

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Суббот Владислав Сергеевич

**Клиническая значимость предоперационного планирования резекций печени
при её очаговых образованиях**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Семенков Алексей Владимирович

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология очаговых образований печени	13
1.2 Резекция печени как основной метод лечения очаговых образований печени	17
1.3 Оценка частоты развития и характеристика послеоперационных осложнений при резекциях печени	20
1.4 Факторы риска и предикторы развития послеоперационных осложнений.	24
1.5 Системы прогнозирования развития и оценки риска послеоперационных осложнений	26
1.6 Анализ общей и безрецидивной выживаемости при злокачественных поражениях печени	30
1.7 Методики предоперационного планирования резекций печени и интраоперационной навигации.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Формирование выборки пациентов.....	41
2.2 Заполнение базы данных и ее характеристика.....	42
2.3 Клиническая характеристика пациентов	46
2.4 Классификация, техника и интраоперационная характеристика резекционных вмешательств на печени.....	50
2.5 Общеклинические и инструментальные методы обследования пациентов.....	53
2.6 Статистическая обработка данных.....	58
2.7 Математическое моделирование прогноза развития послеоперационных осложнений	59
2.8 Исследование общей и безрецидивной выживаемости.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
3.1 Характеристика послеоперационных осложнений в группах	64
3.2 Сравнение лабораторных показателей в группах	66

3.3 Прогностические модели развития послеоперационных осложнений.....	73
3.4 Программное обеспечение «Hepatoma». Оценка диагностической мощности приложения.....	79
3.5 Валидация программы «Hepatoma».....	82
3.6 Анализ общей и безрецидивной выживаемости. Взаимосвязь выживаемости и риска развития послеоперационных осложнений.....	86
3.7 Характеристика и анализ группы с применением ICG-видеофлуоресцентного картирования.....	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	96
4.1 Предикторы развития послеоперационных осложнений.....	98
4.2 Системы прогнозирования частоты нежелательных событий.....	101
4.3 Риск развития послеоперационных осложнений и выживаемость.....	104
4.4 Интраоперационная навигация как элемент планирования.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ А	146
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ В	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Количество пациентов с очаговыми образованиями печени год от года растет. Особенно актуальны очаговые поражения онкологического генеза, которые имеют один из наивысших показателей летальности при диагностике на IV стадии [26]. Также печень является основным местом метастазирования злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [47, 121].

Резекция печени как наиболее радикальное и эффективное лечение является золотым стандартом лечения очаговых образований печени [57, 68]. Несмотря на огромный опыт, накопленный хирургами, количество возникающих послеоперационных осложнений по-прежнему высоко. Поэтому существует запрос на модификацию алгоритмов ведения такой группы пациентов.

Данные о частоте послеоперационных осложнений сильно варьируются. Зарубежные исследователи сообщают о частоте осложнений от 4,1 до 47,4% [109, 114, 123, 158]. Такой разброс происходит из-за различий в оценке и классификации послеоперационных осложнений – ряд исследователей принимают во внимания только серьезные осложнения, требующие операции и длительного лечения, другие рассматривают любые отклонения от нормального течения. Российские исследователи сообщают о частоте осложнений в 31,5–54% [3, 14, 15].

Для оценки риска послеоперационных осложнений и смертности созданы и продолжают создаваться интегральные калькуляторы, объединяющие в себе независимые переменные, характеризующие общий статус пациента, значение определенных лабораторных и инструментальных показателей, операционные показатели [34, 35, 58, 67, 137, 142]. Однако разработанные модели недостаточно эффективны в отношении резекции печени, поэтому требуется разработка специализированных калькуляторов [60, 142].

Для успешной резекции образований печени необходимо соблюдение баланса радикальности и паренхимосохранности. Соблюдение данных критериев

не только позволяет избегать тяжелых и летальных осложнений, но и повышает общую и безрецидивную выживаемость пациентов. Для пациентов со злокачественными поражениями печени этот вопрос стоит особенно остро из-за склонности к агрессивному течению и потребности в высокой радикальности лечения такого рода опухолей. Поэтому, наряду с исследованиями факторов риска развития послеоперационных осложнений, проводятся исследования их влияния на общую и безрецидивную выживаемость пациента [134, 149]. Несмотря на пристальное внимание к данной теме, сохраняются вопросы, требующие более обстоятельного взгляда исследователей.

Для упрощения выполнения операционного пособия и соблюдения принципа паренхимосохранности разработаны множество методик интраоперационной навигации. Особое внимание исследователей заслужили методы картирования, а именно видеофлуоресцентное картирование с использованием индоцианина зеленого [9, 77, 90, 98, 124, 151] как наиболее оптимальное с позиции цена-польза. Но и у данного метода есть свои негативные стороны [37, 87, 101, 105, 181].

Сочетание методов прогнозирования и интраоперационной навигации потенциально может улучшить качество лечения пациентов с очаговыми образованиями печени, поэтому решение имеющихся проблем в отношении описанных методов является актуальным на сегодняшний день.

Степень разработанности темы исследования

Анализ современных научных работ по рассматриваемой теме выявил отсутствие объективной системы прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений при резекции печени. Представленные системы обладают унифицированным для всей хирургической патологии интерфейсом, не учитывают важные клинические, лабораторно-инструментальные данные при планировании оперативного пособия на печени.

Тема взаимосвязи послеоперационных осложнений и общей/безрецидивной выживаемости является актуальной в настоящее время. Однако ряд вопросов, в

частности, влияние риска развития осложнений на выживаемость, рассмотрены недостаточно полно. Особенно мало данных по данному вопросу в отечественной научной литературе.

Интраоперационная навигация в целом и видеофлуоресцентное картирование в частности также мало представлены в отечественной научной литературе, а клиническая оценка эффективности представлена в еще меньшем объеме.

Таким образом, выявлена необходимость разработки специализированной под нужды хирургии печени системы прогнозирования рисков развития послеоперационных осложнений, проведения анализа взаимосвязи послеоперационных осложнений с выживаемостью и оценки видеофлуоресцентного картирования на результаты резекции печени. Решение данных проблем будет способствовать профилактике и снижению частоты неблагоприятных послеоперационных событий, а также повышению выживаемости, особенно у онкологических пациентов. Все вышесказанное определяет практическую значимость настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Провести комплексную оценку способов предоперационного планирования и интраоперационной навигации при резекциях печени при ее очаговых образованиях с целью улучшения результатов хирургического лечения.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Определить параметры, наличие или изменение которых коррелирует с повышенным риском развития послеоперационных осложнений после резекций печени при ее очаговых образованиях;
2. На основании полученных показателей разработать математические модели прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений и оценить качество их работы;

3. С использованием полученных математических моделей разработать приложение для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений при резекции печени и провести его валидацию;

4. Изучить взаимосвязь риска развития послеоперационных осложнений и общей и безрецидивной выживаемости у пациентов со злокачественными образованиями печени после ее резекции;

5. Изучить влияние интраоперационной навигации, а именно видеофлуоресцентного картирования, на результаты резекций печени по поводу злокачественных образований.

Научная новизна

Выявлены параметры, наличие и изменение которых коррелирует с риском развития послеоперационных осложнений при резекциях печени;

С помощью статистических и математических методов исследования были разработаны уникальные, не применявшиеся ранее для целей прогнозирования, статистически достоверные предикторы развития послеоперационных осложнений;

Сформированы уникальные математические модели вычисления риска развития определенных послеоперационных событий и на основе их разработана программа для ЭВМ «Программа для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях «Hepatoma» (регистрационный №2024663613 от 07.06.2024);

Доказана взаимосвязь риска развития послеоперационных осложнений на общую/безрецидивную выживаемость пациентов со злокачественными образованиями печени после резекции печени;

Показана эффективность видеофлуоресцентного картирования с применением индоцианина зеленого для интраоперационной навигации, рассмотрены перспективы применения метода для определения зоны демаркации нормальной и пораженной паренхимы.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам проведенного исследования были сформулированы рекомендации и разработаны прогностические модели, которые направлены на уменьшение частоты послеоперационных осложнений после резекций печени и на повышение качества оказываемой медицинской помощи пациентам с очаговыми образованиями печени:

1. Разработано уникальное, первое для хирургии печени, программное обеспечение по прогнозированию риска развития послеоперационных осложнений при резекциях очаговых образований печени;
2. Доказано наличие корреляции риска развития послеоперационных осложнений и общей/безрецидивной выживаемости пациентов со злокачественными образованиями печени после резекции печени;
3. Произведена оценка эффективности видеофлуоресцентного картирования с использованием индоцианина зеленого для интраоперационной навигации, выдвинута гипотеза о возможном применении метода для определения зоны демаркации нормальной и пораженной паренхимы.

Методология и методы исследования

Методологически и теоретически исследование основывалось на анализе данных научной литературы и исследований отечественных и зарубежных авторов по темам диагностики и лечения очаговых образований печени, методов предоперационного планирования и интраоперационной навигации при резекциях печени, способах прогнозирования развития послеоперационных осложнений, оценке общей и безрецидивной выживаемости у онкологических пациентов.

На всех этапах проведения исследования соблюдались принципы доказательной медицины. В работе была использована методология проведения когортного многоцентрового нерандомизированного ретроспективного

исследования. Исследование было основано на оценке и анализе клинического состояния пациентов, перенесших резекцию очаговых образований печени, и результатов их лечения, а также анализе полученных данных с использованием статистических методов исследования: описательная статистика, корреляционный анализ, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ, расчет чувствительности, специфичности и диагностической точности, логранговый критерий сравнения кривых выживаемости.

Положения, выносимые на защиту

1. Возраст пациента; объем и продолжительность операции; интраоперационная кровопотеря; интра- и послеоперационная трансфузия компонентов крови; уровень АЛТ до операции, в первые 48 часов после операции; уровень АСТ до операции, в первые 48 часов после операции; уровень общего билирубина до операции, в первые 48 часов после операции; протромбиновый индекс до операции, в первые 48 часов после операции; уровень фибриногена до операции, в первые 48 часов после операции; уровень креатинина в первые 48 часов после операции – являются показателями, изменение которых достоверно коррелирует с риском развитием послеоперационных осложнений после резекции печени при очаговых образованиях;

2. Разработанные математические модели прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений I-II степени и III-IV степени по Clavien-Dindo при резекции печени по поводу очаговых образований имеют высокие прогностические способности, подтверждённые двумя методиками оценки качества, и могут быть использованы для клинической практики;

3. Наличие среднего/высокого риска послеоперационных осложнений по программе «Hepatoma» достоверно коррелирует с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью в промежутке наблюдения до 12,5 месяцев.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.9. Хирургия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пункту 4. Развитие оперативных приемов с использованием всех достижений хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний; пункту 10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Также работа соответствует паспорту специальности 3.1.9. Хирургия, пункту 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; пункту 5. Усовершенствование методов профилактики хирургических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации обсуждены на конференции кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Материалы исследования доложены на заседаниях IV Ежегодной международной online-конференции "Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций", V Юбилейной ежегодной международной online-конференции «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», II Международной научной конференции «Франция встречает Россию в Париже. (Метаболический синдром: новые подходы к лечению коморбидных пациентов)».

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.

Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 13.02.2025 г., протокол № 02/01).

Внедрение результатов исследования в практику

Научно-практические разработки диссертационной работы внедрены в практическую деятельность врачей Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), учебный процесс кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов работы: оценка степени разработанности темы, планирование исследования, постановка цели и задач, разработка дизайна, сбор и анализ медицинских карт, результатов обследования (данные анамнеза, физикального осмотра, результаты гистологических исследований), лабораторных данных (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма) и результатов инструментальных исследований (заключение компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковых исследований), создание и ведение компьютерной базы данных, статистический анализ данных, оценка результатов работы и подготовка научных публикаций, разработка, тестирование и валидация программного обеспечения, внедрение полученных разработок в клиническую и образовательную практику. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 иная публикация в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 патент, 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, клинических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 3 приложений. Список литературы включает 192 источника, из них 30 отечественных и 162 зарубежных. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 34 таблицами (из них 2 в Приложениях).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология очаговых образований печени

Очаговые образования печени – это гетерогенные по своему происхождению и клинико-инструментальным проявлениям изменения паренхимы печени, контекстуально соотносящиеся с необходимостью их хирургического лечения. Особенно актуальны очаговые поражения с подтвержденным онкологическим генезом.

Первичный рак печени стабильно занимает 5–6 места по распространенности среди всех онкологических заболеваний [48, 81, 190] и 2-4 места по смертности от данного вида рака [48, 81, 82].

В 2020 году первичный рак печени являлся шестым по распространенности раком и третьим по летальности онкологическим заболеванием в мире с количеством новых случаев примерно равным 906 000 и количеством смертей 830 000 [81].

Распространенность данного вида рака в Российской Федерации в 2020 году составила 6,7 на 100 тысяч населения. Злокачественные поражения печени имеют одни из наивысших показателей в летальности – 35,2% (в том числе по летальности в первый год жизни с момента установления – 66,8%), диагностике на IV стадии – 57,3% [26]. При этом распространенность растет (с 5,0 до 6,7 на 100 тысяч населения в период с 2015 по 2020 [26]).

Среди первичного рака печени наиболее распространенными являются гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК). На долю ГЦК приходится 75 – 85% случаев первичного рака печени [32, 81].

Основным фактором риска развития первичного рака печени является цирроз печени. По данным литературы, цирроз может быть связан с более чем 30-кратным увеличением риска ГЦК и 10–20-кратным увеличением ХЦК [108, 131, 159]. Такие цифры риска могут быть обусловлены схожестью путей воздействия факторов риска на развитие цирроза и канцерогенеза – и то, и то имеют своим фоном

хроническое воспаление печени. Большую роль играет тот факт, что хроническое воспаление имеет долгую, превышающую таковую в других органах, бессимптомную экспозицию за счет компенсаторных возможностей печени. Это подтверждает исследование Singal A.G. и соавторов, которое утверждает, что у более чем 20% пациентов с ГЦР одновременно выявляется ранее не диагностированный цирроз печени [75].

Основные факторы риска цирроза, и в тоже время первичного рака печени, на сегодняшний момент находятся на стадии эпидемиологического перехода – распространенность инфекционного поражения вирусами гепатита В и С [32, 52, 71, 122, 135] снижается за счет эффективных мер борьбы с ними. При этом распространенность избыточной массы тела и диабета увеличивается во многих регионах [146, 183, 184, 191, 192]. Избыточная масса тела и сахарный диабет 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и дислипидемией формируют метаболический синдром [70].

Метаболический синдром диагностируется на основании следующих критериев: основной признак – это центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин; дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АГ) (артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст.) или прием гипотензивных препаратов,
- повышение уровня триглицеридов (ТГ) ($\geq 1,7$ ммоль/л) или лечение повышенного уровня триглицеридов,
- снижение уровня холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,3$ ммоль/л у женщин) или медикаментозное лечение низкого уровня ЛПВП,
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) или установленный диагноз «диабет».

Диагностика метаболического синдрома основана на выявлении центрального ожирения и 2-х дополнительных критериев [11, 167].

Метаболический синдром или сочетание ряда входящих в него состояний признаны статистически достоверными факторами риска некоторых видов

злокачественных образований. В систематическом обзоре Esposito и соавторов описана достоверная связь метаболического синдрома и рака печени у мужчин в азиатской популяции [119]. Наличие метаболического синдрома увеличивает риск развития ГЦК и ХЦК в 2,13 и 1,56 раза соответственно, что подтверждено популяционными исследованиями [45, 120].

До сих пор не до конца ясна роль СД 2 типа в развитии онкологических заболеваний печени (самостоятельный фактор риска или опосредованно через механизмы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)). В то же время существуют подтвержденные данные, что сахарный диабет 2 типа связан с двух- или трехкратным увеличением риска развития гепатоцеллюлярного рака [62, 72, 117].

Во многих случаях патогенетический механизм влияния факторов риска на развитие рака печени не сформулирован. Но в подавляющем большинстве случаев считается, что факторы риска вызывают повреждение и воспаление паренхимы печени с последующей хронизацией процесса. Именно хроническое воспаление и является триггером для начала канцерогенеза в печени. Поэтому Massarweh и соавторы [115] считают важным развивать скрининг факторов риска развития первичного рака печени.

Общепризнанным мировым стандартом стадирования гепатоцеллюлярной карциномы признана Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification). Она учитывает распространенность злокачественного процесса, функциональное состояние паренхимы органа, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения [42]. Выделяют следующие стадии поражения:

- Очень ранняя стадия (BCLC 0) – одиночная опухоль печени ≤ 2 см в диаметре, сохранная функция печени, по шкале функционального статуса ECOG (PS) – PS 0;
- Ранняя стадия (BCLC A) – одиночная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов размером до 3 см, не распространяющаяся на магистральные

сосуды печени, соседние анатомические структуры, у пациента без опухолеспецифических симптомов (PS 0);

- Промежуточная стадия (BCLC B) – случаи множественного опухолевого поражения печени при сохранной функции без сосудистой инвазии и опухолеспецифических симптомов (PS 0);

- Распространенная стадия (BCLC C) – опухоль, ухудшающая объективное состояние пациента ($PS \leq 2$), с сосудистой инвазией или внепеченочным распространением при сохранной функции печени;

- Терминальная стадия (BCLC D) – выраженные опухолеспецифические симптомы ($PS > 2$) и/или нарушение функции печени без возможности трансплантации.

Паренхима печени является основным местом метастазирования злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (карциномы толстой кишки, желудка и поджелудочной железы), а также меланомы, рака молочной железы и сарком [47, 121]. Сообщается, что наибольшая доля злокачественных поражений печени имеет метастатический характер. Ориентировочная оценка соотношения первичных и метастатических опухолей печени, по данным российских источников, составляет 1 к 20, то есть примерно 95% от всех злокачественных опухолей печени являются метастатическими [2, 8].

Более подробно рассмотрим метастатическое поражение печени злокачественными новообразованиями колоректального происхождения. Колоректальный рак (КРР) является одним из лидеров метастатического поражения печени [73]. Так, метастазирование в печени развивается у 25–50% пациентов с КРР [55, 97, 133]. Есть данные, о том, что метастазы КРР составляют приблизительно 40% от общего количества всех злокачественных новообразований печени [130]. Учитывая тот факт, что КРР занимает 3 место по заболеваемости и 2 по смертности в мире [81], абсолютные показатели метастатического поражения колоректального рака могут превышать как показатели первичных злокачественных новообразований (ЗНО) печени, так и показатели метастатического поражения иных ЗНО. Резекция печени как наиболее

радикальное и эффективное лечение является золотым стандартом лечения метастазов колоректального рака в печень [57, 68].

Доброкачественные образования печени (ДОП) широко распространены среди населения. Гемангиомы печени выявляют у 0,4–20% населения. Наиболее часто они являются случайной находкой при обследовании [40, 69, 164]. Гемангиомы, как правило, представлены неэпителиальными образованиями размерами менее 4 сантиметров (см), но могут быть размером и более 20 см. Главное в клиническом наблюдении и ведении – это симптоматика гемангиом, так именно симптомы влияют на тактику лечения пациента [40, 69, 125].

Следующим по распространенности ДОП является фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ). Частота выявления ФНГ при случайных аутопсиях составляет 0,4–4%, при этом доля клинически значимых не превышает 0,03% [36, 163]. В большинстве случаев размер ФНГ составляет менее 5 см, возможен их множественный характер [78, 79, 145].

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) встречается в 0,001–0,004% наблюдений, примерно в 10 раз реже ФНГ [46, 89, 106]. В ряде исследований отмечена взаимосвязь увеличения распространенности ГЦА с увеличением распространенности ожирения и метаболического синдрома [50, 86]. ГЦА отличается от ранее упомянутых образований вероятностью малигнизации [174, 175]. Важен динамический контроль образований – случаи спонтанного разрыва и кровотечения наблюдали при размерах ГЦА 5 см и более [179].

1.2 Резекция печени как основной метод лечения очаговых образований печени

Существует множество методов лечения образований печени, однако самыми эффективными, особенно при онкологических заболеваниях, являются хирургические методы. Самым распространенным хирургическим методом лечения очаговых образований печени до сих пор является резекция пораженной паренхимы.

Резекция печени является методом выбора лечения при локализованной гепатоцеллюлярной карциноме у больных без цирротического поражения паренхимы печени [20, 42], а также при наличии цирроза с нарушением печеночноклеточной функции печени, соответствующему классу А по шкале Child – Pugh [20].

Многоцентровое исследование Kim. H et al. показало, что резекция печени обеспечивает лучшую выживаемость по сравнению с консервативным лечением у пациентов с BCLC-B ГЦК [178]. Важная особенность резекций печени при ГЦК является потенциальное полное излечение пациента, однако более чем у 70% прооперированных развивается рецидив заболевания [156]. Дополнительное преимущество резекций – это получение достаточного количества патогистологического материала, с помощью которого можно дополнительно уточнить патоморфологию и иммуногистохимию опухоли, что помогает в прогнозировании риска рецидива и выбора оптимального варианта альтернативного лечения [80].

В лечении метастатического поражения печени при колоректальном раке рекомендуется R0-резекция метастатических очагов [18] с сохранением достаточного для сохранения функций органа количества интактной паренхимы [83]. Резекция печени в настоящее время является методом выбора при метастазах колоректального рака и является единственным потенциально излечивающим методом лечения [162, 176]. При наличии противопоказаний к оперативному лечению необходимо рассмотреть локальное лечение – абляцию [83]. Считается, что наилучших результатов можно добиться при достижении края резекции ≥ 1 мм [18].

Европейской группой по лечению метастазов колоректального рака в 2007 году была предложена удобная система стадирования для предоперационного планирования, разделяющая все метастатические поражения печени на 4 группы:

- M0 – нет метастазов
- M1a – операбельные метастазы
- M1b – потенциально операбельные метастазы

– M1c –метастазы, которые с малой долей вероятности могут стать операбельными.

Для пациентов с M1a-метастазами и для пациентов с M1b-метастазами (после системного лечения) резекция дает возможность полного излечения. Для группы M1c к хирургическому лечению необходимо подходить индивидуально и не исключать возможность резекции [64].

Доброкачественные образования печени удаляют достаточно редко.

При отсутствии клинических проявлений и выраженной динамики в размерах гемангиомы показано динамическое наблюдение. При большом размере образования и незначительной симптоматике вопрос хирургического лечения остается спорным, данных рандомизированных исследований о преимуществах резекций нет [85, 173]. Хирургическое лечение показано редко [153]. Единственным абсолютным показанием к оперативному лечению может служить синдром Казабаха-Меррита (СКМ) [84, 154].

Необходимость оперативного лечения ФНГ возникает еще реже, чем при гемангиомах. В остальном рекомендуется использовать консервативное лечение [69].

Для всех мужчин с ГЦА любого размера и вида рекомендуется резекция или консервативное лечение из-за высокого риска злокачественной трансформации [51]. У женщин показания к резекции не такие строгие, так как на фоне коррекции образа жизни, прекращения приема оральных контрацептивов и контроля массы тела осложнения ГЦА редки [49]. Но при ГЦА более 5 см и увеличении диаметра более чем на 20% показано хирургическое лечение из-за опасности кровотечения [126]. Стандартом хирургического лечения является резекция печени. Альтернативой может служить эмболизация для больших образований и абляция для маленьких.

1.3 Оценка частоты развития и характеристика послеоперационных осложнений при резекциях печени

Несмотря на огромный опыт, накопленный хирургами за более чем столетнюю историю резекций печени, количество возникающих послеоперационных осложнений по-прежнему высоко.

Сообщаемая частота послеоперационных осложнений достаточно вариабельна. Jin S. и соавторы в своем исследовании сообщают о 4,1-47,4% послеоперационных осложнений и 0.24%-9.7% смертности [114]. Такой большой разброс данных может быть объяснен слишком разнородной выборкой статей, большими временными рамками с 1991 по 2012 гг. Так, значения в 47,4% были получены в исследованиях Benzoni et al. в 2006 и 2007 гг. [109, 158] на выборке 287 и 134 пациента соответственно. При этом самым частым осложнением был плевральный выпот с частотой в 30%. Смертность в данных исследованиях составила 4,5 и 7,4 %, соответственно.

Наибольшая выборка из 5270 пациентов с ГЦК, перенесших резекцию печени, была в исследовании Sato и соавторов [123]. Частота послеоперационных осложнений в нем составила 14,5%, самым частым из которых было кровотечение – 6,8%. Послеоперационная смертность составила 2,6%.

Российские исследователи сообщают о частоте осложнений в 31,5–54%, смертности в 3,2-6% [3, 14, 15]. В.А. Вишневский и соавторы в исследовании 2012 года дают показатель частоты осложнений 53% и послеоперационной летальности 6% для пациентов с метастазами колоректального рака [3]. Ю. И. Патютко и соавторы в своем исследовании приводят частоту послеоперационных осложнений при резекции метастазов КРР без химиотерапии 51%, с дооперационной химиотерапией 49-54% [14]. Исследование результатов оперативного лечения метастазов КРР Чжао А.В и соавторов показало частоту послеоперационных осложнений 34,5% в совокупной выборке как с обычными резекциями, так и при сочетании традиционных методов резекции с методами локальной деструкции [4]. По данным ретроспективного анализа пациентов (N=312) с КРР, перенесших

резекцию печени, Скипенко О.Г. и соавторы выявили частоту осложнений 30,77% [170]. Шабунин А.В. и соавторы в исследовании паренхимсберегающих и обширных резекций печени при метастазах КРР сообщают о частоте осложнений 19,59% среди всей выборки пациентов (N=97) [27]. В группе паренхимсберегающих резекций (N=62) показатель равен 8,1%, в группе обширных резекций (N=35) – 40% ($p=0,001$) [27].

В исследовании принципов оперативного лечения гепатоцеллюлярного рака Вишневский В.А. и соавторы сообщают о 16,64% частоте осложнений после традиционных R0-резекций (N=41) [25]. По данным исследования Шабунина А.В. и соавторов, частота развития осложнений после резекционных вмешательств при ГЦР составляет 24,3% среди 74 пациентов [6]. По данным Д. А. Гранова и соавторов, частота послеоперационных осложнений при резекции печени по поводу опухоли Клацкина составляет 37,9% [7].

В исследовании Kobayashi K. и соавторов, опубликованном в 2021 году, сообщается о частоте осложнений после открытых резекций печени в 25,2% и 10,5% после лапароскопических [147]. Достаточно интересным представляется, что протокол ускоренного восстановления после операции (Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)) привел к улучшению результатов лечения со снижением количества послеоперационных осложнений до 20,6% (без него – 30%) [147].

Как видно из приведенных статей, частота послеоперационных осложнений очень вариабельна между исследованиями. Помимо причин, которые были указаны выше, проблема может заключаться в различии используемых подходов при описании и градации осложнений. Для унификации полученных результатов используется широко распространенная и признанная общественностью классификация осложнений по Clavien-Dindo [63]. Она состоит из пяти степеней:

– I степень – любое отклонение от нормы в послеоперационном периоде, без необходимости хирургических, эндоскопических, рентгенологических или фармакологических вмешательств (кроме противорвотных, жаропонижающих, обезболивающих, мочегонных и электролитных препаратов);

- II – потребность в фармакологическом лечении (кроме указанного в I степени);
- III – необходимость хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательства;
- IIIa – потребность в инвазивном вмешательстве под местной анестезией;
- IIIb – потребность в операции под общей анестезией;
- IV-жизнеугрожающие осложнения:
 - IVa – нарушение функции одного органа,
 - IVb – полиорганная недостаточность;
- V – летальный исход.

Для упрощения анализа применяют упрощенную классификацию – малыми послеоперационными осложнениями, не требующими оперативного лечения, называют осложнения I и II степени, а большими, требующими оперативного лечения, - III–IV степени [61].

Abreu P. и соавторы в своем исследовании сообщают о частоте осложнений III–V степени по Clavien-Dindo в 13,2% [111], Rössler F. и соавторы дают значение в 6,0% [59] для гемигепатэктомий, Benkabou A. и соавторы – 14% [160]. Чжао А.В. и соавторы в исследовании описывают следующее распределение осложнений по Clavien-Dindo при резекции метастазов КРР – 16,1% – I степени; 5,8% – II степени; 10,3% – III степени; 2,3% – IV степени [4]. В исследовании резекции метастазов КРР Шабунина А.В. и соавторов приводится следующее распределение по Clavien-Dindo – II степень – 7,22%; IIIa – 9,28%; IIIb – 3,09% [27]. Вишневский В.А. и соавторы сообщают о частоте осложнений II степени в 6,25%, III степени в 10,4% при резекции ГЦР [25]. Шабунин А.В. и соавторы в своем исследовании дают следующую структуру осложнений Clavien-Dindo при резекции ГЦР: 16,2% от всех случаев резекции – II степень, 14,9% – IIIa степени, 5,4% – IVa степени, 1,4% – IVb и 4,05% – V степени [6].

В структуре послеоперационных осложнений самыми серьезными, при этом широко распространенными, являются билиарные осложнения (желчеистечения), послеоперационная печеночная недостаточность (ППН) и кровотечения.

В своем метаанализе Tan L. и соавторы указывают частоту билиарных осложнений в 7,9 % среди более 16 000 прооперированных пациентов [116]. Минимальная частота составила 3,6% [44], максимальная 15,6% [54]. В своей статье Rössler F. сообщает о частоте желчеистечений в 18% [59] для гемигепатэктомий. По данным отечественных авторов частота билиарных осложнений среди резекций печени составляет 2,06%–18% [1, 6, 14, 15, 21, 24, 27]. В.А. Пельц и соавторы в своем исследовании сообщают о частоте билиарных осложнений в 8-12%, которая не зависит от техники и объема резекционных пособий [24]. Ю. И. Патютко и соавторы в своих исследованиях приводят 10-18% частоту желчеистечения [14, 15, 21]. Чжао А.В. и соавторы в ретроспективном анализе результатов резекций печени при различных патологиях сообщают о 17% распространенности билиарных осложнений среди оперированных пациентов (N=374) [1]. Класс А по ISGLS наблюдался у 4,8% пациентов от всей выборки, класс В у 10,1%, класс С – у 2,0% [4]. В исследованиях Шабунина А.В. и соавторов частота билиарных осложнений при резекциях ГЦР составила 9,5% [6], при резекции метастазов КРР – 2,06% [27].

Послеоперационная печеночная недостаточность является одним из самых тяжелых осложнений в хирургии печени. Она непосредственно связана с оперативным вмешательством и риск ее развития больше всего влияет на тактику лечения пациента. International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) в 2011 году опубликовала данные о частоте ППН равной 1,2%-32% [139]. По данным обзора Jin S. от 2015 года, частота развития данного осложнения составляет примерно 0,70%-33,83% [114]. В более свежем исследовании Beane J. и соавторов, опубликованном в 2021 году, сообщается о частоте ППН равной 3,3% в рассматриваемом 2018 году (отмечается снижение в 0,4% от уровня 2014 г.) [129]. Søreide J. A. и соавторы сообщают о частоте ППН от 8 до 12% [172].

По данным Ю. И. Патютко и соавторов, частота печеночной недостаточности после резекций печени составляет 15,7%-37% [14, 15, 21]. По данным Алиханова Р.Б. и соавторов, после резекций более 3-х сегментов частота ППН составила 15,5% среди 230 пациентов [30]. Г.Х. Мирасова и соавторы сообщают о частоте 25,4% среди 228 проведенных резекционных вмешательств. Класс А по ISGLS наблюдался в 48,3% случаев ППН, класс В в 36,2%, класс С – у 15,5% [12]. В исследовании Шабунина А.В. и соавторов частота ППН составила 8,1% у пациентов с ГЦР [6].

Послеоперационные кровотечения возникают в 4,2–10% [114, 158]. Самыми частыми причинами кровотечений являются неполный интраоперационный гемостаз, несостоятельность сосудистых швов, повреждение сосудистых структур печени, которое приводило к развитию кровотечения с резецированной поверхности. В своем исследовании Rössler F. сообщает о частоте кровотечений 12% после гемигепатэктомий [59]. Ю. И. Патютко и соавторы сообщают о частоте в 4% [14], А.В. Шабунин и соавторы о 1,03% при резекции метастазов КРР [27] и 9,5% при резекции ГЦР [6].

1.4 Факторы риска и предикторы развития послеоперационных осложнений

Далеко не всегда причиной послеоперационных осложнений является неправильная тактика лечения пациента. Даже в самых крупных, технологически оснащенных и высокоспециализированных центрах случаются осложнения после операции. По мнению многих исследователей, существуют предикторы осложнений, факторы риска их развития. Рассмотрим данный аспект подробнее.

В результате проведенного многофакторного анализа Jarnagin W.R. и соавторами были выявлены следующие независимые предикторы послеоперационных осложнений: интраоперационная кровопотеря, количество резецированных сегментов, большая реконструкция желчеотведения, резекция сосудов, предоперационная гипоальбуминемия, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, мужской пол и коморбидность ($p < 0,04$) [96].

Benzoni E. и соавторы в своем исследовании указали следующие интраоперационные предикторы послеоперационной заболеваемости: длительность маневра Прингла ($p = 0,02$), объем резецированной паренхимы печени ($p = 0,03$) и интраоперационная трансфузия компонентов крови ($p = 0,03$) [109].

Интраоперационная кровопотеря во время резекции печени как достоверный предиктор послеоперационной заболеваемости, смертности и рецидива ЗНО указан в статьях Katz et al. [128], Jarnagin et al. [96] и Benkabbou A. et al. [160].

В результате проведенного обзора Søreide J. A. и соавторы получили следующие факторы риска послеоперационных осложнений [143, 157, 161, 172]:

Общие факторы:

- Мужской пол
- Возраст более 65 лет
- Ожирение ($ИМТ > 30$) и недостаток массы тела ($ИМТ < 18$)
- Сахарный диабет 2 типа

Факторы, связанные с паренхимой печени:

- 1) Фоновые повреждения паренхимы печени
 - Цирроз
 - Фиброз
 - Стеатоз
- 2) Предоперационный химиотерапевтический эффект
 - Синусоидальный застой
 - Стеатогепатит
- 3) Холестаз – гипербилирубинемия
- 4) Холангит

Интраоперационные факторы:

- Интраоперационная кровопотеря более 1200 мл
- Интраоперационная трансфузия компонентов крови
- Расширенная резекция (более 4 сегментов)
- Длительность приема «Прингла»

- Длительность операции более 240 минут
- Сочетанные операции
- Реконструкция сосудов
- Гипотензия во время операции

Метаанализ факторов риска желчеистечения после гепатэктомий Tan L. и соавторов показал, что независимыми факторами риска являются: мужской пол, сахарный диабет, левосторонняя трисегментэктомия (расширенная левосторонняя гемигепатэктомия), центральная резекция печени (удаление правого переднемедианного сектора и IV сегмента), расширенная гемигепатэктомия, резекция сегмента I, интраоперационная трансфузия компонентов крови, интраоперационная кровопотеря ≥ 1000 мл [116].

В исследованиях показано, что метаболический синдром повышает риск послеоперационных осложнений [118, 177]. Хорошо изучено влияние отдельных компонентов синдрома на риск неблагоприятных послеоперационных событий. Диабет увеличивает риск развития послеоперационных осложнений в 1,5 раза и в 2 раза риск развития ППН [53], а ожирение увеличивает длительность операции ($p > 0,05$), частоту респираторных заболеваний ($p > 0,05$), время пребывания в блоке интенсивной терапии и больнице в целом ($p > 0,05$), косвенно влияя на послеоперационную заболеваемость [166].

Резекция печени по поводу ГЦК с сопутствующим метаболическим синдромом (МС), сопровождается увеличением частоты осложнений на 20–30% [110, 177]. При ХЦК и сопутствующим МС частота осложнений III-IV степени увеличивается более, чем на 50% [168].

1.5 Системы прогнозирования развития и оценки риска послеоперационных осложнений

Для снижения влияния предикторов неблагоприятных послеоперационных событий важно комплексно подходить к лечению пациента. Помимо лечения и диагностики периоперационный протокол должен включать в себя

предоперационное планирование, интраоперационную навигацию и прогнозирование послеоперационного течения. В дополнение к паренхимосохраняющим оперативным пособиям данные методики могут оказать положительный синергический эффект, улучшая качество проведенных пособий и повышая качество оказываемого лечения. Рассмотрим данные методики.

Прикладные решения для оценки риска послеоперационных осложнений и смертности обычно представляют собой интегральные калькуляторы, которые объединяют в себе независимые переменные, характеризующие общий статус пациента, значение определенных лабораторных и инструментальных показателей, данные операционного этапа. Такие калькуляторы давно и повсеместно используются анестезиологической, реанимационной службами. Ряд из них, к примеру, APACHE II, является золотым стандартом в клинической практике для оценки тяжести заболевания у пациентов. В практике врачей-хирургов он используется редко – из-за отсутствия требуемой специфичности и важных для оценки статуса пациента параметров.

В ряде исследований [144, 187] такие оценочные модели как индекс MELD (Model for End-Stage Liver Disease), классификация Американского общества анестезиологов (ASA), классификация по Child-Pugh и оценка индекса коморбидности CHARLSON, а также система оценки физиологических способностей и хирургического стресса (E-PASS) не показали должного уровня прогнозирования заболеваемости после резекций печени.

Наиболее применяемыми в хирургической практике калькуляторами являются Physiological and Operative Severity Score (система оценки POSSUM) и American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (калькулятор хирургического риска ACS-NSQIP).

Система оценки POSSUM разработана в начале 1990-х годов G. P. Copeland et al. [58] и представляет собой систему, состоящую из 18 переменных, на основании которых формируется предположительный риск возникновения послеоперационных осложнений и риск смерти пациента после операции в течение 30 дней. В ней присутствуют 12 физиологических и 6 операционных параметров.

Изначально система разрабатывалась исключительно для проведения хирургического аудита и сравнения «эталонных» данных с представленными. Однако, благодаря удобству и простоте работы она нашла свое применение в хирургической практике. Спецификации по типам, видам или области проведения операции у калькулятора нет. Калькулятор POSSUM является широко используемым прогностическим инструментом при операциях на органах ЖКТ [34, 35, 58, 67]. Он эффективен в определенных областях хирургии, но было отмечено, что завышает показатели заболеваемости в гепатобилиарной хирургии [137]. Важен момент, что гемодинамические показатели, используемые в POSSUM, а именно уровень артериального давления и частота пульса, являются ненадежными предикторами послеоперационных событий из-за их подверженности различным воздействиям окружающей среды.

Следующий калькулятор риска ACS-NSQIP – это система оценки с 21 переменной, которая генерирует ориентировочные вероятности возникновения каждого из представленных видов осложнений и соотношение риска со средним уровнем в целом по типу вмешательства с наличием качественной градации: ниже среднего, в среднем, выше среднего [60]. В сам калькулятор встроена возможность выбора определенного оперативного вмешательства. Для резекции печени в системе есть следующие коды:

- 47120 – частичная гепатэктомия;
- 47122 – трисегментэктомия;
- 47125 – левая гепатэктомия;
- 47130 – правая гепатэктомия.

Далее представлены следующие критерии пациента:

1. Возрастная группа
2. Пол
3. Функциональное состояние (независимость/зависимость в самообслуживании)
4. Экстренность операции
5. Класс по ASA

6. Использование стероидных препаратов
7. Наличие асцита за 30 дней до операции
8. Наличие системного сепсиса за 48 часов до операции
9. Зависимость от ИВЛ
10. Распространенность онкологического заболевания, и сведения о сопутствующих заболеваниях:
 1. Сахарный диабет (в зависимости от принимаемой терапии)
 2. Артериальная гипертензия, требующая лекарственного лечения
 3. Застойная сердечная недостаточность в течение 30 дней до операции
 4. Степень одышки
 5. Курение в течение 1 года
 6. Тяжелая ХОБЛ в анамнезе
 7. Острая почечная недостаточность
 8. Зависимость от диализа
 9. Индекс массы тела (ИМТ).

Калькулятор является специфичным для определенной методики оперативного лечения, дает оценку общей вероятности развития осложнений, а также стратификацию по следующим типам:

- Серьезные осложнения
- Общий риск развития осложнений
- Пневмония
- Кардиальные осложнения
- Инфекция послеоперационных ран
- Инфекция мочевыводящих путей
- Венозная тромбоэмболия
- Почечная недостаточность
- Риск повторной госпитализации
- Риск реоперации
- Риск смертельного исхода
- Перевод в иное лечебное заведение или реабилитационный центр

– Сепсис

Система оценки ACS-NSQIP носит более узкий, специализированный под нужды хирургической службы, характер. ACS-NSQIP может использоваться для облегчения принятия решений лечащим врачом в отношении операции в то время, как POSSUM больше полезен для помощи в послеоперационном ведении и для административного регулирования [142]. Оцениваемых критериев в ACS-NSQIP больше, однако они по-прежнему носят общий характер, присутствуют такие параметры, которые в принципе не применимы для плановых оперативных вмешательств (наличие сепсиса, зависимость от ИВЛ), не оцениваются данные лабораторно-инструментальных методов исследования. Разделение по видам осложнений удобное, но присутствует элемент унификации – нет, к примеру, отдельных категории для риска послеоперационного кровотечения. При оценке резекций не хватает оценки риска развития самых частых и наиболее серьезных осложнений – ППН, билиарных осложнений.

Madhavan S. с соавторами [142] был проведен анализ имеющихся систем оценки на предмет эффективности в отношении определения частоты послеоперационных осложнений для резекций печени. Акцент в исследовании был сделан на исследовании систем POSSUM и ACS-NSQIP. Полученные результаты свидетельствовали о том, что ACS-NSQIP в целом обладает лучшей дискриминационной способностью, валидацией и производительностью в прогнозировании послеоперационных осложнений по сравнению с POSSUM [142].

1.6 Анализ общей и безрецидивной выживаемости при злокачественных поражениях печени

Если при оперативном лечении злокачественных образований печени на госпитальном этапе основным показателем качества является частота развития послеоперационных осложнений, то наиболее важными в ближайшей и среднесрочной перспективе показателями эффективности противоопухолевого лечения являются общая выживаемость и безрецидивная выживаемость. Согласно

общепринятым определениям, общая выживаемость (ОВ) – это промежуток времени от проведенного лечения пациента до его смерти [19]. Безрецидивная выживаемость (БРВ) – это промежуток времени от проведенного радикального лечения (удаление опухолевого образования) до прогрессирования заболевания, развития опухолевого поражения, не связанного с первичным, или смерти пациента [19]. Данные по ОВ и БРВ разнятся в зависимости от характера образований, поэтому ниже рассмотрим наиболее частые поражения печени – метастазы колоректального рака, гепатоцеллюлярную и холангиоцеллюлярную карциномы.

По данным Aloia T. et al., 5-летняя ОВ после хирургической резекции достигает 71% при одиночном метастазе КРР в печени [171]. По данным Qichen Chen и соавторов [134], при резекциях печени по поводу метастазов колоректального рака медиана ОВ составляет 70,2 месяца, а медиана БРВ составила 15,2 месяца. При этом, ОВ через 1, 3 и 5 лет составила 95,0%, 67,7% и 52,8% соответственно, а БРВ 56,3%, 33,5% и 30,0%. Andreas Andreou и соавторы [155] сообщают о 71% выживаемости в течение 3-х лет у пациентов при удалении опухоли в пределах здоровых тканей при метастазах колоректального рака.

Sam-Youl Yoon и соавторы [127] сообщают об общей и безрецидивной выживаемости 98,0% и 88,0% в 1 год, 84% и 62% в 3 год при резекции печени по поводу гепатоцеллюлярного рака при открытых операциях. Peng Zhu и соавторы [33] сообщает данные о 75,7% общей выживаемости и 50,6% безрецидивной в пятилетний период при открытых резекциях печени. Общая пятилетняя выживаемость после резекции печени по поводу холангиокарциномы, по данным М.Г. Ефанова и соавторов [17], составила 32%, четырехлетняя - 62% при открытых операциях. Показатели безрецидивной и общей выживаемости, при операциях по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, по данным Jianwei Liu и соавторов [148], через 1 и 3 года составили 83,0% и 53,0% и 52,0% и 21,0% соответственно. По данным Di Benedetto и соавторов [165], 24-месячная выживаемость без прогрессирования составила 83,8% в группе с открытой резекцией печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы.

Наиболее весомый вклад в общую и безрецидивную выживаемости, несомненно, вносят радикальность и качество выполненного оперативного лечения. Но развитие послеоперационных осложнений, в зависимости от объема и характера операции, также могут повлиять на онкологические результаты. Имеются данные о взаимосвязи послеоперационных осложнений и онкологических результатов резекций печени [65, 93, 94, 140, 141, 149]. Разберем подробнее имеющиеся исследования.

По данным Masataka Amisaki и соавторов [149], у пациентов с ГЦР после резекции печени общая выживаемость пациентов в группе с осложнениями была меньше, чем в группе без осложнений ($p>0,05$). При этом специфическая для заболевания выживаемость (т.е. смерть только от ГЦР) в группе с осложнениями была значительно ниже, чем в группе без осложнений ($p=0,015$) [149]. Показатели безрецидивной выживаемости на ранней стадии также были ниже в группе с осложнениями, чем в группе без осложнений (42% против 61% соответственно, $p=0,017$) [149]. По данным Norifumi Harimoto и соавторов [141] при резекции печени по поводу ГЦР как ОВ, так и БРВ были выше в группе с послеоперационными осложнениями: общая 1-, 3-летняя выживаемость составила 85,0%, 66,5% с осложнениями и 97,3%, 85,2% без них, БРВ в 1, 3 года составили 70,4%, 42,0% с осложнениями и 83,2%, 50,1% у пациентов без них. Пациенты с послеоперационными осложнениями имели однозначно значительно худший прогноз как с точки зрения общей выживаемости, так и безрецидивной, чем пациенты без осложнений [141]. По данным K. S. Chok и соавторов [93], общая выживаемость с послеоперационными осложнениями при ГЦР достоверно отличалась от таковой без осложнений ($p=0,004$). В рассматриваемом исследовании выживаемость с осложнениями через 1 и 3 года составила 67,8% и 52,4%, без – 83,6% и 62,8% соответственно [93].

В отношении резекций печени при метастазах колоректального рака имеются схожие данные. По данным систематического обзора Zi Yin и соавторов, [140] на основании мета-анализа 2370 пациентов было показано, что ОВ и БРВ у пациентов с послеоперационными осложнениями существенно снижается в 5-летний и 10-

летний период, в отличие от пациентов без осложнений. Результаты систематического обзора Akihisa Matsuda и соавторов [65], мета-анализ данных о 5-летней ОВ и БРВ 2280 пациентов демонстрируют значительное снижение 5-летней БРВ при послеоперационных осложнениях ($p=0,0008$). Такие же результаты получены и в отношении общей 5-летней выживаемости ($p=0,0006$) [65]. В литературе имеются данные о негативном влиянии на онкологические результаты именно инфекционных послеоперационных осложнений. Так, по данным Fernández-Moreno и соавторов [94], в группе инфекционных осложнений отмечено снижение ОВ и БРВ по сравнению с группой неинфекционных осложнений и группой без осложнений. При этом не было выявлено различий между пациентами с неинфекционными осложнениями и без осложнений.

Очевидно, что профилактика и прогнозирование послеоперационных осложнений должна позитивно повлиять на общую и безрецидивную выживаемость. Но для проведения прямой и четкой взаимосвязи необходимо провести дополнительное исследование соотношения риска развития послеоперационных осложнений и значений общей и безрецидивной выживаемости.

1.7 Методики предоперационного планирования резекций печени и интраоперационной навигации

Прогностические модели чаще всего работают с формальными данными – количественными или бинарными (да/нет). Аналогичные калькуляторы, использующие, например, графические данные (двух или трехмерные изображения области тела), в повсеместной практике не встречаются. Однако существует множество методик, позволяющих моделировать анатомию области, проводить анализ возможных оперативных пособий (то есть делать предоперационное планирование) и использовать полученные данные во время операции, и даже актуализировать данные в режиме реального времени (т.е. использовать интраоперационную навигацию). Рассмотрим такие методики подробнее.

Если при прогнозировании с использованием калькуляторов делается акцент на анамнестические и лабораторные данные, то предоперационное планирование и интраоперационная навигация опираются на данные инструментальных методов исследования. Ряд методик используют данные лучевой диагностики – компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), другие используют нелучевые методы – интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ), контрастное картирование.

Данные лучевой диагностики используются в виде двухмерных (2D) томограмм в аналоговом (распечатанные на пленках) и цифровом форматах (на электронных носителях в формате Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)). Но двухмерные изображения не могут дать полноценного пространственного понимания отношений очаговых образований и трубчатых структур (сосудов, протоков) печени и, как следствие, их возможности в определении точного объема оперативного пособия сильно ограничены [23, 95]. Поэтому, чаще используются трехмерные (3D) модели на основе DICOM-файлов. На работе с полученными 3D-объектами и строится «модельный» способ планирования и навигации. Он включает в себя работу с цифровыми данными: «виртуальные» резекции [136, 185], Image-Guided Liver (IGL)-хирургия [74, 169], использование технологий «дополненной реальности» (AR-технологии), т. е. сочетание цифровых данных с интраоперационной картиной (путем наложения) [39, 38], использование трехмерной печати для производства ранее сформированных моделей печени, сосудисто-секреторных комплексов [16, 31, 61, 92]. Все они улучшают качество планирования и навигации, могут использоваться для обучения [23]. В то же время существует ряд ограничений для их широкого распространения: для трехмерного моделирования - ограничения переноса данных в операционную, для AR-технологий – дороговизна необходимой техники, для 3D-печати – дороговизна технологии производства. Другая общая проблема – недостаточное количество или полное отсутствие полноценных исследований (рандомизированных, плацебо-контролируемых, с большой однородной

выборкой), которые показывают эффективность применения указанных методик в клинической практике [23].

Из нелучевых методов чаще всего используются интраоперационное УЗИ и флуоресцентная диагностика. Интраоперационное ультразвуковое исследование оказывает положительное влияние на ведение резекционного пособия, помогая оперирующей бригаде принимать оптимальные решения при резекции и не пропускать не диагностированные опухолевые очаги [66, 104]. Его использование является эталонным при ряде оперативных методик [56]. Сейчас используется также модифицированное контрастом ИОУЗИ, которое, по данным исследования Stavrou G. и соавторов, имеет наивысшую диагностическую точность среди всех методов визуализации при резекции метастазов колоректального рака в печень [100].

При всех достоинствах ИОУЗИ у него есть и ряд важных недостатков. Интраоперационное УЗИ, в том числе и с контрастным усилением, не всегда может визуализировать все опухолевые очаги, проблемными являются образования в поверхностных слоях паренхимы (до 1 см) и очаги размером менее 3 мм [56, 102]. Точность исследования сильно зависит от навыков и опыта оператора, а получаемые изображения являются двухмерными, а не трехмерными [56]. Данные недостатки могут быть нивелированы использованием контрастного картирования.

Принцип контрастного картирования основан на особенностях кровоснабжения печени. При введении контрастного препарата в сосуды печени или при механическом пережатии можно выявить границы сектора или сегмента печени и более точно определить плоскость резекции. Дополнительно при использовании определенных видов контрастных препаратов можно провести демаркацию нормальной паренхимы и патологической ткани, в том числе опухолевой. Такие методики являются весомым подспорьем для выполнения паренхимосохраняющих резекций, позволяя уменьшить границы резекции до минимальных значений без утраты радикальности.

Методами простого картирования являются контрастирование индигокармином и ишемическое картирование.

Контрастирование индигокармином [113] имеет свои особенности: гепатоциты не имеют транспортеров, захватывающих индигокармин, вследствие чего время экспозиции последнего существенно сокращается, не позволяя, таким образом, использовать его на протяжении всей процедуры резекции [152, 180]. Поэтому его введение не всегда позволяет отчетливо выделить границу между очагом и паренхимой, особенно при циррозе печени.

Ишемическое картирование – это метод, при котором происходит пережатие глассоновой ножки, что ведет к формированию демаркационной линии из-за ишемии доли или сегмента. Недостатки подобной техники схожи с контрастированием индигокармином: сложности в обеспечении удовлетворительной визуализации и зависимость от анатомических особенностей пациента [88].

Более совершенной методикой картирования является видеофлуоресцентный метод с использованием индоцианина зеленого (ICG) или 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) [101]. До открытия флуоресцирующих свойств ICG использовался для оценки функции печени [99] из-за его селективного захвата гепатоцитами и дальнейшего выведения с желчью без вовлечения в цикл энтерогепатической циркуляции [90]. Из-за связывания ICG с альбумином и альфа-1-липопротеином крови [41] при интраоперационном облучении LED околоинфракрасным светом (NIR) с длиной волны около 760 нанометров (нм), ICG начинает флуоресцировать с пиком волны 840 нм. Препарат улавливается специальной NIR-камерой (charge-coupled device, CCD) и флуоресцирует в различных анатомических образованиях, в сегментах и желчных протоках печени [91]. Методика, описанная выше, называется видеофлуоресцентным картированием и широко распространена в клинической практике для интраоперационной навигации при резекции очаговых образований печени [9, 77, 98, 124, 151].

Флуоресцирование препарата можно определить и в опухолевых очагах [150]. Свечение опухолей происходит благодаря способности ICG накапливаться в клетках или в слепых желчных каналах гепатоцеллюлярной карциномы, или в

гепатоцитах вокруг фокусов холангиоцеллюлярной карциномы, или колоректальных печеночных метастазах [90]. Кроме того, существуют исследования, в которых заявляется о возможности по характеру и локализации флуоресценции (тотальная, фокальная, циркулярная) косвенно судить о степени дифференцировки опухоли [103, 150].

5-аминолевулиновая кислота является вторым наиболее частым аналогом ICG в клинической практике картирования [101]. При использовании 5-ALA наблюдается сравнительно большее, в отличие от ICG, количество побочных эффектов [101]. Кроме того, флуоресцирующее излучение 5-ALA проникает на меньшее расстояние, что в конечном счете приводит к низкой чувствительности (57% по сравнению с ICG (96%)) и способности обнаруживать только образования, прорастающие в серозный покров [101]. Поэтому, несмотря на высокую в сравнении с ICG специфичность (100% и 50% соответственно), из-за большей селективности препарата и его метаболитов в отношении опухолевых клеток, 5-ALA не нашел широкого применения в хирургии печени [76, 101].

У метода видеофлуоресцентного картирования есть свои негативные стороны: невозможность околоинфракрасного излучения проникать на глубину более 10 мм в паренхиме печени [105], низкая специфичность [101] и относительно высокое количество ложноположительных результатов [87], особенно в условиях цирроза [181]. Но высокая чувствительность [102], относительно долгая экспозиция и низкое число побочных реакций [37] служат основой для развития и широкого внедрения методик картирования опухолей и сегментов печени. При этом сочетание с традиционными методами визуализации (например, ИОУЗИ), может нивелировать негативные стороны каждого из методов [56, 101].

Если резюмировать все вышесказанное, проблематика частоты послеоперационных осложнений при резекциях печени как никогда актуальна. Рост заболеваемости злокачественных новообразований печени с одной стороны и технологическое развитие методик резекции печени с другой позволяют с уверенностью утверждать о росте резекционных пособий в будущем. Рамки показаний к резекции постоянно расширяются, что побуждает медицинское

сообщество к поиску новых решений по сочетанию радикальности лечения и его безопасности по отношению к пациенту.

Любое резекционное пособие должно сопровождаться предоперационной подготовкой, а именно тщательным планированием операционного пособия с использованием прогностических моделей оценки риска развития нежелательных событий, и интраоперационной навигацией, позволяющей в режиме реального времени вносить коррективы в план операции.

При изучении имеющейся научной литературы был выявлен ряд проблем, которые требуют пристального изучения, а именно:

- имеющиеся прогностические модели развития послеоперационных осложнений резекций печени не учитывают важные предикторы развития осложнений и используют нестандартизованные классификационные шкалы;
- вопрос взаимосвязи послеоперационных осложнений и риска их развития с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов, перенесших резекцию печени по поводу злокачественных образований, изучен не полностью и требует дополнительной проработки в условиях отечественного здравоохранения;
- недостаточно данных о влиянии интраоперационной навигации на резекции печени при очаговых образованиях в реалиях отечественного здравоохранения.

Решению указанных проблем посвящено выполненное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проводилось на двух базах – Университетской клинической больнице №1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия. Исследование носило обсервационный характер. Проведение работы было одобрено Локальным Этическим Комитетом Сеченовского Университета: выписка из протокола № 02–25 от 06.02.2025.

В исследование включались пациенты Университетской клинической больницы №1 (далее – УКБ №1) и ГБУЗ МО МОНИКИ (далее – «МОНИКИ»), которым проводилось стационарное обследование и лечение. Все пациенты выражали свое согласие на участие в исследовании в виде подписанного письменного информированного согласия. В исследование включались пациенты возрастом старше 18 лет, имеющие подтвержденное инструментальными методами диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) очаговые образования печени. Критерии включения, невключения и исключения представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения, невключения и исключения пациентов в исследование

Критерии включения	- возраст пациента старше 18 лет - согласие на участие в исследовании - подтвержденные инструментальными методами исследования (УЗИ, КТ, МРТ) очаговые образования печени - наличие показаний к резекции печени - согласие на оперативное лечение в объеме резекции печени
Критерии невключения	- наличие объемного образования печени паразитарного генеза
Критерии исключения	- отказ от проведения оперативного лечения в объеме резекции печени - отсутствие достоверной информации, необходимой для заполнения базы данных

Всем участникам исследования выполнялось оперативное лечение – резекция печени различного объема.

Основные этапы и общий дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

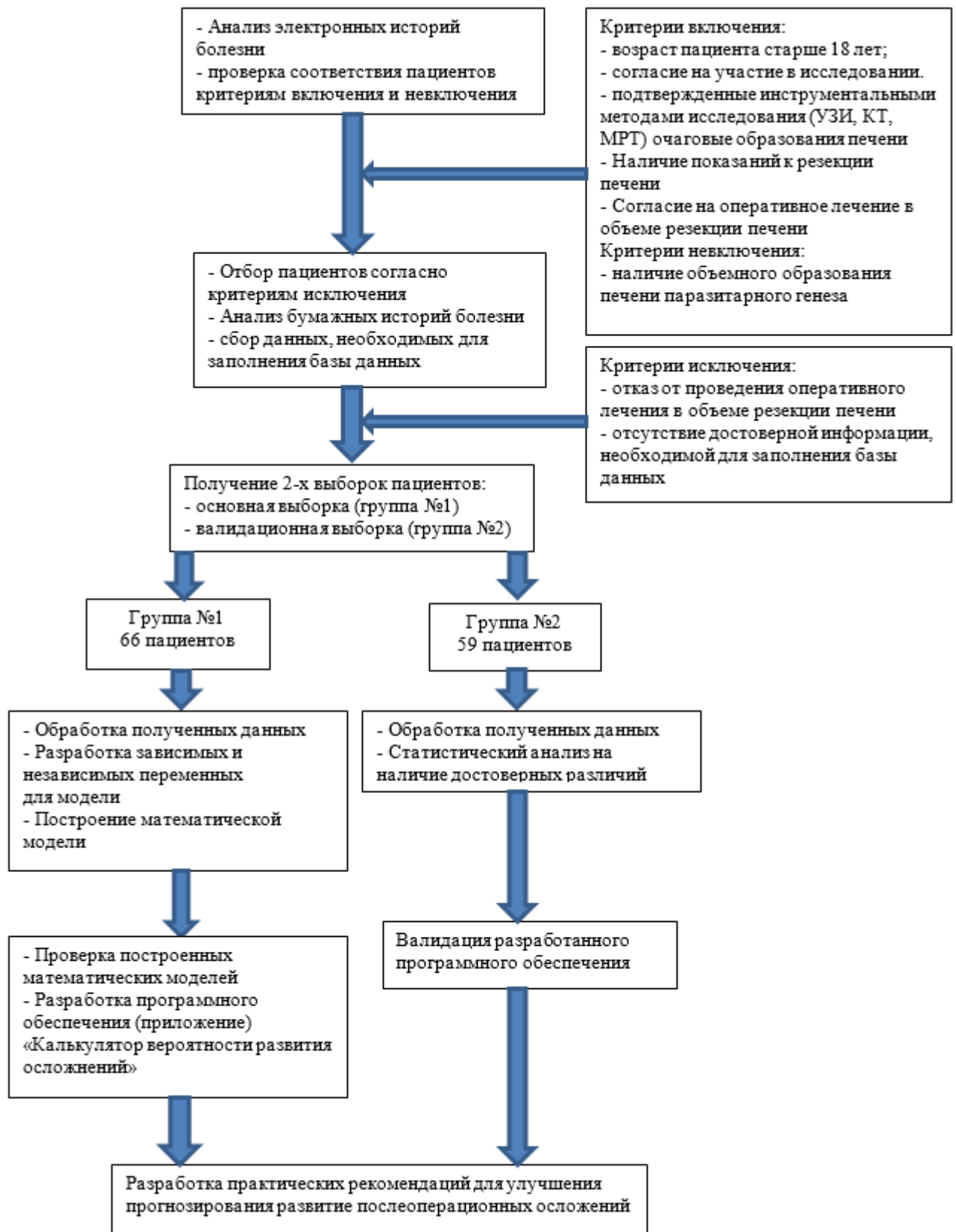


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1 Формирование выборки пациентов

Информация для проведения исследования собиралась в два этапа.

На первом этапе из медицинской информационной системы на базах УКБ №1 и ГБУЗ МО МОНИКИ были сделаны выгрузки всех случаев согласно следующим критериям:

– диагноз соответствует понятию «очаговое образование печени» – все злокачественные (как первичного, так и вторичного характера) и доброкачественные образования печени;

– наличие показаний к выполнению резекции печени.

Отбор случаев проводился с 01.01.2018 по 01.02.2021 годов для УКБ №1 и с 01.05.2021 по 01.07.2024 годов для ГБУЗ МО МОНИКИ.

Далее происходил анализ электронных историй болезни с заполнением доступных позиций в базе данных, также происходил отбор пациентов по критериям исключения и невключения. Основной причиной исключения пациентов из базы данных на данном этапе исследования был отказ от проведения оперативного пособия в объеме резекции печени, в невключения в базу данных - наличие очаговых образований печени паразитарного генеза.

После этого производилась проверка данных в соответствии с бумажной версией истории болезни с заполнением недостающих данных, необходимых для выполнения исследования.

В итоге было отобрано 125 пациентов: 66 пациентов были включены в основную группу (группа №1), их данные использованы для разработки математических моделей прогнозирования, и 59 пациентов, сформировавшие валидационную выборку (группа №2). Распределение пациентов по годам и учреждениям показано на Рисунке 2.

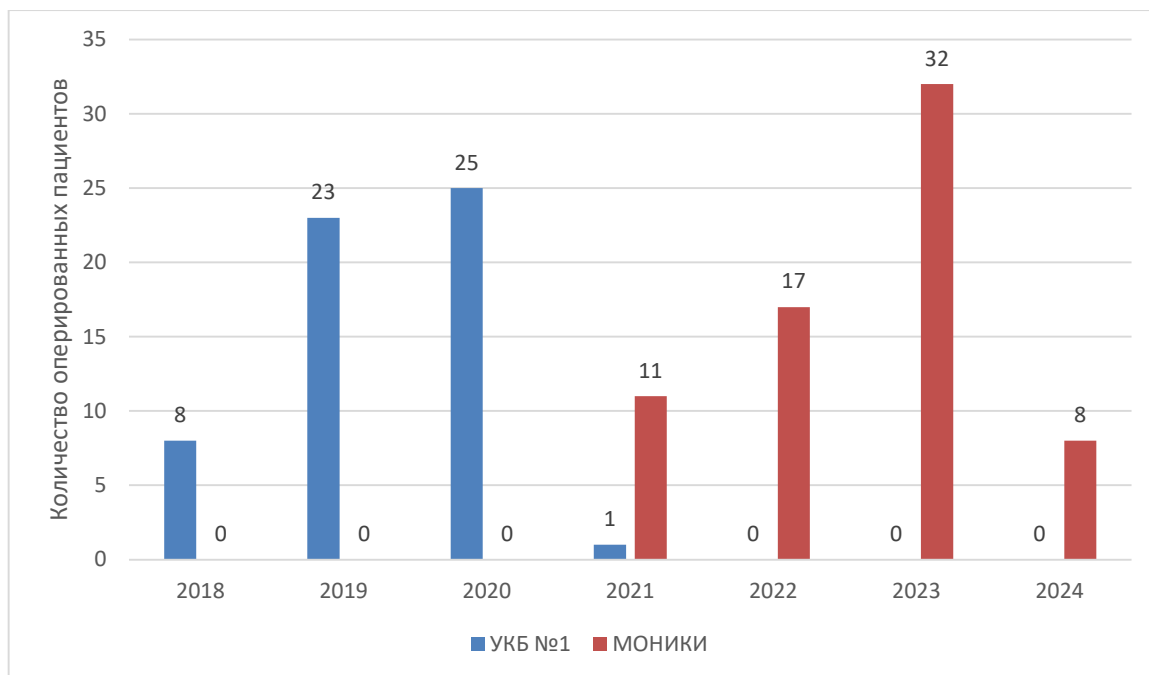


Рисунок 2 – Количество отобранных для участия в исследовании пациентов

2.2 Заполнение базы данных и ее характеристика

База данных формировалась в программе MICROSOFT EXCEL в виде таблицы. Рассматривались качественные и количественные критерии. Качественные критерии были формализованы в двоичный вид: 0 – отсутствие рассматриваемого признака, 1 – наличие рассматриваемого признака. Количественные критерии заполнялись в цифровом значении.

Критерии формировались согласно следующим категориям.

Общие данные пациента:

- Пол пациента (1 – мужской пол, 0 – женский пол)
- Возраст (абсолютное значение количества полных лет)
- Рост (в сантиметрах, округленный до целых значений)
- Вес (в килограммах, округленный до целых значений)
- Индекс массы тела (рассчитывался по следующей формуле – масса тела в килограммах/рост тела в метрах, возведенная в квадрат)

Метаболический синдром:

- Метаболический синдром (методика определения описана в главе 1) (наличие – 1, отсутствие – 0)
- Обхват талии (качественный признак: 1 – >80 см у женщин и >94 см у мужчин, 0 – <80 см у женщин и <94 см у мужчин)
- Артериальная гипертензия (качественный признак: 1 – артериальное давление: систолическое ≥ 140 или/и диастолическое ≥ 90 миллиметров ртутного столба (мм. рт. ст.), 0 – артериальное давление: систолическое <140 и диастолическое <90 мм. рт. ст.)
- Дислипидемия (наличие одного из перечисленных критериев в анамнезе: повышение триглицеридов выше или равное $1,7$ ммоль/л или ХС ЛПВП ниже 1 ммоль/л, или ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л; наличие – 1, отсутствие – 0)
- Сахарный диабет второго типа (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; наличие – 1, отсутствие – 0)

Анамнестические данные:

- Сердечно-сосудистая патология (за исключением артериальной гипертензии; наличие – 1, отсутствие – 0)
- Легочная патология (наличие – 1, отсутствие – 0)
- Почечная патология (наличие – 1, отсутствие – 0)
- Эндокринная патология (за исключением сахарного диабета 2 типа; наличие – 1, отсутствие – 0)
- Химиотерапия в анамнезе (наличие – 1, отсутствие – 0)
- Количество проведенных курсов химиотерапии (при наличии)
- Схема химиотерапии (при наличии)

Характер очаговой патологии:

- 1) злокачественное новообразование печени (наличие – 1, отсутствие – 0)
 - первичное злокачественное новообразование печени (наличие – 1, отсутствие – 0)
 - вторичное злокачественное новообразование печени (наличие – 1, отсутствие – 0)

- 2) доброкачественные новообразования печени (наличие – 1, отсутствие – 0)

Характеристика операционного пособия:

- Резекция < 3 сегментов (да – 1, нет – 0)
- Резекция $\geq$ 3 сегментов (да – 1, нет – 0)
- Гемигепатэктомия правосторонняя (да – 1, нет – 0)
- Гемигепатэктомия левосторонняя (да – 1, нет – 0)
- Анатомическая резекция (да – 1, нет – 0)
- Атипичная резекция (да – 1, нет – 0)

Значение интраоперационных параметров:

- Продолжительность операции (в минутах, мин)
- Интраоперационная кровопотеря (в миллилитрах, мл)
- Прием Прингла (да – 1, нет – 0)
- Интраоперационная трансфузия компонентов крови (да – 1, нет – 0)
 - 1) Объем перелитой плазмы крови во время операции (в мл)
 - 2) Объем перелитой эритроцитарной массы во время операции (в мл)

Характеристика течения послеоперационного периода:

- Трансфузия компонентов крови после оперативного вмешательства (да – 1, нет – 0):
 - 1) Объем перелитой плазмы крови после оперативного вмешательства (в мл)
 - 2) Объем перелитой эритроцитарной массы после оперативного вмешательства (в мл)
- Наличие послеоперационных осложнений (да – 1, нет – 0):
 - 1) Наличие осложнений I–II степени по классификации Clavien-Dindo (да – 1, нет – 0)
 - 2) Наличие осложнений III–IV степени по классификации Clavien-Dindo (да – 1, нет – 0)
 - 3) Наличие осложнений V степени по классификации Clavien-Dindo (да – 1, нет – 0)

4) Геморрагические осложнения в послеоперационном периоде по классификации Международной исследовательской группы по хирургии печени (ISGLS) (методика классификации описана далее):

- Тип А (да – 1, нет – 0)
- Тип В (да – 1, нет – 0)
- Тип С (да – 1, нет – 0)

5) Билиарные осложнения в послеоперационном периоде по классификации ISGLS (методика классификации описана далее):

- Тип А (да – 1, нет – 0)
- Тип В (да – 1, нет – 0)
- Тип С (да – 1, нет – 0)

6) Послеоперационная печеночная недостаточность по классификации ISGLS (методика классификации описана далее):

- Тип А (да – 1, нет – 0)
- Тип В (да – 1, нет – 0)
- Тип С (да – 1, нет – 0)

Результаты лабораторных исследований: до операции, первые 48 часов после операции, 3-5-е сутки, 7-10-е сутки:

- Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови (в ЕД/л)
- Уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови (в ЕД/л)
- Уровень общего билирубина в крови (мкмоль/л)
- Протромбиновый индекс (в %)
- Уровень креатинина в крови (мкмоль/л)
- Уровень фибриногена (г/л)

2.3 Клиническая характеристика пациентов

В обеих группах преобладали женщины – 65,1% в группе №1 и 50,8% в группе №2. Медианное значение – Ме (доверительный интервал) – возраста было практически равным – 62 года (55 – 67) в группе №1 и 63 года (56 – 70,75) в №2. Антропометрические данные также значительно не различались (Таблица 2). Индекс массы тела (ИМТ) в группах превышал нормальные значение: медиана в группе №1 составила 27,3 кг/м² (24,8 – 30,8), в группе №2 – 26,4 кг/м² (24,0 – 29,2). Статистически достоверных различий выявлено в рассмотренных значениях не было ($p>0,05$).

Таблица 2 – Половозрастные и антропометрические характеристики групп №1 и №2

Признак	Группа №1 (n=66), абс.(%) или Ме (дов.интервал)	Группа №2 (n=59), абс.(%) или Ме (дов.интервал)
Пол:		
Мужской	23 (45,5%)	29 (49,2%)
Женский	43 (65,1%)	30 (50,8%)
Возраст (лет)	62 (55 – 67)	63 (56 – 70,75)
Рост (см)	164(159 – 173)	166 (160 – 172,75)
Вес (кг)	77 (63 – 86)	74 (68 – 82)
ИМТ (кг/м ²)	27,3 (24,8 – 30,8)	26,35 (24,0 – 29,2)

Метаболическим синдромом страдали 18 пациентов (27,3%) в группе №1 и 12 пациентов (23,0%) в группе №2.

Метаболический синдром оценивался согласно критериям диагностики Консенсуса Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом [11], которые были описаны ранее.

Существенных различий в значениях рассматриваемых параметров между группами не выявлено ($p>0,05$). Превышение нормы обхвата талии (>80 см у женщин и >94 см у мужчин) в основной выборке было выявлено у 23 (34,8%) пациентов, в валидационной - у 23 (38,9%). Артериальной гипертензией страдало

37 (56,1%) пациентов группы №1, 36 (61,0%) пациентов группы №2, дислипидемией – 10 (15,2%) и 10 (17,9%), сахарным диабетом 2 типа – 22 (33,3%) и 25 (42,4%) пациента соответственно (Рисунок 3, Таблица 3).

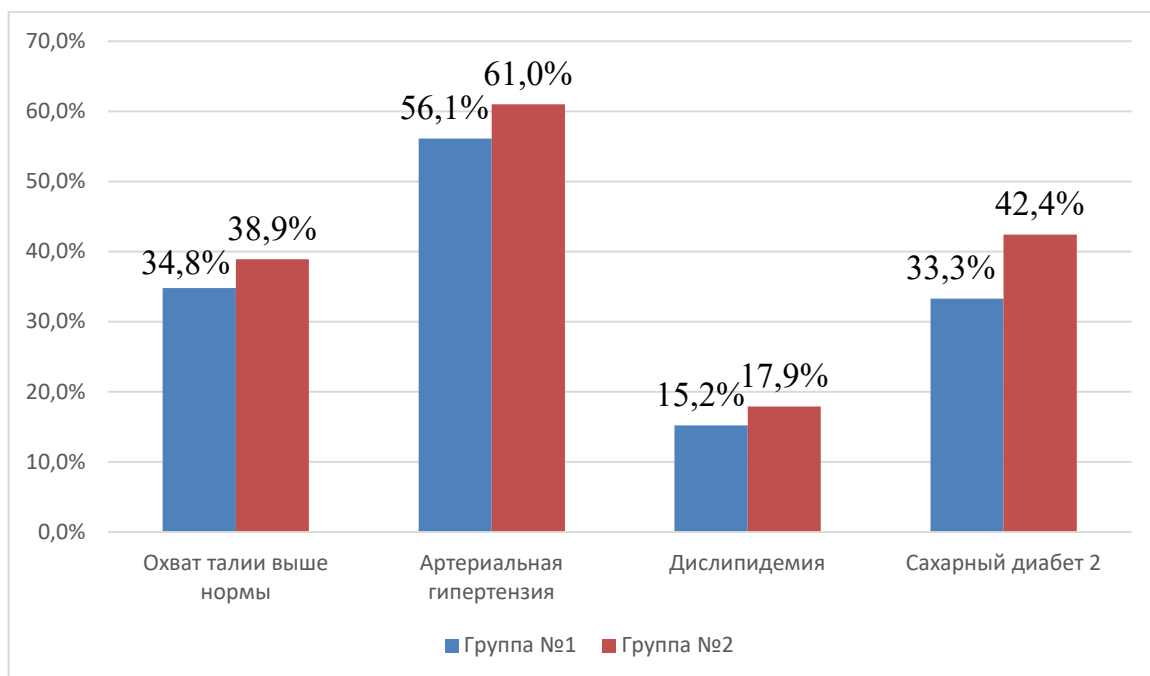


Рисунок 3 – Распространенность критериев метаболического синдрома в выборке

Распространенность сердечно-сосудистой патологии, за исключением артериальной гипертензии, составила 27,3% (18 пациентов) у основной группы и 20,3% (12) у валидационной, легочной патологии – 7,6% (5) и 5,1% (3), патологии мочевыделительной системы – 7,6% (5) и 18,6% (11), эндокринной системы – 10,6% (7) и 6,8% (4) соответственно ($p>0,05$).

Таблица 3 – Распространенность метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний в основной и валидационной выборках

Группа	Признак	Группа №1 (n=66), абс.(%)	Группа №2 (n=59), абс.(%)
Метаболический синдром		18 (27,3%)	12 (23,0%)
	Обхват талии (превышение нормы)	23 (34,8%)	23 (38,9%)
	Артериальная гипертензия	37 (56,1%)	36 (61,0%)
	Дислипидемия	10 (15,2%)	10 (17,9%)

Продолжение Таблицы 3

	Сахарный диабет 2 типа	22 (33,3%)	25 (42,4%)
Анамнестические данные			
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	18 (27,3%)	12 (20,3%)
	Заболевания легочной системы	5 (7,6%)	3 (5,1%)
	Заболевание мочевыделительной системы	5 (7,6%)	11 (18,6%)
	Заболевания эндокринной системы	7 (10,6%)	4 (6,8%)

Очаговые образования печени злокачественного характера (ЗНО) наблюдались у 46 (71,2%) пациентов основной группы и у 51 (86,4%) в валидационной. Наибольшую долю злокачественных образований составили метастатические поражения колоректального рака: 15 пациентов (22,7%) в 1-й группе и 15 (25,4%) во 2-й. Статистически значимые различия были только в отношении распространённости холангиоцеллюлярной карциномы ($p=0,049$).

Доброкачественные образования печени были у 20 (30,3%) пациентов группы №1 и 8 (13,6%) группы №2. В структуре доброкачественных образований преобладали гемангиомы печени – 13 случаев (18,3%) у 1-ой группы и 7 случаев (11,9%) у 2-й (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов по характеру основного заболевания

Группа	Диагноз	Группа №1 (n=66), абс.(%)	Группа №2 (n=59), абс.(%)
Злокачественные образования		46 (69,7)	51 (86,4)
	Метастазы колоректального рака	15 (22,7)	15 (25,4)
	Холангиоцеллюлярная карцинома	12 (18,2)*	4 (6,8)*
	Гепатоцеллюлярная карцинома	8 (12,1)	16 (27,1)
<i>Иное, в том числе:</i>			
	Олигометастазы рака желчного пузыря и желчный протоков	3 (4,7)	3 (5,1)

Продолжение Таблицы 4

	Олигометастазы рака поджелудочной железы	2 (3)	3 (5,1)
	Олигометастазы рака молочной железы	2 (3)	2 (3,4)
	Олигометастазы меланомы кожи	1 (1,5)	0
	Олигометастазы рака желудка	1 (1,5)	4 (6,7)
	Метастазы лейомиосаркомы матки	1 (1,5)	0
	Олигометастазы рака щитовидной железы	0	1 (1,7)
	Олигометастазы рака предстательной железы	0	1 (1,7)
	Олигометастазы из неустановленного первичного очага (НПО)	1 (1,5)	2 (3,4)
Доброкачественные образования		20 (30,3)	8 (13,6)
	Гемангиома	13 (19,7)	7 (11,9)
	Фокальная нодулярная гиперплазия	4 (6,1)	1 (1,7)
	Цистаденома	2 (3)	0
	Гепатоцеллюлярная аденома	1 (1,5)	0
Примечание: * $p < 0,05$.			

Предоперационная химиотерапия была выполнена 22 (46,8% среди онкологических пациентов) пациентам в группе №1 и 13 пациентам (30,2%) в группе №2. Химиотерапия проводилась за 2-6 месяцев до оперативного вмешательства. Использовали следующие схемы химиотерапии и их комбинации: FOLFIRI и ее комбинация с бевацизумабом, XELOX, FOLFOX и ее комбинация с бевацизумабом и цетуксимабом, FOLFOXIRI и ее комбинация с панитумумабом, FOLFOX 6 в комбинации с панитумумабом, GEMOX, GEMCAP, FLOT, ЕС в сочетании с паклитакселом, монокимиотерапия аранозой и паклитакселом, октреотидом по поводу метастазов нейроэндокринного рака. Медианное количество курсов химиотерапии в группе №1 составило 6,7 (3,5 – 11,2), в группе

№2 – 6,3 (4,2 – 10,7). Положительный ответ на проведенное лечение получен у 21 (95,5%) пациента в группе №1 и 11 (84,6%) пациентов в группе №2.

2.4 Классификация, техника и интраоперационная характеристика резекционных вмешательств на печени

Операционное пособие в объеме резекции печени выполнялось по стандартной методике, которая включала в себя следующие этапы:

1. Формирование доступа с мобилизацией связочного аппарата печени;
2. Мобилизацию структур ворот печени (в случае выполнения резекции более 3 сегментов);
3. Мобилизацию печеночных вен (в случае выполнения резекции более 3 сегментов);
4. Исключение сосудистых структур из системы печеночного кровотока (в случае выполнения резекции более 3 сегментов);
5. Диссекцию паренхимы печени;
6. Достижение окончательного гемостаза и билиостаза.

Всем пациентам проводилась резекция печени в разных объемах. Резекция менее 3 сегментов была выполнена у 36 (54,5%) пациентов группы №1 и 48 (81,3%) группы №2 и достоверно различались ($p=0,003$). При резекции менее 3-х сегментов наиболее часто выполнялись атипичные резекции – 21 (31,8%) случаев в группе №1 и 34 (57,6%) случаев в группе №2. В группе №1 было 2 случая (3%) сочетания анатомической и атипичной резекций, в группе №2 таких случаев не было. При резекции 3-х и более сегментов в группе №1 чаще выполнялись атипичные резекции более 3-х сегментов – 12 (18,6%) случаев, в группе №2 – левосторонние гемигепатэктомии – 5 (8,5%) случаев. В Таблице 5 представлено распределение пациентов в зависимости от объема резекции в соответствии с единой терминологией Brisbane [132].

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости от объема резекции

Характер вмешательства	Объем выполненной резекции	Группа №1 (n=66), абс.(%)	Группа №2 (n=59), абс.(%)
Резекция менее 3 сегментов		36 (54,5)*	48 (81,3)*
	Атипичная резекция	21 (31,8)	34 (57,6)
	Анатомическая резекция	13 (19,7)	14 (23,7)
	Сочетание анатомической и атипичной резекции	2 (3)	0
Резекция 3 и более сегментов		30 (45,5)*	11 (18,7)*
	Правосторонняя гемигепатэктомия	7 (10,6)	4 (6,8)
	Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	3 (4,5)	0
	Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия + Атипичная резекция	1 (1,5)	0
	Левосторонняя гемигепатэктомия	2 (3)	5 (8,5)
	Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия	1 (1,5)	0
	Атипичные резекции более 3 сегментов	12 (18,3)	2 (3,4)
	Сочетание анатомической и атипичной резекции	4 (6,1)	0
Примечание: *p<0,05.			

Атипичная резекция печени заключалась в несоблюдении анатомических границ сегментарного строения печени для минимизации объема резецируемых паренхимы и сосудистых структур.

В валидационной группе было значимо больше оперативных вмешательств с применением лапароскопических технологий: 20 (33,9%) случаев против 6 (9,1%) в основной (p=0,0006).

Медианная продолжительность операции составила 300 минут (180-420) в группе №1 и 360 минут (202,5-443,75) в группе №2 (p>0,05). Кровопотеря в группе

№1 составила 365 мл (200 – 700), в группе №2 – 150 мл (50-500), данные различия были статистически достоверными ($p=0,000147$). Прием Прингла включал в себя одно- или двукратное пережатие печеночно-двенадцатиперстной связки на 15 минут и применялся в 19,7% (13) случаев группы №1, в 11,8% (7) группы №2 ($p>0,05$).

Интраоперационная трансфузия компонентов крови проводилась 39 (59,1%) пациентам в группе №1 и 13 (22,0%) в группе №2 и достоверно различались ($p<0,0001$). В группе №1 во всех случаях переливалась плазма крови и в 23 (34,8%) случаях эритроцитарная масса. Рассматриваемые показатели также достоверно отличались от показателей группы №2 – плазма крови переливалась в 12 (20,3%) случаях ($p<0,0001$), эритроцитарная масса в 7 (11,8%) случаях ($p=0,0011$). Объем перелитых компонентов достоверно различался ($p=0,023747$) только в отношении эритроцитарной массы – в группе №1 медиана составила 650 мл (400-871,25), в группе №2 – 311,5 мл (263-350).

При оперативном лечении, в том числе для диссекции паренхимы печени, использовалась следующая аппаратура:

1. Техника раздавливания паренхимы зажимом в сочетании с клипированием и/или лигированием сосудистых структур печени;
2. Монополярный и биполярный электрокоагулятор серии "VALLEVLAB", модель: Forze Ez (Covidien, США);
3. Аргон-плазменный коагулятор серии "VALLEYLAB" модель Force Agron II (Covidien, США);
4. Монополярный и биполярный электрокоагулятор Force Triad (Covidien, США);
5. Ультразвуковой скальпель типа Harmonic G11 (Ethicon, США).

2.5 Общеклинические и инструментальные методы обследования пациентов

Все рассматриваемые пациенты были обследованы по принятой в клинической практике схеме, которая включала сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, методы инструментальной и лабораторной диагностики. Первичные данные о количестве и размерах объемных образований печени получали на основании ультразвукового исследования и данных компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным контрастным усилением. Окончательные данные получали интраоперационно. Для окончательной оценки топографо-анатомических характеристик объемных образований печени и определения взаиморасположения объемных образований с внутрипеченочными сосудистыми структурами выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование (использовалась система ультразвуковая диагностическая медицинская Logiq e, "ДжиИ Медикал Системз", Китай) и, в ряде случаев, видеофлуоресцентное картирование с использованием индоцианина зеленого (ICG).

Методика видеофлуоресцентного картирования заключалась в следующем: системы лазерного облучения с длиной волны 785 нм (использовалась установка лазерная ЛФТ-02-«Биоспек», РФ), регистрации и записи флуоресцентного излучения в области 820-870 нм (устройство светодиодное видеофлуоресцентное для проведения диагностики и фотодинамической терапии опухолей и участков метастазирования УФФ-630/675-01 – «Биоспек», РФ) позиционировались над исследуемой областью пациента. После исследуемому вводился флуоресцентный препарат – 5 мг раствора индоцианина зеленого вводились непосредственно в опухолевое образование.

Интраоперационно производилась запись флуоресцентного сигнала в области очагового образования. После завершения записи в специальном программном обеспечении («DualVision», ООО «Биоспек», РФ) производилось зонирование, границы определялись соотношением яркости флуоресценции в

зонах накопления контраста с флуоресценцией нормальной тканью. На основании полученных изображений отмечалась трехзональная маркировка:

1. Патологический очаг;
2. Зона переходной яркости свечения;
3. Зона нормальной яркости свечения (неизменная паренхима).

Резекция производилась с отступом 10 мм от зоны переходного свечения. После резекции производилась повторная запись и оценка флуоресценции краев резекции. После операции проводилась морфологическая оценка гистологических микропрепаратов из каждой зоны маркировки. Данное исследование выполнялось 9 пациентам.

Диагноз устанавливали на основании клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований, морфологического и гистологического исследования биоптатов из патологических очагов печени, толстой кишки и других органов при метастатическом поражении. Патоморфологическое исследование удаленного фрагмента печени включало описание макропрепарата и микроскопическое исследование гистологических срезов тканей с использованием световой микроскопии.

Выполнялись следующие антропометрические исследования: измерение роста (в метрах, м) и массу тела (в килограммах, кг) пациентов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Общеклиническая и специальная лабораторная диагностика была стандартной для пациентов гепатобилиарного профиля. Исследовалась кровь на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис. Группа крови определялась по системе АВ0, резус-фактор по системе Дд, фенотип по антигенам эритроцитов С, с, Е, е. Показатели гомеостаза изучались до операции, в первые 48 часов, 3-5-е, 7-10-е сутки после нее. При гематологическом исследовании учитывали уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и гематокрит. При биохимическом анализе крови особое внимание уделялось оценке уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общему билирубину, креатинину.

Состояние показателей гемокоагуляции оценивали по следующим параметрам: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена, протромбиновый индекс, уровень тромбоцитов крови. В итоговом анализе оценивались только уровень фибриногена, протромбиновый индекс как наиболее частые маркеры нарушения системы гемостаза.

Лабораторная диагностика проводилась на базе лаборатории экспресс-диагностики УКБ №1, центральной клиничко-диагностической лаборатории Сеченовского университета для пациентов УКБ №1 и в клиничко-диагностической лаборатории для пациентов МОНИКИ.

Общеклинические гематологические исследования проводились на следующем оборудовании:

- автоматический гематологический анализатор МЕК-9100, (производство Nihon Kohden, Япония);
- гематологический анализатор XN 1000 (производство Sysmex, Япония);
- гематологический анализатор ХР-300 (производство Sysmex, Япония).

Для биохимического анализа крови использовалось следующее оборудование:

- автоматический биохимический анализатор KoneLab20 (производство Termo Scientific, Финляндия);
- автоматические биохимические анализаторы AU 5800 (производство Beckman Coulter, США);
- анализатор биохимический автоматический FUJI DRI-CHEM 4000ie (производства FUJIFILM Corporation, Япония)

Для исследования параметров гемостаза использовались:

- полуавтоматический коагулометр ECL 412 (производство Erba Lachema, Чехия);
- анализатор факторов свертываемости крови "Беринг Фибринтаймер 2" (BFT II) (производства Siemens, Германия).

У всех пациентов объем кровопотери оценивался гравиметрическим методом. Определялся объем донорских гемокомпонентов, использованных интраоперационно и суммарно за госпитализацию: эритроцитарных взвесей, свежезамороженной донорской плазмы (СЗП).

Для диагностики послеоперационной печеночной недостаточности (ППН) использовалось модифицированное определение Международной исследовательской группы по хирургии печени (ISGLS) [139] – это приобретенное в послеоперационном периоде ухудшение способности печени поддерживать свои синтетические, выделительные и детоксикационные функции, характеризующееся снижением протромбинового индекса и гипербилирубинемией (в соответствии с нормальными предельными уровнями, определенными местной лабораторией) на 5-й день после операции или после него. Если ПТИ снижен или концентрация билирубина в сыворотке крови повышена до операции, ППН определяется уменьшением ПТИ и увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови на 5-й день после операции или после него (по сравнению со значениями до операции). Дополнительно верифицировалось отсутствие иных причин, наблюдаемых биохимических и клинических изменений таких, как обструкция желчевыводящих путей.

Определение степени тяжести печеночной недостаточности проводилось согласно классификации ISGLS [139]:

- А – отклонения лабораторных параметров не требуют изменения тактики лечения;
- В – отклонения требуют дополнительных неинвазивных методов лечения (трансфузия свежезамороженной плазмы, введение альбумина, ежедневное назначение диуретиков, неинвазивная вентиляция легких, перевод в отделение реанимации и/или интенсивной терапии);
- С – отклонения требуют дополнительных инвазивных лечебных методов (гемодиализ, инвазивная вентиляция легких, экстракорпоральная поддержка печени, реоперация, трансплантация печени).

Для диагностики желчеистечения использовалось следующее определение ISGLS [43] – это наличие повышенной концентрации билирубина во внутрибрюшной и/или дренажной жидкости на 3-е сутки послеоперационного периода.

Повышенная концентрация билирубина во внутрибрюшной и/или дренажной жидкости определяется как концентрация билирубина, не менее чем в 3 раза превышающая концентрацию билирубина в сыворотке, измеренную в то же время.

Определение степени желчеистечения проводилось согласно классификации ISGLS [43]:

- А – желчеистечение не требует или требует незначительных изменений в клиническом ведении пациентов.
- В – желчеистечение, требующее изменения тактики ведения пациента (например, дополнительные диагностические или интервенционные процедуры), но поддающееся лечению без релапаротомии, или подтекание желчи «степени А», продолжающееся более 1 недели
- С – желчеистечение, требующее релапаротомии

Постгепатэктомическое кровотечение (ПГК) устанавливалось согласно определению ISGLS [138] как падение уровня гемоглобина на > 30 г/л после окончания операции по сравнению с послеоперационным исходным уровнем и/или любые послеоперационные переливания доз крови при падении гемоглобина, и/или необходимость повторного инвазивного вмешательства (например, эмболизация или релапаротомия) для остановки кровотечения.

ПГК верифицировалось только при наличии доказательств внутрибрюшного кровотечения таких, как явная кровопотеря через абдоминальные дренажи, (например, уровень содержания гемоглобина в дренажной жидкости > 30 г/л) или обнаружение внутрибрюшной гематомы, или активного кровотечения при визуализации органов брюшной полости (УЗИ, КТ, ангиография). Пациентам, которым проводилась трансфузия компонентов крови сразу после операции из-за интраоперационной кровопотери (у которых нет признаков активного

кровотечения), но не более двух доз эритроцитарной массы, диагноз ПГК не ставился.

Определение тяжести ПГК проводилась согласно классификации ISGLS [138]:

- А – требуются трансфузии не более 2 доз крови;
- В – требуются трансфузии более 2 доз крови, но без повторных инвазивных вмешательств;
- С – необходимо выполнение повторных инвазивных вмешательств (эмболизация, релапаротомия).

2.6 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен при помощи программы MedCalc – статистического пакета программного обеспечения для биомедицинских исследований (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). Соответствие нормальному распределению исследуемых показателей оценивалось по критерию Шапиро-Уилка.

Данные представлялись как медиана (Me) и интерквартильная широта (25-75 процентиль).

Категориальные переменные представлены как количество случаев (абсолютное значение) и их проценты (%).

Сравнение показателей в исследуемых группах производилось следующим образом: категориальные переменные оценивались с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера; нормально распределенные данные – с помощью парного t-критерия Стьюдента; признаки, распределенные не по нормальному закону, – с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна-Уитни и критерий знаков Уилкоксона). Различия между исследуемыми группами считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

2.7 Математическое моделирование прогноза развития послеоперационных осложнений

Для реализации математической модели прогноза развития послеоперационных осложнений использовалась сформированная база данных. Определялись зависимые и независимые переменные модели.

Построение математической модели осуществлялось по результатам логистического регрессионного анализа. Логистическая регрессия является оптимальным статистическим методом анализа набора данных, в котором есть несколько факторов (независимых переменных), влияющих на прогнозируемый исход. Зависимая переменная в данной регрессии принимает только два значения (да-нет; 0-1 и т.д.), то есть является бинарной или дихотомической.

Цель логистической регрессии состоит в том, чтобы найти наиболее подходящую модель для описания взаимосвязи между интересующей дихотомической характеристикой (зависимая переменная) и набором независимых (прогностических) переменных. Логистическая регрессия генерирует коэффициенты (а также их стандартные ошибки и уровни значимости) формулы для прогнозирования логит-преобразования вероятности наличия интересующей характеристики (зависимой переменной):

$$\text{logit}(p) = b_0 + b_1X_1 + \dots + b_kX_k, \quad (1)$$

где $b_0, b_1 \dots b_k$ – коэффициенты модели для независимых переменных; $X_1, X_2 \dots X_k$ – значения независимых переменных.

Таким образом, при построении модели прогноза, расчет вероятности (P), что событие произойдет (зависимая переменная = 1), производится по формуле (2):

$$P = \frac{e^{b_0 + b_1X_1 + \dots + b_kX_k}}{1 + e^{b_0 + b_1X_1 + \dots + b_kX_k}}. \quad (2)$$

В нашем исследовании в качестве зависимых переменных определены следующие события:

1. послеоперационные осложнения I–II степени по классификации Clavien-Dindo (кодировка: 0 – нет; 1 – да),
2. послеоперационные осложнения III–IV степени по классификации Clavien-Dindo (кодировка: 0 – нет; 1 – да).

Для каждой из зависимых переменных построена математическая модель прогноза послеоперационного осложнения.

Независимые переменные, оцениваемые как факторы риска развития осложнений, представлены в Таблице 6 с указанием кодировки. Факторы риска рассматривались по этапам: дооперационный, операционный и ранний послеоперационный.

Таблица 6 – Независимые переменные модели

Независимые переменные модели			
<i>дооперационный этап</i>			
	<i>кодировка</i>		<i>Кодировка</i>
мужской пол	0 – нет; 1 – да	Патология мочевыводящей системы	0 – нет; 1 – да
Возраст	количественный	Эндокринная патология	0 – нет; 1 – да
ИМТ	количественный	ЗНО	0 – нет; 1 – да
Метаболический синдром	0 – нет; 1 – да	Химиотерапия в анамнезе	0 – нет; 1 – да
Обхват талии (превышение нормы)	0 – <N; 1 -> N	АЛТ до операции	количественный
Артериальная гипертензия	0 – нет; 1 – да	АСТ до операции	количественный
Дислипидемия	0 – нет; 1 – да	Общий билирубин до операции	количественный
Сахарный диабет	0 – нет; 1 – да	ПТИ до операции	количественный
Сердечно-сосудистая патология	0 – нет; 1 – да	Креатинин до операции	количественный
Легочная патология	0 – нет; 1 – да	Фибриноген до операции	количественный

Продолжение Таблицы 6

<i>операционный этап</i>			
	<i>кодировка</i>		<i>кодировка</i>
Количество удаленных сегментов ≥ 3	0 – нет; 1 – да	Прием Прингла	0 – нет; 1 – да
Сочетанная операция	0 – нет; 1 – да	Трансфузия при операции	0 – нет; 1 – да
Продолжительность (мин)	количественный		
Кровопотеря (мл)	количественный		
<i>ранний послеоперационный этап</i>			
	<i>кодировка</i>		<i>кодировка</i>
Трансфузия после операции	0 – нет; 1 – да	ПТИ первые 48 часов п/о	количественный
АЛТ первые 48 часов п/о	количественный	креатинин первые 48 часов п/о	количественный
АСТ первые 48 часов п/о	количественный	фибриноген первые 48 часов п/о	количественный
общий билирубин первые 48 часов п/о	количественный		

Для количественных переменных определялся оптимальный порог и решающее правило с помощью ROC-анализа.

Для каждой зависимой переменной строились 2 математические модели: первая – на основе дооперационных характеристик, для оценки рисков развития осложнений в зависимости от исходного статуса пациента; вторая – влияние независимых переменных, являющихся характеристиками операционного и раннего послеоперационного этапов. Качество построенных моделей оценивалось на основании результатов классификационной таблицы (процент правильно классифицированных случаев) и анализа ROC-кривой.

Для оценки модели логистической регрессии использовался анализ кривой ROC. В этом анализе способность прогнозируемых значений модели различать положительные и отрицательные случаи количественно определялась площадью под кривой ROC (AUC). AUC, называемая также С-статистикой (или индексом соответствия), представляет собой значение, которое варьирует от 0,5

(отличительная способность не лучше, чем случайность) до 1,0 (идеальная различающая способность) (Таблица 7).

Таблица 7 – Экспертная шкала индекса соответствия прогнозируемых значений модели

Интервал AUC	Качество модели
0,9 – 1,0	отличное
0,8 – 0,9	очень хорошее
0,7 – 0,8	хорошее
0,6 – 0,7	среднее
0,5 – 0,6	неудовлетворительное

Дополнительная оценка информативности и разрешающей способности получившихся моделей проводилась путем изучения таких характеристик, как чувствительность, специфичность и диагностическая точность. «Средним» риском развития послеоперационных осложнений считалась вероятность по модели в рамках 35–75%. «Высоким» риском развития послеоперационных осложнений считалась вероятность по модели в рамках 75–100%. Чувствительность отражала долю правильно классифицированных прогностических результатов, которые показывали наличие среднего/высокого риска послеоперационных осложнений. Специфичность отражала долю правильно классифицированных прогностических результатов, которые показывали наличие низкого риска послеоперационных осложнений. Под диагностической точностью понималось процентное соотношение истинных (правильное прогнозирование как наличия послеоперационного осложнения, так и его отсутствия) результатов. Рассматриваемая оценка проводилась исключительно на валидационной выборке.

2.8 Исследование общей и безрецидивной выживаемости

Оценка показателей выживаемости проводилась исключительно на валидационной выборке среди пациентов с злокачественными поражениями печени. Сбор данных производился путем телефонного опроса пациентов с заполнением анкеты, представленной в Приложении А.

Для анализа использовалось время (в месяцах) появления определенного исхода (смерть, рецидив) от начального события (операция). Результаты представлялись в виде графика кривой выживаемости построенной на основании анализа Каплана-Мейера (Kaplan–Meier analysis). Было рассчитано среднее и медианное время с доверительными интервалами для каждой из выборок пациентов по каждому из критериев.

Для исследования взаимосвязи риска развития послеоперационных осложнений с общей и безрецидивной выживаемости была рассмотрена гипотеза о наличии значимой разницы в ОВ и БРВ между пациентами, имеющими риск развития осложнений 35 и более процентов (средний и высокие риски) и пациентами, имеющими риск осложнений менее 35% (низкий риск). В дополнение к вышеуказанным статистическим методам был использован логранговый критерий сравнения кривых выживаемости с расчетом Хи-квадрата и уровня значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика послеоперационных осложнений в группах

Ключевыми показателями в исследовании были показатели частоты неблагоприятных послеоперационных событий:

- общая частота послеоперационных осложнений (распределение по классификации Clavien-Dindo),
- частота послеоперационной печеночной недостаточности,
- частота билиарных осложнений,
- частота постгепатэктомических кровотечений.

Общая частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 48,5% (32 пациента). Частота осложнений I степени по Clavien-Dindo составила 13,6% (9 случаев), II степени – 13,6% (9), IIIa – 12,1% (8), IIIb – 1,5%(1), IVa – 3%(2), IVb – 4,5% (3). Всего осложнения I-II степени наблюдались у 18 пациентов (27,3%), осложнения III-IV степени у 14 пациентов (24,2%). Осложнений V степени по Clavien-Dindo (летальный исход) не наблюдалось. Без осложнений прошли вмешательства у 34 (51,5%) пациентов (Рисунок 4).

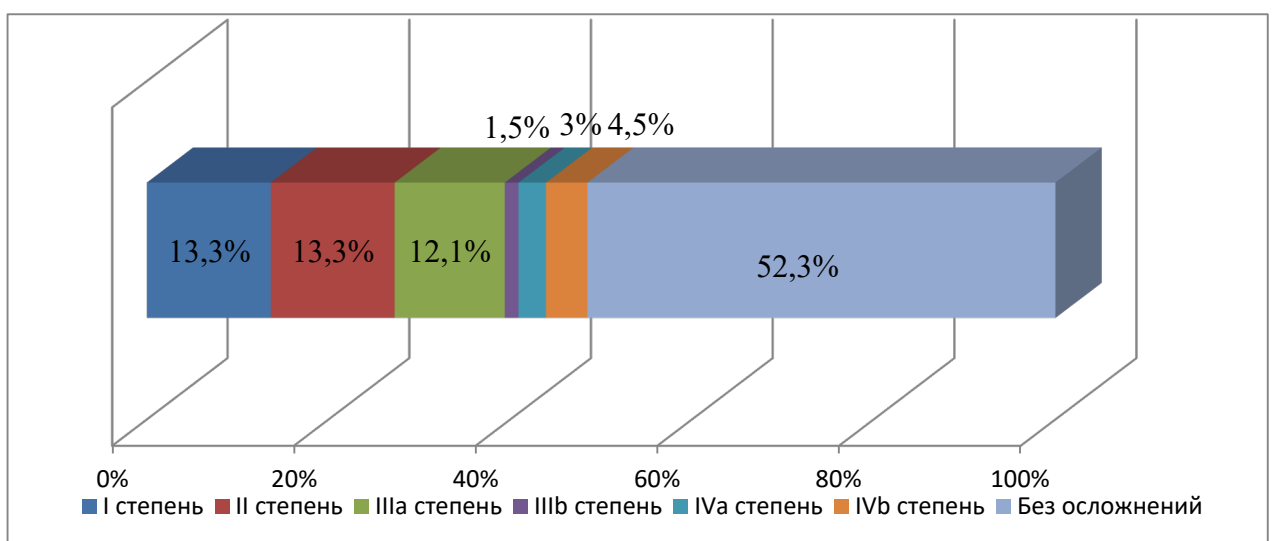


Рисунок 4 – Распределение частоты послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в основной группе

Общая частота послеоперационных осложнений в валидационной группе составила 32,2% (19 пациентов). Частота осложнений I степени по Clavien-Dindo составила 3,4% (2 случаев), II степени – 10,2% (6), IIIa – 1,7% (1), IIIb – 1,7% (1), IVa – 13,6% (8). Осложнений IVb степени не было. Осложнений V степени по Clavien-Dindo (летальный исход) зафиксирован у 1 пациента (1,7%). Всего осложнения I-II степени наблюдались у 8 пациентов (13,6%), осложнения III-IV степени у 10 пациентов (16,9%). Без осложнений прошли вмешательства у 40 (67,7%) пациентов (Рисунок 5).

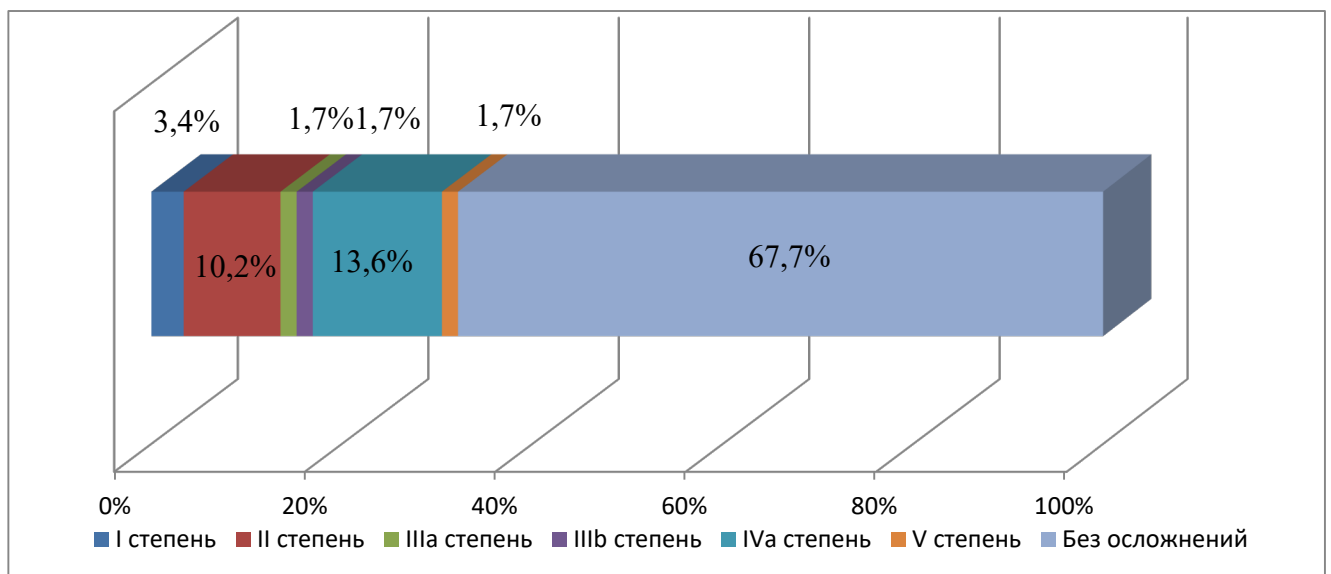


Рисунок 5 – Распределение частоты послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в валидационной группе

В валидационной группе наблюдался меньший процент послеоперационных осложнений (на 16,2%), однако по структуре в ней преобладали более тяжелые осложнения (III-IV степени) и наблюдался 1 случай осложнения V степени. Однако, статистически значимых различий в количестве послеоперационных осложнений как по абсолютному количеству, так и в соотношении по классификации по Clavien-Dindo между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

По характеру осложнений в контрольной группе преобладали билиарные осложнения (16,7% случаев) и печеночная недостаточность (15,1%). В валидационной группе наибольшее количество было геморрагических осложнений

(13,6%). Прочие причины составили 9,1% от совокупной выборки в основной группе и 6,8% в валидационной. Развернутые результаты представлены на Таблице 8. Значимых различий в характере и степени осложнений не было ($p>0,05$).

Таблица 8 – Характер послеоперационных осложнений в основной и валидационной группах

Характер		Группа №1 (n=66), абс.(%)	Группа №2 (n=59), абс.(%)
Геморрагические осложнения		5 (7,6%)	8 (13,6%)
	Степень А	4 (6,1%)	4 (6,8%)
	Степень В	1 (1,5%)	2 (3,4%)
	Степень С	0	2 (3,4%)
Желчеистечение		11 (16,7%)	2 (3,4%)
	Степень А	4 (6,1%)	2 (3,4%)
	Степень В	6 (9,1%)	0
	Степень С	1 (1,5%)	0
Печеночная недостаточность		10 (15,1%)	5 (8,5%)
	Степень А	4 (6,1%)	0
	Степень В	2 (3%)	3 (5,1%)
	Степень С	4 (6,1%)	2 (3,4%)
Прочие причины		6 (9,1%)	4 (6,8%)
	Осложнения послеоперационных ран	2 (3%)	2 (3,4%)
	Послеоперационный панкреатит	0	1 (1,7%)
	Мононевропатия лучевого нерва	0	1 (1,7%)
	Плевральные выпот	1 (1,5%)	0
	Желтуха неясного генеза	1 (1,5%)	0
	Дыхательная недостаточность	1 (1,5%)	0
	Кишечная непроходимость	1 (1,5%)	0

3.2 Сравнение лабораторных показателей в группах

Во всех рассматриваемых реперных точках (до операции, первые 48 часов, 3-5 и 7-10 сутки после) медианное значение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в основной группе было выше – 22 (18-40) ЕД/л, 222 (117-576) ЕД/л, 139,5 (71-249) ЕД/л и 57 (39-107) ЕД/л соответственно (Таблица 9). До операции повышенный уровень АЛТ в основной группе наблюдался у 21 пациента (31,8%), в валидационной группе - у 15 пациентов (25,4%). В большинстве случаев изменения

уровня АЛТ в обеих группах были схожи: нормальное значение в дооперационных период, наивысший уровень в первые 48 часов и постепенное снижение на 3-5 сутки и до уровня околореференсных значений на 7-10 сутки (Рисунок 6). Значимого различия уровня АЛТ в до- и послеоперационном периоде не наблюдалось ($p>0,05$).

Таблица 9 – Медиана и интерквартильная широта (25%-75%) динамики аланинаминотрансферазы (АЛТ) в основной и валидационной группах

Показатель	Группа №1 (n=66), Ме (25-75 процентиль)	Группа №2 (n=59), Ме (25-75 процентиль)
Уровень АЛТ до операции, ЕД/л	22 (18-40)	21 (18-40)
Уровень АЛТ в первые 48 часов, ЕД/л	222 (117-576)	148 (72-319,8)
Уровень АЛТ на 3-5 сутки, ЕД/л	139,5 (71-249)	136 (61-274,3)
Уровень АЛТ на 7-10 сутки, ЕД/л	57 (39-107)	54,5 (36-96)

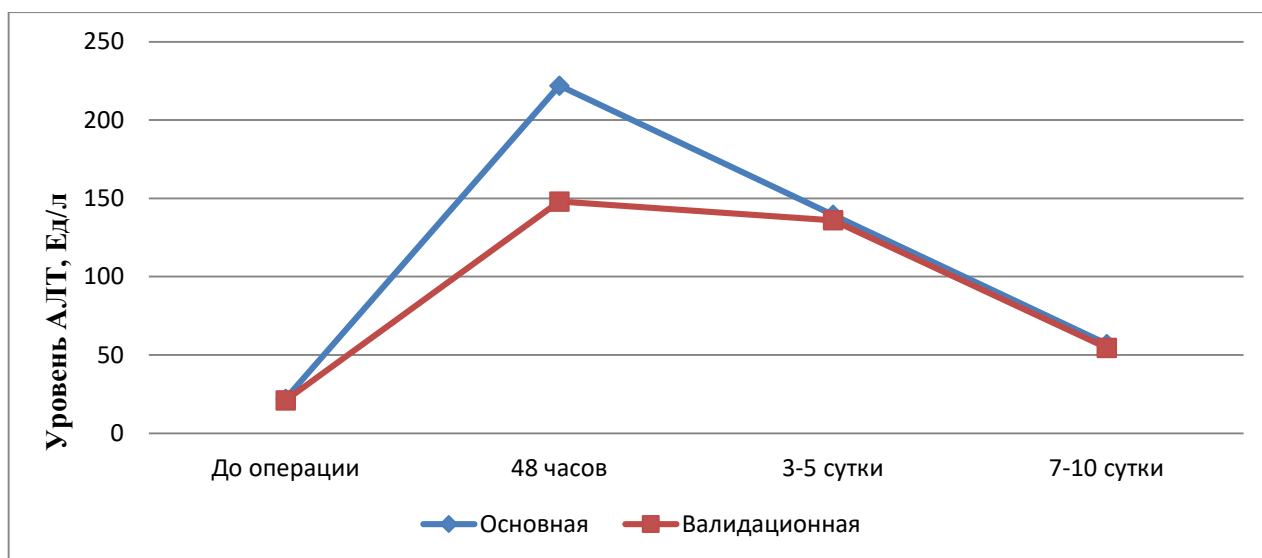


Рисунок 6 – Динамика аланинаминотрансферазы в основной и валидационной группах

Медианный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) до операции, в первые 48 часов и на 7-10 сутки так же, как и случае с АЛТ, был больше в основной группе: 28,1 (21-38,7) ЕД/л, 268,5 (146-522) ЕД/л и 44 (30,5-55,5) ЕД/л соответственно. На 3-5 сутки показатель был больше в валидационной группе – 112 (59-205,3) ЕД/л (Таблица 10). До операции уровень АСТ в основной группе был

выше нормы у 15 пациентов (22,7%), в валидационной группе – у 16 пациентов (27,1%). Тенденции в динамике были такие же, как и в отношении АЛТ: нормальные показатели до операции, их кратное повышение в первые 48 часов, постепенное снижение на 3-5 сутки и нормальные или околореференсные значения на 7-10 сутки (Рисунок 7). Статистически значимых различий в уровне АСТ до операции и в послеоперационном период не было ($p>0,05$).

Таблица 10 – Медиана и интерквартильная широта (25%-75%) аспартатаминотрансферазы (АСТ) в основной и валидационной группах в динамике

Показатель	Группа №1 (n=66), Ме (25-75 процентиль)	Группа №2 (n=59), Ме (25-75 процентиль)
Уровень АСТ до операции, ЕД/л	28,1 (21-38,7)	27 (21-39,75)
Уровень АСТ в первые 48 часов, ЕД/л	268,5 (146-522)	186 (94,3-355,5)
Уровень АСТ на 3-5 сутки, ЕД/л	98 (51,3-156,5)	112 (59-205,3)
Уровень АСТ на 7-10 сутки, ЕД/л	44 (30,5-55,5)	38,5 (22-67)

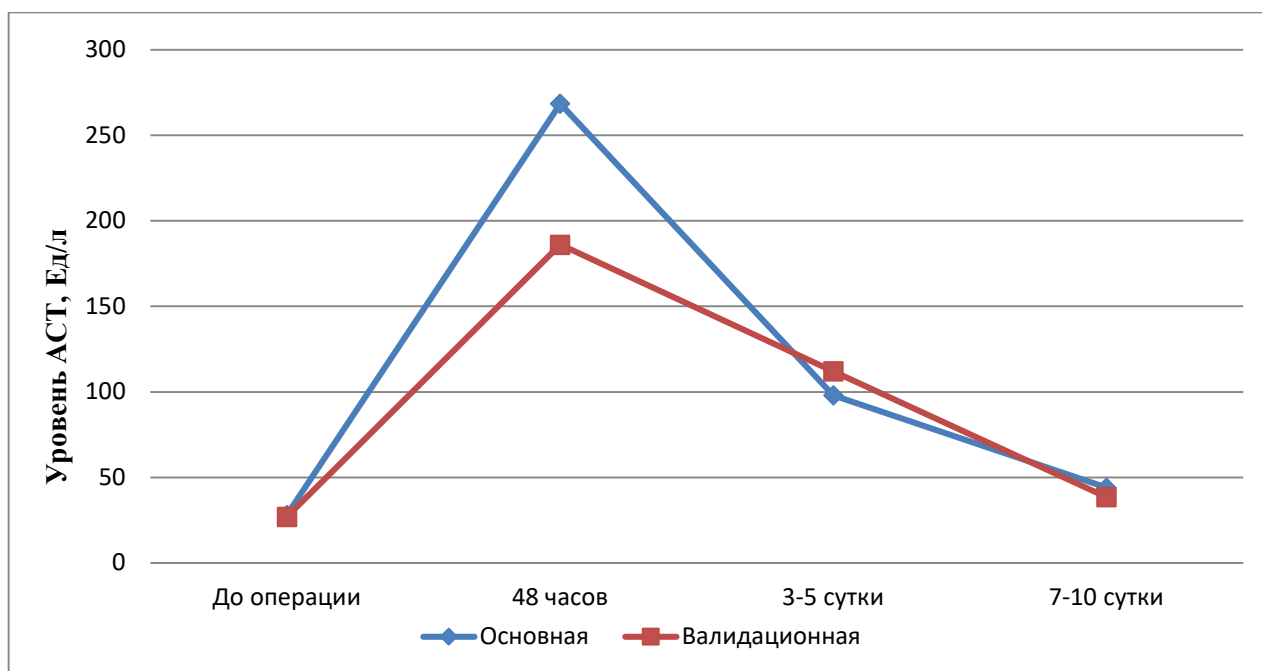


Рисунок 7 – Динамика аспартатминотрансферазы в основной и валидационной группах

Уровень общего билирубина был больше в валидационной группе на всех этапах. Медиана до операции составила 14,5 (12,1-21,01) мкмоль/л, в первые 48

часов – 17 (13,1-30,5) мкмоль/л, на 3-5 сутки – 15,5 (11,1-29,3) мкмоль/л, на 7-10 сутки – 14,7 (10,3-18) мкмоль/л (Таблица 11). В основной группе до операции он был выше нормы у 9 пациентов (13,6%), в валидационной – у 19 пациентов (32,2%). Поэтому, наиболее вероятно, различие в уровне общего билирубина после операции обусловлено дооперационным состоянием пациента. Динамика была похожа на динамику печеночных трансаминаз: в первые сутки уровень повышался и постепенно снижался к 7-10 суткам после операции (Рисунок 8). Указанные различия не были статистически достоверными ($p>0,05$).

Таблица 11 – Медиана и интерквартильная широта (25%-75%) общего билирубина в основной и валидационной группах в динамике

Показатель	Группа №1 (n=66), Me (25-75 процентиль)	Группа №2 (n=59), Me (25-75 процентиль)
Уровень общего билирубина до операции, мкмоль/л	13 (10,5-16,7)	14,5 (12,1-21,01)
Уровень общего билирубина в первые 48 часов, мкмоль /л	15,6 (12,25-26,85)	17 (13,1-30,5)
Уровень общего билирубина на 3-5 сутки, мкмоль /л	14,3 (9,6-22,3)	15,5 (11,1-29,3)
Уровень общего билирубина на 7-10 сутки, мкмоль /л	11,6 (8,25-20,25)	14,7 (10,3-18)

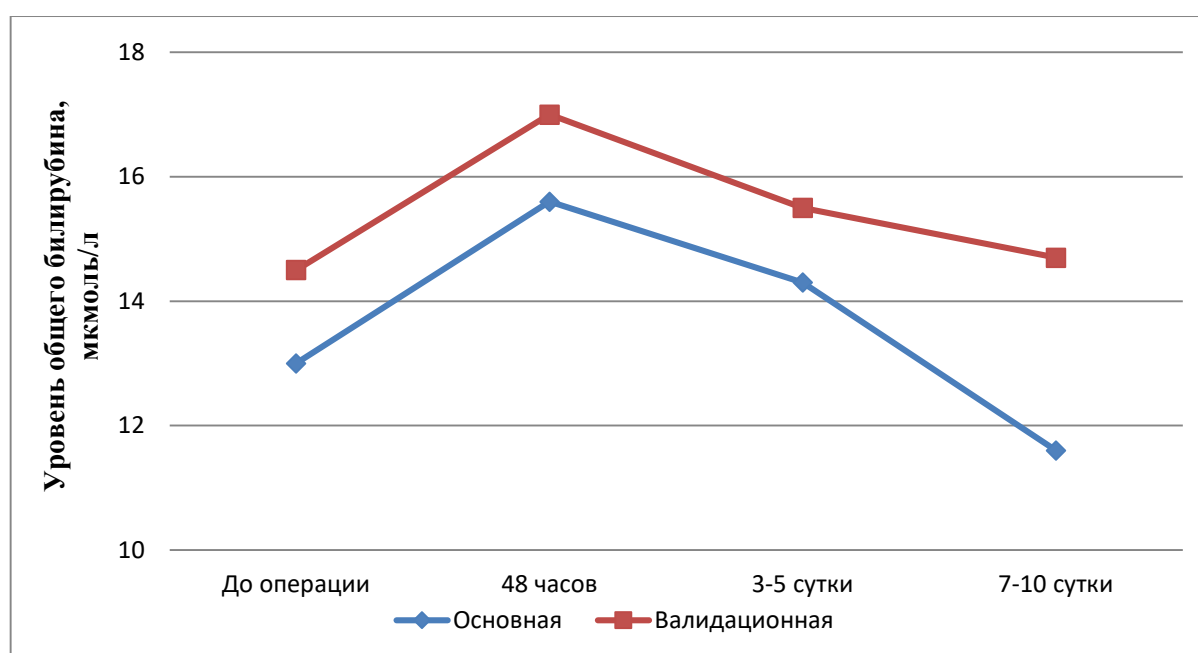


Рисунок 8 – Динамика общего билирубина в основной и валидационной группах

Уровень креатинина не имел достоверную разницу как в дооперационном периоде, так и в послеоперационном ($p>0,05$). Разница в медианных значениях между группами также была незначительной (Таблица 12). До операции в основной группе он был выше нормы у 9 пациентов (13,6%), в валидационной - у 8 пациентов (13,5%). Различий и особенностей в динамике уровня показателей также не выявлено (Рисунок 9).

Таблица 12 – Медиана и интерквартильная широта (25%-75%) общего билирубина в основной и валидационной группах в динамике

Показатель	Группа №1 (n=66), Me (25-75 процентиль)	Группа №2 (n=59), Me (25-75 процентиль)
Уровень креатинина до операции, мкмоль/л	83,41 (70-91)	81 (74,5-97,8)
Уровень креатинина в первые 48 часов, мкмоль /л	82,3 (69,7-100,1)	85 (72,5-106,7)
Уровень креатинина на 3-5 сутки, мкмоль /л	78,6 (70-101)	71 (61-89,7)
Уровень креатинина на 7-10 сутки, мкмоль /л	73 (61-88)	73,2 (65,4-82,6)

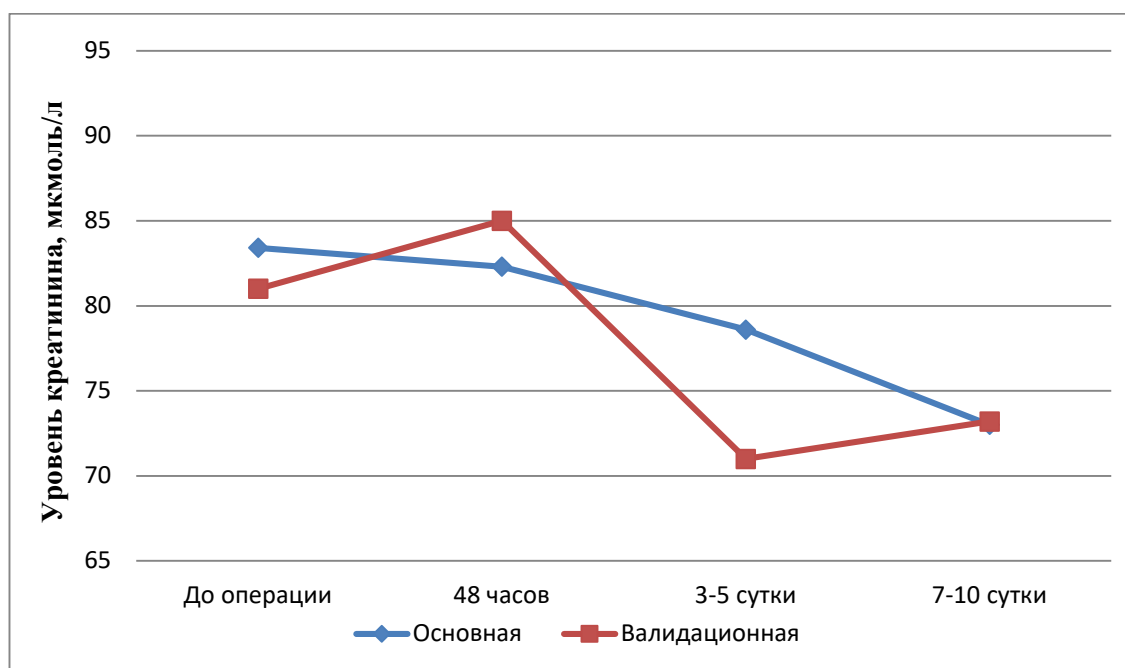


Рисунок 9 – Динамика креатинина в основной и валидационной группах

Ряд показателей гемостаза имел статистически достоверную разницу. В валидационной группе в первые 48 часов после операции протромбиновый индекс (ПТИ) был достоверно выше, чем в основной группе ($p=0,015$). Медиана в валидационной группе составила 82,6 (75,9-91,7) %, в основной - 77 (69 – 88,8%). Дооперационный уровень ПТИ и ПТИ на 7-10 сутки был также выше в валидационной группе: 93,46 (87,2-98) % и 81,6 (69,9-87,7) % соответственно ($p>0,05$). На 3-5 сутки медиана была выше в основной группе – 81,7 (74-87,5) % ($p>0,05$) (Таблица 13). Дооперационный уровень ПТИ ниже нормальных значений в основной выборке был у 2 пациентов (3,03%), в валидационной – у 1 пациента (1,7%). Динамика незначительно отличалась между группами (Рисунок 10): в обеих группах наблюдалось снижение в первые 48 часов после операции и далее сохранение околореференсных значений в остальных реперных точках. Однако, на 3-5 сутки в основной группе наблюдалось незначительное повышение показателей, а в валидационной - незначительное снижение. На 7-10 сутки динамика было противоположная – незначительное повышение в валидационной и уменьшение в основной.

Таблица 13 – Медиана и интерквартильная широта (25%-75%) протромбинового индекса в основной и валидационной группах в динамике

Показатель	Группа №1 (n=66), Ме (25-75 перцентиль)	Группа №2 (n=59), Ме (25-75 перцентиль)
Уровень протромбинового индекса до операции, %	92 (86-99)	93,46 (87,2-98)
Уровень протромбинового индекса в первые 48 часов, %	77 (69-88,8)*	82,6 (75,9-91,7)*
Уровень протромбинового индекса на 3-5 сутки, %	81,7 (74-87,5)	79,4 (70,9-86,6)
Уровень протромбинового индекса на 7-10 сутки, %	78 (60,8-89,8)	81,6 (69,9-87,7)
Примечание: * $p < 0,02$.		

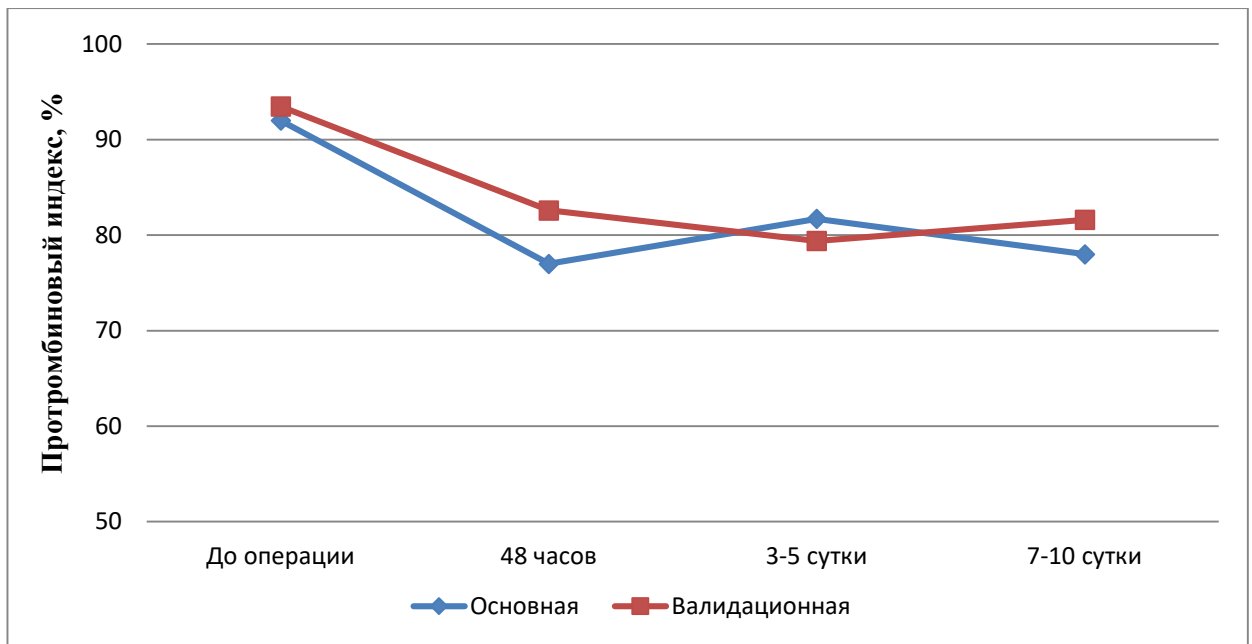


Рисунок 10 – Динамика протромбинового индекса в основной и валидационной группах

Уровень фибриногена на 3-5 сутки после операции был достоверно выше в валидационной группе – медианное значение составило 6,61 (5,14-7,58) г/л, в основной группе – 5,25 (4,34-6,14) г/л ($p=0,014$). Дооперационно, в первые 48 часов и на 7-10 сутки уровень фибриногена был также выше в валидационной группе – 4,57 (3,97-5,45) г/л, 4,22 (3,43-4,83) г/л и 6,23 (5,34-7,2) г/л соответственно (Таблица 14). Но достоверной разницы в данных реперных точках не получено ($p>0,05$). Дооперационный уровень фибриногена выше нормальных значений в основной выборке был у 43 пациентов (65,2%), в валидационной – у 43 пациента (72,9%). В динамике наблюдались различия после 3-5 суток (Рисунок 11).

Таблица 14 – Медиана и интерквартильная широта (25%-75%) уровня фибриногена в основной и валидационной группах в динамике

Показатель	Группа №1 (n=66), Ме (25-75 процентиль)	Группа №2 (n=59), Ме (25-75 процентиль)
Уровень фибриногена до операции, г/л	4,31 (3,74-5,58)	4,57 (3,97-5,45)
Уровень фибриногена в первые 48 часов, г/л	3,61 (3,05-4,84)	4,22 (3,43-4,83)

Продолжение Таблицы 14

Уровень фибриногена на 3-5 сутки, г/л	5,25 (4,34-6,14)*	6,61 (5,14-7,58)*
Уровень фибриногена на 7-10 сутки, г/л	5,58 (3,55-7,31)	6,23 (5,34-7,2)
Примечание: * $p < 0,02$.		

Как в основной, так и в валидационной группах в первые 48 часов после операции наблюдалось снижение уровня, на 3-5 сутки его заметное увеличение. Но на 7-10 сутки в основной выборке была тенденция к увеличению уровня, в валидационной - к снижению.

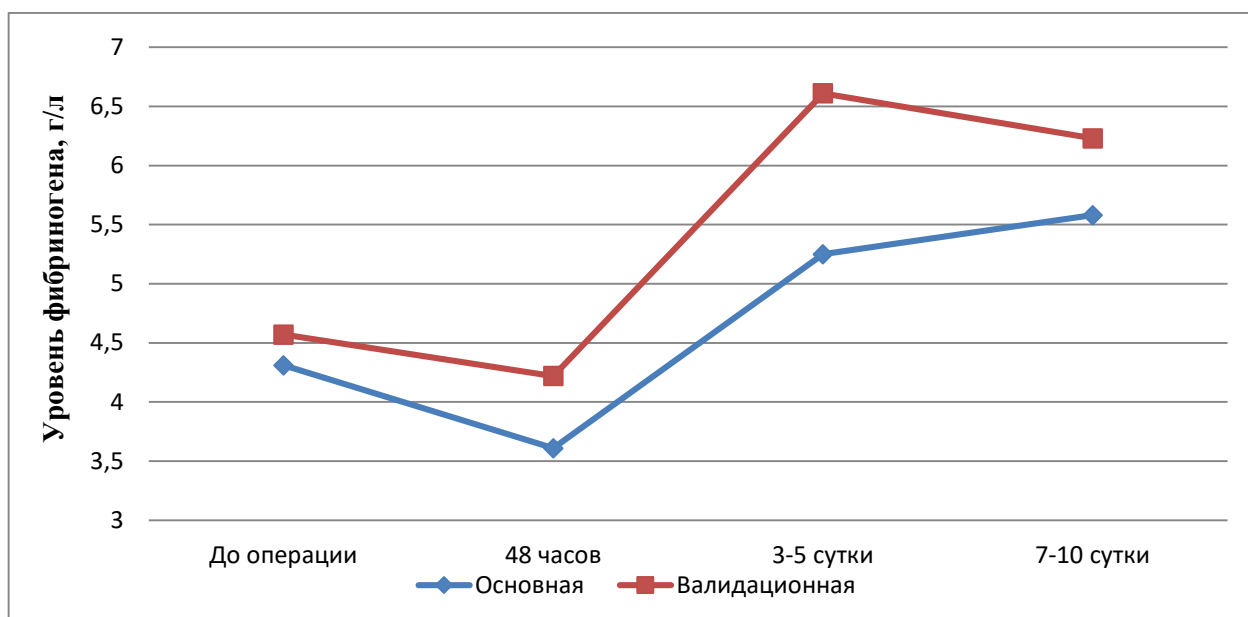


Рисунок 11 – Динамика фибриногена в основной и валидационной группах

3.3 Прогностические модели развития послеоперационных осложнений

Построение модели прогнозирования развития послеоперационных осложнений происходило в несколько этапов. На первом этапе, указанные в таблице 4 независимые переменные (предполагаемые предикторы развития послеоперационных осложнений) были приведены к дихотомическому значению (1 – наличие признака, 0 – отсутствие признака). Качественные переменные расценивались по наличию/отсутствию признака, для количественных переменных был определен оптимальный порог с помощью ROC-анализа. Решающее правило было сформулировано на основании наличия статистического различия групп, которое имело уровень значимости (p) менее 0,05. За зависимые переменные были

взяты факт развития осложнений I-II степени по Clavien-Dindo и факт развития осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo.

Приведенные к бинарному значению независимые переменные с помощью логистического регрессионного анализа были оценены на уровень значимости и соотношение шансов влияния на появление искомого признака (осложнения). Уровень достоверности менее 0,05 считался решающим для включения критерия в формулу логит-преобразования. Данные факторы были признаны факторами риска и предикторами развития осложнений. Результаты расчетов всех критериев согласно таблице 4 представлены в приложениях Б и В.

По результатам логистической регрессии были отобраны следующие независимые переменные развития осложнений I-II степени:

До операции:

- Возраст менее или равен 58 лет ($p=0,0339$)
- Уровень АСТ до операции более или равно 32 Ед/л ($p=0,0163$)
- Протромбиновый индекс до операции менее или равен 84% ($p=0,0313$)
- Уровень фибриногена до операции более или равен 3,98 г/л ($p=0,01037$)

В раннем послеоперационном периоде:

- Уровень АЛТ в первые 48 часов после операции более или равен 349 Ед/л ($p=0,0167$)
- Уровень АСТ в первые 48 часов после операции более или равен 515 Ед/л ($p=0,0036$)
- Уровень общего билирубина в первые 48 часов после операции более или равен 27,5 мкмоль/л ($p=0,0221$)
- Протромбиновый индекс в первые 48 часов после операции менее или равен 72 ($p=0,0325$)
- Уровень фибриногена в первые 48 часов после операции менее или равен 3,14 г/л ($p=0,0305$)

Дооперационные и послеоперационные предикторы осложнений были включены в 2 математические модели. С использованием многофакторного логистического анализа были рассчитаны коэффициенты независимых

переменных (предикторов). Коэффициенты дооперационных и послеоперационных предикторов представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Коэффициенты предикторов осложнений I – II степени

<i>Дооперационный период</i>		<i>Послеоперационный период</i>	
Предиктор	Коэффициент	Предиктор	Коэффициент
Возраст ≤ 58 лет	2,07404	АЛТ 48 часов после операции (п/о) ≥ 349 ЕД/л	-17,06412
АСТ до операции ≥ 32 ЕД/л	2,05556	АСТ 48 часов п/о ≥ 515 ЕД/л	18,80816
ПТИ до операции $\leq 84\%$	1,00352	Общий билирубин 48 часов п/о $\geq 27,5$ мкмоль/л	1,03955
Фибриноген до операции $\geq 3,98$ г/л	1,74142	ПТИ 48 часов п/о $\leq 72\%$	0,85538
Constant	-5,31247	Фибриноген 48 часов п/о $\leq 3,14$ г/л	0,76757
		Constant	-3,60677

Модель учитывает бинарное значение величин: «1» – наличие признака, «0» – отсутствие признака. Вероятность развития послеоперационных осложнений рассчитывается по формуле:

$$P = \frac{e^t}{1 + e^t}, \quad (3)$$

где «t» с дооперационными предикторами: $t = -5,31247 + 2,07404 * (\text{возраст} \leq 58) + 2,05556 * (\text{АСТ до операции} \geq 32 \text{ ЕД/л}) + 1,00352 * (\text{ПТИ до операции} \leq 84\%) + 1,74142 * (\text{Фибриноген до операции} \geq 3,98 \text{ г/л})$; «t» с послеоперационными предикторами: $t = -3,60677 - 17,06412 * (\text{АЛТ 48 часов п/о} \geq 349 \text{ ЕД/л}) + 18,80816 * (\text{АСТ 48 часов п/о} \geq 515 \text{ ЕД/л}) + 1,03955 * (\text{общий билирубин 48 часов п/о} \geq 27,5 \text{ мкмоль/л}) + 0,85538 * (\text{ПТИ 48 часов п/о} \leq 72\%) + 0,76757 * (\text{фибриноген 48 часов п/о} \leq 3,14 \text{ г/л})$.

При проведении оценки качества модель дооперационного этапа дает 86,36% правильно классифицируемых случаев со значением площади кривой ROC (AUC) – 0,843, что соответствует очень хорошему качеству модели (Таблица 16).

Таблица 16 – Оценка качества модели дооперационного прогнозирования осложнений I и II степени

Оценка качества модели логистической регрессии		
Анализ ROC кривой	площадь под кривой ROC (AUC)	0,843
	95% ДИ	0,733 – 0,921
Процент правильно классифицированных случаев (точность)		86,36%

При проведении оценки качества модели послеоперационного этапа процент правильно классифицируемых случаев равняется 86,11% со значением площади кривой ROC (AUC) – 0,882, что соответствует очень хорошему качеству модели (Таблица 17).

Таблица 17 – Оценка качества модели послеоперационного прогнозирования осложнений I и II степени

Оценка качества модели логистической регрессии		
Анализ ROC кривой	площадь под кривой ROC (AUC)	0,882
	95% ДИ	0,73 – 0,965
Процент правильно классифицированных случаев (точность)		86,11%

По результатам логистической регрессии были отобраны следующие независимые переменные развития осложнений III-IV степени:

До операции:

- Уровень АЛТ до операции более или равен 22 Ед/л ($p=0,0307$)
- Уровень АСТ до операции более или равен 30 Ед/л ($p=0,0174$)
- Уровень общего билирубина до операции более или равен 16,4 мкмоль/л ($p=0,0046$)
- Протромбиновый индекс до операции менее или равен 91% ($p=0,0186$)
- Уровень фибриногена до операции более или равен 5,74 г/л ($p < 0,0001$)

В интра- и послеоперационном периоде:

- Продолжительность операции более или равна 330 минут ($p=0,0067$)
- Интраоперационная кровопотеря более или равно 330 мл ($p=0,0001$)
- Трансфузия компонентов крови интраоперационно ($p=0,0169$)

- Трансфузия компонентов крови после операции ($p=0,0046$)
- Уровень АСТ в первые 48 часов после операции более или равен 741 ЕД/л ($p=0,0068$)
- Уровень общего билирубина в первые 48 часов после операции более или равен 30 мкмоль/л ($p=0,0235$)
- Уровень креатинина крови в первые 48 часов после операции более или равен 119,5 мкмоль/л ($p=0,0003$)
- Протромбиновый индекс в первые 48 часов после операции менее или равен 72% ($p=0,0022$)
- Уровень фибриногена в первые 48 часов после операции менее или равен 2,79 г/л ($p=0,0015$)

Дооперационные и послеоперационные предикторы осложнений были включены в 2 математические модели. С использованием многофакторного логистического анализа были рассчитаны коэффициенты ранее упомянутых независимых переменных (предикторов). Коэффициенты дооперационных и послеоперационных предикторов представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Коэффициенты дооперационных и послеоперационных предикторов осложнений III – IV степени

<i>Дооперационный период</i>		<i>Послеоперационный период</i>	
Предиктор	Коэффициент	Предиктор	Коэффициент
АЛТ до операции ≥ 22 ЕД/л	2,02345	Продолжительность операции ≥ 330 минут	-1,10281
АСТ до операции ≥ 30 ЕД/л	-1,00366	Интраоперационная кровопотеря ≥ 330 мл	2,28631
Общий билирубин до операции $\geq 16,4$ мкмоль/л	3,02659	Интраоперационная трансфузия	1,57382
ПТИ до операции $\leq 91\%$	0,36526	Трансфузия после операции	0,49251
Фибриноген до операции $\geq 5,74$ г/л	4,25782	АСТ 48 часов после операции (п/о) ≥ 741 ЕД/л	-0,00288

Продолжение Таблицы 18

Constant	-4,98319	Общий билирубин 48 часов п/о $\geq 30,0$ мкмоль/л	0,22226
		Креатинин 48 часов п/о $\geq 119,5$ мкмоль/л	3,14232
		ПТИ 48 часов п/о $\leq$ 72%	1,63636
		Фибриноген 48 часов после операции $\leq$ 2,79 г/л	1,70588
		Constant	-4,59818

Модель учитывает бинарное значение величин: «1» – наличие признака, «0» – отсутствие признака. Вероятность развития послеоперационных осложнений рассчитывается по формуле:

$$P = \frac{e^t}{1 + e^t}, \quad (4)$$

где «t» для дооперационных предикторов:

$t = -4,98319 + 2,02345 \cdot (\text{АЛТ до операции} \geq 22 \text{ ЕД/л}) - 1,00366 \cdot (\text{АСТ до операции} \geq 30 \text{ ЕД/л}) + 3,02659 \cdot (\text{общий билирубин до операции} \geq 16,4 \text{ мкмоль/л}) + 0,36526 \cdot (\text{ПТИ до операции} \leq 91\%) + 4,25782 \cdot (\text{фибриноген до операции} \geq 5,74 \text{ г/л});$

«t» для интра- и послеоперационных предикторов:

$t = -4,59818 - 1,10281 \cdot (\text{продолжительность операции} \geq 330 \text{ мин.}) + 2,28631 \cdot (\text{интраоперационная кровопотеря} \geq 330 \text{ мл}) + 1,57382 \cdot (\text{интраоперационная трансфузия}) + 0,49251 \cdot (\text{трансфузия п/о}) - 0,00288 \cdot (\text{АСТ 48 часов п/о} \geq 741 \text{ ЕД/л}) + 0,22226 \cdot (\text{общий билирубин 48 часов п/о} \geq 30,0 \text{ мкмоль/л}) + 1,63636 \cdot (\text{ПТИ 48 часов п/о} \leq 72) + 3,14232 \cdot (\text{креатинин 48 часов п/о} \geq 119,5 \text{ мкмоль/л}) + 1,70588 \cdot (\text{фибриноген 48 часов после операции} \leq 2,79 \text{ г/л}).$

При проведении оценки качества модель дооперационного этапа дает 87,88% правильно классифицируемых случаев со значением площади кривой ROC (AUC) – 0,924, что соответствует отличному качеству модели (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка качества модели дооперационного прогнозирования осложнений III и IV степени

Оценка качества модели логистической регрессии		
Анализ ROC кривой	площадь под кривой ROC (AUC)	0,924
	95% ДИ	0,832 – 0,975
Процент правильно классифицированных случаев (точность)		87,88%

При проведении оценки качества модели интра- и послеоперационного этапа процент правильно классифицируемых случаев равняется 92,42% со значением площади кривой ROC (AUC) – 0,937, что соответствует отличному качеству модели (Таблица 20).

Таблица 20 – Оценка качества модели интра- и послеоперационного прогнозирования осложнений III и IV степени

Оценка качества модели логистической регрессии		
Анализ ROC кривой	площадь под кривой ROC (AUC)	0,937
	95% ДИ	0,849 – 0,982
Процент правильно классифицированных случаев (точность)		92,42%

3.4 Программное обеспечение «Нератома». Оценка диагностической мощности приложения

На основе рассмотренных выше математических моделей было разработано программное обеспечение – «Программа для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях «Нератома». На Рисунках 12–15 представлен его интерфейс.

Рисунок 12 – Интерфейс программы «Нератома». Рабочий экран №1

Программа рассчитывает вероятность (в процентах) развития определенных степеней осложнений (I-II и III-IV степени). За каждый тип осложнений отвечают свои модели: две для дооперационного этапа и две для интра- и раннего послеоперационного периодов, для работы с которыми разработаны отдельные интерфейсы (Рисунок 13, 14).

Рисунок 13 – Интерфейс программы «Нератома». Рабочий экран №2.
Дооперационный и интра-, послеоперационные этапы

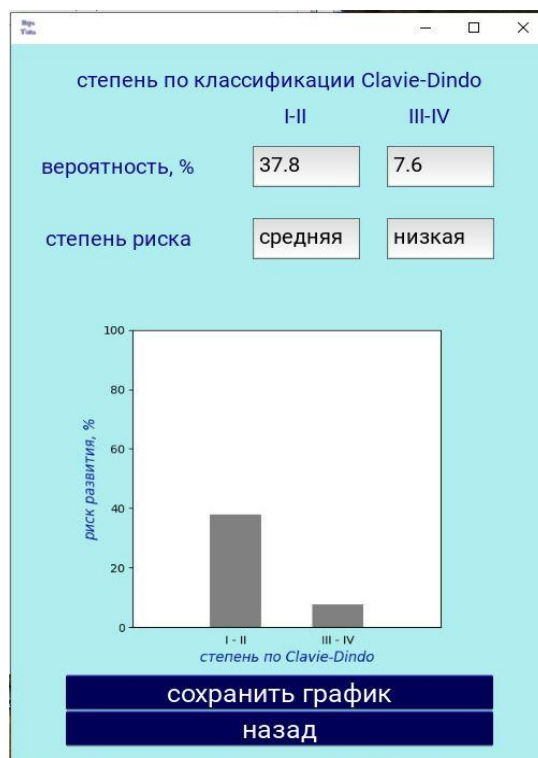


Рисунок 14 – Интерфейс программы «Нератома». Результат дооперационного этапа

Рассчитанная вероятность визуализируется на столбчатой диаграмме, на которой отражена градация по уровню вероятности развития: менее 35% - низкая степень, от 35-75% - средняя, более 75% - высокая степень. График можно сохранить в формате JPEG, хранить, передавать и выводить как обычное изображение (Рисунок 15).

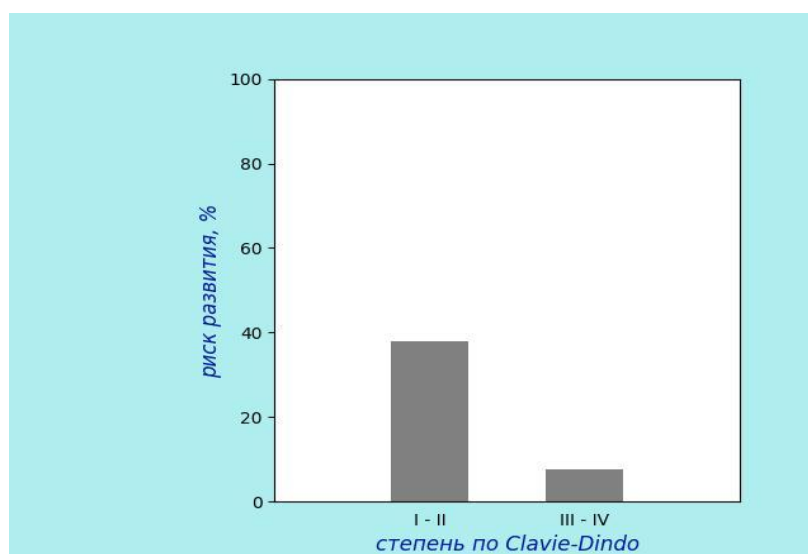


Рисунок 15 – Сохраненный график дооперационного этапа

Программа уже прошла процедуру регистрации (регистрационный номер RU2024663613 от 07.06.2024) и внедрена в клиническую практику хирургических отделений Университетской клинической больницы №1 и онкологического отделения хирургических методов лечения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также в образовательный процесс кафедры онкологии, радиологии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

3.5 Валидация программы «Hepatoma»

Оценка информативности и разрешающей способности приложения «Hepatoma» в определении риска развития осложнений после резекций печени при очаговых образованиях проводилась путем анализа таких характеристик, как чувствительность, специфичность и диагностическая точность.

Для этого в рамках исследования была набрана группа пациентов (n=59), которая и составила валидационную выборку. Характеристика и различия данной группы и основной группы были разобраны ранее.

Для каждого пациента с помощью приложения «Hepatoma» был произведен расчет вероятности развития осложнений I-II и III-IV степеней по Clavien-Dindo по данным дооперационного этапа и интра- и послеоперационного этапов (в первые 48 после операции).

Для расчета показателей информативности прогнозирования осложнений I-II степени по Clavien-Dindo были построены таблицы сопряженности развившихся осложнений и среднего/высокого риска по программе (Таблицы 21–22).

Таблица 21 – Таблица сопряженности осложнений I-II степени по Clavien-Dindo и средне/высокого риска осложнений по программе Hepatoma по предикторам дооперационного этапа

n = 59		Осложнения I-II степени по Clavien-Dindo	
		да	нет
Средний/высокий риск по программе (дооперационный этап)	да	3	7
	нет	5	44
всего		8	51

Таблица 22 – Таблица сопряженности осложнений I-II степени по Clavien-Dindo и средне/высокого риска осложнений по программе Hepatoma по предикторам интра- и послеоперационного этапа

n = 59		Осложнения I-II степени по Clavien-Dindo	
		да	нет
Средний/высокий риск по программе (интра- и послеоперационный этап)	да	0	4
	нет	8	47
всего		8	51

На дооперационном этапе программа выставила средний/высокий риск 10 пациентам. Из них у 3 пациентов развились осложнения I-II степени, у 7 пациентов их не было. У 49 пациентов программа выставила низкий риск развития осложнений, при этом у 5 пациентов осложнение развилось, а у 44 пациентов – нет.

На интра- и послеоперационном этапах программа выставила средний/высокий риск 4 пациентам. У всех 4 пациентов осложнений не было. У 55 пациентов программа выставила низкий риск развития осложнений, при этом у 8 пациентов осложнение развилось, у 47 пациентов – нет.

По результатам валидационной проверки, приложение Hepatoma позволяет сделать правильные заключения о предположительной вероятности осложнений I-II степени по Clavien-Dindo в 79,7% случаях как на дооперационном этапе, так и на интра- и послеоперационном этапе. Программа показала приемлемый процент специфичности в отношении рассматриваемых осложнений: 86,3% для

дооперационного этапа и 92,2% для интра- и послеоперационного этапов (Таблица 23).

Чувствительность программы в отношении осложнений I-II степени получена ниже желаемого уровня – 37,5% для дооперационного этапа и 0% для интра-и послеоперационного этапов. Столь низкие результаты чувствительности программы можно объяснить величиной исследуемой группы (8 пациентов).

Таблица 23 – Диагностические характеристики программы Hepatoma в отношении прогнозирования осложнений I-II степени по Clavien-Dindo

Критерий	Дооперационный этап	Интра- и послеоперационный этапы
Чувствительность, %	37,5	0
Специфичность, %	86,3	92,2
Диагностическая точность, %	79,7	79,7

Аналогичные данные были просчитаны для осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo. Также были построены таблицы сопряженности развившихся осложнений и среднего/высокого риска по программе (Таблица 24–25).

На дооперационном этапе программа выставила средний/высокий риск 16 пациентам. Из них у 6 пациентов развилось осложнений III-IV степени, у 10 пациентов их не развилось. У 43 пациентов программа выставила низкий риск развития осложнений, при этом у 5 пациентов осложнение развилось, у 38 пациентов – нет.

Таблица 24 – Таблица сопряженности осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo и средне/высокого риска осложнений по программе Hepatoma по предикторам дооперационного этапа

n = 59		Осложнения III – IV степени по Clavien-Dindo	
		да	нет
Средний/высокий риск по программе (дооперационный этап)	да	6	10
	нет	5	38
всего		11	48

Таблица 25 – Таблица сопряженности осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo и средне/высокого риска осложнений по программе Hepatoma по предикторам интра- и послеоперационного этапа

n = 59		Осложнения III – IV степени по Clavien-Dindo	
		да	нет
Средний/высокий риск по программе (интра- и послеоперационный этап)	да	8	4
	нет	3	44
всего		11	48

На интра- и послеоперационном этапах программа выставила средний/высокий риск 12-ти пациентам. У 8 пациентов были осложнения III-IV степени, у 4 пациентов не было. У 47 пациентов программа выставила низкий риск развития осложнений, при этом у 3 пациентов осложнение развилось, у 44 пациентов – нет.

По результатам валидационной проверки, приложение Hepatoma позволяет сделать правильные заключения о предположительной вероятности осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo в 74,6% случаях на дооперационном этапе и в 88,1% – на интра- и послеоперационном этапе (Таблица 26). Программа показала приемлемый процент специфичности в отношении рассматриваемых осложнений: 79,2% для дооперационного этапа и 91,7% для интра- и послеоперационного этапов.

Таблица 26 – Диагностические характеристики программы Hepatoma в отношении прогнозирования осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo

Критерии	Дооперационный этап	Интра- и послеоперационный этапы
Чувствительность, %	54,5	72,7
Специфичность, %	79,2	91,7
Диагностическая точность, %	74,6	88,1

Чувствительность программы в отношении осложнений III-IV степени выше таковой для I-II степени, но по-прежнему ниже желаемого уровня. Были получены результаты 54,5% для дооперационного этапа и 72,7% для интра-и

послеоперационного этапов. Выборка в данном случае составила 11 пациентов, что также может объяснить полученные результаты.

3.6 Анализ общей и безрецидивной выживаемости. Взаимосвязь выживаемости и риска развития послеоперационных осложнений

По результатам отбора пациентов, в итоговую группу для телефонного опроса было включено 50 пациентов. По результатам опроса был исключен 1 пациент, с которым связаться не удалось. Выборка для проведения анализа общей и безрецидивной выживаемости в итоге составила 49 пациентов. Из них 16 (32,7%) пациентов оперировано по поводу гепатоцеллюлярного рака, 14 (28,6%) пациентов по поводу метастазов колоректального рака, 3 (6,1%) пациента по поводу холангиоцеллюлярного рака и 16 (32,7%) пациентов по поводу метастазов опухолей иных органов. Медиана продолжительности наблюдения составила 17 месяцев.

За период наблюдения летальность в рассматриваемой выборке составила 26,5% (13 пациентов). Среднее время общей выживаемости составило 25,9 (95% ДИ: 22,5 – 29,3) месяцев. Медиана ОВ в исследуемой группе составила 29 месяцев (95% ДИ: 23 – 29). Однолетняя общая выживаемость составила 88,9%. На Рисунке 16 представлена кривая общей выживаемости по Каплан-Мейеру.

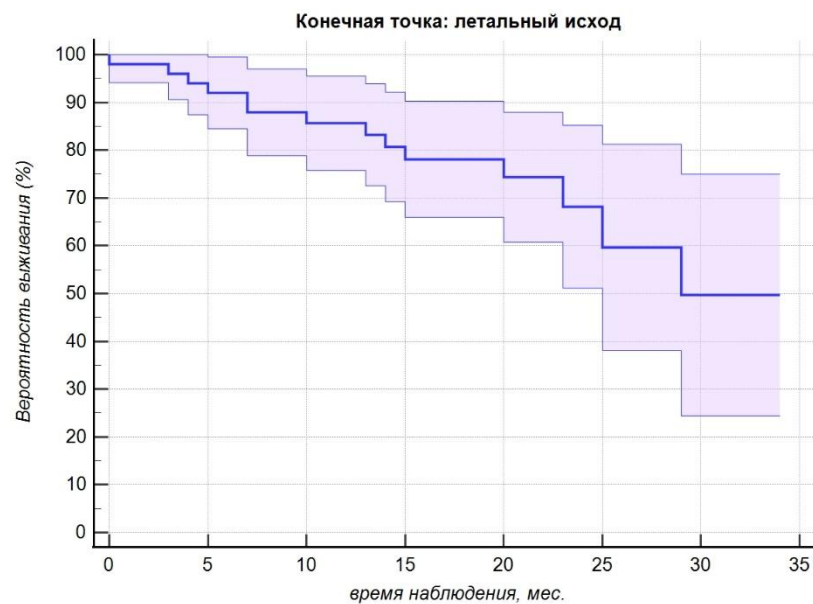


Рисунок 16 – Оценка общей выживаемости по Каплану-Мейеру в валидационной группе

За период наблюдения рецидив развился у 40,8% (20 пациентов). Среднее время безрецидивной выживаемости составило 21,8 (95% ДИ: 18,0 – 25,6) месяцев. Медиана БРВ в группе составила 21 месяцев (95% ДИ: 13,0 - 24,0). Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 67,7%. На Рисунке 17 представлена кривая безрецидивной выживаемости по Каплан-Мейеру.

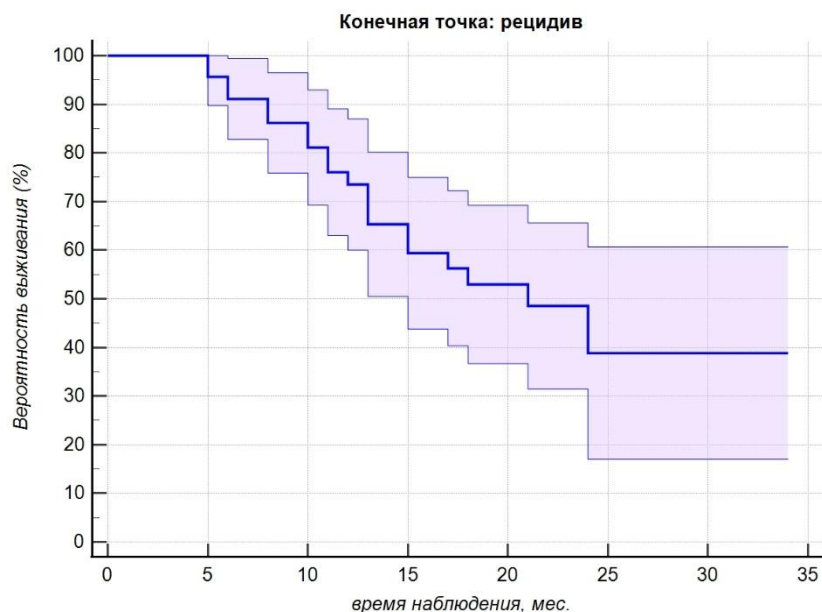


Рисунок 17 – Оценка безрецидивной выживаемости по Каплану-Мейеру в валидационной группе

Для оценки взаимосвязи общей и безрецидивной выживаемости с риском послеоперационных осложнений по программе Hepatoma, валидационная выборка была разделена на две группы: с низкой (менее 35%) ($n = 25$) и средней/высокой (равно и более 35%) ($n = 24$) вероятностью развития осложнений. В расчет брались предикторы как дооперационные, так и интра- и послеоперационные. В группу среднего/высокого риска включались пациенты при наличии хотя бы одной модели повышенного риска развития осложнений.

При расчете общей выживаемости в группе с низкой вероятностью событие (летальный исход) было зарегистрировано у 4 (16%) пациентов, количество цензурированных составило 21 (84%) пациент. В группе с средней/высокой вероятностью события зарегистрированы у 9 (37,5%) пациентов, количество цензурированных составило 15 (62,5%) пациента (Таблица 27).

Таблица 27 – Таблица сопряженности развития события и риска осложнения по программе Hepatoma

Группа по «Hepatoma»	Число событий		Число цензурированных	
	N	%	N	%
Низкая вероятность	4	16,00	21	84,00
Средняя/высокая вероятность	9	37,5	15	62,5

Средняя общая выживаемость в группе с низкой вероятностью развития осложнений была достоверно больше и составила 28,4 (95% ДИ: 25,4-31,5) месяца, в группе средней/высокой вероятности – 22,7 (95% ДИ: 17,4-28,0) месяца ($p=0,036$) (Таблица 28). Различия в общей выживаемости четко представлены при сравнении кривых Каплана-Мейера, которые представлены на Рисунке 18. Практически на всем протяжении кривая группы среднего/высокого риска находится ниже аналогичной кривой низкого риска.

Таблица 28 – Статистические результаты сопряженности развития события и риска осложнения по программе Hepatoma

Группа по «Hepatoma»	Среднее значение	SE	95% ДИ для среднего	Медиана
Низкая вероятность	28,4	1,56	25,4 – 31,5	-
Средняя/высокая вероятность	22,7	2,71	17,4 – 28,0	23,0

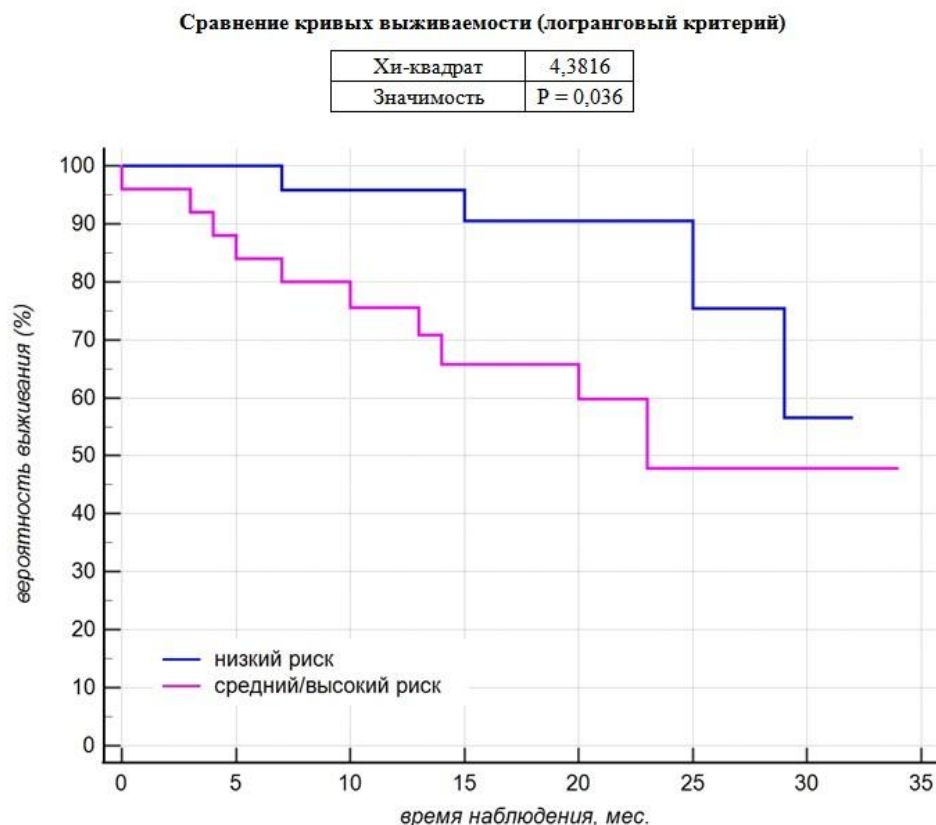


Рисунок 18 – Сравнение кривых общей выживаемости по Каплану-Мейеру между группой с низким риском и средним/высоким риском

Дополнительно были рассчитаны статистические показатели до точки наблюдения 12,5 месяцев (Таблица 29). При данных условиях у группы с низкой вероятностью развития осложнений по-прежнему отмечалось значимо ($p=0,0427$) большая общая выживаемость в сравнении с группой средней/высокой вероятности – 12,27 (11,87-12,67) месяца против 10,65 (9,31-11,99).

Таблица 29 – Статистические результаты сопряженности развития события и риска осложнения по программе Hepatoma до точки наблюдения 12,5 месяцев

Группа по «Hepatoma»	Среднее значение	SE	95% ДИ для среднего
Низкая вероятность	12,27	0,204	11,87 – 12,67
Средняя/высокая вероятность	10,65	0,685	9,31 – 11,99

При расчете безрецидивной выживаемости в группе с низкой вероятностью рецидив опухоли был зарегистрирован у 11 (44%) пациентов, количество цензурированных составило 14 (56%) пациент. В группе с средней/высокой вероятностью рецидив был зарегистрирован у 9 (37,5%) пациентов, количество цензурированных составило 15 (62,5%) пациента (Таблица 30).

Таблица 30 – Таблица сопряженности развития рецидива и риска осложнения по программе Hepatoma

Группа по «Hepatoma»	Число рецидивов		Число цензурированных	
	N	%	N	%
Низкая вероятность	11	44,0	14	56,0
Средняя/высокая вероятность	9	37,5	15	62,5

Средняя общая выживаемость в группе с низкой вероятностью развития осложнений была ниже и составила 20,96 (16,8-25,1) месяца, в группе средней/высокой вероятности – 22,3 (16,7-27,97) месяца. Но различия не были достоверными ($p=0,8952$) (Таблица 31). Это заметно при сравнении кривых Каплана-Мейера (Рисунке 19). На промежутке до 12,5 месяцев безрецидивная выживаемость ниже в группе среднего/высокого риска, после данной точки она примерно совпадает и находится выше аналогичного графика группы низкого риска.

Таблица 31 – Статистические результаты сопряженности развития рецидива и риска осложнения по программе Hepatoma

Группа по «Hepatoma»	Среднее значение	SE	95% ДИ для среднего	Медиана
Низкая вероятность	20,96	2,14	16,8 – 25,1	21,0
Средняя/высокая вероятность	22,3	2,88	16,7 – 27,97	-

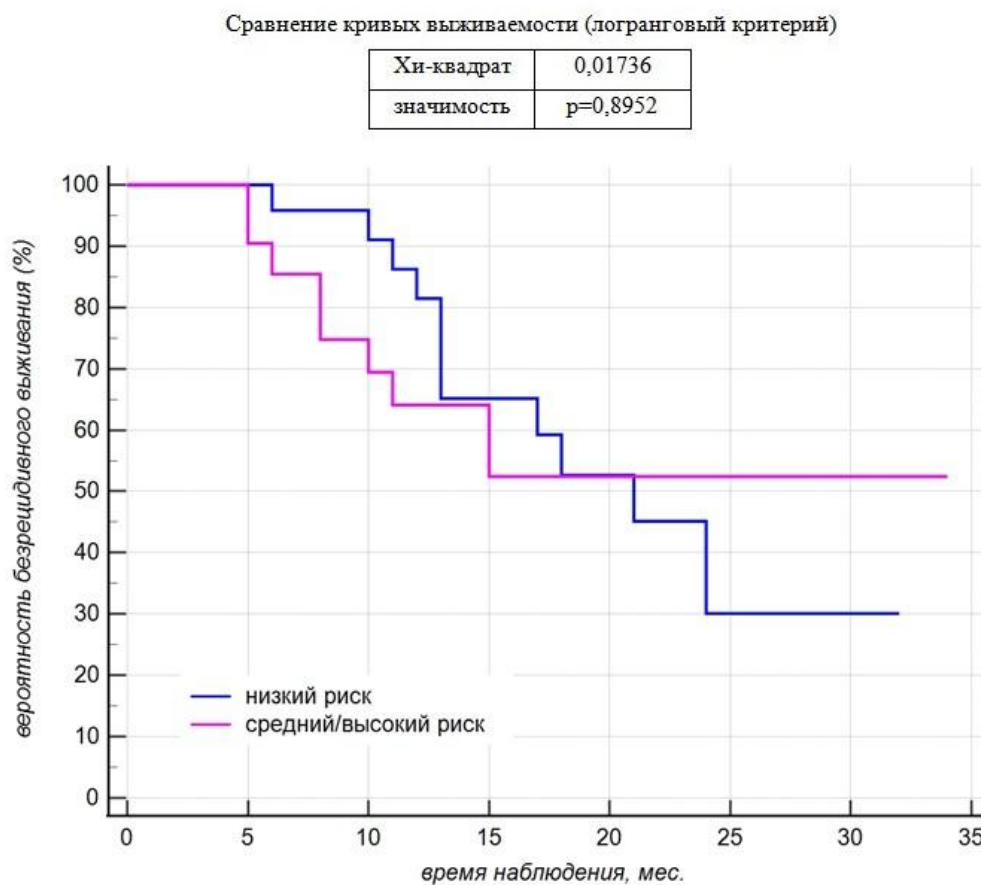


Рисунок 19 – Сравнение кривых безрецидивной выживаемости по Каплану-Мейеру между группой с низким риском и средним/высоким риском

При расчете статистических показателей для точки наблюдения 12,5 месяцев (Таблица 32), наблюдается значимо ($p=0,0393$) большая безрецидивная выживаемость в группе низкой вероятности в сравнении с группой среднего/высокого риска – 12,01 (11,51-12,52) месяца против 10,77 (9,69-11,34).

Таблица 32 – Статистические результаты сопряженности развития рецидива и риска осложнения по программе Hepatoma до точки наблюдения 12,5 месяцев

Группа по «Hepatoma»	Среднее значение	SE	95% ДИ для среднего
Низкая вероятность	12,01	0,260	11,51 – 12,52
Средняя/высокая вероятность	10,77	0,548	9,69 – 11,84

Полученные результаты позволяют предположить, что результаты оценки риска развития послеоперационных осложнений, полученные с помощью приложения Hepatoma, можно использовать для ориентировочной оценки общей выживаемости и возникновения рецидива у пациентов со злокачественными образованиями в течение 12,5 месяцев после операции.

3.7 Характеристика и анализ группы с применением ICG-видеофлуоресцентного картирования

Дополнительно в совокупной выборке пациентов было проведено исследование влияния ICG-видеофлуоресцентного картирования. Данный метод был применен при лечении 9 пациентов. Среди них было 4 пациента мужского пола, 5 женского. Медиана возраста составила 57 лет, наивысший был 71 год, наименьший 41 год. Индексе массы тела имел медиану в 28,26 кг/м², при этом более 25 кг/м² он был у 7 (77,8%) пациентов.

Метаболический синдром установлен у 3 пациентов (33,3%), 7 пациентов страдали артериальной гипертензией, 4 пациента – сахарным диабетом 2 типа. Все пациенты страдали вторичным поражением печени метастазами колоректального рака, химиотерапию получали все пациенты, у всех получен положительный ответ, медиана составила 5 курсов (основной схемой была XELOX).

В разрезе оперативных вмешательств преобладали резекции менее 3 сегментов – 5 пациентам (55,6%). Атипичная резекция печени 8 пациентам, 1 пациенту выполнена левосторонняя гемигепатэктомия.

Медиана продолжительности операции составила 275 минут (минимум 187, максимум 355), медиана интраоперационной кровопотери составила 254 мл. Трансфузия компонентов крови интраоперационно проводилась 1 пациенту в количестве 300 мл плазмы крови. В послеоперационном периоде трансфузия не проводилась.

В послеоперационном периоде осложнения были зарегистрированы у 3 пациентов. В 2 случаях это были осложнения I степени по Clavien-Dindo и не

потребовали дополнительных вмешательств, в 1 случае было осложнение IIIа степени и потребовало дренирования брюшной полости по причине желчеистечения (степень В).

Медиана срока пребывания в стационаре составила 11 дней, при этом максимальное значение было 17 дней у пациента с осложнением IIIа степени.

Дооперационный уровень АЛТ был выше нормы у 2 пациентов, при этом медиана составила 21 ЕД/л. В первые 48 часов медиана составила 310 ЕД/л, при этом показания разнились от 29 до 929 ЕД/л. На 3-5 сутки у всех пациентов наблюдалось снижение уровня АЛТ, у 3 пациентов наблюдались нормальные или околореференсные показатели, медиана составила 113 ЕД/л. На 7-10 сутки у 4 пациентов отмечалась нормализация уровня АЛТ, у 4 – околореференсные значения, медиана равнялась 58 ЕД/л.

Уровень АСТ до операции у всех пациентов был в пределах референса, медиана – 24 ЕД/л. В первые 48 часов медиана составила 256 ЕД/л, наибольший показатель был равен 531 ЕД/л, наименьший – 63 ЕД/л. На 3-5 сутки произошло значительное снижение показателей, медиана составила 55 ЕД/л, при этом у 4 пациентов наблюдалась нормализация показателя. На 7-10 сутки произошла нормализация уровня у всех пациентов, медиана равна 26,5 ЕД/л.

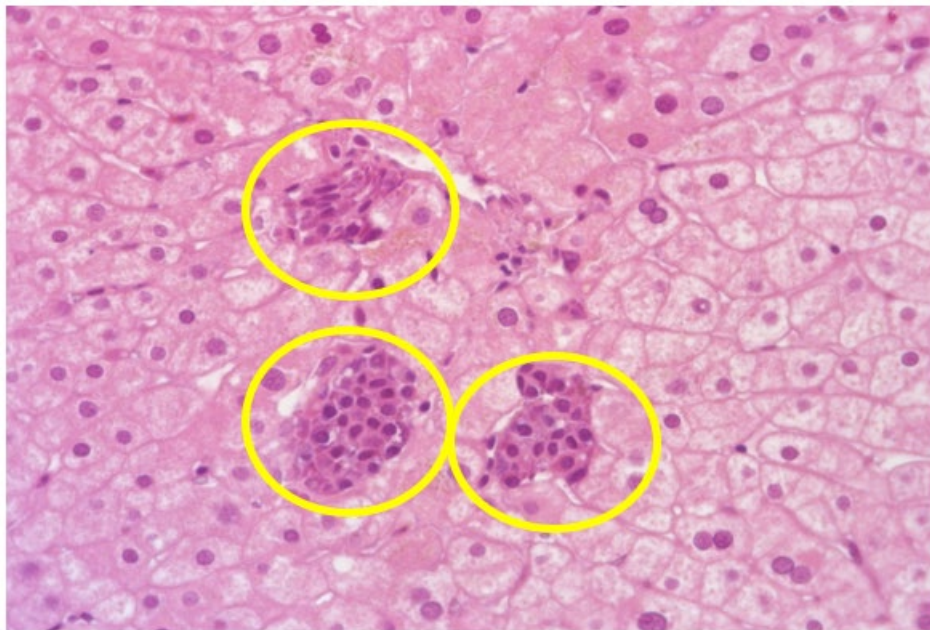
Общий билирубин до операции был выше нормы у 1-го пациента и достигал 25,9 мкмоль/л, медиана составила 10,6 мкмоль/л. В первые 48 часов практически во всех случаях произошло повышение уровня показателя, медиана равнялась 20,1 мкмоль/л, минимальный показатель был равен 9,30 мкмоль/л, максимальный 37,8 мкмоль/л. На 3-5 сутки практически во всех случаях произошла нормализация уровня общего билирубина, медиана составила 9,6 мкмоль/л. На 10 сутки у всех пациентов показатель пришел в норму, медиана 11,40 мкмоль/л.

До операции уровень креатинина был в норме у всех пациентов, медиана – 84,3 мкмоль/л. Последующая динамика не выходила за рамки 65,2 – 117 мкмоль/л.

Показатель протромбинового индекса был в норме до операции у всех пациентов и только у 1 пациента в течение всего периода наблюдения опустился до 69 в первые 48 часов.

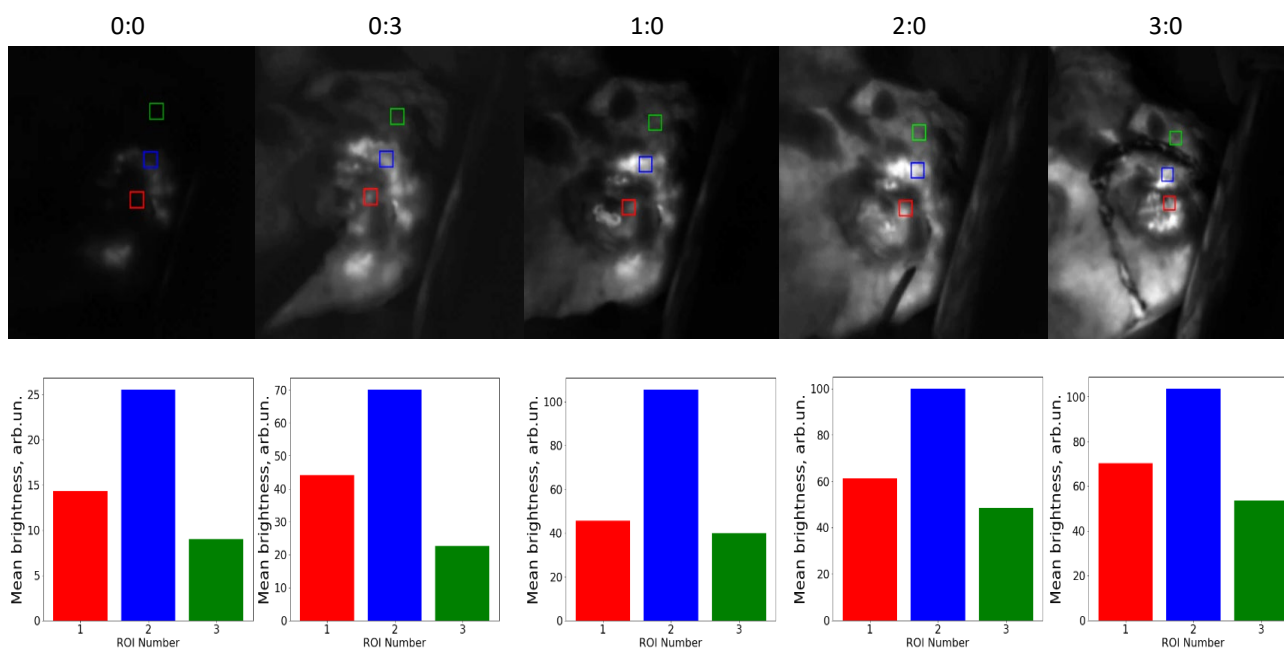
Уровень фибриногена до операции был выше нормы у 7 пациентов, однако отклонения от нормальных значений в большинстве случаев были меньше 1 единицы. Медиана составила 4,32 г/л. Спустя 48 часов от операции наблюдалось снижение показателя (медиана 3,48 г/л), но уже на 3-5 сутки он кратно вырос (медиана 6,29 г/л). Медиана на 7-10 сутки составила 5,33 г/л.

При патогистологическом исследовании во всех случаях был получен отрицательный край резекции (R0). В материалах, взятых из зоны переходной яркости свечения, в 6 случаях отмечено отсутствие опухолевых клеток, в 3 случаях патогистологи отметили наличие микрокомплексов опухолевых клеток в просветах синусоидов (Рисунок 20). При флуоресцентной визуализации у данных пациентов (Рисунок 21) место введения ICG в очаг визуализировалось как область с низкой относительной яркостью флуоресценции за счет высокой концентрации и концентрационного тушения флуоресценции.



В просветах синусоидов располагаются микрокомплексы (обозначены желтыми кружками) опухолевых клеток (примерная площадь большего из них сопоставима с шестью гепатоцитами). Очажки состоят из пластов, сложенных из клеток средних размеров с крупными ядрами и умеренной атипией, напоминающих по строению опухоль в метастазах

Рисунок 20 – Микрофотография переходной зоны (увеличение x400, окраска гематоксилин-эозин)



Столбчатые графики отражают яркость флуоресценции в 3 зонах – красный – зона очагового образования, синий – периферийная зона (зона ограничения четкой демаркацией как со стороны опухоли, так и со стороны нормальной ткани), зеленый – зона нормальной паренхимы. Цифры над фотографиями обозначают время фиксации – сразу после введения, через 30 секунд, через 1, 2 и 3 минуты

Рисунок 21 – Картины флуоресценции в различные моменты времени от введения препарата

В переходной зоне свечения достигалась максимальная относительная яркость. Эта зона отличалась от визуально определяемой границы очага, что определило маркировку зоны резекции за переходной зоной (Рисунок 22).

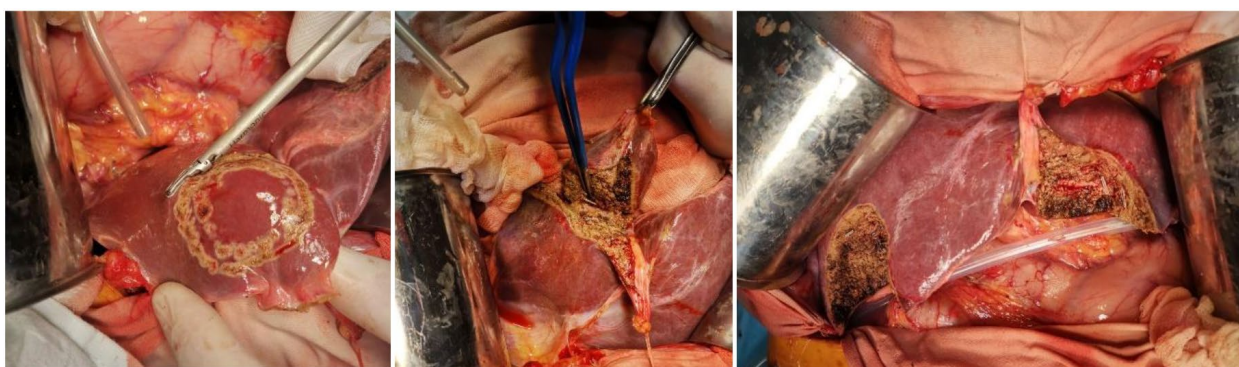


Рисунок 22 – Интраоперационная фотография зоны маркировки опухоли и переходной зоны, фотография после резекции

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Резекция печени по-прежнему является сложным как с технической, так и с организационной точки зрения процессом. Но рост данных вмешательств неизбежен по целому ряду причин:

- Ежегодно происходит увеличение заболеваемости первичными и вторичными очаговыми поражениями печени. При этом увеличение происходит как за счет повышения возможностей в плане диагностики образований, так и из-за увеличения влияния метаболических факторов: ожирения, НАБЖ, метаболического синдрома;

- Научно-технические достижения в области гемостаза, диссекции тканей, новые методы оперативного лечения позволяют с одной стороны минимизировать негативное воздействие на пациента, а с другой повысить радикальность операции без ущерба для выживаемости и послеоперационной заболеваемости;

- Развитие организационных и образовательных технологий, а также повышение уровня обеспеченности медицинских учреждений как в техническом, так и в кадровом плане, позволяет выполнять операции такого уровня на базе городских клинических больниц, в региональных медицинских учреждениях, что повышает доступность такого вида помощи;

- Достижения в области онкологии позволяют добиваться ремиссии и положительного ответа даже в ранее инкурабельных случаях, позволяя большему количеству пациентов подходить под критерии отбора на оперативное лечение. Дополнительно постоянно расширяются критерии отбора пациентов на операцию, соответственно увеличивается и пул подходящих пациентов.

Поэтому особенно актуален вопрос послеоперационных осложнений. Помимо ухудшения качества жизни и отрицательного влияния на выживаемость пациентов, важно помнить о клинико-экономических затратах. Невозможность вылечить основные осложнения является одной из важнейших причин, сдерживающих дальнейшую интеграцию резекции печени в рядовую практику.

Поэтому формулирование простых для оценки, но в тоже время объективных факторов риска на этапе догоспитальной подготовки и в периоперационном периоде является востребованной задачей.

По результатам проведенного исследования, частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 48,5%, в валидационной – 32,3%. Это вполне сопоставимо как с данными западных исследований, которые сообщают о частоте до 47,4%, так и с данными отечественных, в которых частота находится в рамках 31,5-54% [3, 14, 15]. Необходимо отметить, что в проведенном исследовании отмечена высокая, относительно большинства рассмотренных научных источников, частота холангиоцеллюлярного рака, известного своей агрессивностью течения и требующего более радикального подхода в лечении [188, 189].

Распределение по классификации Clavien-Dindo также сопоставимо с данными зарубежных и отечественных исследований. Около половины случаев послеоперационных осложнений были I-II степени, которые не требовали значительной коррекции плана лечения и связаны, в основном, с гнойными осложнениями ран и коррекцией послеоперационной коагулопатии. В структуре осложнений III-IV степени (осложнений V степени зафиксировано единожды в валидационной группе) наибольшая доля в основной выборке приходилась на степень IIIa – 25% среди всех осложнений, в валидационной на степень IVa – 42,1%. Основными манипуляциями при осложнениях IIIa степени было дренирование брюшной полости по поводу желчеистечения и пункция плевральных полостей. Осложнения IV степени в подавляющем большинстве связаны с печеночной и печеночно-почечной недостаточностью.

Хотя при исследовании послеоперационных осложнений, статистически значимой разницы ни в одном случае не выявлено, такие различия имеют свои объяснения. Так, в основной выборке преобладали осложнения I-II степени в структуре осложнений в отличие от валидационной, где осложнения III-IV степени превалировали. Это, наиболее вероятно, связано со значительно большим количеством лапароскопических вмешательств в валидационной группе ($p=0,006$), так как

осложнение I-II степени в основном – это осложнения послеоперационных ран. С другой стороны, в валидационной выборке было ощутимо больше пациентов со злокачественными новообразованиями (86,4% против 69,7%, $p > 0,05$), поэтому ожидаемо, что характер осложнений в такой выборке будет более тяжелым.

Для выявления возможных взаимосвязей периоперационных параметров и послеоперационных осложнений был проведен многофакторный анализ 3-х различных по послеоперационному статусу подгрупп пациентов.

4.1 Предикторы развития послеоперационных осложнений

До начала проведения исследования, на этапе сбора и анализа научной литературы по теме был выдвинут ряд предположений о возможном влиянии некоторых факторов на развитие послеоперационных осложнений. Так, согласно данным научной литературы [143, 157, 161, 172], метаболический синдром является предиктором осложненного течения резекций печени. В нашем исследовании достоверных данных о влиянии данного синдрома и формирующих его критериев на развитие послеоперационных осложнений не выявлено. Вполне возможно, это связано с размером выборки, и на большем количестве исследуемых корреляция проявится, но в данном исследовании ни метаболический синдром, ни дислипидемия, ни артериальная гипертензия, ни сахарный диабет в перечень предикторов не включены.

Антропометрические показатели, пол, наличие сопутствующей патологии, характер основного заболевания, а также проведение химиотерапии также не попали в наш перечень достоверных предикторов осложнений. При этом отмечено наличие достоверной связи возраста (≤ 58 лет) и развития осложнений I-II степени. Возможным объяснением данной связи может служить склонность к ранней активизации, зачастую не своевременной, а также более низкой комплаентностью пациентов к лечению. Дополнительным доказательством к этому служит отсутствие такой взаимосвязи во осложнении более высокой степени.

Вышеуказанные признаки не учтены в итоговых моделях, так как по результатам логит-регрессионного отбора не получено достоверности соответствующих им переменных. Все итоговые критерии являются объективными и подразумевают бинарные значения – наличие или отсутствие признака – и не привязываются ни к каким системам оценки или классификациям (за исключением зависимых переменных). Этим достигается искомая унификация и объективизация. Наличие дихотомических критериев оставляет минимальное пространство для субъективной оценки, что является положительной характеристикой разработанных критериев.

Большая часть предикторов является лабораторными показателями, которые широко распространены в отечественном здравоохранении и относительно дешевы в исполнении. Представленные лабораторные критерии, при своих минимальных затратах, позволяют получать данные об объеме операционной травмы, функциональной способности печени, ее детоксикационной и синтетической функции – важнейших для прогнозирования послеоперационного состояния пациента.

Весомая роль в прогнозировании отведена анализу состояния системы коагуляции и связанных с этих расстройств на периоперационном этапе. Это особенно важно при злокачественном поражении, которое, как известно, само провоцирует гемостатические нарушения [29]. Пациенты с очаговыми образованиями печени зачастую уже имеют различные нарушения гемостатической системы, которые могут лабораторно проявляться или быть компенсированы с нормальными показателями коагуляции. Но резекция печени является серьезнейшим стрессом для организма, ведущим к активации как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза. Потребляются факторы свертывающей системы, часть которых синтезируется печенью. Это приводит к комплексным нарушениям системы гемостаза, которые проявляются нарушениями микроциркуляции в органах и тканях, тромбозами и коагулопатическими кровотечениями [5, 13, 107]. Замедляются репаративные и

компенсационные процессы организма, провоцирующие осложнения. Полученные результаты подтверждают данный тезис.

Ряд критериев служит показателем детоксикационной функции печени и используется для диагностики синдрома острой пострезекционной печеночной недостаточности, наличие которого существенно ухудшает прогноз пациента. Основным способом предупреждения развития данного осложнения является адекватный расчет функционального резерва печени. Существуют такие функциональные методы оценки функции печени, как клиренс-тест с применением индоцианина зеленого [10], ^{13}C -метацитиновый дыхательный тест, динамическая гепасцинтиграфия [182]. На основании данных компьютерной томографии выполняется расчет остаточного объема печени (КТ-волюметрия). Но роль лабораторной диагностики по-прежнему высока. Возможность проводить функциональные тесты, а также заниматься моделированием остаточного объема печени требует определенных навыков и компетенций, наличия серьезной материально-технической базы. Поэтому данные методики применяются только в крупных учреждениях. Лабораторная диагностика позволяет преодолеть эти затруднения. Простота, объективность и распространенность дают возможность на основе небольшого количества критериев не только диагностировать развитие жизнеугрожающих осложнений, в частности ПНН, но и прогнозировать их развитие. Дополнительным важным аспектом является возможность динамического наблюдения с последующей оперативной коррекцией тактики лечения.

Необходимо упомянуть, что кроме анализа предикторов осложнений и математических моделей прогнозирования, имеются технологии по предоперационному планированию на основании данных лучевой диагностики: трехмерное моделирование, технологии дополненной реальности (AR-технологии) и трехмерная печать. Исследования показали, что они улучшают качество планирования и навигации, могут использоваться для обучения [23, 169, 74, 61, 31]. Однако существуют серьезные организационные проблемы для распространения в широкой клинической практике: ограничение переноса данных в операционную,

дороговизна необходимой техники и технологий производства, сложности с масштабированием. Эти моменты серьезно осложняют процесс интеграции в рутинную клиническую практику. А учитывая отсутствие достаточной доказательной базы их эффективности, медицинское сообщество склоняется к продолжению использования и развития нелучевых методов планирования и навигации, разработке новых и совершенствованию имеющихся математических способов прогнозирования.

4.2 Системы прогнозирования частоты нежелательных событий

Ценность достоверного прогнозирования очевидна. Использование в хирургической практике интегральных моделей прогнозирования вызывает постоянный интерес у исследователей. Многие модели прогнозирования (или калькуляторы) уже нашли широкое применение в анестезиологической и реанимационной практике, самый характерный пример - шкала APACHE II. Но они не подходят под задачи хирургов из-за низкой прогностической способности и специфичности [144, 187].

В настоящее время существуют системы прогнозирования, разработанные специально под хирургические вмешательства, например, система оценки POSSUM, калькулятор хирургического риска ACS-NSQIP. Некоторые системы используют приближенные модели, что приводит к завышению показателей заболеваемости [137], что характерно для POSSUM. Другие излишне унифицированы, что не позволяет корректно применять системы для определенного вида и характера операций. Так, модель ACS-NSQIP включает в себя такие параметры как «наличие сепсиса», «зависимость от ИВЛ», которые не применимы в плановой хирургии [137]. Рассмотренные модели также недостаточно используют данные лабораторных методов исследования и данные интраоперационного этапа.

Упомянутые системы исследованы на предмет эффективности прогнозирования в отношении резекций печени. Madhavan S. и соавторами было

показано, что ACS-NSQIP в целом обладает лучшими прогностическими способностями в отношении послеоперационной заболеваемости по сравнению с POSSUM [142]. Но исследователи пришли к выводу, что для резекций печени необходима разработка специализированных моделей прогнозирования риска послеоперационных осложнений, учитывающих критические и достоверные предикторы послеоперационной заболеваемости [142].

Отсутствие специализированных моделей прогнозирования послеоперационных осложнений при резекциях печени подтолкнуло нас к изучению и проработке рассматриваемой темы. Полученные в результате нашего исследования математические модели могут восполнить это актуальное и востребованное направление в хирургии печени. Они обладают высокой прогностической точностью, доказанной в два этапа (на основании результатов классификационных таблиц и анализа ROC-кривой), что позволяет полноценно использовать их в клинической практике [28]. Разработанное программное обеспечение «Программа для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях «Hepatoma», которое является визуализацией полученных моделей, рассчитывает вероятность развития определенных степеней осложнений (I-II и III-IV степени) по распространенной и удобно унифицированной классификации Clavien-Dindo. Это позволяет сравнивать полученные результаты с таковыми в научном сообществе, способствует развитию этики корректного использования классификаций и является дополнительным плюсом программы.

В программе используются предикторы всех этапов стационарного лечения: дооперационного, интраоперационного и послеоперационного. При этом дооперационный этап отражен отдельной моделью, это сделано для повышения специфичности и чувствительности программы. Объединение интраоперационного и раннего послеоперационного этапов в одну модель сделано для удобства пользователей, так как данные этапы на практике тесно связаны друг с другом, а предикторы являются смежными (кровопотеря и трансфузия). При этом отмечается важность раннего послеоперационного контроля основных

лабораторных показателей работы печени: печеночных трансаминаз, общего билирубина, креатинина, протромбинового индекса и фибриногена. Это будет дополнительно стимулировать пользователей не игнорировать их назначение.

Программа удобна как для клиницистов, так и для управленцев и организаторов здравоохранения, предоставляет им удобный инструмент для оценки качества проведенного лечения, выбранной тактики ведения пациента. Она не содержит в себе специализированной терминологии, использует понятные критерии и широко распространенную, признанную международными профессиональными сообществами классификацию послеоперационных осложнений.

Проведенная валидация программы выявила высокую (более 74%) диагностическую точность и специфичность прогнозирования на всех этапах ведения пациента как для осложнений I-II степеней, так и III-IV степеней. При этом чувствительность практически во всех случаях была ниже ожидаемой. Особенно низкой она была для модели прогнозирования осложнений I-II степени, где она не достигла 50%.

Такие показатели чувствительности вероятно связаны с размером и характером валидационной выборки. Она была незначительно меньше основной (на 7 пациентов), достоверно различалась в ряде анамнестических данных (количество пациентов с ХЦР), объеме и характере оперативных пособий (в валидационной выборке было больше резекций менее 3-х сегментов и лапароскопических вмешательств), а также в показателях интраоперационного и раннего послеоперационного периода (в том числе входящие в предикторы такие осложнения, как интраоперационная кровопотеря, количество трансфузии компонентов крови). Однако описанные различия только добавляют ценности проведенному анализу, так как наглядно визуализируют возможности для дальнейшей модификации прогностических моделей.

Стоит отметить, что в предсказании осложнений III-IV степеней приложение обладает более высокими диагностическими характеристиками, чем для осложнений I-II степеней. Для интра- и послеоперационного этапов

чувствительность приложения составила 72,7%, при этом специфичность достигла 91,7%, а диагностическая точность – 88,1%. Для дооперационного этапа показатели были хуже (чувствительность – 54,5%, специфичность – 79,2%, диагностическая точность – 74,6%), но чувствительность была выше, чем для осложнений I-II степени.

Не стоит отрицать факт, что валидационная выборка была слишком мала для полноценной объективной оценки прогностической способности программы. Но даже полученные результаты показали, что программа обладает прогностической ценностью, особенно в отношении наиболее тяжелых осложнений III-IV степени.

4.3 Риск развития послеоперационных осложнений и выживаемость

Как ранее упоминалось, большинство злокачественных очаговых образований печени носит вторичный характер [47, 121], а первичные опухоли, как правило, имеют тяжелый прогноз по выживаемости [26]. Поэтому важнейшим вопросом в отношении тактики ведения таких пациентов после резекции печени является повышение их общей и безрецидивной выживаемости.

Общая и безрецидивная выживаемость, полученная при анализе валидационной группы, была сопоставима с таковой среди научной литературы. Так, медиана общей выживаемости составила 29 месяцев (23 – 29), а однолетняя ОВ составила 88,9%. Медиана безрецидивной выживаемости составила 21 месяц (13 – 24), а однолетняя БРВ составила 67,7%.

Взаимосвязь послеоперационных осложнений и выживаемости пациента очевидна и многократно доказана во множестве исследований [65, 93, 94, 140, 141, 149]. Если учесть, что частота послеоперационных осложнений при резекциях печени достаточно высока, не будет сомнений, что уменьшение таких осложнений приведет к повышению выживаемости пациентов. Одним из действенных способов снижения послеоперационных осложнений является их прогнозирование. Качественное прогнозирование позволяет более объективно подходить к тактике и

лечению пациента, лучше планировать оперативное пособие и проводить профилактику возможных патофизиологических процессов.

В ряде исследований уже прорабатывались способы прогнозирования ОВ и БРВ при развитии послеоперационных осложнений [134, 149]. Однако взаимосвязь прогностического риска послеоперационных осложнений и выживаемости по-прежнему изучена мало, особенно в отношении резекций печени при злокачественных очаговых образованиях.

Несмотря на развитие онкологической службы, организации непрерывного пути пациентов со злокачественными образованиями, анализ качества проведенного лечения часто проводится исключительно во время госпитализации. После ее окончания пациент теряется, и только в небольшом количестве случаев проводится непосредственная оценка отдаленных результатов оперативного вмешательства. Прогностические модели построены таким образом, что они ориентируются не на время развития осложнений, а на сам факт их возникновения. Патофизиологические процессы, происходящие во время развития осложнения, могут быть просто скомпенсированы на момент госпитализации и проявиться в течение некоторого времени после выписки пациента. Тем более, комплаентность пациентов на амбулаторном этапе несопоставимо ниже стационарного периода лечения. Поэтому вполне вероятно, что пользователи прогностических моделей просто не видят развития осложнений и полагают, что они и не происходят.

Поэтому оценка общей и безрецидивной выживаемости, в данном контексте, является непосредственным продолжением оценки прогностической эффективности программ. Для подтверждения данного тезиса нами было проведено дополнительное исследование взаимосвязи риска развития послеоперационных осложнений и общей выживаемости.

Наши исследования подтвердили негативное влияние послеоперационных осложнений, в том числе риска их развития, на общую и безрецидивную выживаемости. Общая выживаемость была достоверно ($p=0,036$) ниже в группе, пациенты которой имели средний/высокий риск по программе. Причем как до точки наблюдения в 12,5 месяцев, так и во всех других точках наблюдения. Анализ

кривых Каплана-Мейера также говорил о более высокой выживаемости пациентов с низкой степенью риска по программе.

При анализе безрецидивной выживаемости достоверные различия наблюдались в точке наблюдения 12,5 месяцев – БРВ была ниже в группе среднего/высокого риска. Достоверных различий в более поздних точках наблюдения не получено, но это наиболее вероятно связано с размером исследуемой выборки.

Полученные результаты носят больше ознакомительный характер, так как для полноценного подтверждения гипотезы необходимо провести исследования на более масштабной выборке пациентов. Но даже предварительные результаты позволяют говорить о наличии глубокой взаимосвязи послеоперационных осложнений и выживаемости пациентов. Предикторы развития послеоперационных осложнений, полученные в нашем исследовании, - это показатели нарушения работы физиологических систем организма. Поэтому данные предикторы можно рассмотреть в широком контексте – как факторы риска снижения выживаемости пациента. А в отношении онкологических пациентов – еще и как факторы риска развития рецидива заболевания.

С точки зрения клинического доктора, получение такой прогностической системы, которая смогла бы еще до операции предсказывать возможную выживаемость пациента, риск развития неблагоприятных событий в среднесрочной и долгосрочной перспективе, позволило бы вывести тактику ведения пациентов на новый уровень. Это способствовало бы персонализации лечения и индивидуализации протоколов лечения под конкретного пациента.

Со стороны организаторов здравоохранения появление такого инструмента прогнозирования позволило бы оптимизировать потоки пациентов. Прогнозирование именно выживаемости пациента позволяет сформулировать объективные параметры риска, важные для всех этапов лечения пациента, тем самым улучшая преемственность между амбулаторным и стационарным звеньями, между терапевтическими и хирургическими службами. Корректное прогнозирование в положительном ключе отразится на экономике

здравоохранения, так как позволит оптимизировать расходы как на дооперационном этапе за счет выбора наиболее подходящей тактики лечения под конкретного пациента, так и на послеоперационном этапе за счет более корректного определения показаний к операции, выбора объема и типа оперативного лечения.

При оценке полученных результатов следует признать наличие ряда ограничений. Во-первых, это размер исследуемой выборки и ее ретроспективный дизайн. Более широкая выборка, проспективный ее характер позволили бы получить более точные модели и больший спектр предикторов послеоперационных осложнений. Во-вторых, исследование проводилось в двух медицинских центрах, что создает возможные различия в регистрации важных для оценки параметров, различие в подходах к лечению пациентов. В-третьих, не проводилось отдельного исследования предикторов выживаемости пациентов, их сопоставление с таковыми для послеоперационных осложнений. Поэтому для полноценного использования разработанной программы Hepatoma для прогнозирования общей и безрецидивной выживаемости необходимо провести отдельные исследования, желательно с последующей валидацией полученных результатов. В-четвертых, первичные и вторичные злокачественные образования печени имеют свои различия в этиологии, патогенезе, развитии онкологического процесса. В настоящем исследовании был сделан акцент на унификацию по признаку резекции очаговых образований печени без различий в морфологии образований. Само собой, это внесло свои коррективы в исследование. Для получения более специализированных моделей прогнозирования необходимо проводить исследования для отдельных патологий с учетом их особенностей в диагностике и верификации.

Несмотря на описанные ограничения, исследование указывает на многообещающее направление для разработки более точных моделей в будущем.

4.4 Интраоперационная навигация как элемент планирования

Сочетание радикальности и максимальной паренхимосохранности является базовым принципом в современной хирургии печени, особенно при лечении злокачественных новообразований. Для его соблюдения существует широкий спектр диагностических методов планирования резекции печени. Но необходимо комплексно подходить к реализации принципа и применять полноценные методики периоперационного планирования оперативных пособий, которые включают в себя как предоперационное планирование (прогнозирование), так и интраоперационную навигацию.

Метод ICG-видеофлуоресцентного картирования уже зарекомендовал себя как эффективный способ интраоперационной навигации [9, 22, 112, 186]. Из-за способности индоцианина маркировать очаговые образования или паренхиму вокруг них [90] метод особенно актуален при ЗНО печени. Существующие минусы: низкая специфичность, высокое количество ложноположительных результатов, успешно решаются сочетанием с другим широко распространенным методом интраоперационной навигации - интраоперационным УЗИ. При этом сохраняются несомненные достоинства методики, такие как высокая чувствительность, долгая экспозиция, низкое число побочных реакций, непосредственная визуализация области.

Наше исследование не показало существенной достоверной разницы в интра- и послеоперационных критериях между резекциями с применением ICG-флуоресцентной визуализации и без нее, что вероятно связано с малой выборкой пациентов (n=9). Но полученные результаты не противоречили таковым в уже проведенных исследованиях. Частота послеоперационных осложнений была ниже, чем в целом по выборке, явлений послеоперационной печеночной недостаточности не было. На 10 сутки послеоперационного периода во всех случаях наблюдалась нормализация биохимических показателей и основных параметров гемостаза.

При проведении патогистологического исследования трех препаратов из зон с разной яркостью флуоресценции, мы проверяли нашу гипотезу о наличии

взаимосвязи яркости свечения с диссеминацией микроопухолевых комплексов. В трех из девяти случаев мы нашли подтверждение данной гипотезы. Этого недостаточно для установления статистически достоверной взаимосвязи, однако подталкивает на продолжение научных исследований в данном направлении и указывает на перспективу нового подхода в области планирования резекционных вмешательств. При дальнейшем исследовании данной гипотезы возможно разработать эффективное решение проблемы демаркации здоровой и пораженной паренхимы печени, что выведет интраоперационную навигацию на качественно новый уровень. Учитывая уже имеющуюся возможность количественной оценки яркости флуоресценции, данная методика будет максимально объективной и даст возможности для формулирования четких клинических рекомендаций о плоскости резекции.

Видеофлуоресцентное картирование органично дополняет и является логическим продолжением предоперационного планирования резекций печени. Если предоперационно решается больше вопрос о показаниях к оперативному вмешательству, а суждения о виде пособия носят общий характер, то окончательное решение о характере и объеме операции принимается только за операционным столом. На текущем уровне развития технологий, абсолютно спрогнозировать интраоперационную картину не сможет ни одна программа и ни одно исследование. Поэтому сочетание предоперационного планирования и интраоперационной навигации является важным компонентом по снижению количества послеоперационных осложнений и повышению выживаемости пациентов. Данное направление исследований является чрезвычайно наукоемким и несет в себе значительные перспективы по научным разработкам, которые потенциально могут вывести на новый уровень оказание помощи пациентам с образованиями печени, особенно злокачественного характера [9, 22].

Использование прогнозирования исходов операции и интраоперационной навигации отражает все тенденции, которые сегодня имеют место в хирургии печени. Они являются эффективными инструментами для повышения качества выполняемых резекций печени при очаговых заболеваниях. Их применение может

способствовать снижению количества послеоперационных осложнений и увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Прикладной характер рассмотренных методов планирования и навигации позволяет применять их в различных клинических случаях и в медицинских учреждениях любого уровня. Прогностические модели и видеофлуоресцентное картирование одинаково применимы для различных типов резекций и позволяют подобрать оптимальный методов лечения, в том числе и оперативного. Качественные прогностические инструменты и адекватные методы интраоперационной навигации при резекции печени позволят упорядочить лечение пациентов такого профиля, оптимизируя пациенто-потоки и уменьшая экономические издержки как отдельных медицинских учреждений, так и системы здравоохранения в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодное увеличение заболеваемости первичными и вторичными очаговыми поражениями печени, развитие материально-технической и организационно-методической базы отечественного здравоохранения, а также успехи онкологии в лечении злокачественных образований будут потенцировать увеличение оперативных резекционных вмешательств на печени. При этом, несмотря на все достижения в области методик оперативного лечения, технологий диссекции и соединения тканей, гемо/билиостаза, проблема послеоперационных осложнений по-прежнему занимает особое место в научных исследованиях отечественных и зарубежных хирургов.

Одной из приоритетных задач является выявление предикторов развития неблагоприятных послеоперационных событий. Необходимо комплексно подходить к исследованию предикторов и рассматривать все этапы лечения пациента: дооперационный, интраоперационный и послеоперационный. Нельзя обходить вниманием такой простой, но в тоже время эффективный способ отслеживания функционального состояния печени, как лабораторная диагностика. Показатели биохимического анализа крови, такие как уровень печеночных трансаминаз, общего билирубина, креатинина, а также системы гемостаза (протромбиновый индекс и уровень фибриногена) просты в диагностике, широко распространены в отечественном здравоохранении. Поэтому алгоритмы их оценки могут легко быть внедрены в широкую клиническую практику.

На основании достоверных факторов развития послеоперационных осложнений могут быть построены эффективные прогностические модели, которые позволят не только повысить качество оказываемого лечения за счет лучшего предоперационного планирования тактики ведения пациента, но и анализировать уже произошедшие осложнения. Такие хирургические прогностические системы, как POSSUM и ACS-NSQIP, уже показали свою эффективность, но излишняя унификация делает их менее эффективными по отношению к резекциям печени. Поэтому существует реальная потребность в

разработке специализированной системы для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях.

Важнейшим компонентом успешного оперативного лечения образований печени является соблюдения баланса радикальности и паренхимосохранности. Полноценное удаление злокачественного образования в пределах здоровых тканей – базовая парадигма онкологической хирургии. Однако именно недостаточный функциональный резерв остаточной паренхимы печени является самым частым источником тяжелых, а в некоторых случаях и летальных осложнений, которые напрямую влияют на выживаемость пациентов. Недостаточная радикальность лечения, напротив, повышает риск рецидива заболевания, что негативно влияет на результаты лечения и качество жизни пациента в целом. На выбор наиболее оптимального лечения и направлена проработка вопроса прогнозирования результатов резекции. Понимание потенциального риска развития осложнений позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов, повышая качество жизни и, опосредованно, снижая затраты здравоохранения на такую когорту пациентов.

На сегодняшний момент существуют множество методик предоперационного планирования и интраоперационной навигации с применением трехмерного моделирования, AR- и VR-технологий, трехмерной печати. Однако все они требуют современного и дорогостоящего оборудования, повышая себестоимость лечения при достоверно неопределенной пользе. Традиционные методы диагностики, например, интраоперационное УЗИ, проверены временем и имеют вполне определенную пользу, но не лишены своих негативных сторон. В настоящее время активно внедряются в клиническую практику методы видеофлуоресцентного картирования, которые успешно перекрывают негативные стороны УЗИ – проблемы с распознаванием очагов в поверхностных слоях паренхимы и очагов размером менее 3 мм. Особенно активно применяется видеофлуоресцентное картирование с использованием индоцианина зеленого, которое имеет лучшие результаты диагностики и меньшие побочные эффекты в сравнении с аналогами.

В представленное исследование включено 125 пациентов, которым выполняли резекцию печени по поводу очаговых образований в УКБ №1 Сеченовского университета и ГБУЗ МО МОНИКИ. Основным рассматриваемым параметром была частота послеоперационных осложнений, которая составила 32,2–48,5%. Для разработки прогностических моделей и их валидации когорта пациентов была разделена на 2 группы: основную (группа №1, n=66), с помощью которой выявлялись предикторы развития послеоперационных осложнений, и валидационную (группа №2, n=59), на которой происходила валидация разработанных моделей.

На этапе разработки предикторов послеоперационных осложнений получены достоверные ($p < 0,05$) показатели, наличие или изменение которых коррелировало с повышением риска развития осложнений: возраст пациента; объем и продолжительность операции; интраоперационная кровопотеря; интра- и послеоперационная трансфузия компонентов крови; уровень АЛТ до операции, в первые 48 часов после операции; уровень АСТ до операции, в первые 48 часов после операции; уровень общего билирубина до операции, в первые 48 часов после операции; протромбиновый индекс до операции, в первые 48 часов после операции; уровень фибриногена до операции, в первые 48 часов после операции; уровень креатинина в первые 48 часов после операции.

Перечисленные выше критерии были положены в основу математических моделей прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений при резекции печени по поводу очаговых образований. Всего было получено 4 математические модели, прогнозирующие развитие послеоперационных осложнений I-II степени и III-IV по Clavien-Dindo: 2 для дооперационного этапа и 2 для интра- и раннего послеоперационного периодов. Качество полученных моделей оценено на основании результатов классификационных таблиц и анализа ROC-кривой. Для всех моделей процент правильно квалифицированных случаев был выше 85%, а площадь ROC-кривой находилась в пределах 0,843-0,937. что соответствует «очень хорошему» и «отличному» качеству моделей. На основании полученных моделей была разработана программа для ЭВМ «Hepatoma»

(регистрационный №2024663613 от 07.06.2024), которая уже внедрена в клиническую практику хирургических стационаров.

Была проведена валидация программы, при которой получены значения о высокой (более 74%) диагностической точности и специфичности прогнозирования на всех этапах ведения пациента для осложнений как I-II степени, так и III-IV степени. Однако чувствительность, особенно в отношении прогнозирования осложнений I-II степени, была ниже ожидаемой. Наиболее вероятно, это связано с размером валидационной выборки, которая не позволила полноценно оценить чувствительность программы. В то же время, даже полученные результаты показали, что программа обладает прогностической ценностью, особенно в отношении наиболее тяжелых осложнений III-IV степени.

Лечение злокачественных образований печени является наиболее актуальной проблемой хирургии печени в виду того, что как первичные, так и вторичные поражения имеют тяжелый прогноз по выживаемости пациентов. В следствие этого востребованы решения по повышению общей и безрецидивной выживаемости такой когорты пациентов. Однолетняя общая и безрецидивная выживаемости в нашем исследовании составили 88,9% и 67,7% соответственно, что сопоставимо с таковой среди имеющихся научных исследований.

В нашем исследовании был сделан акцент на взаимосвязи осложнений и показателей выживаемости пациента, а именно влияние риска послеоперационных осложнений на общую и безрецидивную выживаемости. При комплексной оценке результатов лечения пациентов нельзя останавливаться на оценке только госпитального этапа. Патофизиологические процессы во время госпитализации могут быть скомпенсированы и проявиться в течение определенного промежутка времени. Поэтому при прогнозировании результатов лечения необходимо учитывать эти особенности.

По результатам нашего исследования мы пришли к таким же выводам, что и другие исследователи – послеоперационных осложнения негативно влияют на выживаемость пациентов. Общая выживаемость была достоверно ($p=0,036$) ниже в группе, пациенты которой имели средний/высокий риск осложнений при

прогнозировании в программе. Причем во всех других точках наблюдения. Безрецидивная выживаемость в точке наблюдения 12,5 месяцев была достоверно ниже ($p=0,0393$) в группе среднего/высокого риска. Полученные данные говорят о перспективности научных исследований в данном направлении, а также о возможности создания универсальных прогностических моделей, рассчитывающих не только риск развития осложнений, но и дающих представление об ориентировочной общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Соблюдение современных принципов хирургии печени невозможно без использования как предоперационного планирования (прогнозирования), так и интраоперационной навигации. Имеющиеся методы лучевой навигации (трехмерное моделирование, AR-навигация, трехмерная печать) дорогие и сложные в эксплуатации, при этом мало доказана их эффективность. Из методов нелучевой навигации наиболее перспективным и эффективным является сочетание интраоперационного УЗИ и видеофлуоресцентного картирования. Для оценки эффективности указанных технологий в рутинной практике были выбраны 9 пациентов из общей когорты, которым выполнялась резекция печени по поводу злокачественных образований печени. Наше исследование не показало существенной достоверной разницы в интра- и послеоперационных критериях между резекциями с применением ICG-флуоресцентной визуализации и без нее, что связано с размером исследуемой выборки. Но полученные результаты не противоречили имеющимся исследованиям. Частота послеоперационных осложнений была ниже, чем в целом по выборке. Тяжелых, требующих повторного полостного вмешательства осложнений не наблюдалось. На 10 сутки послеоперационного периода во всех случаях наблюдалось нормализация биохимических показателей и основных параметров гемостаза.

При патогистологическом исследовании в зоне переходной яркости флуоресценции в трех случаях были обнаружены микрокомплексы опухолевых клеток в просветах синусоидов. При операции данная зона визуально отличалась от зоны очагового образования, что и определило плоскость резекции за линией

демаркации. Данное наблюдение имеет большую клиническую ценность, так как проблема демаркации здоровой и пораженной паренхимы печени при резекции злокачественного образования до сих пор окончательно не решена.

Таким образом, решение всех поставленных в исследовании задач позволило сформировать оптимальную схему предоперационного планирования и интраоперационной навигации, отвечающую всем стандартам современной хирургии печени. Прикладной характер используемых методов позволяет легко ретранслировать их различные уровни оказания медицинской помощи и улучшать качество лечения пациентов с очаговыми заболеваниями печени, особенно злокачественного характера. В то же время, оптимизация пациенто-потоков позволит уменьшить издержки как на уровне учреждений, так и на уровне системы здравоохранения в целом.

Дополнительно выдвинутые предположения и гипотезы являются чрезвычайно наукоемкими и создают перспективное направление для продолжения научных исследований, которые потенциально могут вывести оказание медицинской помощи пациентам с очаговыми поражениями печени на абсолютно новый уровень.

ВЫВОДЫ

1. Показатели, наличие или изменение которых достоверно ($p < 0,05$) коррелировало с повышением риска развития осложнений: возраст пациента; объем и продолжительность операции; интраоперационная кровопотеря; интра- и послеоперационная трансфузия компонентов крови; уровень АЛТ до операции, в первые 48 часов после операции; уровень АСТ до операции, в первые 48 часов после операции; уровень общего билирубина до операции, в первые 48 часов после операции; протромбиновый индекс до операции, в первые 48 часов после операции; уровень фибриногена до операции, в первые 48 часов после операции; уровень креатинина в первые 48 часов после операции.

2. На основании выявленных предикторов развития послеоперационных осложнений были разработаны математические модели прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений I-II степени и III-IV степени по Clavien-Dindo при резекции печени по поводу очаговых образований. Всего было получено 4 математические модели: 2 для дооперационного этапа и 2 для интра- и раннего послеоперационного этапов. Для всех моделей процент правильно классифицированных случаев был выше 85%, а площадь ROC-кривой находилась в пределах 0,843-0,937, что соответствует «очень хорошему» и «отличному» качеству моделей и подтверждает высокое качество разработанных моделей.

3. Полученные модели легли в основу программы для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях «Hepatoma» (регистрационный №2024663613 от 07.06.2024), которая по результатам валидации показала высокие (более 74%) показатели диагностической точности и специфичности для всех этапов лечения пациентов и всех степеней послеоперационных осложнений. Чувствительность оказалась ниже ожидаемых значений, однако для осложнений III-IV степени она составила на дооперационном этапе 54,5%, на интра- и послеоперационном этапе – 72,7%.

4. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов, у которых был средний/высокий риск послеоперационных осложнений по программе, в

промежутке до 12,5 месяцев были достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов с низким риском. Общая выживаемость была достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациентов со средним/высоким риском на всем промежутке наблюдения.

5. Исследование методики видеофлуоресцентного картирования с использованием индоцианина зеленого не показало существенной достоверной разницы в интра- и послеоперационных критериях между резекциями с применением метода и без него. Частота послеоперационных осложнений была ниже ($p > 0,05$), чем в целом по выборке, осложнений IIIb-V степени не наблюдалось. Однако методика в сочетании с интраоперационным ультразвуковым исследованием потенциально может служить способом демаркации здоровой и пораженной паренхимы печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Повышение качества предоперационного планирования и интраоперационной навигации являются приоритетными направлениями для снижения количества послеоперационных осложнений и повышения выживаемости пациентов. Использование объективных критериев для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений помогает определить наиболее эффективную и правильную тактику ведения пациента. Достижение современных принципов резекции печени (радикальность и паренхимосохранность) возможно только при использовании методов интраоперационной навигации. Поэтому для повышения качества лечения пациентов с очаговыми образованиями печени рекомендуется следующее:

1. Использовать для решения вопроса об оперативном лечении очаговых образований печени, а также для оценки риска развития послеоперационных осложнений, модели прогнозирования. Такие модели должны быть построены как на данных анамнеза и физикального осмотра, так и на данных инструментально-лабораторных исследований. Приоритетно использование моделей, которые учитывают специализированные для печеночной хирургии независимые переменные. Под все указанные критерии подходит разработанная в результате нашего исследования программа для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях «Hepatoma»;

2. Для оценки динамики течения послеоперационного периода необходимо использовать показатели биохимического профиля (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин) и системы гемостаза, проводить оценку избранных показателей не менее чем раз в два дня;

3. Наиболее предпочтительно использование для интраоперационной навигации сочетания видеофлуоресцентного картирования с использованием индоцианина зеленого и интраоперационного УЗИ. Использование картирования может способствовать корректной маркировке демаркационной зоны при

злокачественных поражениях, тем самым минимизируя риск рецидива и максимизируя остаточный объем паренхимы печени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Абс. – абсолютное значение

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

БРВ – безрецидивная выживаемость

г/л – грамм/литр

ГЦА – Гепатоцеллюлярная аденома

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ДОП – доброкачественные образования печени

ЕД/л – единицы/литры

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественные новообразования

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

Кг – килограммы

КРР – Колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – Липопротеины низкой плотности

м – метры

мес - месяцы

Мин – минуты

Мкмоль/л – микромоль/литр

Мл – миллилитры

мм рт. Ст. – миллиметров ртутного столба

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

Нм – нанометры

НПО – неустановленный первичный очаг

ОВ – общая выживаемость

ОТ – объем талии

П/о – после операции

ПГК – Постгепатэктомическое кровотечение

ППН – послеоперационная печеночная недостаточность

ПТИ – протромбиновый индекс

РФ – Российская федерация

СД – сахарный диабет

СЗП – свежезамороженная донорская плазма

СКМ – синдром Казабаха-Меррита

См – сантиметры

США – соединенные штаты Америки

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС – холестерин

ХЦР – холангиоцеллюлярная карцинома

ЭВМ – электро-вычислительная машина

3D – трехмерные

5-ALA – 5-аминолевулиновая кислоты

ACS-NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program

AR – augmented reality

ASA – American Society of Anesthesiologists

AUC – Area Under Curve

BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer

CCD – charge-coupled device

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

ECOG – Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний

ERAS – Enhanced Recovery after Surgery

ICG – индоцианин зеленый

IGL – Image-Guided Liver

ISGLS – International Study Group of Liver Surgery

LED – light emitting diode

Me – медиана

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

NIR – Near-infrared

POSSUM – Physiological and Operative Severity Score

ROC – receiver operating characteristic

VR – virtual reality

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Билиарные осложнения резекций печени (причины, факторы риска, профилактика, вопросы тактики) / А.В. Чжао, А.Ш. Ботиралиев, Ю.А. Степанова [и др.] // Высокотехнологическая медицина. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 14–24.
2. Борсуков, А.В. Клинические возможности интервенционной радиологии в локальном лечении метастатического рака печени / А.В. Борсуков, Е.С. Коваленко, Б.К. Момджян // Медицинская визуализация. – 2007. – № 2. – С. 50–58.
3. Вишневский, В.А. Оценка прогноза и показаний к резекции печени у больных с метастазами колоректального рака / В.А. Вишневский, М.Г. Ефанов, И.В. Казаков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. – № 3. – С. 56–65.
4. Выбор метода локальной деструкции метастазов колоректального рака в печени / А.В. Чжао, В.А. Вишневский, Д.А. Ионкин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 30–36. – doi: 10.16931/1995-5464.2019430-36.
5. Геморрагический синдром в клинической практике / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, С.С. Целуйко, Т.В. Заболотских. – Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2014. – 255 с.
6. Гепатоцеллюлярный рак. Современные тенденции и результаты хирургического лечения / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, Д.Н. Греков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 22–32. – doi: 10.16931/1995-5464.2022-3-22-32.
7. Гранов, Д.А. Выбор объема резекции печени у пациентов с опухолью Клацкина / Д.А. Гранов, В.Н. Польшалов, И.В. Тимергалин // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 42–46. – doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-42-46.
8. Зогот, С.Р. Частота, лучевая семиотика метастазов в печень опухолей различной локализации по результатам комплексного лучевого исследования / С.Р. Зогот, Р.Ф. Акберов // Хирургия. Онкология. – 2013. – Т. 2, № 67. – С. 119–122.

9. Клиническое применение видеофлуоресцентного метода картирования в предоперационном планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях / В.С. Суббот, А.В. Семенов, А.А. Ширяев [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 81-87. – doi: 10.33029/2308-1198-2021-9-4-81-87.
10. Количественная оценка функции печени методом клиренс-теста с индоцианином зеленым / И.И. Дзидзава, Б.Н. Котив, Д.П. Кашкин [и др.] // Трансплантология. – 2010. – № 1. – С. 30–37.
11. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, А.Л. Верткин, Л.И. Вардаев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 41-82.
12. Методы профилактики печеночной недостаточности после обширных резекций печени / Г.Х. Мирасова, И.З. Салимгареев, М.О. Логинов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 10–14. – doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14.
13. Минов, А.Ф. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени / А.Ф. Минов, А.М. Дзядзько, О.О. Руммо // Вестник трансплатологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 82–91.
14. Непосредственные результаты резекций печени по поводу метастазов колоректального рака / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, К.Г. Мамонтов [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2014. – № 1. – С. 14-20.
15. Обширные резекции печени с предоперационной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака с высоким риском осложнений / Ю.И. Патютко; К. Г. Мамонтов; А. Г. Котельников [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 4-11.
16. Опыт создания и использования 3D-моделей органов при опухолевом поражении печени и легкого / Д.С. Белков, В.Н. Егиев, Д.С. Мачульский [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2017. – № 1. – С. 38–43.

17. Отдаленные и непосредственные результаты робот-ассистированной резекции печени и желчных протоков при воротной холангиокарциноме / М.Г. Ефанов, Р.Б. Алиханов, И.В. Казаков [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 31–40. – doi: 10.16931/1995-5464.2022-4-31-40.
18. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М.Ю. Федянин, С.И. Ачкасов, Л.В. Болотина [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2020. – Т. 10, № 3s2-1. – С. 350–391.
19. Рак желудка. Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2020. – 95 с.
20. Рак печени (гепатоцеллюлярный) Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России. – Москва. 2020. – 57 с.
21. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении / Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Г. Котельников [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 9–17.
22. Семенов, А.В. Видеофлуоресцентная навигация при паренхимосохранных резекциях печени с использованием отечественной системы флуоресцентной визуализации / А.В. Семенов, В.С. Суббот, Д.Ю. Юрьев // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2024. – № 5. – С. 65–74. – doi:10.17116/hirurgia202405165.
23. Семенов, А.В. Систематический обзор современных тенденций в предоперационном планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях / А.В. Семенов, В.С. Суббот // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2021. – № 8. – С. 84-97. – doi:10.17116/hirurgia202108184.
24. Современное состояние проблемы хирургического лечения злокачественных опухолей печени. Обзор / В.А. Пельц, В.В. Павленко, В.Е. Тропин [и др.] // *Хирургическая практика*. – 2023. – № 2. – С. 89–100. – doi: 10.38181/2223-2427-2023-2-7.
25. Современные принципы лечения гепатоцеллюлярного рака / В.А. Вишневский, Х.А. Айвазян, Р.З. Икрамов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 15–26. – doi: 10.16931/1995-5464.2020215-26.

26. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 2021. – 239 с.
27. Сравнение паренхим-сберегающих и обширных резекций в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень / А. В. Шабунин, И. П. Парфенов, В. В. Бедин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2019. – № 1. – С. 42–49.
28. Суббот, В.С. Оценка прогностических критериев развития послеоперационных осложнений резекции печени при ее очаговых заболеваниях / В.С. Суббот, А.В. Семенов, Д.А. Тульских // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2023. – Том 11, № 1 (39). – С. 104–111.
29. Сушинская, Т.В. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение / Т.В. Сушинская, Н.И. Стуклов, Ю.Э. Доброхотова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 64–72.
30. Факторы риска развития послеоперационной печеночной недостаточности после обширных резекций печени / Р.Б. Алиханов, В.А. Вишневский, В.А. Кубышкин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7. – С. 51–53.
31. 3D Printing in Liver Surgery: A Systematic Review / J.S. Witowski, J. Coles-Black, T.Z. Zuzak [et al.] // Telemed J E Health. – 2017. – Vol. 23(12). – P. 943–947. – doi: 10.1089/tmj.2017.0049.
32. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management / J.D. Yang, P. Hainaut, G.J. Gores [et al.] // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 16(10). – P. 589–604. – doi: 10.1038/s41575-019-0186-y.
33. A Prospective Study Using Propensity Score Matching to Compare Long-term Survival Outcomes After Robotic-assisted, Laparoscopic, or Open Liver Resection for Patients With BCLC Stage 0-A Hepatocellular Carcinoma / P. Zhu, W. Liao, W.G. Zhang [et al.] // Ann Surg. – 2023. – Vol. 277(1). – P. e103–e111. – doi: 10.1097/SLA.0000000000005380.

34. A systematic review of POSSUM and its related models as predictors of post-operative mortality and morbidity in patients undergoing surgery for colorectal cancer / C.H. Richards, F.E. Leitch, P.G. Horgan, D.C. McMillan // *J Gastrointest Surg.* – 2010. – Vol. 14(10). – P. 1511–1520. – doi: 10.1007/s11605-010-1333-5.
35. A systematic review of the Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity and its Portsmouth modification as predictors of post-operative morbidity and mortality in patients undergoing pancreatic surgery / H. Wang, T. Chen, H. Wang [et al.] // *Am J Surg.* – 2013. – Vol. 205(4). – P. 466–472. – doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.06.011.
36. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions / J.A. Marrero, J. Ahn, K. Rajender Reddy [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109(9). – P. 1328–1348. – doi: 10.1038/ajg.2014.213.
37. Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration / R. Speich, B. Saesseli, U. Hoffmann [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1988. – Vol. 109(4). – P. 345–346. – doi: 10.7326/0003-4819-109-4-345_2.
38. Augmented reality navigation for liver resection with a stereoscopic laparoscope / H. Luo, D. Yin, S. Zhang [et al.] // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2020. – Vol. 187. – P. 105099. – doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105099.
39. Augmented reality technology for preoperative planning and intraoperative navigation during hepatobiliary surgery: A review of current methods / R. Tang, L.F. Ma, Z.X. Rong [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2018. – Vol. 17(2). – P. 101–112. – doi: 10.1016/j.hbpd.2018.02.002.
40. Bahirwani, R. Review article: the evaluation of solitary liver masses / R. Bahirwani, K.R. Reddy // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 28(8). – P. 953–965. – doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03805.x.
41. Baker, K.J. Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins / K.J. Baker // *Proc Soc Exp Biol Med.* – 1966. – Vol. 122(4). – P. 957–963. – doi: 10.3181/00379727-122-31299.

42. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update / M. Reig, A. Forner, J. Rimola [et al.] // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 76(3). – P. 681–693. – doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
43. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery / M. Koch, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery.* – 2011. – Vol. 149(5). – P. 680–688. – doi: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
44. Bile leakage and liver resection: Where is the risk? / L. Capussotti, A. Ferrero, L. Viganò [et al.] // *Arch Surg.* – 2006. – Vol. 141(7). – P. 690–695. – doi: 10.1001/archsurg.141.7.690.
45. Blechacz, B. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment / B. Blechacz, G.J. Gores // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48(1). – P. 308–321. – doi: 10.1002/hep.22310.
46. Bonder, A. Evaluation of liver lesions / A. Bonder, N. Afdhal // *Clin Liver Dis.* – 2012. – Vol. 16(2). – P. 271–283. – doi: 10.1016/j.cld.2012.03.001.
47. Brodt, P. Role of the microenvironment in liver metastasis: from pre- to prometastatic niches / P. Brodt // *Clin Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22(24). – P. 5971–5982. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0460.
48. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.] // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136(5). – P. E359–E386. – doi: 10.1002/ijc.29210.
49. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma / D.J. van der Windt, N.F. Kok, S.M. Hussain [et al.] // *Br J Surg.* – 2006. – Vol. 93(12). – P. 1495–1502. – doi: 10.1002/bjs.5511.
50. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature / C.Y. Chang, J.C. Hernandez-Prera, S. Roayaie [et al.] // *Int J Hepatol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 604860. – doi: 10.1155/2013/604860.
51. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma / O. Farges, N. Ferreira, S. Dokmak [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60(1). – P. 85–89. – doi: 10.1136/gut.2010.222109.

52. Chatterjee, R. An overview of effective therapies and recent advances in biomarkers for chronic liver diseases and associated liver cancer / R. Chatterjee, A. Mitra // *Int Immunopharmacol.* – 2015. – Vol. 24(2). – P. 335–345. – doi: 10.1016/j.intimp.2014.12.024.
53. Clinical outcomes of patients with and without diabetes mellitus after hepatectomy: A systematic review and meta-analysis / Q. Li, Y. Wang, T. Ma [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(2). – P. e0171129. – doi: 10.1371/journal.pone.0171129.
54. Clinical score to predict the risk of bile leakage after liver resection / T. Kajiwara, Y. Midorikawa, S. Yamazaki [et al.] // *BMC Surg.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 30. – doi: 10.1186/s12893-016-0147-0.
55. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management, and survival / J. Engstrand, H. Nilsson, C. Strömberg [et al.] // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18(1). – P. 78. – doi: 10.1186/s12885-017-3925-x.
56. Combined use of intraoperative ultrasound and indocyanine green fluorescence imaging to detect liver metastases from colorectal cancer / A. Peloso, E. Franchi, M.C. Canepa [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2013. – Vol. 15(12). – P. 928–934. – doi: 10.1111/hpb.12057.
57. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improved sensitivity and positive predictive value in colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis / W. Liu, Z.Y. Zhang, S.S. Yin [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 28(7). – P. 3763–3773. – doi: 10.1245/s10434-020-09365-x.
58. Copeland, G.P. POSSUM: a scoring system for surgical audit / G.P. Copeland, D. Jones, M. Walters // *Br J Surg.* – 1991. – Vol. 78(3). – P. 355–360. – doi: 10.1002/bjs.1800780327.
59. Defining Benchmarks for Major Liver Surgery: A multicenter Analysis of 5202 Living Liver Donors / F. Rössler, G. Sapisochin, G. Song [et al.] // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 264(3). – P. 492–500. – doi: 10.1097/SLA.0000000000001849.
60. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons / K.Y. Bilimoria, Y.

- Liu, J.L. Paruch [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2013. – Vol. 217(5). – P. 833–842.e423. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.
61. Development of a Patient-Specific 3D-Printed Liver Model for Preoperative Planning / M.J. Madurska, M. Poyade, D. Eason [et al.] // *Surg Innov.* – 2017. – Vol. 24(2). – P. 145–150. – doi: 10.1177/1553350616689414.
62. Diabetes mellitus heightens the risk of hepatocellular carcinoma except in patients with hepatitis C cirrhosis / J.D. Yang, H.A. Mohamed, J.L. Cvinar [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111(11). – P. 1573–1580. – doi: 10.1038/ajg.2016.330.
63. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240(2). – P. 205–213. – doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
64. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group / B. Nordlinger, E. Van Cutsem, P. Rougier [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2007. – Vol. 43(14). – P. 2037–2045. – doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.017.
65. Does postoperative complication have a negative impact on long-term outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis?: a meta-analysis / A. Matsuda, S. Matsumoto, T. Seya [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 20(8). – P. 2485–2492. – doi: 10.1245/s10434-013-2972-z.
66. Donadon, M. State of the art of intraoperative ultrasound in liver surgery: current use for staging and resection guidance / M. Donadon, G. Costa, G. Torzilli // *Ultraschall Med.* – 2014. – Vol. 35(6). – P. 500–513. – doi: 10.1055/s-0034-1385515
67. Dutta, S. POSSUM and its related models as predictors of postoperative mortality and morbidity in patients undergoing surgery for gastro-oesophageal cancer: a systematic review / S. Dutta, P.G. Horgan, D.C. McMillan // *World J Surg.* – 2010. – Vol. 34(9). – P. 2076–2082. – doi: 10.1007/s00268-010-0685-z.
68. Early recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases: what optimal definition and what predictive factors? / K. Imai, M.A. Allard, C.C. Benitez [et al.] // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21(7). – P. 887–894. – doi: 10.1634/theoncologist.2015-0468.

69. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours / European Association for the Study of the Liver (EASL) // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65(2). – P. 386–398. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.001.
70. Eckel, R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365(9468). – P. 1415–1428. – doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
71. El-Serag, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / H.B. El-Serag // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142(6). – P. 1264–1273.e1. – doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
72. El-Serag, H.B. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence / H.B. El-Serag, H. Hampel, F. Javadi // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 4(3). – P. 369–380. – doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.007.
73. Epidemiology of liver metastases / S.R. Horn, K.C. Stoltzfus, E.J. Lehrer [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2020. – Vol. 67. – P. 101760. – doi: 10.1016/j.canep.2020.101760.
74. Evolution of image-guided liver surgery: transition from open to laparoscopic procedures / T.P. Kingham, S. Jayaraman, L.W. Clements [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2013. – Vol. 17(7). – P. 1274–1282. – doi: 10.1007/s11605-013-2214-5.
75. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process / A.G. Singal, A.C. Yopp, S. Gupta [et al.] // *Cancer Prev Res (Phila).* – 2012. – Vol. 5(9). – P. 1124–1130. – doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0046.
76. Fluorescence detection of malignant liver tumors using 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis: principles, technique, and clinical experience / Y. Inoue, R. Tanaka, K. Komeda [et al.] // *World J Surg.* – 2014. – Vol. 38(7). – P. 1786–1794. – doi: 10.1007/s00268-014-2463-9.
77. Fluorescence guided surgery in liver tumors: applications and advantages / G. Rossi, A. Tarasconi, G. Baiocchi [et al.] // *Acta Biomed.* – 2018. – Vol. 89(9-S). – P. 135–140. – Published 2018 Dec 17. – doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7974.
78. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms / B.N. Nguyen, J.F. Fléjou, B. Terris [et

- al.] // *Am J Surg Pathol.* – 1999. – Vol. 23(12). – P. 1441–1454. – doi: 10.1097/00000478-199912000-00001.
79. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients / G. Brancatelli, M.P. Federle, L. Grazioli [et al.] // *Radiology.* – 2001. – Vol. 219(1). – P. 61–68. – doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap0361.
80. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma / Y. Hoshida, A. Villanueva, M. Kobayashi [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359(19). – P. 1995–2004. – doi: 10.1056/NEJMoa0804525.
81. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209–249. – doi: 10.3322/caac.21660.
82. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study / Global Burden of Disease Cancer Collaboration, C. Fitzmaurice, C. Allen [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3(4). – P. 524–548. – doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
83. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases / O.J. Garden, M. Rees, G.J. Poston [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55(3). – P. iii1–iii8. – doi: 10.1136/gut.2006.098053.
84. Hall, G.W. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management / G.W. Hall // *Br J Haematol.* – 2001. – Vol. 112(4). – P. 851–862. – doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02453.x.
85. Hepatectomy for hemangioma; safe, but is it successful? / R.T. Groeschl, K.M. Riggle, E.J. Quebbeman [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2014. – Vol. 61(135). – P. 2009–2013.
86. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity / P. Bioulac-Sage, S. Taouji, L. Possenti [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32(8). – P. 1217–1221. – doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02786.x.
87. HEPATOFUO: A prospective monocentric study assessing the benefits of indocyanine green (ICG) fluorescence for hepatic surgery / P. Peyrat, E. Blanc, S.

- Guillermet [et al.] // J Surg Oncol. – 2018. – Vol. 117(5). – P. 922–927. – doi: 10.1002/jso.25011.
88. Huang, S.W. The use of indocyanine green imaging technique in patient with hepatocellular carcinoma / S.W. Huang, J.J. Ou, H.P. Wong // Transl Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 3. – P. 95. – Published 2018 Nov 21. – doi: 10.21037/tgh.2018.10.15
89. Hyperplasie nodulaire focale et adénome hépatocellulaire chez la femme. Données actuelles / D. Cherqui, D. Mathieu, E.S. Zafrani [et al.] // Gastroenterol Clin Biol. – 1997. – Vol. 21(12). – P. 929–935.
90. ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery / M. Kusano, N. Kokudo, M. Toi, M. Kaibori. – Tokyo: Springer, 2016. – 474 p.
91. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection / T. Aoki, D. Yasuda, Y. Shimizu [et al.] // World J Surg. – 2008. – Vol. 32(8). – P. 1763–1767. – doi: 10.1007/s00268-008-9620-y.
92. Impact of 3D printing technology on the comprehension of surgical liver anatomy / T. Yang, S. Lin, Q. Xie [et al.] // Surg Endosc. – 2019. – Vol. 33(2). – P. 411–417. – doi: 10.1007/s00464-018-6308-8.
93. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma / K.S. Chok, K.K. Ng, R.T. Poon [et al.] // Br J Surg. – 2009. – Vol. 96(1). – P. 81–87. – doi: 10.1002/bjs.6358.
94. Impact of type and severity of postoperative complications on long-term outcomes after colorectal liver metastases resection / M.C. Fernández-Moreno, D. Dorcaratto, M. Garcés-Albir [et al.] // J Surg Oncol. – 2020. – Vol. 122(2). – P. 212–225. – doi: 10.1002/jso.25946.
95. Impact of virtual tumor resection and computer-assisted risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection / H. Lang, A. Radtke, M. Hindennach [et al.] // Arch Surg. – 2005. – Vol. 140(7). – P. 629–638. – doi: 10.1001/archsurg.140.7.629.

96. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade / W.R. Jarnagin, M. Gonen, Y. Fong [et al.] // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 236(4). – P. 397–407. – doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.
97. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement / E.K. Abdalla, R. Adam, A.J. Bilchik [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2006. – Vol. 13(10). – P. 1271–1280. – doi: 10.1245/s10434-006-9045-5.
98. Indocyanine green fluorescence-guided surgery after IV injection in metastatic colorectal cancer: a systematic review / G. Liberale, P. Bourgeois, D. Larsimont [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 43(9). – P. 1656–1667. – doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.015.
99. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction / G.R. Cherrick, S.W. Stein, C.M. Leevy [et al.] // *J Clin Invest.* – 1960. – Vol. 39(4). – P. 592–600. – doi: 10.1172/JCI104072.
100. Intraoperative (Contrast-Enhanced) Ultrasound Has the Highest Diagnostic Accuracy of Any Imaging Modality in Resection of Colorectal Liver Metastases / G.A. Stavrou, A. Stang, D.A. Raptis [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2021. – Vol. 25(12). – P. 3160–3169. – doi: 10.1007/s11605-021-04925-2.
101. Intraoperative detection of superficial liver tumors by fluorescence imaging using indocyanine green and 5-aminolevulinic acid / M. Kaibori, K. Matsui, M. Ishizaki [et al.] // *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36(4). – P. 1841–1849.
102. Intraoperative fluorescence imaging with indocyanine green in hepatic resection for malignancy: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies / K. Purich, J.T. Dang, A. Poonja [et al.] // *Surg Endosc.* – 2020. – Vol. 34(7). – P. 2891–2903. – doi: 10.1007/s00464-020-07543-2.
103. Intraoperative ICG-based imaging of liver neoplasms: a simple yet powerful tool. Preliminary results / M.S. Alfano, S. Molfino, S. Benedicenti [et al.] // *Surg Endosc.* – 2019. – Vol. 33(1). – P. 126–134. – doi: 10.1007/s00464-018-6282-1.

104. Intraoperative ultrasound: a review on its role in liver surgery for primitive and metastatic tumors / M. Garancini, L. Gianotti, A. Delitala [et al.] // *Minerva Chir.* – 2016. – Vol. 71(3). – P. 201–213.
105. Jones, A.D. Can intra-operative fluorescence play a significant role in hepatobiliary surgery? / A.D. Jones, J.C. Wilton // *Eur J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 43(9). – P. 1622–1627. – doi: 10.1016/j.ejso.2017.02.015.
106. Karhunen, P.J. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men / P.J. Karhunen // *J Clin Pathol.* – 1986. – Vol. 39(2). – P. 183–188. – doi: 10.1136/jcp.39.2.183.
107. Kujovich, J.L. Coagulopathy in liver disease: a balancing act / J.L. Kujovich // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 243–249. – doi: 10.1182/asheducation-2015.1.243.
108. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses / M. Thiele, L.L. Gluud, A.D. Fiolla [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(9). – Article e107177. – Published 2014 Sep 16. – doi: 10.1371/journal.pone.0107177.
109. Liver resection for HCC: analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications / E. Benzoni, R. Molaro, C. Cedolini [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – Vol. 54(73). – P. 186–189.
110. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: A multicenter matched analysis with HCV-related HCC / L. Viganò, S. Conci, M. Cescon [et al.] // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 63(1). – P. 93–101. – doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.024.
111. Liver resections for metastasis: surgical outcomes of a single center academic institution / P. Abreu, R. Ferreira, D.S. Bussyguin [et al.] // *BMC Surg.* – 2020. – Vol. 20(1). – P. 254. – doi: 10.1186/s12893-020-00920-7.
112. Liver tumor boundaries identified intraoperatively using real-time indocyanine green fluorescence imaging / Y.M. Zhang, R. Shi, J.C. Hou [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 143(1). – P. 51–58. – doi: 10.1007/s00432-016-2267-4.
113. Makuuchi, M. Ultrasonically guided subsegmentectomy / M. Makuuchi, H. Hasegawa, S. Yamazaki // *Surg Gynecol Obstet.* – 1985. – Vol. 161(4). – P. 346–350.

114. Management of post-hepatectomy complications / S. Jin, Q. Fu, G. Wuyun, T. Wuyun // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(44). – P. 7983–7991. – doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7983.
115. Massarweh, N.N. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma / N.N. Massarweh, H.B. El-Serag // *Cancer Control.* – 2017. – Vol. 24(3). – P. 9245. – doi: 10.1177/1073274817729245.
116. Meta-Analysis of Risk Factors for Bile Leakage After Hepatectomy Without Biliary Reconstruction / L. Tan, F. Liu, Z.L. Liu, J.W. Xiao // *Front Surg.* – 2021. – Vol. 8. – P. 764211. – doi: 10.3389/fsurg.2021.764211.
117. Metabolic risk factors are associated with non-hepatitis B non-hepatitis C hepatocellular carcinoma in Taiwan, an endemic area of chronic hepatitis B / S.F. Huang, I.C. Chang, C.C. Hong [et al.] // *Hepatol Commun.* – 2018. – Vol. 2(6). – P. 747–759. – doi: 10.1002/hep4.1182.
118. Metabolic syndrome and hepatic surgery / C. Hobeika, M. Ronot, A. Beaufrere [et al.] // *J Visc Surg.* – 2020. – Vol. 157(3). – P. 231–238. – doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2019.11.004.
119. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis / K. Esposito, P. Chiodini, A. Colao [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35(11). – P. 2402–2411. – doi: 10.2337/dc12-0336.
120. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database / T.M. Welzel, B.I. Graubard, S. Zeuzem [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54(2). – P. 463–471. – doi: 10.1002/hep.24397.
121. Metastatic patterns in adenocarcinoma / K.R. Hess, G.R. Varadhachary, S.H. Taylor [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106(7). – P. 1624–1633. – doi: 10.1002/cncr.21778.
122. Mittal, S. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population / S. Mittal, H.B. El-Serag // *J Clin Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 47 Suppl(0). – P. S2–S6. – doi: 10.1097/MCG.0b013e3182872f29.
123. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients / M. Sato, R. Tateishi,

- H. Yasunaga [et al.] // J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47(10). – P. 1125–1133. – doi: 10.1007/s00535-012-0569-0.
124. Nakaseko, Y. Fluorescence-guided surgery for liver tumors / Y. Nakaseko, T. Ishizawa, A. Saiura // J Surg Oncol. – 2018. – Vol. 118(2). – P. 324–331. – doi: 10.1002/jso.25128.
125. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study / L. Gandolfi, P. Leo, L. Solmi [et al.] // Gut. – 1991. – Vol. 32(6). – P. 677–680. – doi: 10.1136/gut.32.6.677.
126. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // Eur J Cancer. – 2009. – Vol. 45(2). – P. 228–247. – doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
127. Oncological and surgical results of laparoscopic versus open liver resection for HCC less than 5 cm: case-matched analysis / S.Y. Yoon, K.H. Kim, D.H. Jung [et al.] // Surg Endosc. – 2015. – Vol. 29(9). – P. 2628–2634. – doi: 10.1007/s00464-014-3980-1.
128. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma / S.C. Katz, J. Shia, K.H. Liao [et al.] // Ann Surg. – 2009. – Vol. 249(4). – P. 617–623. – doi: 10.1097/SLA.0b013e31819ed22f.
129. Optimal hepatic surgery: Are we making progress in North America? / J.D. Beane, M. Hyer, R. Mehta [et al.] // Surgery. – 2021. – Vol. 170(6). – P. 1741–1748. – doi: 10.1016/j.surg.2021.06.028.
130. Outcome quality standards for surgery of colorectal liver metastasis / M. Bellver Oliver, J. Escrig-Sos, F. Rotellar Sastre [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2020. – Vol. 405(6). – P. 745–756. – doi: 10.1007/s00423-020-01908-w.
131. Palmer, W.C. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma / W.C. Palmer, T. Patel // J Hepatol. – 2012. – Vol. 57(1). – P. 69–76. – doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.022.
132. Pang, Y.Y. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections / Y.Y. Pang // HPB. – 2000. – Vol. 2. – P. 333–339. – HPB (Oxford). – 2002. – Vol. 4(2). – P. 99–100. – doi: 10.1080/136518202760378489.

133. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review / D. Moris, S. Ronnekleiv-Kelly, A.A. Rahnemai-Azar [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2017. – Vol. 21(6). – P. 1076–1085. – doi: 10.1007/s11605-017-3397-y.
134. Personalized prediction of postoperative complication and survival among Colorectal Liver Metastases Patients Receiving Simultaneous Resection using machine learning approaches: a multi-center study / Q. Chen, J. Chen, Y. Deng [et al.] // Cancer Lett. – 2024. – Vol. 593. – Article 216967. – doi: 10.1016/j.canlet.2024.216967.
135. Physical activity and liver cancer risk: a systematic review and meta-analyses / Z.Z. Lin, Y.C. Xu, C.X. Liu [et al.] // Clin J Sport Med. – 2021. – Vol. 31(1). – P. 86–90. – doi: 10.1097/JSM.0000000000000689.
136. Planning of anatomical liver segmentectomy and subsegmentectomy with 3-dimensional simulation software / T. Takamoto, T. Hashimoto, S. Ogata [et al.] // Am J Surg. – 2013. – Vol. 206(4). – P. 530–538. – doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.041.
137. POSSUM and P-POSSUM as predictors of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing hepato-biliary-pancreatic surgery: a meta-analysis / T. Chen, H. Wang, H. Wang [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2013. – Vol. 20(8). – P. 2501–2510. – doi: 10.1245/s10434-013-2893-x.
138. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N.N. Rahbari, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // HPB (Oxford). – 2011. – Vol. 13(8). – P. 528–535. – doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x.
139. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N.N. Rahbari, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // Surgery. – 2011. – Vol. 149(5). – P. 713–724. – doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001.
140. Postoperative complications affect long-term survival outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis / Z. Yin, X. Huang, T. Ma [et al.] // World J Surg. – 2015. – Vol. 39(7). – P. 1818–1827. – doi: 10.1007/s00268-015-3019-3.
141. Postoperative complications are predictive of poor prognosis in hepatocellular carcinoma / N. Harimoto, K. Shirabe, T. Ikegami [et al.] // J Surg Res. – 2015. – Vol. 199(2). – P. 470–477. – doi: 10.1016/j.jss.2015.06.012.

142. Predicting morbidity of liver resection / S. Madhavan, V.G. Shelat, S.L. Soong [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2018. – Vol. 403(3). – P. 359–369. – doi: 10.1007/s00423-018-1656-3.
143. Prediction, prevention and management of postresection liver failure / J.S. Hammond, I.N. Guha, I.J. Beckingham, D.N. Lobo // *Br J Surg.* – 2011. – Vol. 98(9). – P. 1188–1200. – doi: 10.1002/bjs.7630.
144. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection / R.A. Schroeder, C.E. Marroquin, B.P. Bute [et al.] // *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 243(3). – P. 373–379. – doi: 10.1097/01.sla.0000201483.95911.08.
145. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis / V. Vilgrain, F. Uzan, G. Brancatelli [et al.] // *Radiology.* – 2003. – Vol. 229(1). – P. 75–79. – doi: 10.1148/radiol.2291021284.
146. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010 / K.M. Flegal, M.D. Carroll, B.K. Kit, C.L. Ogden // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307(5). – P. 491–497. – doi: 10.1001/jama.2012.39.
147. Probability of Postoperative Complication after Liver Resection: Stratification of Patient Factors, Operative Complexity, and Use of Enhanced Recovery after Surgery / K. Kobayashi, Y. Kawaguchi, M. Schneider [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2021. – Vol. 233(3). – P. 357–368.e2. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.05.020.
148. Prognoses of Patients Treated With Surgical Therapy Versus Continuation of Local-Plus-Systemic Therapy Following Successful Down-Staging of Intermediate-Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Real-World Study / J. Liu, X. Zhu, Y. Pan [et al.] // *Oncologist.* – 2024. – Vol. 29(4). – P. e487–e497. – doi: 10.1093/oncolo/oyad277.
149. Prognostic value of postoperative complication for early recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma / M. Amisaki, H. Saito, N. Tokuyasu [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2018. – Vol. 17(4). – P. 323–329. – doi: 10.1016/j.hbpd.2018.03.016.
150. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging / T. Ishizawa, N. Fukushima, J. Shibahara [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115(11). – P. 2491–2504. – doi: 10.1002/cncr.24291.

151. Real-time navigation for liver surgery using projection mapping with indocyanine green fluorescence: development of the novel medical imaging projection system / H. Nishino, E. Hatano, S. Seo [et al.] // *Ann Surg.* – 2018. – Vol. 267(6). – P. 1134–1140. – doi: 10.1097/SLA.0000000000002172.
152. Reappraisal of a Dye-Staining Technique for Anatomic Hepatectomy by the Concomitant Use of Indocyanine Green Fluorescence Imaging / A. Miyata, T. Ishizawa, K. Tani [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2015. – Vol. 221(2). – P. e27–e36. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.05.005.
153. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients / F. Giuliente, F. Ardito, M. Vellone [et al.] // *Am J Surg.* – 2011. – Vol. 201(6). – P. 741–748. – doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.03.007.
154. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon / C. O'Rafferty, G.M. O'Regan, A.D. Irvine, O.P. Smith // *Br J Haematol.* – 2015. – Vol. 171(1). – P. 38–51. – doi: 10.1111/bjh.13557.
155. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival / A. Andreou, S. Knitter, M. Schmelzle [et al.] // *Surgery.* – 2021. – Vol. 169(5). – P. 1061–1068. – doi: 10.1016/j.surg.2020.11.024.
156. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis / P. Tabrizian, G. Jibara, B. Shrager [et al.] // *Ann Surg.* – 2015. – Vol. 261(5). – P. 947–955. – doi: 10.1097/SLA.0000000000000710.
157. Remnant liver volume to body weight ratio $\geq 0.5\%$: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver / S. Truant, O. Oberlin, G. Sergent [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2007. – Vol. 204(1). – P. 22–33. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.09.007.
158. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications / E. Benzoni, D. Lorenzin, U. Baccarani [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2006. – Vol. 5(4). – P. 526–533.
159. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study / T.M. Welzel, B.I. Graubard, H.B. El-Serag

- [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol. 5(10). – P. 1221–1228. – doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.020.
160. Risk factors for major complications after liver resection: A large liver resection study from Morocco and audit of a non-Eastern/non-Western experience / A. Benkabbou, A. Souadka, H. Hachim [et al.] // Arab J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 22(3). – P. 229–235. – doi: 10.1016/j.ajg.2021.05.019.
161. Risk prediction of post-hepatectomy liver failure in patients with perihilar cholangiocarcinoma / E.C. Lee, S.J. Park, S.S. Han [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 33(4). – P. 958–965. – doi: 10.1111/jgh.13966.
162. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases / Ö. Akgül, E. Çetinkaya, Ş. Ersöz, M. Tez // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(20). – P. 6113–6122. – doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6113.
163. Rubin, R.A. Evaluation of the solid hepatic mass / R.A. Rubin, D.G. Mitchell // Med Clin North Am. – 1996. – Vol. 80(5). – P. 907–928. – doi: 10.1016/s0025-7125(05)70473-9.
164. Rungsinaporn, K. Frequency of abnormalities detected by upper abdominal ultrasound / K. Rungsinaporn, T. Phaisakamas // J Med Assoc Thai. – 2008. – Vol. 91(7). – P. 1072–1075.
165. Safety and Efficacy of Robotic vs Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma / F. Di Benedetto, P. Magistri, S. Di Sandro [et al.] // JAMA Surg. – 2023. – Vol. 158(1). – P. 46–54. – doi: 10.1001/jamasurg.2022.5697.
166. Safety of liver resections in obese and overweight patients / S. Balzan, G. Nagarajan, O. Farges [et al.] // World J Surg. – 2010. – Vol. 34(12). – P. 2960–2968. – doi: 10.1007/s00268-010-0756-1.
167. Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / M.G. Saklayen // Curr Hypertens Rep. – 2018. – Vol. 20(2). – P. 12. – doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
168. Short- and Long-Term Outcomes of Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with the Metabolic Syndrome / C. Hobeika, F. Cauchy, N. Poté [et al.] // World J Surg. – 2019. – Vol. 43(8). – P. 2048–2060. – doi: 10.1007/s00268-019-04996-y.

169. Simpson, A.L. Current Evidence in Image-Guided Liver Surgery / A.L. Simpson, T.P. Kingham // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – Vol. 20(6). – P. 1265–1269. – doi: 10.1007/s11605-016-3101-7.
170. Skipenko, O.G. The role of prognostic models in metastatic colorectal liver cancer surgery / O.G. Skipenko, A.L. Bedzhanyan, L.O. Polishchuk // *Khirurgiia (Mosk).* – 2015. – P. 56–71. – doi: 10.17116/hirurgia20151256-71.
171. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome / T.A. Aloia, J.N. Vauthey, E.M. Loyer [et al.] // *Arch Surg.* – 2006. – Vol. 141(5). – P. 460–467. – doi: 10.1001/archsurg.141.5.46.
172. Søreide, J.A. Post hepatectomy liver failure (PHLF) – Recent advances in prevention and clinical management / J.A. Søreide, R. Deshpande // *Eur J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 47(2). – P. 216–224. – doi: 10.1016/j.ejso.2020.09.001.
173. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience / J.T. Miura, A. Amini, R. Schmocker [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2014. – Vol. 16(10). – P. 924–928. – doi: 10.1111/hpb.12291.
174. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? / S.W. Cho, J.W. Marsh, J. Steel [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15(10). – P. 2795–2803. – doi: 10.1245/s10434-008-0090-0.
175. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma / M.A. Ribeiro Junior, E. Chaib, W.A. Saad [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2009. – Vol. 64(8). – P. 775–779. – doi: 10.1590/S1807-59322009000800011.
176. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century / K. Ito, A. Govindarajan, H. Ito, Y. Fong // *Cancer J.* – 2010. – Vol. 16(2). – P. 103–110. – doi: 10.1097/PPO.0b013e3181d7e8e5.
177. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome / F. Cauchy, S. Zalinski, S. Dokmak [et al.] // *Br J Surg.* – 2013. – Vol. 100(1). – P. 113–121. – doi: 10.1002/bjs.8963.

178. Survival benefit of liver resection for Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma / H. Kim, S.W. Ahn, S.K. Hong [et al.] // *Br J Surg.* – 2017. – Vol. 104(8). – P. 1045–1052. – doi: 10.1002/bjs.10541.
179. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas / S.M. van Aalten, R.A. de Man, J.N. IJzermans, T. Terkivatan // *Br J Surg.* – 2012. – Vol. 99(7). – P. 911–916. – doi: 10.1002/bjs.8762.
180. Takemura, N. Do we need to shift from dye injection to fluorescence in respective liver surgery? / N. Takemura, N. Kokudo // *Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 33. – P. 207–209. – doi: 10.1016/j.suronc.2019.07.003.
181. The application of indocyanine green-fluorescence imaging during robotic-assisted liver resection for malignant tumors: a single-arm feasibility cohort study / M.V. Marino, M. Podda, C.C. Fernandez [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2020. – Vol. 22(3). – P. 422–431. – doi: 10.1016/j.hpb.2019.07.013.
182. The role of functional liver tests in liver cancer surgery / D. Sidorov, M. Lozhkin, L. Petrov, A. Isaeva // *HPB.* – 2019. – Vol. 21. – P. S809. – doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.438.
183. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387(10026). – P. 1377–1396. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
184. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014 / K.M. Flegal, D. Kruszon-Moran, M.D. Carroll [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315(21). – P. 2284–2291. – doi: 10.1001/jama.2016.6458.
185. Use of the Resection Map system as guidance during hepatectomy / P. Lamata, F. Lamata, V. Sojar [et al.] // *Surg Endosc.* – 2010. – Vol. 24(9). – P. 2327–2337. – doi: 10.1007/s00464-010-0915-3.
186. Usefulness of intraoperative diagnosis of hepatic tumors located at the liver surface and hepatic segmental visualization using indocyanine green-photodynamic eye imaging / T. Abo, A. Nanashima, S. Tobinaga [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 41(2). – P. 257–264. – doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.008.

187. Validation of the estimation of physiologic ability and surgical stress (E-PASS) score in liver surgery / V.M. Banz, P. Studer, D. Inderbitzin [et al.] // *World J Surg.* – 2009. – Vol. 33(6). – P. 1259–1265. – doi: 10.1007/s00268-009-9989-2.
188. Vogel, A. Cholangiocellular Carcinoma / A. Vogel, A. Saborowski // *Digestion.* – 2017. – Vol. 95(3). – P. 181–185. – doi: 10.1159/000454763.
189. Wirth, T.C. Surveillance in cholangiocellular carcinoma / T.C. Wirth, A. Vogel // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 30(6). – P. 987–999. – doi: 10.1016/j.bpg.2016.11.001.
190. World cancer report: cancer research for cancer prevention / International Agency for Research on Cancer. – Lyon IARC Press, 2020.
191. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387(10027). – P. 1513–1530. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
192. Zheng, Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S.H. Ley, F.B. Hu // *Nat Rev Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14(2). – P. 88–98. – doi: 10.1038/nrendo.2017.151.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Лист-опросник пациентов, выписанными из стационара по поводу оперативного лечения очагового образования печени злокачественного характера

№ Истории болезни _____ ФИО _____

Дата телефонного разговора-опроса «__» _____ 2024 г.

Здравствуйте! Вас беспокоит call-центр Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского. По нашим данным, Вы проходили у нас лечения в течение прошедших 3 лет.

Мы проводим оценку качества оказываемой медицинской помощи в нашей больнице, смогли бы Вы ответить на несколько вопросов касаясь лечения у нас? Если не удобно сейчас общаться по телефону, пожалуйста скажите в какой день и в какое время можно Вам перезвонить.

Если не согласен – «Спасибо за уделенное время, хорошего Вам дня»

Если согласен – продолжаем опрос.

Время нашего с Вами разговора-опроса займет не более 3 минут.

Ответы на вопросы даются в краткой форме «да» или «нет» в соответствующей графе, или в числовой форме.

Содержание вопроса	Ответы	ДА	НЕТ
Как Вы оцениваете текущее состояние здоровья своего здоровья/родственника?	Удовлетворительное, легкие или незначительные ограничения, полностью способен к самообслуживанию Есть ряд ограничений, но способен к самообслуживанию Неспособен к самообслуживанию Смертельный исход		

Если «смертельный исход»:

Содержание вопроса	Дата (минимум месяц и год)
Когда скончался Ваш родственник?	

Приносим наши соболезнования.

Сможете ли ответить на еще ряд вопросов, связанных с Вашим родственником?

Если «НЕТ» – "Спасибо за уделенное время, хорошего Вам дня".

Если «ДА» – продолжаем вопросы:

Содержание вопроса	ДА	НЕТ
--------------------	----	-----

Обращался ли Ваш родственник за медицинской помощью с момента выписки из нашего учреждения?

Если да, то сколько раз?

Сколько из них по диагнозу при выписке из нашего учреждения?

Выполнялись ли оперативные вмешательства с момента выписки из нашего учреждения?

Если да, то сколько раз?

Удовлетворены ли Вы оказанной медицинской помощью в нашем учреждении?

Если «жив»:

Содержание вопроса	ДА	НЕТ
--------------------	----	-----

Возникали у Вас/родственника события, которые негативно отразились на здоровье? Это может быть появления какого либо симптома, осложнение ранее установленного заболевания или появление нового

Если «ДА»

Когда оно возникло впервые?

(допустимо месяц и год)

Это было связано с Вашим/родственника диагнозом при выписке из нашего учреждения?

Если «НЕТ», то сразу со следующего вопроса
Обращались ли Вы/родственник за медицинской помощью
с момента выписки из нашего учреждения?

Если да, то сколько раз?

Когда это произошло? (если больше одного, то когда в первый раз) (допустимо месяц и год)

Сколько из них по диагнозу при выписке из нашего учреждения?

Выполнялись ли оперативные вмешательства с момента выписки из нашего учреждения?

Если да, то сколько раз?

Когда проведено вмешательство? (если больше одного, то когда в первый раз) (допустимо месяц и год)

Удовлетворены ли Вы оказанной медицинской помощью в нашем учреждении?

Спасибо за Ваши ответы, хорошего Вам дня!

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Характеристика независимых переменных в отношении послеоперационных осложнений I-II степени по Clavien-Dindo

	Odds ratio	95% CL	p
мужской пол	3,33	0,89-12,4	0,072
возраст ≤ 58 лет	4,35	1,12 – 16,9	0,0339
ИМТ ≤ 28	1,3	0,36 – 4,72	0,6859
Метаболический синдром	0,475	0,09 – 2,49	0,3731
Охват талии	0,567	0,13 – 2,41	0,4355
Артериальная гипертензия	0,742	0,21 – 2,66	0,6423
Дислипидемия	0,4545	0,05 – 4,15	0,4786
Сахарный диабет	0,34	0,07 – 1,76	0,1953
Сердечная-сосудистая патология	0,44	0,12 – 1,56	0,199
Легочная патология	1,14	0,11 – 11,7	0,9131
Патология мочевыводящей системы	0,443	0,04 – 4,40	0,482
Эндокринная патология	1,463	0,29 – 7,40	0,641
Злокачественные новообразования	1,26	0,29 – 5,43	0,7501
Химиотерапия в анамнезе	0,92	0,24 – 3,55	0,9035
АЛТ до операции ≥ 20 ЕД/л	1,4	0,38 – 5,1	0,604
АСТ до операции ≥ 32 ЕД/л	6,0	1,41 – 25,6	0,0163
Общий билирубин до операции $\geq 10,8$ мкмоль/л	5,5	0,63 – 47,9	0,1206
ПТИ до операции $\leq 84\%$	4,79	1,16 – 19,9	0,0313
Креатинин до операции $\geq 88,5$ мкмоль/л	3,325	0,89 – 12,4	0,072
Фибриноген до операции $\geq 3,98$ г/л	5,97	0,69 – 51,9	0,01037
Резекция 3-х и более сегментов	2,79	0,72 – 10,8	0,1337

Продолжение Таблицы Б.1

Продолжительность операции ≥ 390 минут	3,15	0,84 – 11,8	0,0863
Кровопотеря ≥ 450 мл	3,14	0,82 – 12,1	0,0937
Прием Прингла	0,87	0,16 – 4,76	0,8692
Трансфузия операция	0,64	0,18 – 2,29	0,4834
Трансфузия после	2,5	0,65 – 9,55	0,1767
АЛТ 48 часов после операции (п/о) ≥ 349 ЕД/л	15,47	1,7 – 142,8	0,0167
АСТ 48 часов п/о ≥ 515 ЕД/л	15,31	2,55 – 91,9	0,0036
общий билирубин 48 часов п/о $\geq 27,5$ мкмоль/л	6,43	1,32 – 31,3	0,0221
ПТИ 48 часов п/о $\leq 72\%$	12,54	1,25 – 126	0,0325
Креатинин 48 часов п/о сут ≥ 120	2,0	0,31 – 12,9	0,4587
Фибриноген 48 часов п/о $\leq 3,14$ г/л	7,67	1,22 – 48,01	0,0305

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Характеристика независимых переменных в отношении послеоперационных осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo

	Odds ratio	95% CL	p
мужской пол	1,05	0,31- 3,6	0,9389
возраст ≤ 57	2,25	0,68 – 7,5	0,1860
ИМТ $\leq 27,7$	2,7	0,75 – 9,7	0,1285
метаболический синдром	2,5	0,72 – 8,6	0,1474
Охват талии	1,54	0,46 – 5,2	0,4804
Артериальная гипертензия	1,06	0,32 – 3,5	0,9268
Дислипидемия	1,75	0,39 – 7,9	0,4645
Сахарный диабет	0,47	0,12 – 1,9	0,2941
Сердечная-сосудистая патология	1,08	0,29 – 4,03	0,9022
Легочная патология	2,72	0,41 – 18,2	0,3009
Патология мочевыводящей системы	0,92	0,09 – 8,9	0,9450
Эндокринная патология	3,27	0,64 – 16,8	0,1550
Злокачественные новообразования	6,88	0,83 – 56,9	0,0735
химиотерапия в анамнезе	0,69	0,19 – 2,5	0,5799
АЛТ до операции ≥ 22 ЕД/л	4,62	1,15 – 18,5	0,0307
АСТ до операции ≥ 30 ЕД/л	5,41	1,35 – 21,8	0,0174
Общий билирубин до операции $\geq 16,4$ мкмоль/л	6,37	1,77 – 22,9	0,0046
ПТИ до операции $\leq 91\%$	4,72	1,29 – 17,2	0,0186
Креатинин до операции $\geq 81,5$ мкмоль/л	2,31	0,64 – 8,3	0,1990
Фибриноген до операции $\geq 5,74$ г/л	23,5	5,3 – 103,4	$<0,0001$
Резекция 3-х и более сегментов	2,07	0,58 – 7,4	0,2650
Продолжительность операции ≥ 330 минут	6,92	1,71 – 28,05	0,0067
Интраоперационная кровопотеря ≥ 330 мл	19,17	4,55 – 80,7	0,0001
Прием Прингла	2,12	0,53 – 8,4	0,2847
Интраоперационная трансфузия	13,0	1,58 – 106,7	0,0169
Трансфузия после операции	6,37	1,77 – 22,9	0,0046
АЛТ 48 часов п/о ≥ 546 ЕД/л	2,33	0,64- 8,5	0,1989

Продолжение Таблицы В.1

АСТ 48 часов п/о ≥ 741 ЕД/л	9,07	1,84 – 44,9	0,0068
общий билирубин 48 часов п/о $\geq 30,0$ мкмоль/л	5,22	1,25 – 21,8	0,0235
ПТИ 48 часов п/о $\leq 72\%$	7,56	2,08 – 27,5	0,0022
Креатинин 48 часов п/о $\geq$ 119,5 мкмоль/л	25,0	4,3 – 145,2	0,0003
Фибриноген 48 часов после операции $\leq 2,79$ г/л	38,25	4,05 – 360,9	0,0015