

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Семенков Алексей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

Официальные оппоненты:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт детской хирургии и онкологии, директор института

Восканян Сергей Эдуардович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Центр хирургии и трансплантологии, руководитель центра; заместитель главного врача по хирургической помощи

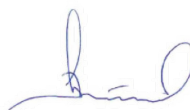
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»

Защита диссертации состоится «22» мая 2025 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [А.Д. Каприн и др., 2021]. Также печень является основным местом метастазирования злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [P. Brodt, 2016; K.R. Hess et al., 2006].

Резекция печени, как наиболее радикальное и эффективное лечение, является золотым стандартом лечения очаговых образований печени [W. Liu et al., 2021; K. Imai et al., 2016]. 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% [E. Benzoni et al., 2007; S. Jin et al., 2013; M. Sato et al., 2012; E. Benzoni et al., 2006]. Такой разброс происходит из-за различий в оценке и классификации послеоперационных осложнений – ряд исследователей принимают во внимания только серьезные осложнения, требующие оперативного лечения и длительного лечения, другие рассматривают любые отклонения от нормального течения. Российские исследователи сообщают о частоте осложнений в 31,5–54% [В.А. Вишневецкий и др., 2012; Ю.И. Патютко и др., 2014; Ю.И. Патютко и др., 2014].

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 [С.Н. Richards et al., 2010; H. Wang et al., 2013; G.P. Copeland et al., 1991; S. Dutta et al., 2010; T. Chen et al., 2013; S. Madhavan et al., 2018]. Однако разработанные модели недостаточно эффективны в отношении резекции печени, поэтому требуется разработка специализированных калькуляторов [К.У. Bilimoria et al., 2013; S. Madhavan et al., 2018].

Для успешной резекции образований печени необходимо соблюдение баланса радикальности и паренхимосохранности. Соблюдения 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, учитывая склонность к агрессивному течению и потребность 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 [Q. Chen et al., 2024; M. Amisaki et al., 2018]. Несмотря на пристальное внимание к данному вопросу и актуальности темы, 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 [B.C. Суббот и др., 2021; G. Rossi et al., 2018; M. Kusano et al., 2016; G. Liberale et al., 2017; Y. Nakaseko et al., 2018; H. Nishino et al., 2018], как наиболее оптимальное с позиции цена-польза. Но и у данного метода есть свои негативные стороны [R. Speich et al., 1988; P. Peyrat et al., 2018; M. Kaibori et al., 2016; A.D. Jones et al., 2017; M.V. Marino et al., 2020].

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 представлена 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, поведения 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 выше сказанное 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 ее 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 резекции печени;
5. Изучить влияние интраоперационной навигации, а именно видеофлуоресцентного картирования, на результаты резекций печени по поводу злокачественных образований печени.

Научная новизна

Выявлены параметры, наличие и изменение которых коррелирует с риском развитием 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 образования «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, подтвержденные двумя методиками оценки качества, и могут быть использованы для клинической практики;

3. Наличии 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

Достоверность результатов работы обеспечивается разработанным дизайном исследования, включающим использование репрезентативного объема выборочных данных, использование современных методов их статистической обработки, всесторонним анализом предметной области исследования. Сравнительный многоцентровой нерандомизированный ретроспективный характер исследования с применением наблюдения и прогнозирования обуславливает высокую степень доказательности полученных данных. Выводы и рекомендации, полученные в результате анализа, логичны, подтверждаются фактическими данными, основаны

на результатах проведенных исследований и находятся в полном соответствии с поставленными целью и задачами диссертации.

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-конференция «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 имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), учебный процесс кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени 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 публикации 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 рисунком и 34 таблицами (из них 2 в Приложениях).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по эпидемиологии очаговых образований печени; методов лечения очаговых образований печени; рассмотрены особенности резекции очаговых образований злокачественного характера; проанализирована частота развития и характеристика послеоперационных осложнений при резекции печени; системы прогнозирования развития и оценки риска послеоперационных осложнений; проанализированы данные по общей и безрецидивной послеоперационной выживаемости при злокачественных образованиях печени различных этиологий; произведен анализ методик предоперационного планирования резекций печени и интраоперационной навигации.

Во второй главе дана характеристика организации, материалам и методам исследования.

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, ретроспективный характер.

Информация для проведения исследования собиралась в два этапа.

На первом этапе из медицинской информационной системы 1С на базе 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

Далее происходил анализ электронных историй болезни с заполнением доступных позиций в базе данных, также происходил отбор пациентов по критериям исключения

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).

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, возраст, антропометрические данные), метаболический синдром (а также входящие в него критерии), анамнестические данные (данные о сопутствующих заболеваниях, проведенной химиотерапии), характер очаговой патологии, характеристика операционного пособия, значение интраоперационных параметров (продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, выполнение приема Прингла, трансфузия компонентов крови), характеристика течения послеоперационного периода (трансфузия компонентов крови, наличие послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, наличие геморрагический осложнений, наличие билиарных осложнений, наличие послеоперационной печеночной недостаточности по классификациям ISGLS), результаты лабораторных исследований (АЛТ, АСТ, общий билирубин, протромбиновый индекс, креатинин крови, фибриноген) – до операции, первые 48 часов после операции, 3-5-е сутки, 7-10-е сутки.

Все рассматриваемые пациенты были обследованы по принятой в клинической практике схеме. Для окончательной оценки топографо-анатомических характеристик объемных образований печени и определения взаиморасположения объемных образований с внутripеченочными сосудистыми структурами выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование и, в ряде случаев, видеофлуоресцентное картирование с использованием индоцианина зеленого (ICG). Данное исследование выполнялось 9 пациентам.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим Комитетом Сеченовского Университета: выписка из протокола № 02–25 от 06.02.2025.

Статистическая обработка данных. Статистического анализ проведён при помощи программы MedCalc. Соответствие нормальному распределению исследуемых показателей оценивалось по критерию Шапиро-Уилка. 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 $p < 0,05$.

Для реализации математической модели прогноза развития послеоперационных осложнений применялся метод логистической регрессии. Для оценки модели логистической регрессии использовался анализ кривой ROC.

Дополнительная оценка информативности и разрешающей способности получившихся моделей поведилась путём изучения таких характеристик, как чувствительность, специфичность и диагностическая точность.

Оценка показателей выживаемости проводилась исключительно на валидационной выборке среди пациентов с злокачественными поражениями печени. Сбор данных производился путём телефонного опроса пациентов ($n=49$) с заполнением анкеты. Для исследования взаимосвязи риска развития послеоперационных осложнений с общей и безрецидивной выживаемости была рассмотрена гипотеза о наличии значимой разницы в ОБ 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 дополнении к вышеуказанном статистическим методам, был использован логранговый критерий сравнения кривых выживаемости с расчётом Хи-квадрата и уровня значимости.

Третья глава описывает результаты и обсуждение исследования.

Характеристика послеоперационных осложнений в группах

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.

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.

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 1. Значимых различий в характере и степени осложнений не было ($p>0,05$).

Таблица 1 – 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

Прогностические модели развития послеоперационных осложнений

По результатам логистической регрессии были отобраны независимые переменные развития осложнений I-II степени (Таблица 2), все они имели уровень достоверности $p<0,05$. Дооперационные и послеоперационные предикторы осложнений были включены в 2 математические модели. Были рассчитаны коэффициенты независимых переменных (предикторов). Коэффициенты дооперационных и послеоперационных предикторов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – 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

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.

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.

По результатам логистической регрессии были отобраны независимые переменные развития осложнений III-IV степени (Таблица 3), все они имели уровень достоверности $p < 0,05$. Дооперационные и послеоперационные предикторы осложнений были включены в 2 математические модели. Были рассчитаны коэффициенты ранее упомянутых независимых переменных (предикторов). Коэффициенты дооперационных и послеоперационных предикторов представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Коэффициенты дооперационных 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
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

Вероятность развития послеоперационных осложнений рассчитывается по формуле:

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

где «t» для дооперационных предикторов:

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

«t» для интра- и послеоперационных предикторов:

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

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.

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.

Программное обеспечение «Hepatoma». Оценка диагностической мощи приложения

На их основе рассмотренных выше математических моделей было разработано программное обеспечение – «Программа для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях «Hepatoma» (регистрационный номер RU2024663613 от 07.06.2024). На Рисунках 1-2 представлен его интерфейс.

Программа рассчитывает вероятность (в процентах) развития определенных степеней осложнений (I-II и III-IV степени). За каждый тип осложнений отвечают свои модели – 2 для дооперационного этапа и 2 для интра- и раннего послеоперационного периодов, для работы с которыми разработаны отдельные интерфейсы (Рисунок 1).

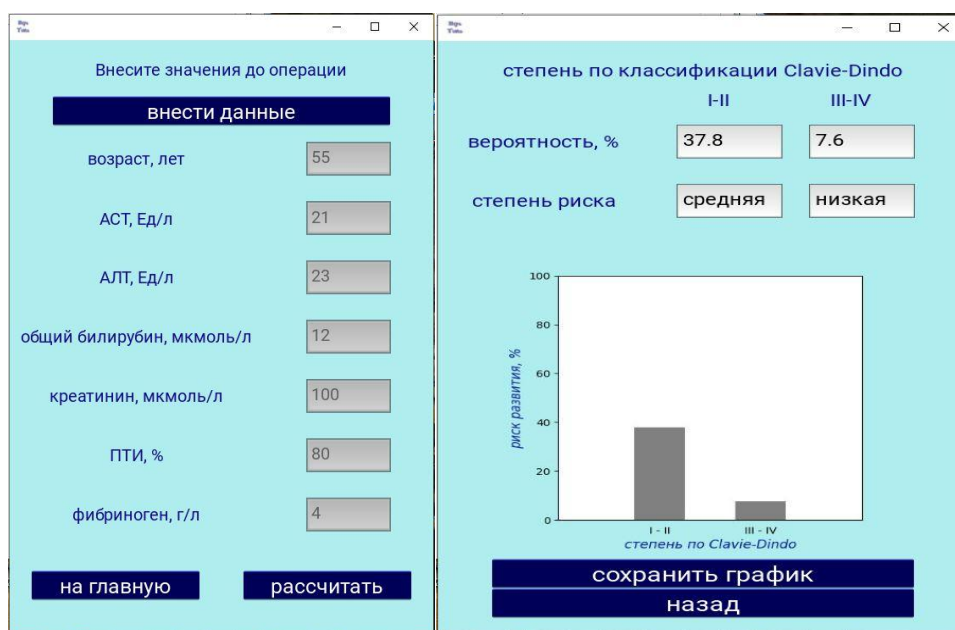


Рисунок 1 – Интерфейс программы «Hepatoma». Рабочий экран №2, дооперационный этап. Результат дооперационного этапа

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.

Валидация программы «Hepatoma»

По результатам валидационной проверки при помощи таблиц сопряженности, 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.

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).

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

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.

Взаимосвязь выживаемости и риска развития послеоперационных осложнений

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.

Для оценки взаимосвязи общей и безрецидивной выживаемости с риском послеоперационных осложнений по программе Hepatoma, валидационная выборка была разделена на две – группа с низкой (менее 35%) ($n = 25$) и средней/высокой (равно и более 35%) ($n = 24$) вероятностью развития осложнений.

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 ($p=0,036$). Различия в общей выживаемости четко представлены при сравнении кривых Каплана-Мейера, которые представлены на Рисунке 2.

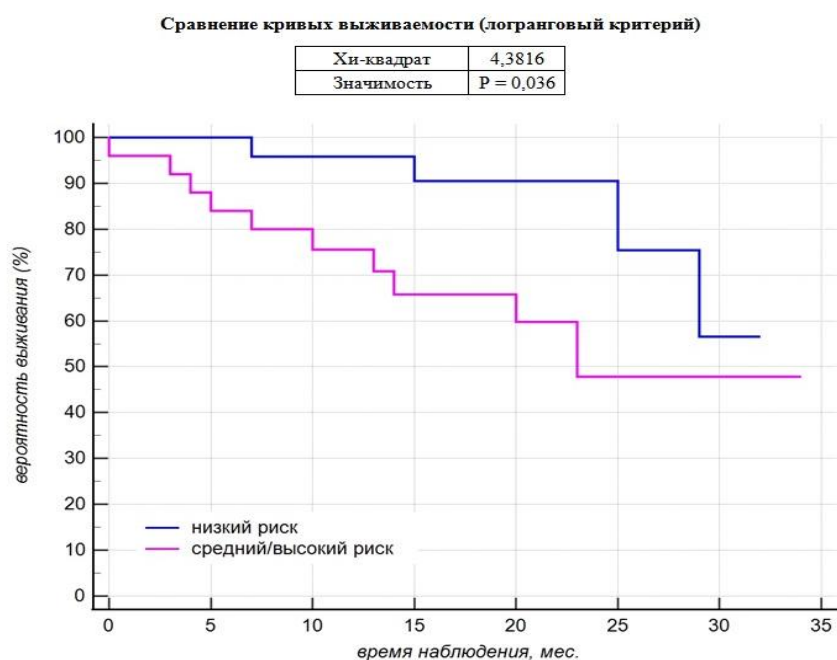


Рисунок 2 – Сравнение кривых общей выживаемости по Каплану-Мейеру между группой с низким риском и средним/высоким риском

Дополнительно были рассчитаны статистические показатели до точки наблюдения 12,5 месяцев. 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).

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 ($p=0,8952$). Это заметно при сравнении кривых Каплана-Мейера (Рисунке 3).

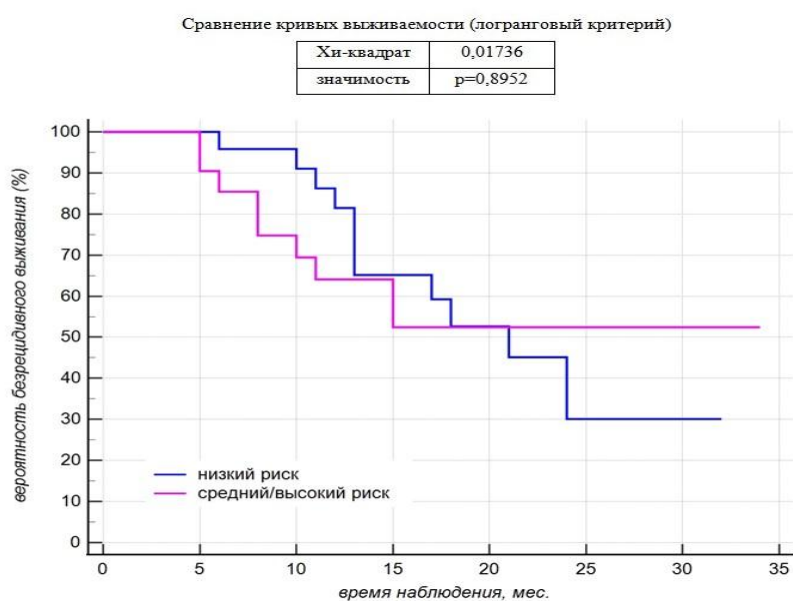


Рисунок 3 – Сравнение кривых безрецидивной выживаемости по Каплану-Мейеру между группой с низким риском и средним/высоким риском

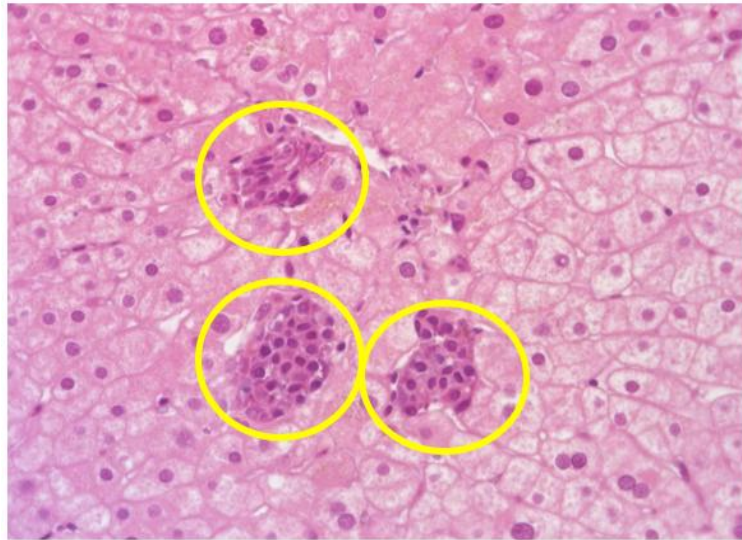
При расчете статистических показателей для точки наблюдения 12,5 месяцев, наблюдается значимо ($p=0,0393$) большая безрецидивная выживаемость в группе низкой вероятности в сравнении с группой среднего/высокого риска – 12,01 (11,51-12,52) месяца против 10,77 (9,69-11,34).

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.

Анализ группы с применением ICG-видеофлуоресцентного картирования.

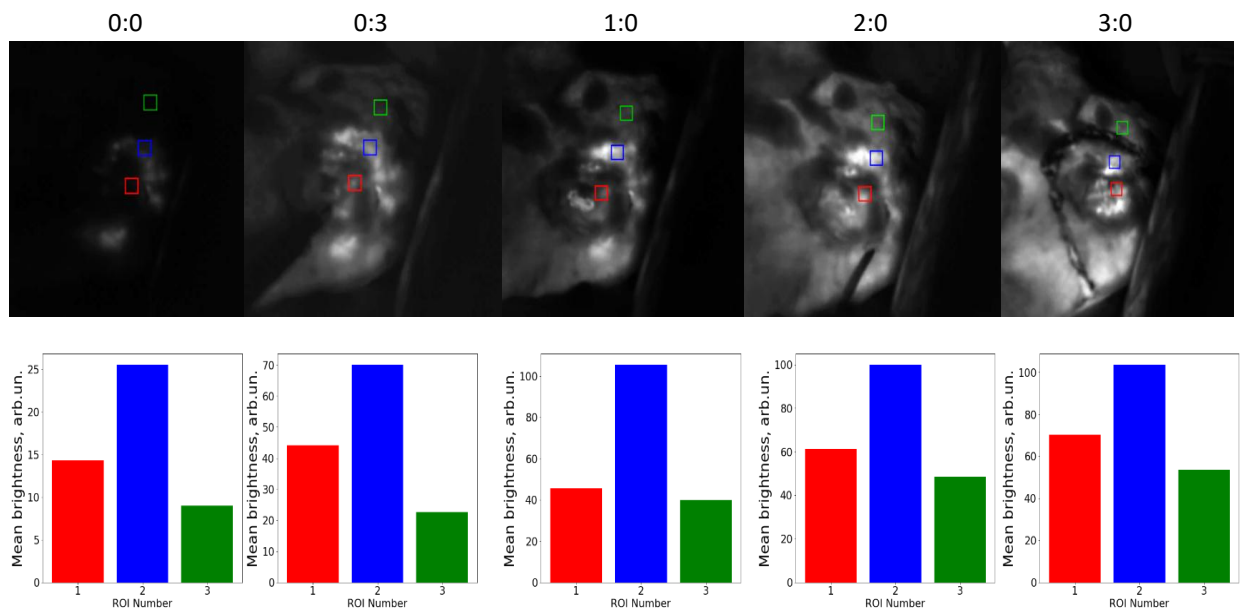
Наше исследование не показало существенной достоверной разницы в интра- и послеоперационных критериях между резекциями с применением ICG-флуоресцентной визуализации и без нее, что вероятно связано с малой выборкой пациентов ($n=9$). Но полученные результаты не противоречили таковым в уже проведенных 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 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 4). При флуоресцентной визуализации у данных пациентов (Рисунок 5) 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 4 – Микрофотография переходной зоны (увеличение x400, окраска гематоксилин-эозин)



Столбичные 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 5 – 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение в ближайшем будущем оперативных резекционных вмешательств на печени не вызывает сомнений. 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.

Важнейшим компонентом успешного оперативного лечения образований печени является соблюдения баланса радикальности и паренхимосохранности. 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.

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 когорты 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. 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 осложнения I-II степени и III-IV по Clavien-Dindo. 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.

В нашем исследовании был сделан особый акцент на взаимосвязи осложнений и показателей выживаемости пациента, а именно влияние риска послеоперационных осложнений на общую и безрецидивную выживаемости, так как именно злокачественные поражение печени имеют тяжелый прогноз по выживаемости. При комплексной оценке результатов лечения пациентов нельзя останавливаться на оценке только госпитального этапа. Патологические 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 точках наблюдения. Безрецидивная выживаемость в точке наблюдения 12,5 месяцев была достоверно ниже ($p=0,0393$) в группе среднего/высокого риска.

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 это 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.

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 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 III-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 критерия 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 сочетание 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Суббот, В.С.** Систематический обзор современных тенденций в предоперационном планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях / **Суббот В.С.,** Семенков А.В. // Материалы третьего международного форума онкологии и радиологии. – Москва, 2020. – С. 299.

2. **Суббот, В.С.** Клиническое применение видеофлуоресцентного метода картирования в предоперационном планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях / **В.С. Суббот,** А.В. Семенков, А.А. Ширяев, Т.П. Некрасова, П.В. Грачев, Д.С. Фаррахова, В.Б. Лощенов, М.А. Бодырев, Н.Д. Юдаев // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.** – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 81-87. [Scopus]

3. Семенков, А.В. Систематический обзор современных тенденций в предоперационном планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях / А.В. Семенков, **В.С. Суббот** // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 8. – С. 84-97.

4. **Суббот, В.С.** Оценка прогностических критериев развития послеоперационных осложнений резекции печени при ее очаговых заболеваниях / **В.С. Суббот,** А.В. Семенков, Д.А. Тульских // **Клиническая и экспериментальная хирургия.** – 2023. – Т. 11, № 1 (39). – С. 104–111. [Scopus, PubMed]

5. Семенков, А.В. Видеофлуоресцентная навигация при паренхимосохранных резекциях печени с использованием отечественной системы флуоресцентной визуализации / А.В. Семенков, **В.С. Суббот,** Д.Ю. Юрьев // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2024. – № 5. – С. 65–74. [Scopus, PubMed]

6. **Государственная регистрация программы для ЭВМ № 2024663613,** Российская Федерация. Программа для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений резекций печени при очаговых образованиях «Hepatoma» / **Суббот В.С.,** Семенков А.В., Гончарова А.В.; правообладатель ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – 2024661646, заявл. 24.05.2024, опубл. 07.06.2024, **Бюл. №6**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспаргатаминотрансфераза

БРВ – безрецидивная выживаемость

г/л – грамм/литр

ДИ – доверительный интервал

ЕД/л – единицы/литры

Мин – минуты

Мкмоль/л – микромоль/литр

Мл – миллилитры

ОВ – общая выживаемость

П/о – после операции

ПТИ – протромбиновый индекс

ЭВМ – электро-вычислительная машина

AUC – Area Under Curve

ICG – индоцианин зеленый

ISGLS – International Study Group of Liver Surgery

Me – медиана

ROC – receiver operating characteristic