

*На правах рукописи*

**Грицаенко Андрей Иванович**

**БОЛЬШИЕ, РАСШИРЕННЫЕ И СОЧЕТАННЫЕ  
РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ**

14.01.17 - хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Уфа- 2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
**Нартайлаков Мажит Ахметович**

**Официальные оппоненты:**

1. Панченков Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Ефанов Михаил Германович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии Государственного бюджетного учреждения «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

3. Бондаревский Илья Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе хирургического профиля, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.006.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте

([http://www.bashgmu.ru/science\\_and\\_innovation/dissertatsionnyysovet/dissertatsii](http://www.bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyysovet/dissertatsii))

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Федоров Сергей Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последние годы во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа больных с очаговыми образованиями печени как злокачественного, так и доброкачественного характера. Гепатоцеллюлярный рак занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Метастатические поражения печени выявляются у 20-70% онкологических больных (Патютко, Ю.И. и соавт., 2001; Давыдов М.И. и соавт., 2012). Гемангиомы печени встречаются с частотой около 2% среди доброкачественных образований печени (Авасов Б.А., 2013). Участились случаи выявления сочетанного поражения печени и других органов брюшной полости.

Хирургическое лечение при объемных образованиях печени относится к разряду сложных и выполняется только в крупных специализированных стационарах. К таким операциям, прежде всего, относятся расширенные правосторонние и левосторонние гемигепатэктомии, обширные резекции печени с резекцией магистральных сосудов с применением различных видов сосудистых пластик, а также обширные резекции печени с резекцией вовлеченных окружающих органов (Котенко О.Г. и соавт., 2010; Бондаревский И.Я. и соавт., 2012; Кузнецов Е.В. и соавт., 2013; Вишневский В.А. и соавт., 2015; Готье С.В. и соавт., 2015). Все чаще выполняются сочетанные операции больным, у которых выявили первичную опухоль и синхронные метастазы в печень, сочетание объемных образований печени с желчнокаменной болезнью и т.д.

Резекции являются основным методом радикального хирургического лечения больных со злокачественными опухолями, а также доброкачественными новообразованиями печени больших размеров (Нартайлаков М.А. и соавт., 2005; Руммо О.О., 2015). Доказано, что резекция печени при метастатическом колоректальном раке увеличивает продолжительность жизни: годовая - 62%, двухгодичная - 62%, трехлетняя - 62%, на 5 лет - у 35-60 % и у 28% пациентов - на 10 лет (Патютко Ю.И., 2010). Однако у 80% пациентов, перенесших резекцию печени, в отдаленном периоде наблюдается прогрессирование метастатического поражения печени (Патютко Ю.И. и соавт., 2005).

В то же время выполнение обширных резекций печени до настоящего времени сопряжено с высоким риском развития массивных интраоперационных кровотечений, билиарных осложнений и тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности, которая в структуре причин летальных исходов занимает лидирующее положение, достигая 50% (Чжао А.В. и соавт., 2010).

Возможности выполнения резекций при низком функциональном резерве печени, недостаточном объеме ее паренхимы не определены до настоящего времени. При этом не изучены морфологические особенности в удаленной паренхиме печени при ее обширных резекциях, и не определено их значение и влияние на течение раннего послеоперационного периода.

Таким образом, учитывая увеличение хирургической активности и связанный с этим риск интраоперационных и пострезекционных осложнений, становится актуальным поиск путей совершенствования резекции печени посредством применения новых технологий и снижения послеоперационных осложнений у больных, перенесших данные вмешательства.

**Цель исследования:** улучшение результатов больших, расширенных и сочетанных резекций печени при ее очаговых заболеваниях.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный анализ архивного клинического материала результатов хирургических вмешательств на печени у больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями.

2. В эксперименте на животных разработать модель абсцесса печени, по морфологической структуре наиболее приближенную к изменениям в печеночной паренхиме больных с инфицированными полостными образованиями печени.

3. На экспериментальной модели абсцесса печени изучить эффективность различных методов санации гнойной полости, в том числе с использованием озонированного раствора полигексанида.

4. Изучить эффективность резекций печени у больных с инфицированными полостными образованиями печени без и с использованием дооперационного пункционно-дренирующего лечения гнойных очагов с их санацией различными растворами антисептиков.

5. Провести оценку параметров предложенного Т - образного хирургического доступа в сравнении с общепринятыми при выполнении больших и расширенных резекций печени.

6. Разработать способы, позволяющие технически упростить выполнение хирургических вмешательств на печени на пред- и интраоперационном этапе (белье для проведения лапароцентеза, метод определения и выделения сосудисто-секреторных элементов печени, инструмент для проведения транспеченочных дренажей, биоматериал для укрытия резецированной культи печени).

7. Оценить эффективность метода определения и выделения сосудисто-секреторных элементов печени при ее больших и расширенных анатомических резекциях.

8. Изучить эффективность закрытия культи печени после ее резекции разработанным биологическим гемостатическим материалом.

9. Изучить возможности и эффективность нутритивной поддержки больных после больших и расширенных резекций печени.

10. Провести сравнительную оценку ближайших и отдаленных результатов больших, расширенных и сочетанных резекций печени у больных с очаговыми образованиями.

### **Научная новизна исследования**

Разработан новый метод моделирования инфицированного полостного образования печени в эксперименте «Способ моделирования абсцесса печени» (патент РФ № 2560778 от 23.07.2015 г.). Впервые в эксперименте изучены возможности лечения ИПОП путем санации гнойного очага ОРП.

Разработан и внедрен способ укрытия резецированной культи печени для перитонизации паренхимы с целью снижения послеоперационных осложнений (патент РФ № 2243777 от 10.01.05 г.).

Разработан и внедрен способ проведения транспеченочных дренажей для снижения травматизации паренхимы печени (патент РФ № 130507 от 23.07.2013 г.).

Разработаны и внедрены: доступ для выполнения расширенных вмешательств на печени (рационализаторское предложение № 2675 от 24.10.2003 г.), и способ выделения сосудисто-секреторных элементов печени для снижения интраоперационной кровопотери (рационализаторское предложение № 27001 от 20.12.2003 г.).

Разработан и внедрен комплект операционного белья для выполнения лапароцентеза больным с заболеваниями печени (патент РФ № 136969 от 27.01.2014 г.).

Доказана эффективность мероприятий по послеоперационному ведению пациентов с очаговыми поражениями печени с учетом нутритивной поддержки для профилактики специфических послеоперационных осложнений у данной категории больных.

### **Практическая значимость исследования**

Проведенная на основании обширного клинического материала сравнительная оценка больших, расширенных и сочетанных оперативных вмешательств на печени убедительно доказала возможность расширения подобных операций. Разработанные показания к резекциям печени в сочетании с вмешательствами на других органах брюшной полости позволяют, в свою очередь, перевести ранее инкурабельных больных в разряд операбельных.

Предложенный способ терапии инфицированных полостных образований с использованием озонированного антибактериального раствора полигексанида ((C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>)<sub>n</sub>) способствует улучшению результатов резекций печени, снижению частоты послеоперационных гнойно-септических осложнений и сокращению сроков стационарного лечения пациентов.

Применение предложенного хирургического доступа при резекции печени, облегчает свободу манипуляций хирурга и по техническим параметрам дает возможность в режиме реального времени дифференцировать границы образования, а также его размеры и форму.

Использованные в работе меры (нутритивная поддержка, биоматериал для укрытия культи печени, белье для выполнения лапароцентеза, инструмент для проведения транспеченочных дренажей) способствуют улучшению

результатов выполняемых вмешательств, облегчают предоперационную подготовку и непосредственные технические моменты операций на печени.

Результаты исследования позволят практикующим специалистам решить основную проблему выбора оптимальной тактики лечения и динамического наблюдения пациентов - своевременность применения высокоэффективного метода резекции печени с целью улучшения отдаленных результатов, повышения качества жизни и снижения летальности у этих больных.

Считаем нужным отметить, что при выявлении больных с очаговой патологией печени, (учитывая высокий процент послеоперационных осложнений и летальности), необходимо соблюдать принципы маршрутизации и направлять их в специализированные медицинские стационары, которые имеют накопленный опыт лечения этой категории пациентов.

Все это имеет большое значение для практической медицины, подтверждает необходимость их использования в повседневной деятельности и позволяет рекомендовать разработанные способы к использованию, для улучшения результатов оперативных вмешательств и профилактики осложнений у пациентов хирургического профиля.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Применение озонированного раствора полигексакнида для лечения инфицированных полостных образований печени дает возможность осуществлять антисептическую обработку с наибольшей антибактериальной активностью и минимальной гепатотоксичностью, и способствует выполнению резекции печени на втором этапе в оптимальных условиях.

2. Т-образный доступ для проведения операций на печени облегчает ориентацию хирурга во время удаления образований и позволяет в режиме реального времени более точно дифференцировать границы опухолей и их размеры.

3. Предложенные в работе способы (белье для проведения лапароцентеза, метод определения и выделения сосудисто-секреторных элементов печени, инструмент для проведения транспеченочных дренажей, биоматериал для укрытия резецированной культи печени) позволяют технически упростить, как подготовку больного на предоперационном этапе, так и непосредственно выполнение хирургических вмешательств на печени, улучшая результаты лечения и способствуют снижению количества осложнений, наблюдаемых при применении традиционных методов.

4. Использование в ранние сроки после резекции печени нутритивной поддержки позволяет нормализовать питательный статус у пациентов, способствует снижению послеоперационных осложнений, и сокращает длительность пребывания больных в стационаре.

5. Применение одновременного хирургического вмешательства на двух и более органах, или одновременной операции по поводу нескольких хирургических заболеваний, повышает радикальность оперативного лечения в случае онкологической патологии, способствует уменьшению суммарных

сроков пребывания больных в стационаре, устраняет риск повторного наркоза и его осложнений и улучшает результаты лечения.

б. Применение больших, расширенных и сочетанных резекций статистически не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальности, и в то же время повышает степень радикальности хирургического пособия, улучшая ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с новообразованиями печени.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанные практические рекомендации применяются в работе Республиканского хирургического гепатологического центра (РХГЦ) на базе РКБ им. Г.Г. Куватова (г. Уфа), в ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина (г. Самара), ГБУЗ Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова (г. Самара). Теоретические положения и практические рекомендации диссертации используются в процессе обучения студентов, ординаторов хирургических кафедр и врачей ИДПО Башкирского государственного медицинского университета.

### **Апробация работы**

Основные результаты работы доложены и обсуждены на:

- Международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Казань, 2008 г.; Екатеринбург, 2009 г.; Уфа, 2010 г.; Москва, 2011 г.; Ташкент 2015 г.);
- Международной научно-практической конференции «Высокие технологии в медицине» (Н. Новгород, 2010 г.);
- Международной научно-практической конференции «Повышение качества жизни пациентов - тренд современной медицины» (Стерлитамак, 2013 г.);
- Специальном медицинском форуме с международным участием «Медицина 2011» (Уфа, 2011 г.);
- Заседаниях Ассоциации хирургов Республики Башкортостан в 2010-2013 гг.

### **Публикации по материалам диссертации**

По теме диссертации опубликовано 55 научных работ, в том числе 18 публикаций в журналах ВАК РФ, в которых отражены основные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 4 патента на изобретение, 1 монография.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 293 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 73 таблицами и 88 рисунками. Библиографический указатель содержит 307 источников, из них 148 отечественных и 159 иностранных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Материал и методы исследования**

Работа носит экспериментально-клинический характер. В *клинической части* работы анализированы результаты хирургического лечения 566 больных, из них с ИПОП (n=140) и с неинфицированными объемными образованиями печени (n=426), которым выполнялись вмешательства различного объема. Ввиду различий в тактических решениях к лечению больных с ИПОП и неинфицированными полостными образованиями печени их результаты будут рассмотрены отдельно. Все больные оперированы в РЦХГ. Базой исследования явилась Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (г. Уфа).

### *Дизайн исследования*

#### *при неинфицированных объемных (очаговых) образованиях печени*

Исследование проведено в 3 этапа. Была составлена программа для каждого этапа, которая включала содержание и объем работы, исследуемые показатели, ожидаемые результаты.

**На первом этапе** работы проведено ретроспективное исследование клинического материала за 1998 – 2012 годы (15 лет). Объем наблюдения составили результаты резекций у 426 больных очаговыми заболеваниями печени, взятых методом сплошного отбора.

#### *Критерии исключения больных по объему резекций печени:*

Критериями исключения больных из исследования I этапа явились резекции печени небольшого объема:

- Резекции печени в объеме до двух - трех сегментов - 85 больных;
- Паллиативные вмешательства (алкоголизация, электрохимический лизис, биопсия опухоли) - 34 больных.

Таким образом, из общего числа наблюдений (426 больных), были исключены 119 (27,9%) пациентов.

#### *Критерии включения больных в исследование I этапа по объему резекций печени:*

- Большие резекции (типичные ГГЭ) - 122 больных;
- Расширенные резекции (расширенные ГГЭ) - 133 больных;
- Сочетанные резекции (типичные и расширенные ГГЭ в сочетании с вмешательствами на других органах или на контрлатеральной доле печени) - 52 больных.
- Таким образом, резекции печени большого, расширенного или сочетанного характера составили 307 (72,1%) случаев.
- На II этапе работы задачей исследования явилось исключение из числа больших, расширенных и сочетанных резекций печени случаев с небольшим числом нозологических наблюдений, не позволяющих провести достоверную статистическую обработку материала.

#### *Критериями исключения при этом явились:*

- Холангиоцеллюлярный рак печени - 5 случаев;

**Критериями включения больных в исследование II этапа явились:**

- метастатический колоректальный рак печени - 105 случаев или (34,8%);



- метастатический неколоректальный рак печени - 35 случаев или (11,6%);
- первичная злокачественная опухоль (ГЦК) - 31 случай или (10,2%);
- доброкачественные новообразования печени - 131 случай или (43,4%).

С учетом перечисленных критериев в наше исследование **включены 302 больных** (69,3% от общего числа всех вмешательств на печени). Таким образом, на основном (**III этапе**) исследования анализированы результаты больших, расширенных и сочетанных резекций печени при метастатических колоректальных и доброкачественных образованиях, с метастатическим неколоректальным раком - 35 случаев, с первичной злокачественной опухолью - 31.

### Пути улучшения лечения результатов ИПОП

В данном разделе работы нами анализированы результаты хирургического лечения абсцессов печени.

Известно, что при этих заболеваниях выполнение резекции печени сопряжено с риском развития послеоперационных гнойно-септических осложнений, способных значительно ухудшить результаты лечения. В связи с изложенным, нами в этом разделе работы на экспериментальной модели абсцесса печени были проработаны методы предоперационной санации гнойников.

**Экспериментальная часть работы** выполнена на 110 аутбридинговых мужских особях лабораторных крыс линии Wistar с массой тела 280-300 грамм, при проведении основной части исследования задействовано 90 особей.

Для формирования модели абсцесса печени нами разработан следующий способ. При помощи маркера в обритых областях живота крысы проводилась разметка, в результате чего отмечалась точка на границе внутренней и средней трети линии № 2, которая соответствует проекции центральной части левой доли печени животного (Рисунок 1). В намеченной точке проводилась пункция с введением иглы с мандреном диаметром 1,4 мм, перпендикулярно к поверхности кожи на глубину в 1,2 см, в толщу левой доли печени.

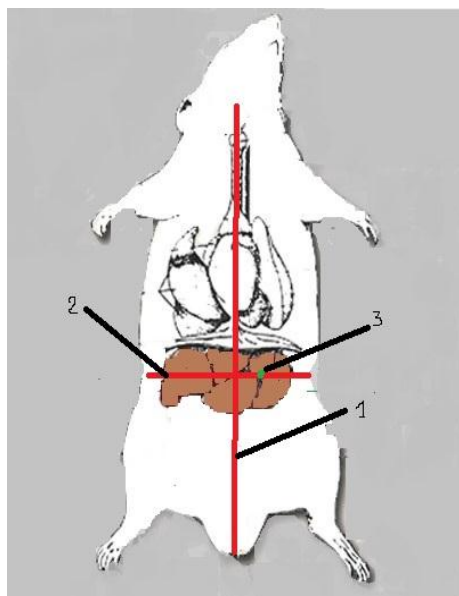


Рисунок 1 - Выбор места пункции у лабораторного животного при моделировании абсцесса печени

Условные обозначения:

1 - линия № 1,

2 - линия № 2,

3 - точка для пункции.

По игле проводили гибкий катетер, который фиксировали к коже. Для контроля использовался ультразвуковой аппарат с микроконвексным датчиком. Затем интрапаренхиматозно через канал катетера вводили 0,3 мл водного раствора трипсина с концентрацией действующего вещества 1 мг/мл, катетер перекрывали. Было выявлено, что введение трипсина в данной дозе и концентрации приводило к отграниченному асептическому лизису ткани печени в зоне введения препарата без значимого системного эффекта на организм лабораторного животного. Спустя 2-е суток через канал катетера вводили 1 млн. колониеобразующих единиц микроорганизмов в 0.5 мл гноя, вызывающих инфекционное воспаление, и просвет катетера перекрывали на 5 суток. На 3-и и 5-е сутки осуществляли ультразвуковой контроль состояния печени и создаваемой инфицированной полости.

Методика моделирования абсцесса была апробирована на 20 животных, после эвтаназии которых проводилось макроскопическое и гистологическое исследования печени.

На рисунке 2 проиллюстрировано, что в зоне введения трипсина через 48 часов отмечается некроз и лизис гепатоцитов и межклеточных стромальных элементов. Структура печени полностью нарушена.

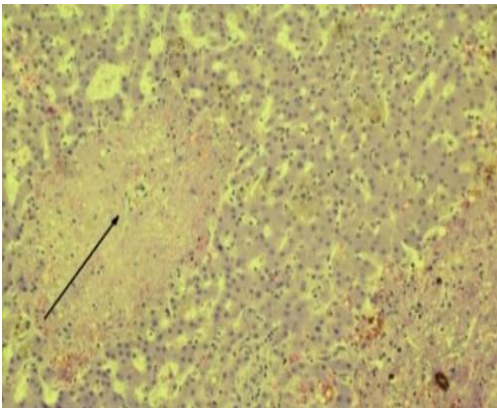


Рисунок 2 - Участок очагового некроза в печени (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 100.

Гепатоциты некротизированы со скудной полиморфноклеточной инфильтрацией по периферии очага. После введения 1 млн. колониеобразующих единиц микроорганизмов в зоне некроза возникает бактериальное воспаление и начинает формироваться абсцесс (Рисунок 3).

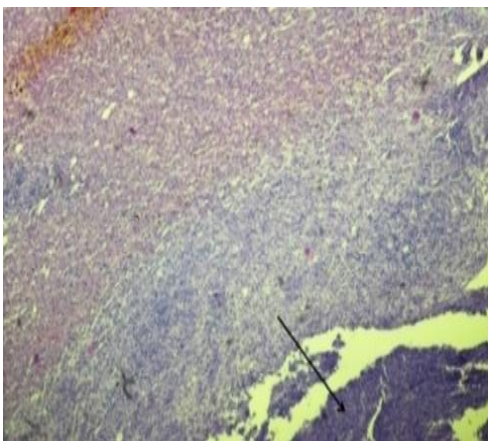


Рисунок 3 - Зона абсцесса в печени (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 100.

Затем по периферии некроза (Рисунок 4) начинает образовываться демаркационный вал, характеризующийся инфильтрацией из лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов и тонких соединительнотканых волокон.

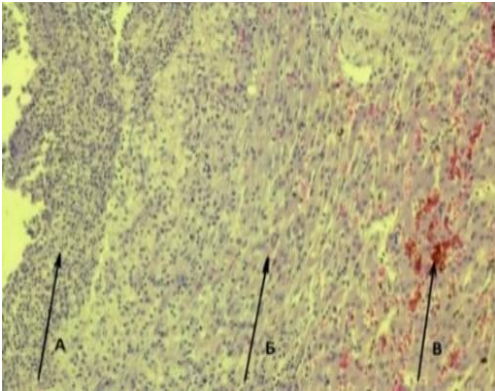


Рисунок 4 - Периферическая часть абсцесса. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 100  
*А-зона некротизированной ткани.  
 Б-промежуточная часть, представленная полиморфноклеточной инфильтрацией и тонкими волокнами соединительной ткани.  
 В-сохранившаяся ткань печени с небольшим отеком стромы, мелкоочаговыми некрозами, кровоизлияниями и дистрофическими изменениями гепатоцитов.*

За «ободком» располагается зона с выраженным полнокровием, отеком, дегенеративными изменениями в печеночных клетках.

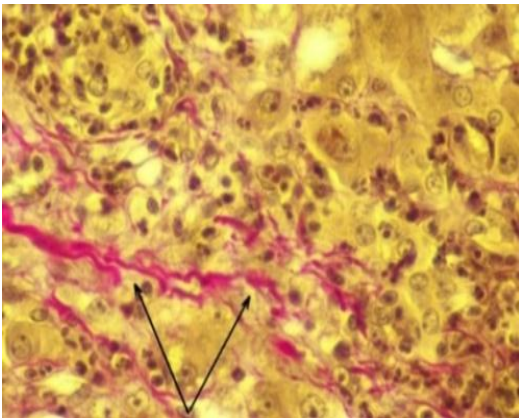


Рисунок 5 - Появление толстых соединительнотканых волокон в демаркационном вале (стрелки). Окраска по Ван-Гизону, ув.х 400.

На 5-е сутки вокруг образовавшейся полости определяется явный демаркационный вал, имеются признаки усиления роста соединительнотканых элементов (Рисунок 5). В тканях за зоной демаркации сохраняется отек стромы, дистрофия гепатоцитов. На 7-е сутки наблюдается дальнейшее формирование демаркационного вала, увеличение количества соединительной ткани (формирование капсулы) (Рисунок 6).

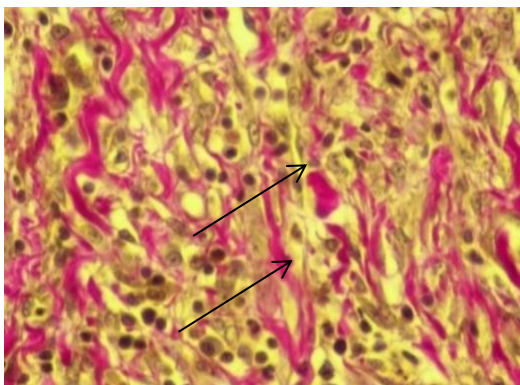


Рисунок 6 - Количество волокон соединительной ткани резко возрастает (стрелки). Окраска по Ван-Гизону, ув. х 400.

На 10-е сутки наблюдается регресс воспалительных изменений за пределами формирующейся капсулы вокруг полости абсцесса (Рисунок 7).

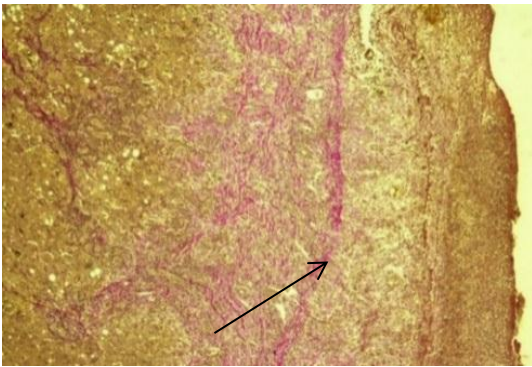


Рисунок 7 - Сформированная капсула абсцесса (стрелка).  
Окраска по Ван-Гизону, ув. x100.

Метод позволяет, с учетом срока, моделировать вмешательства на различных стадиях развития очагового инфицированного образования в печени. Преимуществами его являются техническая простота выполнения, использование типового медицинского оборудования и расходных материалов. На наш метод моделирования абсцесса печени в эксперименте был получен патент РФ на изобретение № 2560778 от 17.06.2014 г.

### ***Результаты экспериментальных исследований***

На разработанной модели абсцесса печени нами проведено исследование действия нескольких видов антисептических растворов на следующие виды бактерий: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих образование абсцессов печени.

Было проведено 3 серии опытов, в каждой участвовало по 30 экспериментальных крыс линии Wistar. В каждой серии животные делились на 3 равные группы по 10 особей.

В 1-й серии экспериментальным животным через 48 часов после формирования первичного аффекта через катетер вводилась взвесь микроорганизмов вида *Klebsiella pneumoniae* с концентрацией микробных тел  $2 \times 10^8$  КОЕ в 1,0 мл, с последующим перекрытием его просвета. Через 5 суток брался посев из инфицированной полости и вводился 1 мл изучаемого антибактериального раствора. В зависимости от состава вводимого раствора все животные в серии делились на 3 равные по численности группы:

В первой группе (10 животных) вводился ОРП, во второй группе животным вводился 1 мл неозонированного раствора препарата полигексанида, в третьей группе в полость вводился озонированный физиологический раствор. После введения препарата просвет катетера перекрывался на 1 час, затем открывался для оттока через него содержимого дренированной полости в печени.

Во 2-й серии опытов через 2 суток после создания первичной полости печени, в нее вводилась взвесь микроорганизмов вида *Escherichia coli*. В 3-й серии вводилась взвесь микроорганизмов вида *Pseudomonas aeruginosa*. Затем животные делились на 3 группы в зависимости от вводимого антисептического

препарата, аналогично 1-й серии. Последующие действия полностью совпадали с действиями в 1-й серии.

Каждые 48 часов в течение 7 суток проводился забор содержимого полости для посева на твердую питательную среду, с последующим введением в инфицированную полость соответствующего изучаемого антисептического раствора. Достоверность разницы полученных в сравниваемых группах результатов была проверена проведением Т-теста для независимых выборок.

Результаты посевов и динамика изменения количества колониеобразующих микроорганизмов ( $\times 10^8$ ) в посевах в трех сериях отражены на рисунках 8 - 10.

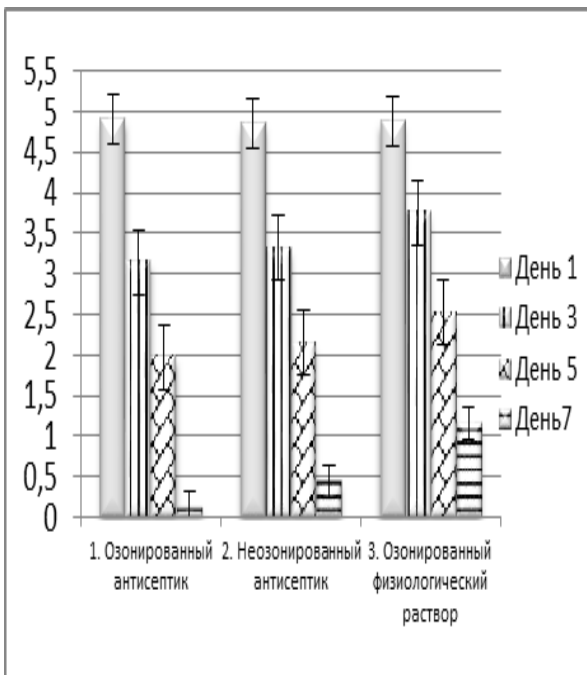


Рисунок 8 - Результаты посевов ( $\text{КОЕ} \times 10^8$ ) из полости в печени, инфицированной *Klebsiella pneumoniae*

1- озонированный раствор полигексанида

2-неозонированный раствор полигексанида

3-озонированный физиологический раствор

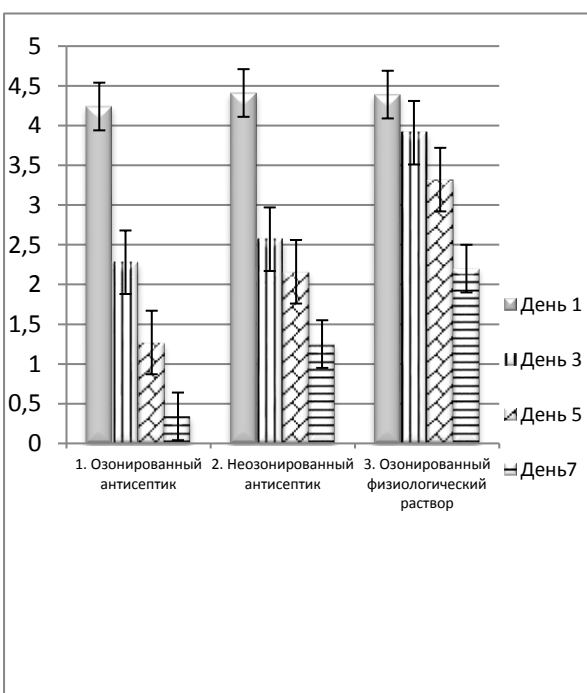


Рисунок 9 - Результаты посевов ( $\text{КОЕ} \times 10^8$ ) из полости в печени, инфицированной *Escherichia coli*

1- озонированный раствор полигексанида

2-неозонированный раствор полигексанида

3-озонированный физиологический раствор

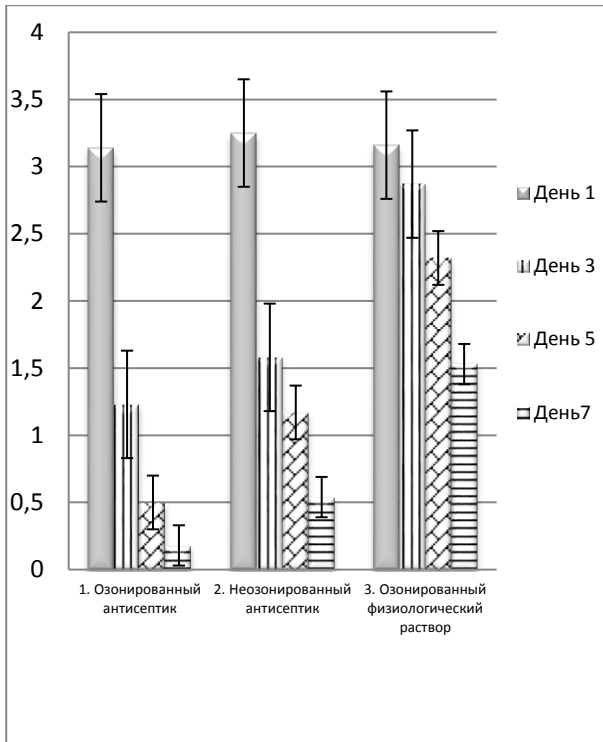


Рисунок 10 – Результаты посевов (КОЕ×10<sup>8</sup>) из полости в печени, инфицированной *Pseudomonas aeruginosa*  
 1-озонированный раствор полигексанида  
 2-неозонированный раствор полигексанида  
 3-озонированный раствор полигексанида

Наилучшая динамика снижения количества КОЕ (с  $4,24 \pm 0,13 \times 10^8$  до  $0,34 \pm 0,17 \times 10^8$ ) с достоверностью ( $p < 0,001$ ) была отмечена в группе, где проводилось промывание ОРП. При сопоставлении между собой разница между показателями в обеих группах стала достоверной ( $p < 0,001$ ), начиная с посевов на 3 сутки и далее. Достоверность ( $p < 0,001$ ) разницы показателей в группах 1 и 3 также определялась с 3-го дня эксперимента и позднее. Быстрее всего снижение количества КОЕ – с  $4,91 (5,60 \pm 1,02) \times 10^8$  до  $0,19 (0,21 \pm 0,04) \times 10^8$  ( $p < 0,001$ ) отмечено в группе с промыванием инфицированной полости в печени ОРП.

Таким образом, во всех трех сериях опытов наилучший эффект в виде быстрого снижения КОЕ в содержимом экспериментального абсцесса печени был получен при применении ОРП с  $3,14 (4,68 \pm 1,03) \times 10^8$  до  $0,18 (0,29 \pm 0,09) \times 10^8$  ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты экспериментальных исследований позволили нам внедрить в клинику метод предоперационной подготовки больных с ИПОП к ее резекции.

### **Клиническая часть работы.** **Лечение больных с ИПОП**

За анализируемый период (1998-2012 гг.) в РЦХГ получили лечение 140 больных с ИПОП. Им выполняли как лапаротомные операции ( $n=53$ ), так и пункционно-дренирующие вмешательства (ПДВ), ( $n=87$ ), (рис. 11). Таким образом, в наше исследование вошли 87 пациентов, которым было проведено малоинвазивное хирургическое лечение, завершившееся дренированием ИПОП. Возраст пациентов составил от 16 до 78 лет, средний возраст  $50,6 \pm 12,6$  лет. Женщин было 30 (34,5%), мужчин – 57 (65,5%) (соотношение 1: 2).



Рисунок 11 - Дизайн исследования больных с ИПОП.

Основными причинами развития абсцессов были холангитические (n=34 или 39,1%) и посттравматические (n= 26 или 29,9%) этиологические факторы (Таблица 1). Большая часть пациентов - 80 человек (91,6%) имели одиночные ИПОП, многофокусность поражения наблюдалась в 7 (8,4%) случаях.

Таблица 1 - Этиологические факторы развития ИПОП\*

Порядковый номер	Заболевания, приведшие к развитию ИПОП	Количество больных	
		Абс. число	%
1.	Абсцессы печени. Из них:	<b>60</b>	<b>69,0</b>
1.1.	-холангитические	34	39,1
1.2.	-посттравматические	26	29,9
2.	Альвеококкоз печени с распадом и нагноением	13	15,0
3.	Инфицированный эхинококкоз печени	9	10,3
4.	Поликистоз печени с инфицированием	5	5,7
Итого...		87	100,0

Примечание: \*Неинфицированные полостные образования печени рассматриваются в разделе объемных образований печени.

При этом одиночные образования чаще локализовались в правой доле печени - 70 наблюдений (87,5%), левая доля поражалась в 10 случаях (12,5%). Множественные ИПОП в 3-х случаях были выявлены в правой доле (3,4%), в 2-

х случаях - в левой (2,3%), поражение с вовлечением обеих долей печени наблюдали в 2 (2,3%) случаях.

В зависимости от способа санации гнойных полостей в печени больные были разделены на 2 группы:

1 группа - 33 (37,9%) пациента, которым после выполнения дренирования ИПОП малоинвазивным способом проводилось лечение, включающее системную антибактериальную терапию и промывание очага ОРП;

2 группа - 54 (62,1%) пациента, которым промывание ИПОП проводилось общепринятыми водными растворами антисептиков.

До начала терапии, на 3, 7, 10 - е сутки от начала лечения до его окончания проводился мониторинг высеваемой флоры содержимого дренированной полости печени, путем её посева на питательные среды; изучение показателей цитолиза, холестаза, синтетической функции органа путем биохимического исследования венозной крови; замер размеров ИПОП на основании данных УЗ - исследования.

Анализ посевов показал, что после окончания курса лечения смывы из остаточных полостей роста бактерий не дали в обеих группах. Результатом применения ОРП явились ускорение сроков очищения полости абсцесса и сокращения её размеров, сроков восстановления функции печени и стационарного лечения.

Все пациенты были оперированы в течение 24 часов после верификации диагноза. Оперативное лечение завершалось наружным дренированием остаточной полости с последующим промыванием антисептиками.

Анализ динамики АЛТ показал, что разница между полученными данными в основной и контрольной группе становится достоверной на 7 - е сутки наблюдения ( $p=0,000225$ ). В последующие дни наблюдения разница показателей в группах продолжает нарастать (Таблица 2).

Таблица 2 - Изменение показателей цитолиза: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), Ед/л.

Период	Основная группа (n=33)			Контрольная группа (n=54)		
	АЛТ	АСТ	ЛДГ	АЛТ	АСТ	ЛДГ
До операции	117,4±21,3	94,2±17,3	869,6±114,7	123,9±24,1	96,1±19,8	894,2±99,6
3 сутки	109,3±18,4	88,4±15,6	826,5±110,2	118,9±21,3	90,1±20,2	847,9±106,3
7 сутки	96,9±17,2*	74,6±13,1	747,7±106,2	111,9±19,7*	78,1±18,3	788,9±97,9
10 сутки	79,4±17,23*	58,9±11,1	655,3±118,3*	106,9±19,4*	65,5±14,8	727,2±104,7*
14 сутки	57,6±18,5*	45,7±8,3*	519,5±82,9*	91,1±19,5*	55,9±12,5*	624,4±99,6*

Примечание: \* Разница сравниваемых показателей в группах достоверна ( $p<0,05$ ).

Анализ динамики АСТ показал, что разница между показателями в сравниваемых группах длительное время являлась несущественной и становится достоверной только на 14 - е сутки наблюдения ( $p=0,000357$ ). Достоверность различий показателей ЛДГ достигалась на 10 - е сутки наблюдения ( $p=0,00202$ ). Динамика холестаза исследовалась в группе пациентов с холангитическими абсцессами печени, и отражена в таблице 3.



Таблица 3 - Динамика показателей холестаза (общий билирубин, ммоль/л)

Период	Основная группа (n=9)	Контрольная группа (n=14)
Показатель	Общий билирубин	
До операции	67,2±15,5	69,2±14,7
3 сутки	60,2±14,2	64,4±14,1
7 сутки	51,5±13,7	58,4±13,2
10 сутки	39,6±10,8*	48,2±11,8*
14 сутки	29,5±8,5*	37,2±10,4*

Примечание: \* Разница сравниваемых показателей в группах достоверна ( $p < 0,05$ ).

Разница в уровне общего билирубина между показателями в основной и контрольной группе становится достоверной на 10 - е сутки наблюдения ( $p=0,000544$ ). Изменение показателей синтетической функции печени отражено в таблице 4.

Таблица 4 - Изменение показателей синтетической функции печени (уровень общего белка и альбумина, г/л)

Период	Основная группа (n=33)		Контрольная группа (n=54)	
	Общий белок	Альбумин	Общий белок	Альбумин
До операции	49,7±7,4	30,2±2,9	49,2±6,8	30,9±3,4
3 сутки	51,4±7,1	31,1±2,8	50,5±6,8	31,8±3,3
7 сутки	53,8±7,3	32,3±2,5	51,4±8,5	32,8±2,9
10 сутки	57,2±8,5*	35,1±2,7	53,5±6,3*	34,1±2,9
14 сутки	60,1±8,0*	38,6±2,2*	55,9±6,1*	36,9±2,5*

Примечание: \* Разница сравниваемых показателей в группах достоверна ( $p < 0,05$ ).

Выявлено, что уровень общего белка и альбумина в основной группе растет быстрее по отношению к показателям в контрольной группе, но при этом разница является достоверной для общего белка на 10 - е сутки после операции ( $p=0,00962$ ), а для альбумина - только на 14 - е сутки ( $p=0,000735$ ).

Динамика размеров полости абсцесса по данным УЗ - исследования по отношению к размерам первичного очага отражена в таблице 5.

Таблица 5 - Изменение размеров полости абсцессов печени в сравниваемых группах по данным ультразвукового обследования (см)

Период	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=54)
До операции	6,9±3,0	6,9±3,1
10 сутки	5,0±2,3	5,9±2,8
14 сутки	2,9±1,7*	5,1±2,7*

Примечание: \* Разница сравниваемых показателей в группах

Анализ показал, что скорость уменьшения размеров абсцесса в основной группе выше, при этом на 10 - е сутки после операции (разница в зоне неопределенности) ( $p=0,048173$ ), а на 14 - е сутки после операции разница стала достоверной - ( $p=0,000545$ ).

Из таблицы 6 видно, что в основной группе скорость санации очага в печени достоверно больше на 10 - е сутки наблюдения ( $p < 0,01$ ).

Таблица 6 - Результаты бактериологического исследования из полости абсцесса печени - частота положительного посева, %

Период	Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=54)
При операции	85,8 (28)	74,1 (40)
10 сутки	12,2* (4)	31,5* (17)
14 сутки	3,0* (1)	11,1*(6)

Примечание: \* Разница сравниваемых показателей в группах достоверна ( $p < 0,01$ ).

Длительность антибактериальной терапии составила от 10 до 15 дней ( $12,4 \pm 1,4$ ) в основной группе и от 10 до 21 дней ( $15,2 \pm 2,5$ ) - в группе сравнения. Разница показателей явилась статистически достоверной ( $p = 0,0000381$ ).

Сроки стационарного лечения составили от 15 до 20 дней ( $17,0 \pm 1,7$ ) в основной группе и от 17 до 25 дней ( $21,3 \pm 1,8$ ) - в группе сравнения. Разница показателей явилась статистически достоверной ( $p = 0,0000856$ ).

Таким образом, выполнение лапаротомных вмешательств у больных с ИПОП привело к выздоровлению в 24 (45,3%) случаев. Применение ПДВ с промываниями ОРП привело к выздоровлению в 28 (84,8%) случаев, а применение ПДВ с промываниями традиционными растворами антисептиков – у 39 (72,2 %) больных. Использование ПДВ с промываниями ИПОП ОРП наглядно доказали свою эффективность.

### Эффективность резекции печени у больных с ИПОП

Резекционные методы лечения больных с ИПОП за анализируемый период применены в 44 случаях (Рисунок 12).

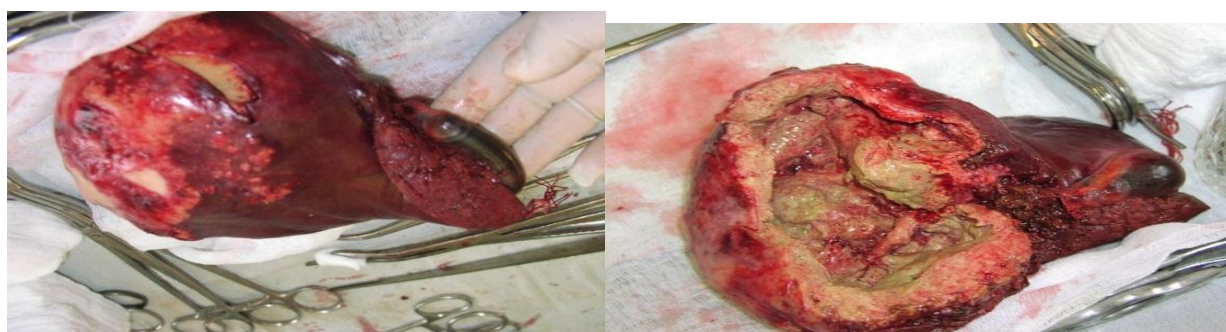


Рисунок 12 – Макрофото правой доли печени с альвеококкозом после пункционного дренирования полости распада с последующей правосторонней гемигепатэктомией: слева – удаленная правая доля печени, справа – тот же препарат на разрезе: полость распада санирована.

Из них показания к резекции печени были выставлены у 16 больных первично (без предшествующих вмешательств), у 8 - вследствие рецидивов гнойников после лапаротомной операции, и у 20 - в связи с отсутствием полного эффекта от ПДВ.

В зависимости от способа предоперационной подготовки ИПОП больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную. В основной группе резекции печени выполнялись после предоперационной пунктирно-дренирующей санации ИПОП, в контрольной – без нее. Распределение больных в сравнительных группах представлено в таблице 7.

Таблица 7 - Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол					
	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 30	1	2,3	-	-	1	2,3
30-39	3	6,8	1	2,3	4	9,1
40-49	2	4,5	9	20,5	11	25,0
50-59	9	20,5	15	34,0	24	54,5
60-69	2	4,5	1	2,3	3	6,8
70 и старше	-	-	1	2,3	1	2,3
Итого ...	17	38,6	27	61,4	44	100,0

Соотношение между мужчинами и женщинами составило 1,0:1,58. Возраст больных колебался от 27 до 73 лет, средний возраст составил  $56,3 \pm 4,7$  года. Большая половина больных (24 - 54,5% от общего количества) была оперирована в возрасте от 50 до 59 лет.

В зависимости от локализации ИПОП все больные распределились следующим образом (табл. 8). Из представленных данных видно, что при данной патологии преобладала правосторонняя локализация (77,3%). Все больные, имеющие объемное образование, в зависимости от размера были разделены на 4 группы: 1) абсцессы до 5,0 см включительно; 2) абсцессы размером 5,1 - 10,0 см; 3) абсцессы размером 10,1-15 см; 4) абсцессы больше 15,0 см.

Таблица 8 - Распределение больных в зависимости от локализации абсцессов

Локализация процесса в печени	Всего	
	Абс. число	%
Правая доля	34	77,3
Левая доля	10	22,7
Итого...	44	100,0

Так, с абсцессами от 5,1-10,0 см наблюдалось 9 больных (20,4%), 23 пациента или 52,3% имели размеры гнойников более 15 см в диаметре. Объем резекции печени был сопоставим в сравниваемых группах.

При анализе ближайших результатов резекций у пациентов с ИПОП, гладкий послеоперационный период отмечен в 35 из 44 случаев (79,5%), в том числе у 18 (90,0%) больных основной и у 17 (70,8%) - контрольной группы. Гнойно-септические осложнения развились в 9 (20,5%) случаях (табл. 9), в том числе у 2 (10,0%) основной и у 7 (29,2%) – контрольной группы. От развившихся осложнений умерло 4 (9,1%) больных, в том числе в основной группе 1 (5,0%), в контрольной – 3 (12,5%) пациентов.

Таблица 9 - Характер осложнений и частота летальности после резекций печени у больных с ИПОП

Послеоперационные осложнения	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=24)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Абсцесс области культи печени	1	5,0	3	12,5
Поддиафрагмальный абсцесс	1	5,0	4	16,7
Итого ...	2	10,0*	7	29,2*
Послеоперационная летальность	1	5,0	3	12,5

Примечание: \* разница сравниваемых показателей в группах достоверна ( $p < 0,05$ )

Таким образом, применение ПДВ с промываниями гнойных полостей ОРП привело к резекциям печени в 15,1% случаев, а использование ПДВ с промываниями растворами традиционных антисептиков – в 27,8%. Эти результаты наглядно показывают преимущества малоинвазивного лечения ИПОП с использованием ОРП. Сравнительный анализ результатов резекций у больных с ИПОП показал, что малоинвазивные ПДВ на первом этапе достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшают частоту послеоперационных осложнений и летальность по сравнению с контрольной группой пациентов. Результаты резекций при ИПОП включены далее в соответствующие разделы (табл. 10, 15, 18) по объему вмешательства: 18 – больших, 21 – расширенных и 5 – сочетанных резекций.

#### **Большие, расширенные и сочетанные вмешательства на печени**

За анализируемый период (1998 – 2012 гг.) в РЦХГ выполнены 302 резекции печени большого, расширенного и сочетанного объема. Нозологические формы оперированных больных, представлены в табл.10. Из таблицы видно, что соотношение злокачественных и доброкачественных образований составило 1,3 к 1,0.

Таблица 10 - Распределение случаев в зависимости от характера патологического процесса

Порядковый номер	Характер образования	Количество больных	
		Абс. число	%
1.	Злокачественные новообразования. Из них:	<b>171</b>	<b>56,6</b>
1.1.	Первичная злокачественная опухоль (ГЦК)	31	10,2
1.2.	Метастазы колоректального рака	105	34,8
1.3.	Метастазы неколоректального рака	35	11,6
2.	Доброкачественные новообразования. Из них:	<b>131</b>	<b>43,4</b>
2.1.	гемангиома	31	10,2
2.2.	эхинококкоз	27	9,0
2.3.	альвеококкоз	15	5,0
2.4.	поликистоз	14	4,66
2.5.	ИПОП	44	14,6
Итого ...		302	100,0

Распределение оперированных больных по полу и возрасту представлено в таблице 11.

Таблица 11 - Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол					
	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 30	11	3,6	10	3,3	21	6,9
30-39	5	1,6	25	8,3	30	9,9
40-49	23	7,6	61	20,2	84	27,9
50-59	31	10,3	52	17,2	83	27,5
60-69	25	8,3	38	12,6	63	20,9
70 и старше	8	2,7	13	4,3	21	6,9
Итого...	103	34,1	199	65,9	302	100,0

Как видно из таблицы, среди всей группы оперированных больных соотношение между мужчинами и женщинами составило 1,0:1,93. Возраст больных колебался от 15 до 82 лет, средний возраст составил  $54,3 \pm 5,6$  года.

Для диагностики, в том числе дифференциальной, использовались клинико-инструментальные методы исследования, включающие в себя: клинический метод; ОАК; ОАМ; биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, ЛДГ, фракций билирубина и белка; коагулограмма; определение онкомаркеров первичных и метастатических раков печени – АФП (альфа-фетопротеин), РЭА (раково-эмбриональный антиген), по показаниям – СА-125, СА-15-3, СА 19-9 и др.; УЗИ органов брюшной полости на аппаратах Aloka (Япония): Aloka - 680 и AlokaSSD - 2000; Компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости выполняли на компьютерных томографах "LightSpeed VCT" (компания General Electric Medical Systems, США, и "MX-8000 Dual slice CT" (Philips Medical Systems, Израиль). МРТ брюшной полости (по показаниям, в 29% случаев) на томографе со сверхпроводящим магнитом с полем 1,0 тесла (Т) и резонансной частотой для протонов 42 МГц «InteraStellar» 1.0Т (PhilipsMedicalSystems, Нидерланды); рентгенография органов брюшной полости и грудной клетки на аппарате КРД-«Око» (Россия); селективная ангиография собственно печеночной артерии (по показаниям – чревного ствола и верхне-брыжеечной артерии) на аппарате «INNOVA 3100» (GeneralElectricMedicalSystems, США), микробиологическое исследование материала (при необходимости).

**Статистическая обработка материала.** Информация о включенных в исследование пациентах была обезличена и переведена в электронную форму с созданием базы данных в Microsoft Excel. Обработка первичных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel XP и программы StatisticaStatSoftv 6.0.

Для определения отсутствия статистически значимых исходных параметрических показателей (возраст, размеры, объемы опухолей печени) между выделенными группами вычислялись средняя арифметическая взвешенная, стандартное отклонение, средняя ошибка средней арифметической, и проводился Т-

тест.

Сравнение количественных показателей результатов лабораторных и инструментальных исследований осуществлялось путем проведения Т-теста для независимых выборок. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для подтверждения достоверности различий между отдаленными результатами лечения вычислялся критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса или индекс Фишера ( $\phi$ ).

### Разработка технических элементов резекций печени

С целью улучшения результатов больших и расширенных резекций печени нами были разработаны собственные методики. Так, при выполнении оперативных вмешательств на правой доле печени мы использовали Т-образный оперативный доступ.

**Разработка оперативного доступа при правосторонних гемигепатэктомиях.** При выполнении хирургических вмешательств на правой доле печени мы использовали Т-образный доступ, который начинается со срединной лапаротомии (применен нами у 44, или у 25% оперированных больных). Затем к верхней срединной лапаротомии добавляется поперечный разрез передней брюшной стенки вправо на середине расстояния между мечевидным отростком и пупком (рис. 13). После лапаротомии лоскуты брюшной стенки отводятся вверх и вниз, после чего открывается обзор всей печени, свободный доступ к глиссоновым воротам и зоне нижней полой вены.

Сравнение показателей угла операционного действия, глубины операционной раны и зоны доступности использованных нами оперативных доступов представлено в таблице 12. Таким образом, согласно полученным данным предложенный нами Т-образный оперативный доступ имеет наибольший угол ( $93,7^\circ$ ), умеренную глубину операционной раны (11,5 см), а также зону доступности ( $49,5 \text{ см}^2$ ) (Таблица 12).

Таблица 12 - Сравнительные усредненные данные критериев по видам оперативных доступов

Вид оперативного доступа	Критерии А.Ю. Созон-Ярошевича (1954 г.)		
	Угол операционного действия ( $^\circ$ )	Глубина операционной раны (см)	Зона доступности ( $\text{см}^2$ )
верхне-срединная лапаротомия (n=90)	72,7 (74,3-83,1)	10,9(10,4-12,3)	31,8(29,6-42,6)
подреберный по Федорову (n=36)	78,9(80,2-87,6)	8,1(7,6-9,2)	37,1(33,9-48,3)
двухподреберный типа «мерседес» (n=6)	93,2(87,8-104,2)	10,1(10,4-15,0)	47,1(42,6-57,4)
предложенный Т-образный (n=44)	93,7 (90,0-94,8)	11,5 (8,7-9,3)	49,5(36,7-42,7)

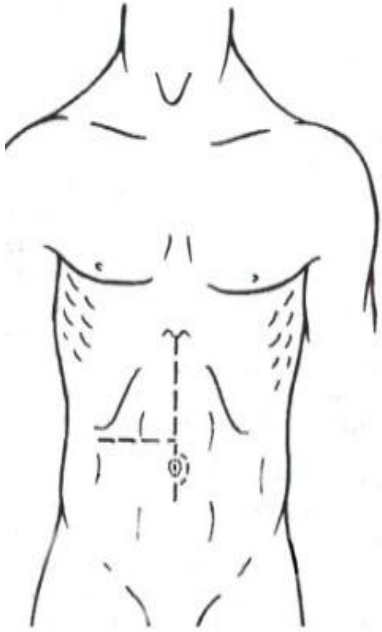


Рисунок 13 - Т-образный оперативный доступ при правосторонних резекциях печени

**Разработка способа выделения сосудисто-секреторных элементов (ССЭ) ворот печени при анатомической гемигепатэктомии.** Для малотравматичного выделения ССЭ печени нами был разработан способ, который мы использовали у 44 пациентов при анатомических резекциях: после рассечения переднего листка брюшины над гепатодуоденальной связкой выделяют общий желчный проток, затем производят продольную супрадуоденальную холедохотомию. Металлический печеночный зонд № 1-2 вводят в просвет холедоха и продвигают проксимально в правый или левый печеночный протоки. По ходу движения зонда определяют нахождение ССЭ доли или сегмента печени, надсекают Глиссонову капсулу на протяжении 3 см, кончиком пальца определяют плотноэластическую трубчатую структуру и введенный в нее зонд. После пальцевого выделения портальной триады под нее проводится двойная лигатура и производится проба с пережатием ССЭ, которая сопровождается ишемией ткани печени, четкая граница которой указывает на анатомическое положение выключенного из кровообращения участка печени. Затем рассекают петлю лигатуры, и затягивают обе нити на расстоянии 5-6 мм друг от друга, после этого лигатуры перевязываются и ССЭ пересекаются между ними. По границе ишемизации, отступя от края демаркационной линии в сторону удаляемой части печени на 1-1,5 см, производится рассечение паренхимы печени одним из известных способов, обнажающиеся при этом сосуды лигируются.

Этот способ значительно облегчает препаровку крупных сосудов и желчных протоков в плоскости предполагаемой резекции и, соответственно, уменьшает интраоперационную кровопотерю. Объемы кровопотери при предложенной нами методике оказались статистически значимо ниже –  $396 \pm 29,4$  мл, чем при использовании общепринятых методов –  $690 \pm 67,3$  мл ( $p < 0,001$ ).

***Разработка устройства для проведения транспеченочных дренажей.***

При выполнении расширенных резекций печени (расширенные гемигепатэктомии) с вовлечением в опухолевый процесс общего печеночного протока и необходимости проведения транспеченочных дренажей мы столкнулись со случаями соскальзывания последних с проводника (зонда). Для предотвращения подобных ситуаций нами было разработано устройство для проведения транспеченочных дренажей (патент РФ № 130507 от 23. 07. 2013 г.), состоящее из металлического проводника с накручивающейся оливой для проведения через паренхиму печени, которая после этого откручивается, и присоединяется другая олива с заранее фиксированной на ней дренажной трубкой. Применение данного устройства в сложных клинических ситуациях (3 случая прорастания альвеококкового узла в ворота печени, по 1 случаю центрального расположения гемангиомы и метастического колоректального рака печени) позволило осуществлять деликатное проведение транспеченочных дренажей, сократить интраоперационную травматизацию тканей и длительность оперативного вмешательства.

***Разработка способа перитонизации культи печени после ее резекции.***

При выполнении резекций печени для укрытия ее культи применялся разработанный нами (патент РФ № 2243777 от 10.01.05 г.) порошкообразный абсорбирующий гемостатический биоматериал (Рисунок 14).

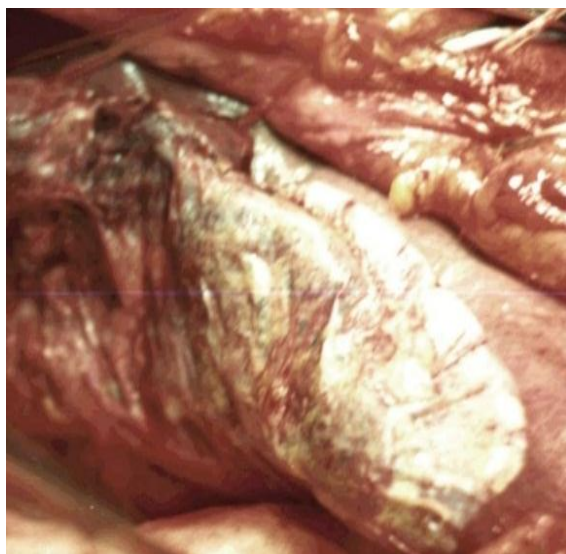


Рисунок 14 -Макрофото. Культи печени после укрытия биоматериалом

Благодаря большой удельной поверхности и наличию компонентов свертывающей системы крови разработанный биоматериал проявляет выраженный гемостатический эффект, легко пропитываясь кровью и прилипая к ране. Измельченный биоматериал фиксируется как на ровных поверхностях, так и на поверхностях, имеющих сложный рельеф или ограниченный доступ. В дальнейшем, в течение 4-6 недель происходит постепенное замещение покрытия соединительнотканым регенератом пациента. Наличие в составе биоматериала антибактериального компонента снижает вероятность развития послеоперационных осложнений.



Нами проведена сравнительная оценка результатов обработки культи печени после ее резекции у 81 больного. При резекциях печени с применением данного биоматериала (37 больных) осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 3 пациентов, что составило 8,1%. Для сравнения в группе больных (44 пациента), которым резекция печени проведена без применения биоматериала, осложнения отмечены в 9 (20,5%) случаях ( $p=0,107$ ).

При проведении резекций печени с обработкой культи биологическим гемостатическим материалом послеоперационный период осложнился формированием биломы в 1 (2,7%) случае. Внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее релапаротомии, и подтекание крови по дренажам также было по 1 случаю. При резекции печени без перитонизации ее культи послеоперационный период осложнился биломой брюшной полости в 4 (9,1%) случаях, внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее релапаротомии, развилось у 3 (6,8%) пациентов, подтекание крови по дренажам отмечено в 2 (4,6%) случаях.

Для выражения результата вмешательства и величины эффекта перитонизации культи печени нами был использован метод сопряженных таблиц (Таблица 13).

Таблица 13 - Расчет сопряженности относительных показателей эффективности вмешательств в группах больных

Признак	Неблагоприятный исход (ранние послеоперационные осложнения)		Всего
	Были	Не были	
Группа больных с перитонизацией культи печени биоматериалом (n=37)	3 (А)	34 (Б)	37 (А+Б)
Группа больных без перитонизации культи печени (n=44)	9 (В)	35 (Г)	44 (В+Г)

Расчет рисков:  $P_1$  – риск неблагоприятного исхода после операции в основной группе составил:  $P_1 = A/(A+B) = 3/37 = 0,081$  (или 8,1%).

$P_2$  – риск неблагоприятного исхода после операции в группе контроля составил:  $P_2 = B/(B+Г) = 9/44 = 0,205$  (или 20,5%).

АСР – абсолютное снижение риска неблагоприятного исхода составил:  $АСР = P_1 - P_2 = 8,1\% - 20,5\% = -12,4\%$ , что говорит о снижении на 12,4% риска ранних послеоперационных осложнений в результате применения предлагаемого нами метода профилактики интраоперационной кровопотери при

вмешательствах с использованием биологических порошкообразных биоматериалов по сравнению с группой больных без перитонизации резецированной поверхности культи печени.

Для определения перспективы разработанного метода лечения определялся показатель – число пациентов (ЧП), он переводит относительные величины в число больных, которых надо лечить предлагаемым методом, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход. ЧП составил:  $ЧП = 1 / A / (A+B) - V / (V+Г) = 1 / 0,124 = 8,1$  больных.

Сопоставляя два вида обработки культи печени после ее резекции, нами также проведено сравнение вероятности – относительного риска (ОР) ранних послеоперационных осложнений и его 95% доверительный интервал (95% ДИ) в группах сравнения:

$$ОР = [A / (A+B)] / [V / (V+Г)] = 8,1\% / 20,5\% = 0,395 \text{ (95\% ДИ-[0,088-1,461])}.$$

Полученные данные свидетельствуют о снижении риска ранних послеоперационных осложнений при использовании биологических порошкообразных материалов на резецированной поверхности печени, в сравнении с традиционными методами ((ОР = 0,395 (95% ДИ-[0,088-1,461])).

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать заключение о целесообразности применения при выполнении резекций печени биоматериала для перитонизации ее культи.

***Внедрение нутритивной поддержки больным в ранние сроки после обширных резекций печени.*** Для изучения возможностей нутритивной терапии больным после больших и расширенных резекций печени нами было проведено исследование, в котором приняли участие 74 пациента, перенесшие обширные хирургические вмешательства. Контролировали в динамике степень печеночной энцефалопатии, уровень аммиака и аминокислот в плазме крови, индекс Фишера, биохимический анализ крови, ЭЭГ, акустические стволые вызванные потенциалы.

В 1-й группе (n=38) в послеоперационном периоде применяли нутритивную поддержку в виде парентерального питания (нутрифлекс) на 1 сутки после оперативного вмешательства. Далее по мере купирования пареза кишечника кормление начинали через назоюнальный зонд, которое продолжали в течение 3 суток, затем переходили на питьевые энтеральные продукты. Во 2-й группе (n=36) нутритивная терапия не проводилась.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести состояния. Средний возраст пациентов в первой группе составил  $41,3 \pm 7,2$  лет, в группе контроля –  $43,6 \pm 6,4$  лет (p=0,152).

У всех пациентов 1-й группы была отмечена положительная динамика показателей нутритивного статуса. У них восстановление перистальтики кишечника регистрировали раньше, в среднем на 2,1 суток (с  $3,2 \pm 0,7$  до  $1,1 \pm 0,6$ ) при сравнении с пациентами 2-й группы, что позволяло в ранние сроки осуществить переход на энтеральное питание.

Нагноение послеоперационной раны отмечено в 2-х случаях во 2-й группе, при этом гнойно-септических осложнений в 1-й группе не зафиксировано. В

конечном итоге раннее начало энтеральной поддержки привело к снижению длительности пребывания в клинике пациентов 1-й группы на 5,3 дня, соответственно до  $15,5 \pm 6,2$  дня по сравнению с  $20,8 \pm 5,9$  – во 2-й группе ( $p < 0,001$ ).

### Оценка результатов больших и расширенных резекций печени

По поводу доброкачественных (гемангиомы, гепатомы) и метастатических колоректальных опухолей печени нами было выполнено 150 резекций печени различного объема. В том числе 122 (40,4%) больным выполнены большие резекции печени (типичные гемигепатэктомии). 128 (42,4%) больным были произведены расширенные резекции печени. Расширенной гемигепатэктомией в данном случае считали любую операцию, объем которой превышал стандартную анатомическую гемигепатэктомию. Расширенной правосторонней гемигепатэктомией называли резекцию SV-VI-VII-VIII+SIV, левосторонней расширенной гемигепатэктомией: SII-III-IV±SI+часть SV или часть SVIII сегментов печени. Большими, называли резекции 4-х сегментов: типичная правосторонняя гемигепатэктомия -SV, VI, VII, VIII или 3-х сегментов SII, III, IV±SI -типичная левосторонняя гемигепатэктомия.

**Большие резекции печени.** Из 122 больших резекций печени правосторонняя гемигепатэктомия выполнена в 80 (65,6%) случаях. Распределение больных данной группы по полу и возрасту представлено в таблице 14.

Таблица 14 -Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол					
	Мужчины		Женщины		Всего в возрастных группах	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 30	2	1,6	5	4,1	7	5,7
30-39	4	3,3	9	7,4	13	10,7
40-49	12	9,9	27	22,1	39	32,0
50-59	14	11,5	24	19,7	38	31,1
60-69	7	5,7	13	10,7	20	16,4
70 и старше	2	1,6	3	2,4	5	4,1
Итого ...	41	33,6	81	66,4	122	100,0

Среди данной группы больных соотношение между мужчинами и женщинами составило 1:1,97. Возраст больных колебался от 15 до 73 лет,

средний возраст составил  $41 \pm 8,3$  года. Во всех возрастных группах было отмечено преобладание пациентов женского пола (66,4% против 33,6%).

Наибольшее число больных (97 - 79,7% от общего количества) были прооперированы в возрасте от 40 до 69 лет. Распределение случаев в зависимости от характера патологического процесса представлено в таблице 15. Таким образом, среди пациентов, перенесших большие резекции печени, преобладали больные, имевшие злокачественную патологию – 64,8%.

Таблица 15 - Распределение больных в зависимости от характера патологического процесса

Характер образования	Количество больных	
	Абс. число	%
<b>Злокачественные новообразования. Из них:</b>	<b>77</b>	<b>63,1</b>
Первичная злокачественная опухоль печени (ГЦК)	11	9,0
Метастазы колоректального рака	50	41,0
Метастазы неколоректального рака	16	13,1
<b>Доброкачественные новообразования. Из них:</b>	<b>45</b>	<b>36,9</b>
Гемангиома	10	8,2
Эхинококкоз	10	8,2
Альвеококкоз	3	2,5
Поликистоз	4	3,3
Абсцесс	18	14,7
Итого...	122	100,0

Распределение больных по объему оперативного вмешательства в зависимости от характера опухолевого поражения печени представлено в таблице 16.

Таблица 16 - Распределение больных в зависимости от характера опухолевого поражения и локализации образования в печени

Локализация процесса в печени	Характер процесса							
	Первичная опухоль		Метастатическая опухоль		Доброкачественные образования		Всего по группам	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Правая доля	9	7,4	40	32,8	31	25,4	80	65,6
Левая доля	2	1,6	26	21,3	14	11,5	42	34,4
Итого...	11	9,0	66	54,1	45	36,9	122	100,0

Правосторонние гемигепатэктомии (ГГЭ) чаще производились как при метастатическом колоректальном раке (32,8%), так и в случае

доброкачественных образований печени (25,4%). Интраоперационная кровопотеря после больших резекций составила  $435 \pm 150$  мл.

**Расширенные резекции печени.** За анализируемый период нами выполнено 128 резекций печени в расширенном объеме, из них в 83 случаях имела место правосторонняя расширенная гемигепатэктомия и в 45 – левосторонняя расширенная гемигепатэктомия

Распределение больных данной группы по полу и возрасту представлено в таблице 17. Среди данной группы больных соотношение между мужчинами и женщинами составило 1,0:2,05. Возраст больных колебался от 22 до 74 лет, средний возраст составил  $47,0 \pm 8,3$  лет.

Таблица 17 – Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол				Всего по группам	
	Мужчины		Женщины			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 30	5	3,9	5	3,9	10	7,8
30-39	1	0,8	13	10,1	14	10,9
40-49	11	8,6	22	17,2	33	25,8
50-59	12	9,4	20	15,6	32	25,0
60-69	11	8,6	18	14,1	29	22,7
70 и старше	2	1,6	8	6,3	10	7,8
Итого ...	42	32,8	86	67,2	128	100,0

Распределение больных в зависимости от характера патологического процесса представлено в таблице 18.

Таблица 18 - Распределение больных в зависимости от характера патологического процесса

Характер образования	Количество больных	
	Абс. число	%
Злокачественные новообразования. Из них:	<b>61</b>	<b>47,6</b>
Первичная злокачественная опухоль (ГЦК)	4	3,1
Метастазы колоректального рака	43	33,6
Метастазы неколоректального рака	14	10,9
Доброкачественные новообразования. Из них:	<b>67</b>	<b>52,4</b>
Гемангиома	19	14,9
Эхинококкоз	11	8,6
Альвеококкоз	12	9,4
Поликистоз	4	3,1
ИПОП	21	16,4
Итого ...	128	100,0

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов чаще были диагностированы доброкачественные новообразования – 52,4% от общего числа больных.

Поводом для проведения оперативного вмешательства у большинства онкологических больных (23,4%) были очаги размером от 5,1 до 10,0 см. С доброкачественными образованиями размерами от 10,1 до 15,0 см оперировано 23,4% пациентов. Размеры очага более 15,0 см были зарегистрированы в 6,2% случаях злокачественных новообразований.

Распределение больных по объему выполненных оперативных вмешательств представлено в таблице 19.

Таблица 19 - Распределение больных по объему операции в зависимости от характера патологического очага в печени

Объем операции	Характер процесса							
	Первичная опухоль		Метастатическая опухоль		Доброкачественные образования		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Расширенная правосторонняя ГГЭ: (SV-VI-VII-VIII+SVI)	4	3,1	39	30,5	44	34,4	87	68,0
Расширенная левосторонняя ГГЭ: (SII-III-IV+SV)	-	-	18	14,1	23	18,0	41	32,0
Итого ...	4	3,1	57	44,5	67	52,4	128	100,0

Правосторонние расширенные гемигепатэктомии чаще производились как при метастатическом раке (30,5%), так и в случае доброкачественных образований печени (34,4%). Интраоперационная кровопотеря при расширенных резекциях печени составила  $580 \pm 134$  мл.

В нашей работе выполнен **сравнительный анализ результатов** больших и расширенных вмешательств, основанный на полученных сведениях об общей и безрецидивной выживаемости, показателях и причинах летальности, данных раннего послеоперационного периода о количестве и характере осложнений, а также биохимические показатели функционального состояния печени.

Для анализа нами была избрана группа пациентов с метастазами колоректального рака в печень ( $n = 93$ ), среди которой находились пациенты как после больших ( $n = 50$ ), так и после расширенных резекций печени ( $n = 43$ ). Пациенты составили 2 клинко-статистические группы:

- Г1 - пациенты после больших резекций печени;
- Г2 - пациенты после расширенных резекций печени.

Как для выбора основных групп сравнения Г1 и Г2, так и для их структурирования была использована процедура рандомизации, которая позволяет исключить искусственные искажения субъективного плана на конечные результаты исследования (Рисунок 15). Таким образом, в группу не были включены пациенты с диагнозом доброкачественных очаговых образований и гепатоцеллюлярного рака.



Рисунок 15 – Дизайн сравнительного исследования больших и расширенных резекций печени.

В группы с минимальным количеством факторов риска (Г<sub>11</sub> и Г<sub>21</sub>) были включены пациенты с наиболее благоприятным прогнозом:

- изолированное поражение печени
- не более 4-х метастатических узлов
- раковый эмбриональный антиген до 100 нг/мл
- щелочная фосфатаза менее 1000 Е/л.

В группы с максимальным количеством факторов риска (Г<sub>12</sub> и Г<sub>22</sub>) были включены пациенты с неблагоприятным прогнозом:

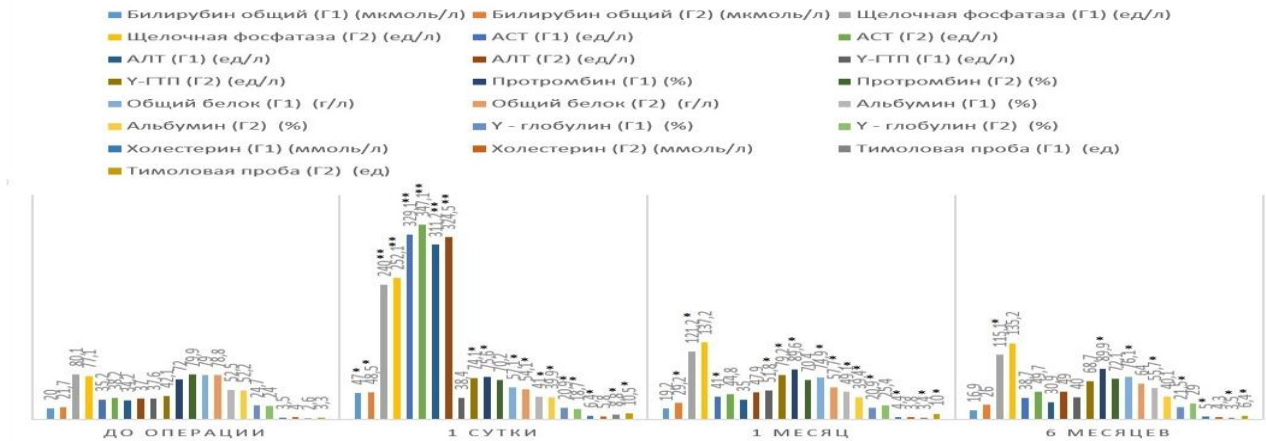
- множественные метастатические узлы
- внепеченочные лимфогенные метастазы
- билобарное поражение печени.

Общая послеоперационная летальность из 93 больных в анализируемой группе составила 7 (9,1%) случаев, в том числе после расширенных ГГЭ 4 (5,2%) – от печеночной (n=3) и сердечно-сосудистой недостаточности (n=1), и 3 (3,9%) умерших после больших резекций, причиной смерти в 2-х случаях была сердечно-сосудистая недостаточность, и 1 пациент скончался от печеночной недостаточности. Различия частоты летальности после расширенных и больших ГГЭ были статистически не значимы (p=0,353).

Таким образом, несмотря на то, что послеоперационные осложнения и летальность несколько чаще отмечались среди пациентов группы Г<sub>2</sub>, которым проводили расширенные резекции печени, различия между группами не являются статистически значимыми.

Мы провели сравнительное изучение изменения биохимических проб в зависимости от типа проведенной резекции печени и с учетом неоднородности больших и расширенных вмешательств по факторам риска, вызвавшим различия внутри каждой из этих групп.

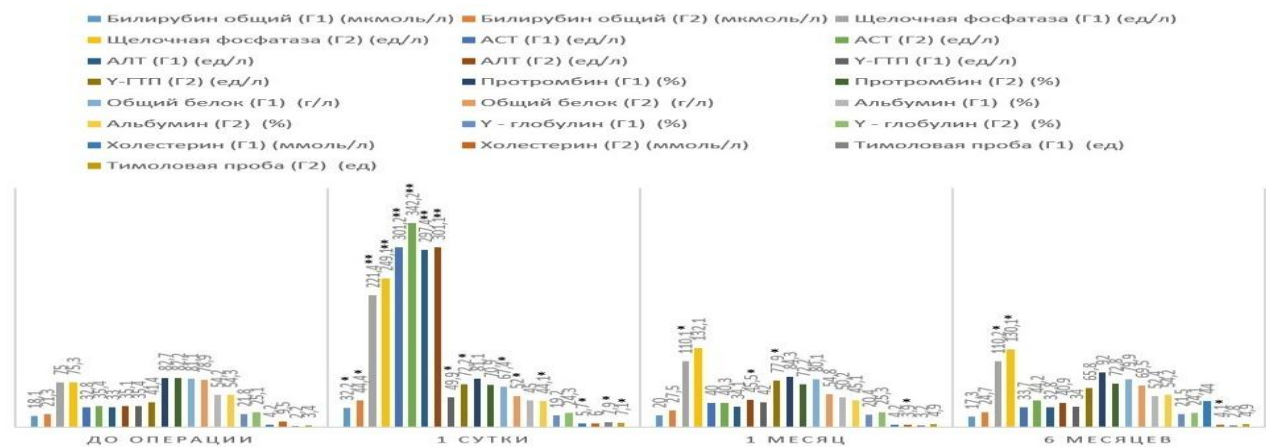
Обобщенные данные проведенных исследований представлены на рисунке 16. Содержание общего билирубина, уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и тимоловой пробы в сыворотке крови у большинства больных в первые сутки после операции повышалось в обеих группах.



*Примечание:* \* - достоверность внутригрупповых различий с показателями до операции при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ .

Рисунок 16 – Биохимические показатели после больших (группа Г1) и расширенных (группа Г2) резекций печени.

Показатели белкового обмена и синтетической функции печени были снижены. В результате анализа лабораторных данных медиана нормализации основных показателей в группе Г1 составила 18,5 (10,3-22,6) суток, а показатели в группе расширенных резекций приближались к нормальным за 21,8 (17,9-27,3) суток; ( $p=0,111$ ).



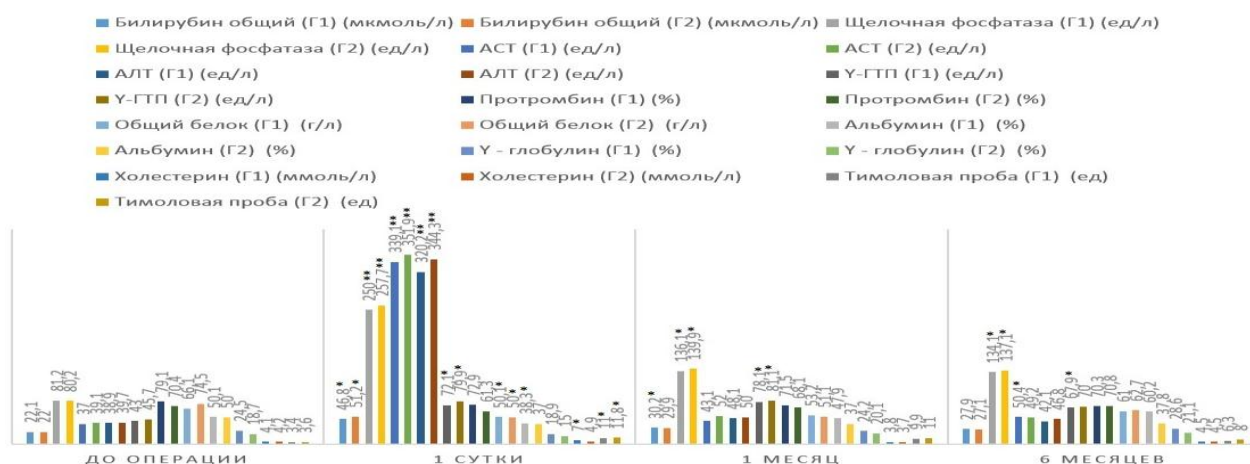
*Примечание:* \* - достоверность внутригрупповых различий с показателями до операции при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ .

Рисунок 17 - Биохимические показатели после больших (группа Г1) и расширенных (группа Г2) резекций печени у пациентов с благоприятным прогнозом.

Данные биохимических показателей после больших (группа Г1<sub>1</sub>, n=25) и расширенных (группа Г2<sub>1</sub>, n=21) резекций печени у пациентов с благоприятным прогнозом представлены на рисунке 17.

Как видно из диаграммы, биохимические показатели после больших резекций печени у пациентов с благоприятным прогнозом (группа Г1<sub>1</sub>) свидетельствуют о несколько меньших нарушениях исследованных функций печени, но значительных отличий от аналогичной подгруппы пациентов, которым были проведены расширенные резекции печени, не наблюдается.





**Примечание:** \* - достоверность внутригрупповых различий с показателями до операции при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ .

Рисунок 18 – Биохимические показатели после больших (группа Г1) и расширенных (группа Г2) резекций печени у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

На рисунке 18 представлены биохимические показатели функции печени после больших (группа Г1<sub>2</sub>, n=18) и расширенных (группа Г2<sub>2</sub>, n=13) резекций печени у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

При анализе уровня и динамики основных функциональных показателей биохимии крови, забор которых производили до операции, непосредственно после операции, через 30 суток и через 6 месяцев, можно выделить более выраженную картину холестаза и цитолиза в паренхиме печени согласно уровням билирубина и активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) сыворотки крови.

Таким образом, как после больших, так и после расширенных ГГЭ удалось добиться тенденции к нормализации по большинству показателей, без признаков к прогрессированию печеночной недостаточности. Через 6 месяцев большинство биохимических данных достаточно приблизились к нормальным физиологическим значениям.

Материалом для изучения отдаленных результатов послужили данные длительного динамического наблюдения 77 пациентов с метастатическим колоректальным раком, проходивших лечение в РХГЦ с 1998 по 2012 гг. которым были проведены большие и расширенные ГГЭ. Данные выживаемости представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Общая выживаемость после больших и расширенных резекций печени

Группа больных	Средняя продолжительность жизни (месяцы)	Медиана выживаемости (месяцы)	Выживаемость (%)		
			1 год	3 года	5 лет
Г1 (n=43)	58,1	49,9	91,1	52,3	35,4
Г2(n=34)	47,4	39,6	88,3	44,1	32,2
p	0,080	0,082	0,745	0,607	0,838

В результате анализа выявлено, что средняя продолжительность жизни у пациентов, перенесших большие ГГЭ (группа Г1), составила в 58,1 месяцев, а в группе расширенных ГГЭ (группа Г2) – 47,4 мес. Медиана выживаемости составила 49,9 и 39,6 месяцев соответственно. Пятилетняя выживаемость у пациентов, перенесших большие ГГЭ, составила 35,4%, в случаях расширенных ГГЭ – 32,2% ( $p=0,838$ ). Таким образом, объем выполненных оперативных вмешательств существенно не повлиял на выживаемость пациентов.

Средняя продолжительность жизни до рецидива (табл. 22) в группе больных, перенесших большие ГГЭ, равняется 31,5 мес., а в группе расширенных ГГЭ – 37,1 мес. При этом медиана безрецидивной выживаемости в группе Г2 меньше, чем в группе Г1 – 25,5 и 22,4 месяцев соответственно ( $p=0,812$ ). Пятилетняя выживаемость практически не отличалась по группам и составила 25 и 27% ( $p=0,333$ ).

Таблица 22 - Безрецидивная выживаемость после больших и расширенных резекций печени

Группа исследования	Средняя продолжительность жизни до рецидива (месяцы)	Медиана безрецидивной выживаемости (месяцы)	Выживаемость (%)		
			1 год	3 года	5 лет
Г1 (n=43)	31,5	25,5	89,1	37,4	25,1
Г2(n=34)	37,1	22,4	79,3	41,2	27,5
p	0,7	0,812	0,349	0,236	0,333

Таблица 23 - Общая выживаемость после больших и расширенных резекций печени у пациентов с благоприятным прогнозом

Группа исследования	Средняя продолжительность жизни (месяцы)	Медиана выживаемости (месяцы)	Выживаемость (%)		
			1 год	3 года	5 лет
Г1 <sub>1</sub> (n=25)	67,3	51,6	95,1	56,4	37,5
Г2 <sub>1</sub> (n=21)	64,4	42,3	93,2	50,3	34,4
P	0,5	0,092	0,883	0,844	0,919

В группе больных Г1<sub>1</sub>, перенесших большие ГГЭ с минимумом факторов риска (табл. 23), средняя продолжительность жизни составила 67,3 мес., в группе Г2<sub>2</sub> – 64,4 мес., а медиана выживаемости в группе Г2<sub>1</sub> была 42,3 мес., что меньше чем в Г1<sub>1</sub> – 51,6 мес. соответственно ( $p=0,092$ ). Пятилетняя выживаемость в группах была практически сопоставима – 37,5 и 34,4% ( $p=0,919$ ).

В анализируемых группах с неблагоприятным прогнозом (табл. 24) средняя продолжительность жизни была 54,2 и 44,8 мес., медиана выживаемости составила 45 и 37 мес. соответственно ( $p=0,083$ ). При этом пятилетняя выживаемость в группе Г1<sub>2</sub> составила 31%, и 28% в группе Г2<sub>2</sub> ( $p=0,874$ ), что свидетельствует о практически идентичных результатах, независимо от выполненного объема резекции.

Таблица 24 - Общая выживаемость после больших и расширенных резекций печени у пациентов с неблагоприятным прогнозом

Группа исследования	Средняя продолжительность жизни (месяцы)	Медиана выживаемости (месяцы)	Выживаемость (%)		
			1 год	3 года	5 лет
Г1 <sub>2</sub> (n=18)	54,2	45,4	82,2	52,5	31,5
Г2 <sub>2</sub> (n=13)	44,8	37,5	79,1	40,1	28,3
p	0,08	0,083	0,855	0,563	0,874

Таким образом, клинико-статистические показатели эффективности (в данном случае оценка была основана на величине интегрального показателя качества онкологической помощи – сроках выживаемости после оперативного вмешательства) больших и расширенных ГГЭ достоверно близки, независимо от того, выполняются ли они в группе больных с повышенным операционным риском или при его отсутствии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выживаемость пациентов, как общая, так и безрецидивная, была сопоставимой после больших и расширенных ГГЭ, что обусловлено радикальностью выполненных вмешательств. При этом в группе расширенных ГГЭ больные были более тяжелыми, с большим количеством сопутствующих заболеваний и дополнительных отягощающих прогноз факторов риска. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения метастазов колоректального рака после больших и расширенных ГГЭ существенно не отличаются, что доказывает возможность свободного планирования и выбора альтернативных подходов при осуществлении лечения этой категории больных.

### **Сочетанные резекции печени**

В данном разделе работы приведены результаты хирургического лечения 52 больных, которым за анализируемый период выполнены сочетанные резекции печени по поводу различных заболеваний органов брюшной полости злокачественного и доброкачественного характера. В исследуемой группе мужчин было 20, женщин - 32 (соотношение 1:1,6). Возраст больных колебался от 15 до 73 лет, средний возраст составил  $41 \pm 4,6$  года. Наибольшее число

больных (39 – 75,0% от общего количества) были прооперированы в возрасте от 40 до 69 лет. Распределение больных в зависимости от характера патологического процесса представлено в табл. 25.

Таблица 25 - Распределение больных с сочетанными хирургическими вмешательствами в зависимости от патологического процесса

Характер образования	Количество случаев	
	Абс.	%
<i>Злокачественные новообразования. Из них:</i>	<b>33</b>	<b>63,5</b>
Опухоль печени с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной субкомпенсированным пилоростенозом	1	1,92
Опухоль печени с прорастанием в холедох	1	1,92
Опухоль печени с желчнокаменной болезнью	13	25,0
Опухоль печени в сочетании с опухолью почки	2	3,9
Опухоль печени в сочетании с аденомой большого дуоденального сосочка	1	1,92
Опухоль толстой кишки с метастазами в печень	10	19,2
Опухоль правого яичника с метастазами в печень	1	1,92
Опухоль желчного пузыря с прорастанием в печень	1	1,92
Опухоль желудка с метастазами в печень	1	1,92
Опухоль Клатскина с прорастанием в ворота печени	2	3,9
<i>Доброкачественные новообразования Из них:</i>	<b>19</b>	<b>36,5</b>
Гемангиома печени в сочетании с желчнокаменной болезнью	1	1,92
Гемангиома печени в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы	1	1,92
Эхинококкоз печени с желчнокаменной болезнью	5	9,6
Эхинококкоз печени и селезенки	1	1,92
Поликистоз печени и почек	3	5,8
Поликистоз печени и селезенки	1	1,92
Поликистоз печени с желчнокаменной болезнью	2	3,9
Абсцесс печени с желчнокаменной болезнью	4	7,7
Абсцесс печени с язвенной болезнью желудка, осложненной прикрытой перфорацией	1	1,92
Итого ...	52	100,0

Всем больным выполнены: большие или расширенные гемигепатэктомии в сочетании с вмешательствами на органах брюшной полости или на

контралатеральной доле печени. Размеры объемных образований на печени при этом составили от 5,1 до 10 см – у 19 (36,5%), от 10,1 до 15 см – у 20 (38,5%). Объем вмешательств представлен в таблице 26 и 27.

Таблица 26 - Сочетанные вмешательства при злокачественных образованиях печени

№ п/п	Объем оперативного вмешательства	Абс.	%
1.	Холецистэктомия по поводу ЖКБ:	13	39,4
1.1	+правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	5	15,1
1.2	+правосторонняя гемигепатэктомия	4	12,1
1.3	+левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	2	6,1
1.4	+левосторонняя гемигепатэктомия	2	6,1
2.	Левосторонняя гемигепатэктомия + резекция гепатикохоледоха с гепатикоеюноанастомозом на STD	3	9,1
3.	Правосторонняя гемигепатэктомия:	6	18,2
3.1	+резекция 2/3 желудка по Бильрот II	1	3,03
3.2	+гастрэктомия	1	3,03
4.	Правосторонняя гемигепатэктомия + нефрэктомия справа	2	6,1
5.	Правосторонняя гемигепатэктомия + резекция БДС ПСП	1	3,03
6.	Правосторонняя гемигепатэктомия + холецистэктомия по поводу рака желчного пузыря	1	3,03
7.	Гемиколэктомия:	10	30,3
7.1	+правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	7	21,2
7.2	+левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	2	6,1
7.3	+левосторонняя гемигепатэктомия	1	3,03
8.	Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия +ампутация матки с придатками	1	3,03
Итого ...		33	100,0

Для определения возможностей и эффективности выполнения симультанных вмешательств и на печени, и на других органах брюшной полости, нами проведена сравнительная оценка результатов расширенных и сочетанных резекций. Критериями оценки результатов лечения были показатели и причины летальности, данные раннего послеоперационного периода о

количестве и характере осложнений, а также биохимические показатели функционального состояния печени.

Пациенты составили две клинико-статистические группы:

- Г1 – после расширенных резекций печени (61 больных);
- Г2 – после сочетанных резекций печени (52 больных).

Таблица 27 - Сочетанные вмешательства при доброкачественных образованиях печени

№ п/п	Объем оперативного вмешательства	Аб	%
1.	Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия:	13	68,4
1.1	+ фундопликация по Ниссену	1	5,26
1.2	+ холецистэктомия при ЖКБ	9	47,4
1.3	+ фенестрация кист почек	1	5,26
1.4	+ фенестрация кисты селезенки	1	5,26
1.5	+ резекция 2/3 желудка по Бильрот II	1	5,26
2.	Большая резекция правой доли печени + холецистэктомия при ЖКБ	1	5,26
3.	Большая резекция левой доли печени:	5	26,3
3.1	+ холецистэктомия при ЖКБ	2	10,5
3.2	+ спленэктомия при болезни Банти	2	10,5
3.3	+ фенестрация кист почек	1	5,26
Итого ...		19	100,

Кроме того, для более детальной оценки эффективности лечения пациентов, группы Г1 и Г2 были структурированы с целью отдельного анализа возможных вариантов наиболее легкого и наиболее тяжелого течения послеоперационного периода, которые могли быть представлены на основании прогностических факторов при планировании оперативного вмешательства (Рисунок 19).

Как для выбора основных групп сравнения Г1 и Г2, так и для их структурирования была использована процедура рандомизации, которая позволяет исключить искусственные искажения субъективного плана на конечные результаты исследования.

При распределении пациентов в группы с благоприятным (Г1<sub>1</sub> и Г2<sub>1</sub>) и неблагоприятным (Г1<sub>2</sub> и Г2<sub>2</sub>) прогнозом учитывали те же показатели, что и при исследовании результатов больших и расширенных резекций печени.



Рисунок 19 – Дизайн сравнительного исследования расширенных и сочетанных вмешательств на печени.

Характер послеоперационных осложнений после расширенных (Г1) и сочетанных (Г2) резекций печени представлен в таблице 28. После расширенных резекций печени (n=61) осложнения развились у 9 (14,8%) больных, в том числе поддиафрагмальный желчный затек – в 5 (8,2%) случаях, внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее релапаротомии – в 2 (3,3%) случаях, подтекание крови по дренажам – также в 2 (3,3%) случаях. После сочетанных вмешательств на печени (n=52) осложнения развились у 4 (7,7%) больных, в том числе поддиафрагмальный желчный затек – в 1 (1,9%) случае, внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее релапаротомии – у 1 (1,9%) пациента, подтекание крови по дренажам – в 2 (3,9%) случаях.

Таблица 28 - Характер послеоперационных осложнений, расширенных (Г1) и сочетанных (Г2) вмешательств на печени

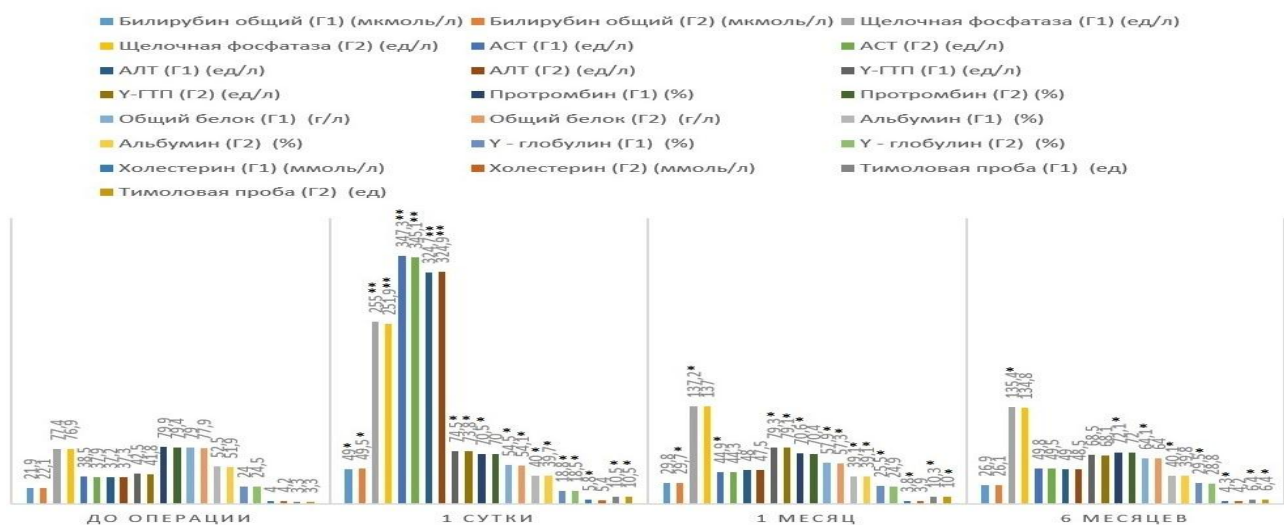
Характер осложнений	Г1 (n=61)(абс., %)	Г2 (n=52)(абс., %)	p-уровень значимости
Специфические	7 (11,5%)	3 (5,8%)	p=0,507
Общехирургические	2 (3,3%)	1 (1,9%)	p=0,603
Итого...	9 (14,8%)	4 (7,7%)	p=0,506

Таким образом, достоверной разницы частоты послеоперационных осложнений после расширенных и сочетанных резекций печени не выявлено.

Общая послеоперационная летальность в группе Г1 составила 9 (14,8%) пациентов, от печеночной (n=7) и сердечно-сосудистой недостаточности (n=2). А при сочетанных вмешательствах (группа Г2) послеоперационная летальность составила 4 (7,7%) человека, в том числе 3 пациента скончались от печеночной и 1 – от сердечно-сосудистой недостаточности. Нами не было выявлено статистически значимых различий летальности в исследуемых видах оперативных вмешательств.

При этом наше исследование показывает, что результаты выполняемых операций как на одном, так и на 2 и более органах сопоставимы с расширенными резекциями по ряду показателей: так, объем кровопотери при сочетанных вмешательствах составил в среднем  $490 \pm 125$  мл, что оказалось достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем после расширенных резекций –  $580 \pm 134$  мл.

Оценка функционального состояния паренхимы печени после сочетанных вмешательств осуществлялась по тем же показателям, что и при сравнительном изучении больших и расширенных резекций. Обобщенные данные проведенных исследований представлены на рисунке 20.



*Примечание:* \* - достоверность внутригрупповых различий с показателями до операции при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ .

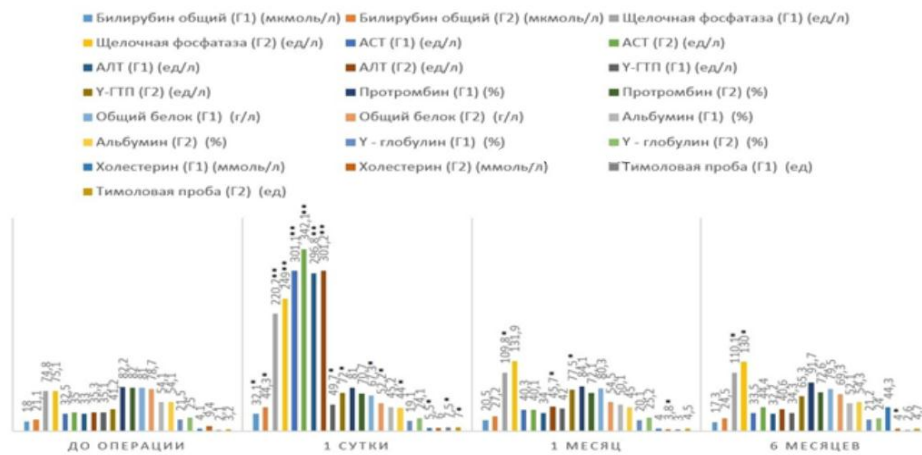
Рисунок 20 – Биохимические показатели после расширенных Г1 и сочетанных Г2 вмешательств на печени.

Выявлено, что содержание общего билирубина, уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и тимоловой пробы в сыворотке крови у большинства больных в 1-е сутки после операции повышались в обеих группах, а показатели белкового обмена и синтетической функции печени были снижены. В результате анализа на госпитальном и послегоспитальном этапах медиана нормализации основных показателей в группе Г1 составила 22,7 (18,5-28,1) суток, а в группе группа Г2 приближалась к нормальным за 24,9 (19,9-29,7) суток; ( $p = 0,111$ ).



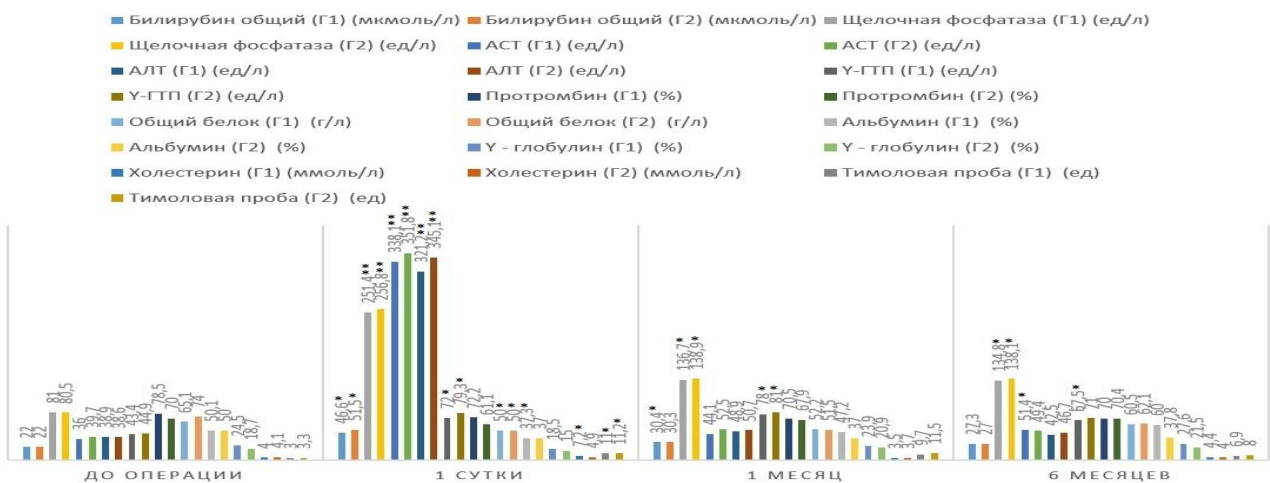
Далее нами проведен сравнительный анализ биохимических показателей крови после расширенных (группа Г1<sub>1</sub>, n=39) и после сочетанных (группа Г2<sub>1</sub>, n=19) вмешательств на печени у пациентов с благоприятным прогнозом и после расширенных (группа Г1<sub>2</sub>, n=22) и сочетанных вмешательств на печени у пациентов с неблагоприятным прогнозом (рисунок 21-22).

Из них видно, что данные биохимических показателей после расширенных резекций печени у больных как с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом, существенно не отличались от аналогичных при сочетанных вмешательствах.



*Примечание:* \* - достоверность внутригрупповых различий с показателями до операции при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ .

Рисунок 21 – Биохимические показатели после расширенных Г1<sub>1</sub> и сочетанных Г2<sub>1</sub> вмешательств на печени у пациентов с благоприятным прогнозом.



*Примечание:* \* - достоверность внутригрупповых различий с показателями до операции при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,001$ .

Рисунок 22 – Биохимические показатели после расширенных Г1<sub>2</sub> и сочетанных Г2<sub>2</sub> вмешательств на печени с неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, согласно полученным данным биохимических исследований как после расширенных резекций, так и после сочетанных вмешательств, удалось добиться тенденции к нормализации по большинству показателей. По основным показателям белково-синтетической функции печени (уровень общего белка, протромбина, холестерина) отмечена стабилизация без тенденции к прогрессированию печеночной недостаточности. Через 6 месяцев после проведенного лечения большинство биохимических данных в обеих группах приблизились к нормальным физиологическим значениям. По данным нашего сравнительного анализа этих двух видов оперативных вмешательств достоверных различий не было выявлено, что говорит об их эффективности при условии проведения на высокоорганизованной и специализированной клинической базе.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ архивного клинического материала показал, что выполнение больших, расширенных и сочетанных хирургических вмешательств на печени оправдано в условиях компенсации функции основных систем организма пациентов.

2. Разработанная экспериментальная модель абсцесса печени (Патент РФ № 2560778 от 23.07.2015 г.) образуется путем последовательного введения в печеночную паренхиму раствора трипсина и гноеродных микроорганизмов. Данная модель создает наиболее близкие к клиническим условиям морфологические изменения в печени.

3. В эксперименте бактериологические исследования показали, что санация абсцесса печени озонированным раствором полигексанида сопровождается более быстрой динамикой снижения количества колониеобразующих микроорганизмов (КОЕ) с  $4,53 (4,24 \pm 0,13 \times 10^8)$  до  $0,41 (0,34 \pm 0,17 \times 10^8)$  при инфицировании *Klebsiella pneumoniae* ( $p < 0,001$ ), с  $4,91 (5,60 \pm 1,02 \times 10^8)$  до  $0,19 (0,21 \pm 0,04 \times 10^8)$  при инфицировании *Escherichia coli* ( $p < 0,001$ ), и с  $3,14 (4,68 \pm 1,03 \times 10^8)$  до  $0,18 (0,29 \pm 0,09 \times 10^8)$  при инфицировании *Pseudomonas aeruginosa* ( $p < 0,001$ ), по сравнению с обработкой неозонированным раствором антисептиков.

4. Дооперационное пункционно-дренирующее лечение больных с инфицированными полостными образованиями печени с их санацией озонированным раствором полигексанида позволяет ускорить купирование гнойных очагов в печени и выполнить ее резекцию в оптимальных условиях. Доказано, что результаты лечения больных, которым было выполнено пункционно-дренирующее лечение с последующей резекцией, достоверно ( $p < 0,01$ ) лучше, чем у пациентов, которым предварительное дренирование не проводилось.

5. Предложенный Т-образный хирургический доступ для выполнения больших и расширенных резекций печени, по сравнению с верхне-срединной лапаротомией, доступом Федорова и двухподреберным доступом, имеет наибольший угол операционного действия ( $93,7^\circ$ ), зону доступности ( $49,5 \text{ см}^2$ ) и

умеренную (11,5 см) глубину операционной раны, что соответствует оптимальным условиям ( $p < 0,05$ ) для проведения оперативного вмешательства на печени.

6. Разработанные способы (белье для лапароцентеза, определения и выделения сосудисто-секреторных элементов, инструмент для проведения транспеченочных дренажей, биоматериал для укрытия резецированной культи печени) позволяют технически упростить выполнение манипуляций на пред- и интраоперационном этапе.

7. Усовершенствование анатомического варианта разделения ткани печени при ее больших и расширенных резекциях путем интраоперационного определения сосудисто-секреторных элементов (ССЭ) предложенным способом привело к достоверному ( $p < 0,01$ ) снижению объема интраоперационной кровопотери с  $870 \pm 81$  мл при общепринятых методиках, до  $396 \pm 29$  мл.

8. Использование в качестве гемостатического средства при резекции печени разработанного биологического материала (Патент РФ № 2243777 от 10.01.2005 г.) позволяет достоверно ( $P = 0,107$ ) снизить частоту послеоперационных осложнений, связанных с недостаточным гемостазом, с 20,5 % до 8,1%.

9. После больших и расширенных резекций печени раннее (с 2-х суток) начало энтерального питания с использованием современных сбалансированных питательных смесей позволяет сократить сроки нормализации питательного статуса у больных с  $12,8 \pm 3,9$  до  $5,5 \pm 2,2$  дня по сравнению с группой пациентов, не получавших энтеральной поддержки ( $p < 0,001$ ), и соответственно уменьшить сроки пребывания пациентов в стационаре с  $20,8 \pm 5,9$  до  $15,5 \pm 6,2$  суток ( $p < 0,001$ ).

10. Проведенные исследования показали, что выполнение больших, расширенных и сочетанных резекций печени являются оправданными. Объем выполняемых вмешательств существенно не влияет на биохимические показатели функции печени и отдаленные результаты при соблюдении принципов анатомичности разделения паренхимы, правильном выборе операционного доступа и адекватном активном ведении послеоперационного периода.

### **Практические рекомендации**

1. Объем планируемого вмешательства при очаговых поражениях печени следует определять в зависимости от размеров, количества, локализации патологических образований и функциональных резервов органа с учетом значимых клинико-патологических факторов прогноза заболевания.

2. Для снижения риска повреждения крупных сосудов при выполнении анатомических резекции необходимо выделять и лигировать сосудисто-секреторные элементы удаляемой части печени по ходу внутрипеченочных желчных протоков, что достоверно уменьшает средний объем интраоперационной кровопотери.

3. С целью профилактики кровотечений с раневой поверхности печени следует использовать разработанный нами биологический гемостатический

материал, содержащий в своем составе компоненты свертывающей системы крови, который позволяет осуществлять надежный гемо- и холестаза.

4. Для мобилизации глиссоновых и кавальных элементов ворот печени предпочтительно использовать Т-образный лапаротомный доступ, который при наличии патологического очага в правой доле позволяет точно установить локализацию образования, ее связь с соседними органами и крупными сосудами, при выполнении больших и расширенных резекций печени обеспечивает оптимальные параметры операционного доступа.

5. С целью улучшения результатов лечения инфицированных полостных образований печени рекомендуем придерживаться принципов этапного лечения. На первом этапе целесообразна компиляция малоинвазивных технологий с внутриволостной терапией озонированным антисептиком - полигексанидом, позволяющая ускорить сроки восстановления функции печени и ликвидации остаточной полости абсцесса. Вторым этапом, при сохранении полостного образования в печени, показано выполнение ее резекции.

6. При выявлении питательной недостаточности у больных, которым планируется обширная резекция печени, необходимо проводить комплекс мероприятий с обязательным включением нутритивной поддержки, что позволяет сократить сроки нормализации питательного статуса и сроки пребывания пациентов в стационаре.

7. При больших, расширенных и сочетанных хирургических вмешательствах на печени необходимо применять комплекс разработанных нами методик для снижения интра- и послеоперационных осложнений и, как следствие, улучшить результаты резекций печени.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Расширенные и сочетанные вмешательства на печени / М.А. Нартайлаков, А.Х. Мустафин, А.И. Грицаенко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2009. – Т. 4, № 6. - С. 24.
2. Разработка и применение материалов для перитонизации печени при ее резекции / А.Х. Мустафин, В.С. Пантелеев, А.И. Грицаенко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. – Т. 5, № 6. – С. 33-34.
3. Грицаенко А.И. Стратегия нутритивной поддержки у хирургических больных // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. – Т. 5, № 6. – С. 15-18.
4. Грицаенко, А.И. Влияние нутритивного статуса на заживление послеоперационных ран / А.И. Грицаенко // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. – Т. 5, № 6. – С. 18-19.
5. Мустафин, А.Х. Ближайшие и отдаленные результаты резекции печени при ее поражениях опухолевого генеза / А.Х. Мустафин, А.И. Грицаенко, И.Ф. Мухамедьянов // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. – Т. 5, № 6. – С. 31-33.
6. Оптимизация доступа при резекции правой доли печени / А.И. Грицаенко, А.Х. Мустафин, Р.Р. Иштуков [и др.] // Креативная хирургия и

онкология. - 2012. - № 4. – С. 24-26.

7. Ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения метастатического рака печени / А.И. Грицаенко, А.Х. Мустафин, И.И. Галимов, [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. - Т. 7, № 3. - С. 95-96.

8. Новые возможности лечения метастатических поражений печени / А.Х. Мустафин, И.И. Галимов, А.И. Грицаенко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. - Т. 7, № 6. – С. 53-56.

9. Гараев, М.Р. Интенсивная терапия озонированными растворами антисептиков пациентов с инфицированными объемными образованиями печени / М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, В.Д. Дорофеев // Креативная хирургия и онкология. - 2012. - № 4. – С. 19-23.

10. Способ лечения гемангиом печени / А.И. Грицаенко, М.А. Нартайлаков, Р.Р. Рахимов [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2012. - Т. 29, № 5. – С. 13-18.

11. Комбинированное лечение метастатических колоректальных опухолей печени / М.А. Нартайлаков, А.И. Грицаенко, И.Ф. Мухамедьянов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 6. – С. 204-205.

12. Результаты лечения опухолей печени опухолевого генеза / М.А. Нартайлаков, И.Ф. Мухамедьянов, А.И. Грицаенко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 2. – С. 337-339.

13. Влияние нутритивной терапии на пациентов, перенесших обширные резекции печени / М.А. Нартайлаков, А.И. Грицаенко, А.Х. Мустафин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 2. – С. 343-346.

14. Сравнительный анализ перитонизации культи печени при ее резекции / М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 2. – С. 335-337.

15. К вопросу о резекции печени / А.Х. Мустафин, А.И. Грицаенко, В.В. Погадаев [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2013. - № 1-2. – С. 21-26.

16. Обследование и лечение пациентов с инфицированными полостными образованиями печени / М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, № 6. – С. 96-102.

17. Первый опыт лечения неоперабельного гепатоцеллюлярного рака печени путем химиоэмболизации печеночной артерии микросферами / А.И. Грицаенко, И.Ф. Мухамедьянов, В.В. Погадаев [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2014. - № 1-2. – С. 6-13.

18. Этиологические факторы развития абсцессов печени / М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, М.А. Нартайлаков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2014. - № 4. – С. 28-31.

### Патенты и изобретения

1. Способ получения порошкообразного биоматериала для эндоскопического укрытия раневых поверхностей: пат. 2243777 Рос. Федерация МПК А 61 К 35/32, 35/36, А 61 L31/10 / Хасанов Р.А., Мустафина Г.Т., Буляков Р.М., Мустафин А.Х., Грицаенко А.И. [и др.]; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РБ. - № 2003117841; заявл. 09.06.2003; опубл. 10.01.2005, Бюл. № 1. – 5 с.

2. Устройство для проведения транспеченочных дренажей: пат. 130507 Рос. Федерация МПК А 61 М 27/00 / Грицаенко А.И., Нартайлаков М.А., Самоходов С.Ю. [и др.]; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РБ - № 2013100798/14; заявл. 09.01.2013; опубл. 27.07.2013, Бюл. № 21. – 2 с.

3. Операционное белье для проведения лапароцентеза при асцитам: пат. 136969 Рос. Федерация МПК А 61 В 19/10 / Грицаенко А.И., Нартайлаков М.А., Самоходов С.Ю. [и др.]; заявитель и патентообладатель Грицаенко Андрей Иванович -2013141671/14; заявл. 10.09.2013; опубл. 27.01.2014, Бюл. № 3. – 2 с.

4. Способ моделирования абсцесса печени: пат. 2560778 РФ МПК G 09 В 23/28 / Нартайлаков М.А., Гараев М.Р., Грицаенко А.И. [и др.]; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РБ – 2014124764/14; заявл. 17.06.2014; опубл. 20.08.2015, Бюл. 23. – 7 с.

### Монография

1. Гемангиомы основных локализаций: монография / М.А. Нартайлаков, Ш.А. Сафин, А.Ф. Курамшин, А.И. Грицаенко; под ред. В.А. Вишневого. – Уфа: Браво Пресс, 2012. – 118 с.

### Список сокращений

АЛТ -аланинаминотрансфераза	ССЭ-сосудисто-секреторный элемент
АСТ-аспартатаминотрансфераза	СТД-сменный транспеченочный дренаж
АФП-альфа – фетопротейн	УЗ-ультразвуковое исследование
БДС-большой дуоденальный сосочек	ЧП-число пациентов
ГГЭ-гемигепатэктомия	ЭЭГ-электроэнцефалография
ГЦК-гепатоцеллюлярная карцинома	
ДИ-доверительный интервал	
ЖКБ-желчнокаменная болезнь	
ИПОП-инфицированное полостное образование печени	
КОЕ-колониеобразующая единица	
КТ-компьютерная томография	
ЛДГ-лактатдегидрогеназа	
МРТ-магниторезонансная томография	
ОРП-озонированный раствор полигексанида	
ОР-относительный риск	
ПДВ-пункционно-дренирующее вмешательство,	
РЦХГ -Республиканский центр хирургической гепатологии	
РЭА-раково-эмбриональный антиген	

**Грицаенко Андрей Иванович**

**БОЛЬШИЕ, РАСШИРЕННЫЕ И СОЧЕТАННЫЕ  
РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Издательство «Здравоохранение Башкортостана»

Подписано в печать

Формат 60x84/16. Гарнитура TimesRoman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. Печ. л. 2,79. Уч. Изд. Л. 2,2

Тираж 100. Заказ № 190265