ($p = 0,041$). ИРО у пациентов I группы был выше нормы и составил 104,2, у пациентов II группы был в пределах средних значений контроля ($p = 0,148$). Показатель РОН у пациентов I группы до 10,72 и у пациентов II группы до 19,95 ($p = 0,178$). Индекс сдвига лейкоцитов крови также был повышен в I группе до 5,66, и во II группе до 6,56 [1,72; 2,33] ($p = 0,076$). ЛГИ у пациентов I группы был ниже контрольных цифр и составил 1,04, у пациентов II группы так же произошло снижение до 0,77 [3,87; 4,45] ($p = 0,084$). Лейкоцитарный индекс у пациентов I группы был ниже нормы - 0,1, у пациентов II группы снизился до 0,078 [0,39; 0,47], ($p = 0,082$). ИСНЛ в I группе был выше нормы и составил 9,33, во II группе был повышен до 12,78 [2,1; 2,52], ($p = 0,082$). ИСЛМ у пациентов I группы был ниже нормальных границ - 1,52, у пациентов II группы было выявлено снижение до 1,66 [3,36; 8] ($p = 0,947$). ИСЛЭ у пациентов I группы был ниже контрольных значений, у пациентов II группы так же произошло уменьшение до 6,0 [7,4; 19] ($p = 0,366$). ГПИ у пациентов I группы был повышен до 3,20, у II группы до 5,79 [0,29; 1,40], ($p = 0,001$).

Анализируя показатели системы гемостаза в предоперационном периоде у пациентов I группы и II группы показатель ПВ был в пределах нормы 12,20 [11,57; 13,42] и 14,45 [13,40; 15,50] соответственно ($p = 0,005$). Показатель МНО у пациентов II группы был увеличен до 1,11 [1,04; 1,32] ($p = 0,001$). Отмечает внимание умеренная фибриногенемия, на фоне увеличения показателя РФМК до 6,00 [5,00 ; 9,25], что предполагает развитие умеренного гиперкоагуляционного синдрома.

У пациентов II группы было выявлено снижение концентрации фибриногена до 2,37 [2,10 ; 2,79] ($p = 0,123$), снижение показателя РФМК 2,03 [1,05 ; 3,10] ($p = 0,098$), увеличение показателя АЧТВ до 33,55 [31,05 ;

36,07] ($p = 0,064$). Данные показатели характеризуются как развитие гипокоагуляции, что возможно связано с хронической патологией печени и снижением ее функционального резерва. У пациентов I и II групп до операции показатель ПТИ был зарегистрирован в пределах средних значений нормы 98,50 [92,00;101,00] и 89,00 [81,25;92,50] соответственно ($p = 0,089$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Показатели системы гемостаза у пациентов I и II групп в предоперационном периоде

Показатель	Контроль	I группа	II группа	p
Фибриноген	3,00 [2,00; 4,00]	3,58[2,89; 4,63]	2,37 [2,10; 2,79]	0,123
РФМК	2,50[0; 5,00]	6,00[5,00; 9,25]	2,03[1,05; 3,10]	0,098
АЧТВ	28,50 [22,00; 35,00]	27,90[25,82; 29,80]	33,55[31,05; 36,07]	0,064
Протромбиновое время	12,50 [10,00; 15,00]	12,20[11,57; 13,42]	14,45[13,40; 15,50]	0,005
МНО	1,00 [0,90; 1,10]	1,01[0,96; 1,11]	1,11[1,04; 1,32]	0,001
ПТИ	95,00 [80,00;110,00]	98,50 [92,00;101,00]	89,00 [81,25;92,50]	0,089

Примечание: статистически значимые различия, если $p < 0,05$

В дальнейшем были проанализированы показатели коагуляционного звена гемостаза в раннем послеоперационном периоде. У пациентов I клинической группы показатели ПВ и МНО оставались в пределах референсных значений 13,2 [12,55; 13,57] и 1,09 [0,99; 1,11] ($p = 0,041$ и $p = 0,008$ соответственно). У пациентов II клинической группы в раннем послеоперационном периоде отмечалась тенденция к развитию коагулопатии, которая отражена в увеличении показателя МНО до 1,58 [1,32; 1,71] ($p = 0,008$) и повышения ПВ до 19,15 [17,80; 21,34] ($p = 0,041$). В динамике сохранялось снижение РФМК до 1,00 [0,5; 2,15] ($p = 0,964$) и прогрессирование гипокоагуляционного синдрома. У пациентов I группы после операции показатель ПТИ оставался в пределах нормальных значений 88,50 [64,75;98,25], во II группе после операции определялось его снижение до 48,00 [42,00;49,00] ($p = 0,06$).

В исследовании приведены данные по динамике уровня плазменного гомоцистеина у пациентов клинических групп, до и после операции, а также на момент выписки из стационара.

Представленные данные таблицы свидетельствуют о том, что у всех пациентов до оперативного вмешательства гомоцистеин был в пределах средних значений контроля (6,95 [5,6; 8,85], 10,8 [9,82; 12,47] соответственно). У пациентов I группа показатель гомоцистеина и в

послеоперационном периоде находился в средних пределах значений контроля. У пациентов II клинической группы отмечается увеличение показателя в ранний послеоперационный период до 16,3 [15,35; 17,02] и снижение его на момент выписки. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11. Медиана плазменного гомоцистеина пациентов до операции, после операции и при выписке

Группа	Контроль	до операции	после операции	Выписка	p (внутри гр.)	p (между гр.)
I группа	10 [5; 15]	6,95 [5,6; 8,85]	5,1 [4,75; 5,67]	7,7 [6,52; 8,85]	$p^1 = 0,321$ $p^2 = 0,078$ $p^3 = 0,034$	$p^4 = 0,045$ $p^5 =$
II группа	10 [5; 15]	10,8 [9,82; 12,47]	16,3 [15,35; 17,02]	12,3 [10,27; 14,6]	$p^1 = 0,135$ $p^2 = 0,002$ $p^3 = 0,001$	0,001 $p^6 = 0,009$

Примечание: связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

p^1 - значимость между показателями контроля и показателями до операции

p^2 - значимость между показателями контроля и показателями после операции

p^3 - значимость между показателями контроля и показателями на момент выписки

p^4 - значимость между показателями I и II групп до операции

p^5 - значимость между показателями I и II групп после операции

p^6 - значимость между показателями I и II групп на момент выписки

Можно сделать заключение, что гипергомоцистеинемия может являться фактором риска развития ППН, возможно ее неблагоприятное воздействие на функцию и восстановление паренхимы печени, что требует дальнейшего нацеленного изучения.

Анализируя представленные данные было выявлено, что начальный блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов составил 302,5 [289; 323,25] и суммарный блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов был 377 [356,5; 403,25] у пациентов I группы до операции, однако после проведения оперативного вмешательства показатели увеличились и составили 457,5 [420,5; 475,25] и 469 [437; 483,25] соответственно. В то время как терминальный блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов и микрочастицы лимфоцитарного происхождения уменьшились с 75 [65,75; 83] до 10 [9; 11], а микрочастицы с 356,5 [338,25; 374,25] до 78 [64,5; 100,25]. Можно предположить, что изменения показателей обусловлены активацией иммунной системы на фоне операционного стресса в раннем послеоперационном периоде и являются благоприятными прогностическими маркерами.

Представленные данные таблицы 12 свидетельствуют о том, что у пациентов II клинической группы, отмечается повышение показателей терминального блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, после операции с 81 [76,25; 87,75] до 160 [159; 169,75] и микрочастиц с 393,5 [371,5; 402,25] до 538,5 [514; 564], а начальный и суммарный блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов снижается после операции с 304 [280; 333] до 180 [171,5; 187,5] и с 392,5 [360,5; 423,25] до 334 [320; 346,5]. Увеличение показателя терминального блеббинга позволяет предположить развитие апоптоза лимфоцитов и как следствие возрастание свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения. В свою очередь микрочастицы являются активаторами развития эндотелиальной недостаточности, что приводит к снижению функции остаточного объема печени и развитию ППН.

Таблица 12. Медиана показателей блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов и образования свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения

Показатели	I группа до операции	II группа до операции	I группа после операции	II группа после операции	p
Блеббинг начальный	302,5 [289; 323,25]	304 [280; 333]	457,5 [420,5; 475,25]	180 [171,5; 187,5]	p^1 0,902 p^2 0,001
Блеббинг терминальный	75 [65,75; 83]	81 [76,25; 87,75]	10 [9; 11]	160 [159; 169,75]	p^1 0,030 p^2 0,001
Блеббинг суммарный	377 [356,5; 403,25]	392,5 [360,5; 423,25]	469 [437; 483,25]	334 [320; 346,5]	p^1 0,290 p^2 0,001
Свободные микрочастицы	356,5 [338,25; 374,25]	393,5 [371,5; 402,25]	78 [64,5; 100,25]	538,5 [514; 564]	p^1 0,005 p^2 0,001

Примечание: p^1 - статистическая значимость показателей пациентов 1 и 2 группы до операции; p^2 - статистическая значимость показателей пациентов 1 и 2 группы после операции.

Исследуемые показатели УЗИ гепатобиллиарной зоны после операции: ЛСК печеночной артерии, диаметр воротной вены, нижней полой вены, аорты, селезеночной вены – существенных различий не имели и находились в пределах средних значений нормы. Следующие показатели: ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии и RI печеночной артерии имели достоверную статистическую связь ($p^3=0,0001$, $p^4=0,0001$, $p^3=0,0001$, $p^4=0,0001$, $p^3=0,012$, $p^4=0,0001$). Показатель диаметра воротной вены в I и II клинических группах до операции имел статистическая связь ($p^3=0,028$), а после операции она отсутствовала ($p^4=0,071$). Показатель диаметра нижней полой вены напротив до операции статистической связи не имел ($p^3=0,068$), а после операции была зарегистрирована статистическая связь ($p^4=0,007$) (таблица 13).

Таблица 13. Показатели ультразвукового дуплексного сканирования гепатобилиарной зоны пациентов I и II групп до и после операции

Показатели	Контроль	I группа до операции	I группа после операции	II группа до операции	II группа после операции	p ¹	p ²
ЛСК воротной вены	16,5 [15; 18]	16 [15; 16,25]	10,5 [9,25; 11]	21 [19; 23]	14 [13,25; 15]	0,0001	0,0001
ЛСК печеночной артерии	75 [50; 100]	85 [78,75; 88,25]	73 [68,25; 75]	51 [46; 58,25]	90 [88,25; 91,5]	0,0001	0,0001
RI печеночной артерии	0,65 [0,6; 0,7]	0,67 [0,66; 0,69]	0,595 [0,55; 0,675]	0,72 [0,71; 0,74]	0,575 [0,55; 0,625]	0,012	0,0001
Воротная вена диаметр (мм)	9 [5; 13]	12 [10; 13]	13 [12; 15]	10 [9; 11]	9 [8; 9]	0,028	0,071
Нижняя полая вена (мм)	19 [13; 25]	17 [15,75; 18]	18 [17,25; 18,75]	17 [15; 18]	18 [18; 18,75]	0,068	0,007
Аорта (мм)	15 [10; 20]	16 [14,75; 17]	17 [16,25; 17]	15 [14; 17]	15 [14; 15]	0,127	0,424
Селезеночная вена диаметр (мм)	6,5 [5; 8]	6 [5; 6]	6 [6; 6,75]	6 [5; 6]	6 [5,25; 6,75]	0,420	0,671

Примечание: p¹ - значимость различий I и II групп до операции (U-критерий Манна-Уитни), p² - значимость различий I и II групп после операции (U-критерий Манна-Уитни),

Таким образом, предоперационная оценка объёма и скорости линейного кровотока печени позволяет оценить функцию остатка печени и является необходимым исследованием перед гепатэктомией.

Разработка прогноза развития пострезекционной печеночной недостаточности с построением «дерева решений» методом CHAID

Метод биостатистического анализа включал рекурсивное разделение переменных для предсказания прогноза развития ППН с построением «дерева решений» методом CHAID. Для определения, как изучаемые факторы влияют совместно на исход, был применен алгоритм машинного обучения «Дерево решений» (обучающая и тестовая выборки: случайный отбор 80% и 20% соответственно). Разработана модель «дерево решений», структура которого соответствует исходам развития послеоперационного периода, прогнозируемого в предоперационном периоде.

Начиная с корня дерева, данные расходятся по признаку, который ведет к наибольшему приросту информации. Процедура повторяется до

достижения результата (концевой вершины). Для построения модели прогнозирования развития ПНН использовались такие данные, как анамнестические, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Исходно были взяты следующие переменные для определения их влияния на переменную исхода – гепатит, возраст, пол, ИМТ, первичный рак, наличие метастазов, доброкачественная этиология заболевания, лабораторные данные при поступлении: РФМК, АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, МНО, ИСЛиЭ, блебинг начальный, блебинг терминальный, микрочастицы лимфоцитарного происхождения, инструментальные данные: ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии, RI печеночной артерии. Результатом применения указанной модели выступает один из вариантов принятия решения (итоговый параметр): 0 – прогноз развития ПНН низкий, 1 – прогноз развития ПНН высокий (рисунок 2).

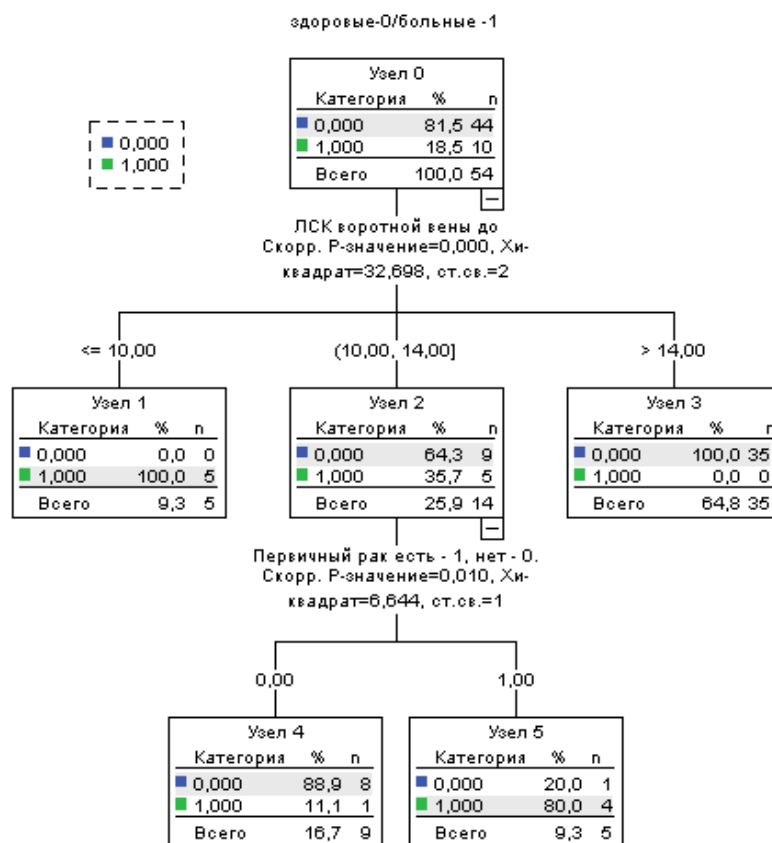


Рисунок 2 - Дерево решений при прогнозировании развития ППН в предоперационном периоде

Для оценки эффективности модели прогнозирования развития ППН и качества построенной модели, определения ее информативности (точности прогноза) нами рассчитана вероятность прогноза. После этого полученные результаты были сопоставлены с реальными данными в каждом конкретном наблюдении (таблица 14).

Таблица 14. Сводная характеристика результатов апробации модели прогноза

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	Есть	Нет	
Есть	33	14	47
Нет	2	5	7
Итого	35	19	54

Диагностическая ценность способа составила 79,6%. Стандартная ошибка способа составила 0,026.

В дальнейшем была разработана модель «дерево решений», структура которого соответствует исходам развития послеоперационного периода, прогнозируемого в раннем послеоперационном периоде. Для построения модели прогнозирования развития ПНН использовались такие данные, как анамнестические, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Исходно были взяты следующие переменные для определения их влияния на переменную исхода – гепатит, возраст, пол, ИМТ, первичный рак, наличие метастазов, доброкачественная этиология заболевания, лабораторные данные при поступлении: РФМК, АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, МНО, ИСЛиЭ, блебинг начальный, блебинг терминальный, микрочастицы лимфоцитарного происхождения; после операции: РФМК, АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, МНО, ЛИИ Кальф-Калифа, ЛИИ Рейса, ЛИИ Островского, ИСНиЛ, ИСЛиЭ; инструментальные данные: ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии, RI печеночной артерии; интраоперационные данные: длительность операции, кровопотеря, гемотрансфузия, резекция правой или левой доли печени. Апробация результатов представлена в таблице 15.

Таблица 15. - Сводная характеристика результатов апробации модели прогноза

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	Есть	Нет	
Есть	29	22	51
Нет	1	2	3
Итого	30	24	54

Диагностическая ценность способа составила 83,3%. Стандартная ошибка способа составила 0,022.

Таким образом, разработанные способы прогноза обладают высокими диагностическими критериями, но весьма трудоемки для использования в хирургической практике. В связи с этим были разработаны компьютерные программы: «Прогноз риска развития ПНН до операции» и «Прогноз риска развития ПНН после операции». Программы IBM PC-совместимы с ПК ,

язык программирования Object Pascal для операционной системы Windows XP/Vista/7/8/10. Диалоговое окно представлено на рисунках 3.

Рисунок 3 - Диалоговое окно программы для ЭВМ Прогноз развития ППН в до операции

В дальнейшем была проанализирована диагностическая значимость разработанных программ для ЭВМ. Проспективно набрана группа пациентов из 20 человек, у 5 из них в после операционном периоде была диагностирована ППН. Сравнение проводили со способом послеоперационного прогнозирования ППН по методике института хирургии имени А.В. Вишневского. Рассчитанная диагностическая значимость представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Показатели диагностической значимости способов прогноза

Показатель	Прогноз по способу института хирургии им. А.В. Вишневского	Прогноз до операции	Прогноз после операции
Se	86%	100%	71%
Sp	100%	83%	100%
Ac	94%	87%	90%
PPV	100%	63%	100%
NPV	91%	100%	88%

Разработанные способы прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности до и сразу после проведения операции позволяют повысить точность прогнозирования возникновения острой печеночной недостаточности в ранние сроки после резекции печени по поводу очаговых образований печени за счет оценки комплекса показателей,

позволяющих оценить функциональные резервы печени и ее способность к восстановлению своих функций после операции на фоне нанесенной травмы и сниженного количества паренхимы.

ВЫВОДЫ

1. При определении тяжести развития ППН/PLF диагностически значимой является многофакторная шкала по ISGLS (Se — 100%, Sp — 95%, Ac -96%, PPV — 80%, NPV — 100%).

2. Развитие ППН/PLF сопровождается повышением индексов, отражающих развитие интоксикации (ЛИИ Я.Я. Кальф-Калифа, ЛИИ Б.А. Рейса, ЛИИ В.К. Островского и гематологический показатель интоксикации $p = 0,005$; $p = 0,041$; $p = 0,041$; $p = 0,001$ соответственно), а также тенденцией к развитию гипокоагуляции, которая отражена в снижении показателя РФМК до 1,0 [0,50; 2,15] и повышения ПВ до 19,15 [17,80; 21,34].

3. При развитии ППН/PLF зарегистрировано увеличение показателя терминального блеббинга и свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения, а также гипергомоцистеинемия, что позволяет судить о развитии эндотелиальной недостаточности.

4. У пациентов с ППН/PLF при проведении УЗДГ гепатобилиарной зоны ЛСК воротной вены и RI печеночной артерии был ниже нормальных границ до и после операции 10,5 [9,25; 11] и 14 [13,25; 15], 0,595 [0,55; 0,675] и 0,575 [0,55; 0,625] соответственно, может служить ранним диагностическим критерием развития осложненного послеоперационного периода.

5. Разработанные способы прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности до и после проведения операции имеют диагностическую ценность 79,6% и 83,3% соответственно, позволяют повысить точность прогнозирования возникновения ППН в ранние сроки после резекции печени за счет оценки комплекса показателей, включающего анамнестические, лабораторно-инструментальные и интраоперационные критерии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокий риск развития пострезекционной печеночной недостаточности, прогнозируемый в предоперационном периоде, определяется наличием комплекса следующих переменных: гепатит, возраст, пол, ИМТ, первичный рак, наличие метастазов, доброкачественная этиология заболевания, лабораторные данные при поступлении: РФМК, АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, МНО, ИСЛиЭ, блеббинг начальный, блеббинг терминальный, микрочастицы лимфоцитарного происхождения, инструментальные данные: ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии, RI печеночной артерии.

2. Высокий риск развития пострезекционной печеночной недостаточности, прогнозируемый в послеоперационном периоде, определяется наличием комплекса следующих переменных: РФМК, АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, МНО, ИСЛиЭ, блеббинг начальный,

блебинг терминальный, микрочастицы лимфоцитарного происхождения; после операции: РФМК, АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, МНО, ЛИИ Кальф-Калифа, ЛИИ Рейса, ЛИИ Островского, ИСНиЛ, ИСЛиЭ; инструментальные данные: ЛСК воротной вены, ЛСК печеночной артерии, RI печеночной артерии; интраоперационные данные: длительность операции, кровопотеря, гемотрансфузия, резекция правой или левой доли печени.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Косик, А.А. Опыт выполнения лапаротомической резекции печени в абдоминальной хирургии / А.А. Косик, С.С. Дуневская, Р.А. Зуков [и др.] // VII Съезд хирургов Сибири : сборник научно-практических работ (Красноярск, 13-14 ноября 2019 г.) - Красноярск, ООО Версо. - 2019. - С. 31-38.

2. Косик, А.А. Факторы риска развития пострезекционной печеночной недостаточности / С.С. Дуневская, А.А. Косик, А.Н. Наркевич // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.** - 2020. №2. - С. 17-21.

3. Косик, А.А. Оценка риска развития пострезекционной печеночной недостаточности / Ю.С. Винник, С.С. Дуневская, А.А. Косик [и др.] // **Дальневосточный медицинский журнал.** - 2021. - №2. - С. 33-36.

4. Косик, А.А. Интегральные гематологические индексы как маркер развития пострезекционной печеночной недостаточности / С.С. Дуневская, К.В. Сачивко, А.А. Косик // **РМЖ (Русский Медицинский Журнал).** - 2021. - Т.29, №6. - С. 101-104.

5. Косик, А.А. Трансплантация донорской печени при циррозе печени: опыт работы Федерального Сибирского научно-клинического центра / М.Ф. Кучкаров, С.С. Дунаевская, Е.В. Карташков, А.А. Косик // **Сибирское медицинское обозрение.** - 2021. - Т.130, №4. - С.106-109.

6. Косик, А.А. Особенности динамики уровня плазменного гомоцистеина при развитии острой пострезекционной печеночной недостаточности / С.С. Дуневская, А.А. Косик, А.Н. Наркевич // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2021. - №7. - С. 43-47.

7. Косик, А.А. Динамика изменений показателей интегральных индексов и гомоцистеина при развитии пострезекционной печеночной недостаточности / Ю.С. Винник, С.С. Дуневская, А.А. Косик // Тезисы национального хирургического конгресса. - Ростов-на-Дону, Национальный хирургический конгресс. - 2022. - С. 566.

8. Косик, А.А. Динамика показателей кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью / С.С. Дуневская, А.А. Косик, А.Н. Наркевич, Е.В. Репина // **Сибирское медицинское обозрение.** - 2023. - №2. - С.63-67.

9. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022618621, 13.05.2022. Заявка № 2022617629 от 28.04.2022. Прогноз риска развития острой печеночной недостаточности после операции / С.С. Дунаевская, А.А.

Косик, А.Н. Наркевич; заявитель ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

10. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022614603, 23.03.2022. Заявка № 2022613514 от 16.03.2022. Прогноз риска развития острой печеночной недостаточности до операции / А.А. Косик, С.С. Дунаевская, А.Н. Наркевич; заявитель ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

1. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
2. АЛТ – аланинаминотрансфераза
3. АСТ – аспартатаминотрансфераза
4. ГПИ – гематологический показатель интоксикации
5. ИМТ – индекс массы тела
6. ИЛГ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс
7. ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ
8. ИСЛиЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов
9. ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови
10. ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов
11. ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов
12. ИРИ – ишемически-реперфузионное повреждение
13. ИРО – индекс резистентности организма
14. КТ – компьютерная томография
15. ЛИ – лейкоцитарный индекс
16. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
17. ЛСК – линейная скорость кровотока
18. МЛИИ – модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации
19. МНО – международное нормализованное отношение
20. МРТ – магнитно-резонансная томография
21. ОЦК – объем циркулирующей крови
22. РОН – реактивный ответ нейтрофилов (Хабиров Т.Ш., 2000)
23. РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
24. ППН/PLF – пострезекционная печеночная недостаточность
25. ЯИ – ядерный индекс Г.Д. Даштаянца
26. Ас – Точность
27. ISGLS – Международная исследовательская группа по хирургии печени
28. NPV – Прогностическая значимость отрицательного результата
29. Se – Чувствительность
30. Sp – Специфичность
31. PPV – Прогностическая значимость положительного результата
32. RI – индекс резистентности
33. RLV – остаточный объем печени