

АЛГОРИТМ ИЗОЛИРОВАННОЙ ДОЛЕВОЙ АРТЕРИО-КАВАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тягун В.С.^{1,2,7,*}, Рыбаков А.С.^{1,2,4}, Гайворонский И.В.¹, Суров Д.А.^{2,4}, Соловьев И.А.²,
Демко А.Е.⁵, Анохин Д.Ю.³, Ильина В.А.⁶

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева дом 6, e-mail: vmeda-na@mil.ru;

¹кафедра нормальной анатомии; ²кафедра военно-морской хирургии;

³кафедра военно-полевой терапии.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, 192242, ул. Будапештская д. 3, тел. +7(812) 774-86-75, e-mail: info@emergency.spb.ru; ⁴отделение неотложной онкологии;

⁵отдел гепатохирургии; ⁶патологоанатомическое отделение.

ФГБУ «413 Военный госпиталь» МО РФ, г. Волгоград, 400010, проспект Маршала Г.К. Жукова, 81, тел. +7(8442) 36-73-35, e-mail: dom_pavlova970@mail.ru;

⁷хирургическое отделение.

*Контакты автора: e-mail: dr.tyagun@yandex.ru.

Резюме. Одним из перспективных направлений в лечении больных метастазами печени является развитие методов химиоперфузии. Однако они имеют слабые стороны, что заставляет искать новые пути их усовершенствования. На 15 небальзамированных трупах людей, умерших от заболеваний, не связанных на прямую с печенью был апробирован разработанный алгоритм изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени. В исследовании использовали: прямые армированные артериальные канюли 4-6 Fr, венозные канюли 34 Fr, (Maquet, Германия), термостатическую прецизионную баню «LOIP LB-200» (ЛОИП, Россия), перистальтический насос «LOIP ls-301» (ЛОИП, Россия), центробежный насос «Марс» (ЦНИИ РТК, Россия). Предложенный алгоритм изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени позволяет обеспечить ее проведение в экспериментальных условиях.

Ключевые слова: перфузия, метастазы печени, изоляция, сосуды печени

ALGORITHM OF ISOLATED LOBAR ARTERIOCAVAL LIVER PERFUSION IN THE EXPERIMENT

Tyagun V. S.^{1,2,6,*}, Rybakov A. S.^{1,2,4}, Gaivoronskiy I. V.¹, Surov D. A.^{2,4}, Solov'ev I. A.²,
Demko A.E.⁵, Anokhin D. Y.³, Ilina V. A.⁶

St. Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, 3 Budapeshtskaya street, St. Petersburg, 192242, Russia; Tel: +7 812 7748675. E-mail: info@emergency.spb.ru

⁴Department of Emergency Oncology; ⁵Department of Hepatosurgery;

⁶Department of Pathology.

S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg, 194044, Russia; E-mail: ymeda-na@mil.ru.

¹Department of Normal Anatomy; ²Department of Naval Surgery; ³Department of Radiology.

413th Military hospital, Volgograd, 400010, Marshal G. K. Zhukov Avenue, 81, tel. +7 (8442) 36-73-35, e-mail: dom_pavlova970@mail.ru;

⁶surgical Department.

**Corresponding author: E-mail: dr.tyagun@inbox.ru.*

Summary. *One of the promising directions in the treatment of patients with liver metastases is the methods of local treatment of liver metastases. However, they have weaknesses, which makes us look for new ways to improve the chemoperfusion treatment of metastatic liver lesion. Developed algorithm for isolated lobar arteriocaval perfusion was tested on 15 unembalmed corpses of people who died from diseases not directly related to the liver. The study used: direct reinforced arterial cannulas 4-6 Fr, venous cannulas 34 Fr, (Maquet, Germany), thermostatic precision bath "LOIP LB-200" (LOiP, Russia), peristaltic pump "LOIP ls-301" (LOiP, Russia), centrifugal pump "Mars" (Central Research Institute of Robotics and Technical Cybernetics, Russia). The proposed algorithm is isolated equity arterio-caval perfusion of the liver allows you to provide it to the experimental conditions.*

Key words: *perfusion, the liver metastases, isolation, the vessels of the liver*

Введение. Одним из перспективных направлений в лечении больных метастазами печени является развитие методов химиоперфузии [1 – 3]. В последние 10 лет, в связи с достижениями в фармакологии и технологическим прогрессом, отмечается увеличение количества научных исследований, связанных с проведением изолированной перфузии печени [4, 5]. На сегодняшний день в мире выполнено около 500 подобных операций, однако до сих пор продолжается поиск путей улучшения результатов лечения больных указанной категории [6, 7]. Появление современных химиопрепаратов также позволило пересмотреть возможности изолированной перфузии печени [8].

Предлагаемые методики изолированной перфузии печени имеют ряд нерешенных проблем. Во-первых, это неизбежная утечка перфузата в системный кровоток и возникновение связанных с этим осложнений в виде транзиторной печеночной недостаточности, депрессии костного мозга, и других клинико-лабораторных симптомов [9-12]. Особенно остро проблема утечки перфузата в системный кровоток состоит при проведении перкутанной изолированной перфузии печени [2, 10]. Во-вторых, это необходимость использования дополнительного оборудования для создания окольного искусственного кровотока из-за вынужденного блока в системе воротной вены (ВВ) и нижней полой вены (НПВ). Данное обстоятельство заставляет искать новые пути усовершенствования химиоперфузионного лечения метастатического поражения печени.

Цель исследования: предложить и апробировать алгоритм изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени.

Материалы и методы. На 15 небальзамированных трупах людей, умерших от заболеваний, не связанных напрямую с печенью был апробирован разработанный алгоритм изолированной долевой артерио-кавальной перфузии. В исследовании использовали: прямые армированные артериальные канюли 4-6 Fr, венозные канюли 34 Fr, (Maquet, Германия), термостатическую прецизионную баню «LOIP LB-200» (ЛОИП, Россия), перистальтический насос «LOIP ls-301» (ЛОИП, Россия), центробежный насос «Марс» (ЦНИИ РТК, Россия).

Результаты. В представленном исследовании при перфузии через ветви собственной печеночной артерии (СПА) определялись два направления оттока перфузата: антеградно, в направлении физиологического кровотока через НПВ, и ретроградно, против физиологического тока крови через ветви ВВ (Рисунок 1). Коррекция кровотока позволяла определить циркуляцию перфузата в заданном направлении. Например, при герметизации ветви ВВ на стороне перфузируемой доли во время перфузии через одну из ветвей СПА перфузат устремлялся в систему печёночных вен. Данное обстоятельство

было использовано в основе разработки способа изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени [13].

На основе данных морфологического исследования и анатомо-хирургического эксперимента был разработан нижепредставленный алгоритм изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени в эксперименте и выполнена его апробация на 15 небальзамированных трупах.

1. Формирование перфузионного контура, проверка его работы, герметичности узлов и подготовка к использованию (Рисунок 2). В состав контура необходимо включить магистрали для системы притока и системы оттока, насос для перфузии, резервуар с перфузатом, резервуар для сбора перфузата, соединители для инъекций и, в зависимости от задач, дополнительное оборудование (термостатическую баню, оксигенатор, датчики температуры и давления).

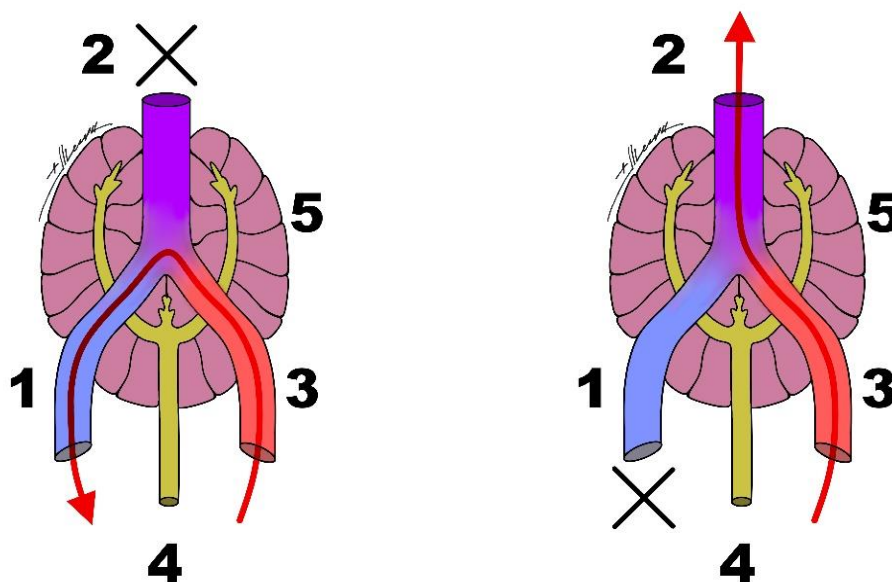


Рисунок 1 – Возможные направления потока перфузата при изолированной перфузии печени через СПА с блокированием кровотока на уровне ВВ (слева) и печеночных вен (справа). 1 – русло ВВ; 2 – кавальное русло; 3 – русло СПА; 4 – билиарная система; 5 – паренхима печени; цветные стрелки – направление потока перфузата; черный крест – место герметизации сосудов

2. Выполнение оперативного доступа. Необходимо провести лапаротомию срединную или доступом по Т. Starzl'у. В ходе лапаротомии целесообразно пересекать и перевязывать круглую связку печени, а также пересекать серповидную связку (Рисунок 3). Далее требуется осуществить стабилизацию операционной раны с помощью ретрактора. В случае наличия спаек выполняется адгезиолизис (Рисунок 4).

3. Обеспечение доступа к НПВ. Необходимо мобилизовать нисходящую часть двенадцатиперстной кишки и правый фланг ободочной кишки путем рассечения париетальной брюшины с низведением печеночного угла ободочной кишки (расширенный маневр Kocher'a) и мобилизации илеоцекального угла в проксимальном направлении (маневр Cattell-Braasch'a) (Рисунок 5). Мобилизованный фланг ободочной кишки отвести справа-налево. Таким образом, осуществляется широкий доступ к НПВ на всем протяжении от уровня нижнего края печени до ее бифуркации (Рисунок 6).

4. Выполнение холецистэктомии (Рисунок 7). По данным литературы, стандартно, с целью профилактики послеоперационных некрозов желчного пузыря после проведения изолированной перфузии печени выполняют холецистэктомию. На наш взгляд, выполнение холецистэктомии именно на данном этапе исключает дополнительные пути утечки перфузата в контрлатеральную долю.



Рисунок 2 – Подготовка к операции. 1 – объект исследования; 2 – инструментальный столик; 3 – перфузионный насос; 4 – резервуар с перфузатом; 5 – система притока; 6 – система оттока

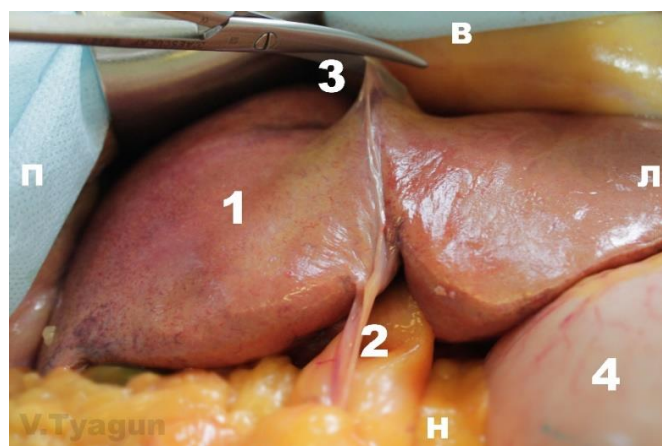


Рисунок 3 – Этап пересечения связок печени. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1- печень; 2 – лигированная круглая связка печени; 3 – серповидная связка печени; 4 – желудок



Рисунок 4 – Вид после выполнения оперативного доступа. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – печень; 2 – желудок; 3 – петли тонкой кишки; 4 – слепая кишка; 5 – печеночный изгиб ободочной кишки; 6 – сигмовидная кишка

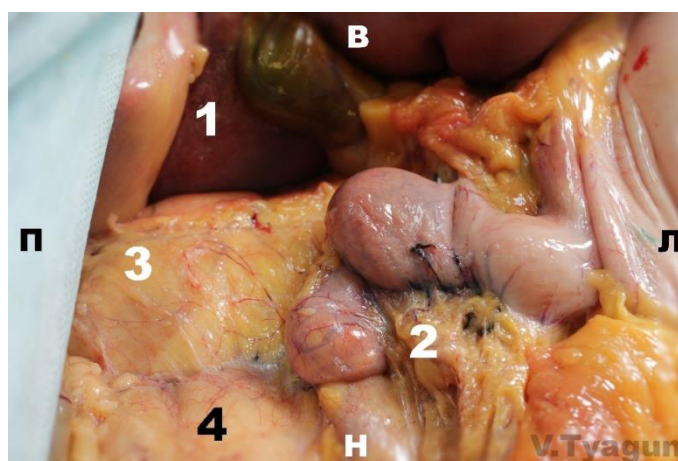


Рисунок 5 – Вид после маневра Kocher'a. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1- печень, желчный пузырь; 2 – головка поджелудочной железы и двенадцатиперстная кишка; 3 – жировая капсула правой почки; 4 – мезоколон восходящей ободочной кишки

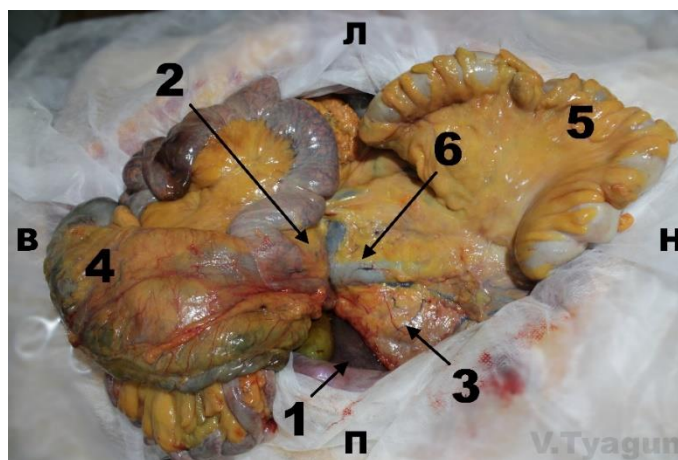


Рисунок 6 – Вид после маневра Cattell-Braasch'a. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – печень; 2 – головка поджелудочной железы и двенадцатиперстная кишка; 3 – жировая капсула правой почки; 4 – мезоколон восходящей ободочной кишки с корнем брыжейки

тонкой кишки полностью мобилизованы и отведены в краниальном направлении на область груди; 5 – сигмовидная кишка; 6 – НПВ

5. Осуществление доступа к сосудам ворот печени. В печеночно-дуоденальной связке необходимо последовательно выделить гастродуоденальную артерию, общую печеночную артерию, СПА, ВВ и их ветви (Рисунок 8). Долевые ветви СПА и ВВ планируемой к перфузии доли и гастродуоденальную артерию взять на сосудистые турникеты. Далее выполнить деструкцию внепеченочного артериального анастомоза в области фасциальной пластинки ворот печени, при его наличии.

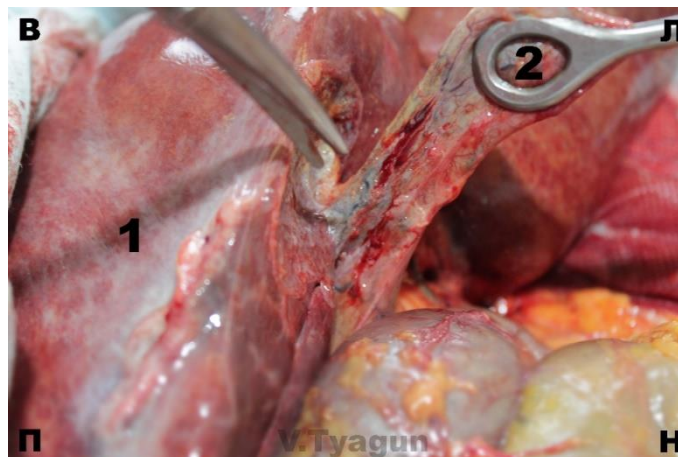


Рисунок 7 – Выполнение ретроградной холецистэктомии. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – печень; 2 – желчный пузырь

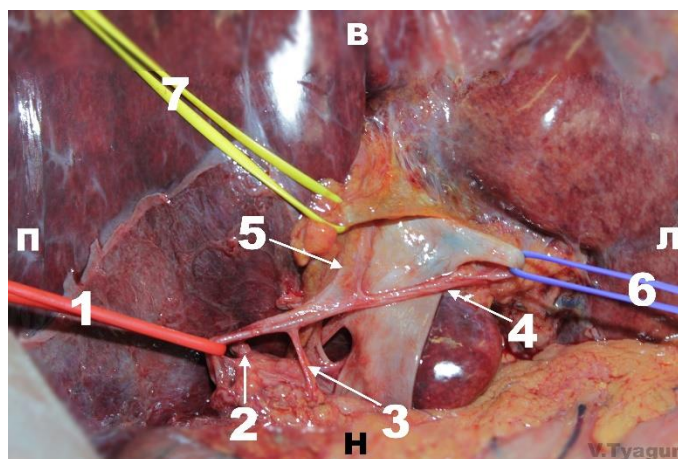


Рисунок 8 – Элементы печеночно-дуоденальной связки, взяты на держалки. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – общая печеночная артерия; 2 – правая желудочная артерия; 3 – гастродуоденальная артерия; 4 – левая ветвь СПА; 5 – правая ветвь СПА; 6 – левая ветвь ВВ; 7 – общий желчный проток

6. Выполнение мобилизации ретропеченочного сегмента НПВ. Для этого необходимо последовательно пересечь венечную и треугольные связки печени. Правую долю печени нужно мобилизовать и ротировать медиально для доступа к ППВ и «малым»

печеночным венам, последние тщательно лигировать. В случае высокого риска миграции лигатуры, «малые» печеночные вены следует прошивать и перевязывать (Рисунок 9). «Главные» печеночные вены на стороне перфузии должны быть также мобилизованы.

7. Проведение катетеризации долевой артерии, установка системы притока (Рисунок 10). При артерио-кавальной перфузии канюлирование ветвей СПА целесообразно выполнять через частично пересеченную гастродуоденальную артерию, которую можно перевязать в случае невозможности ее восстановления после перфузии.

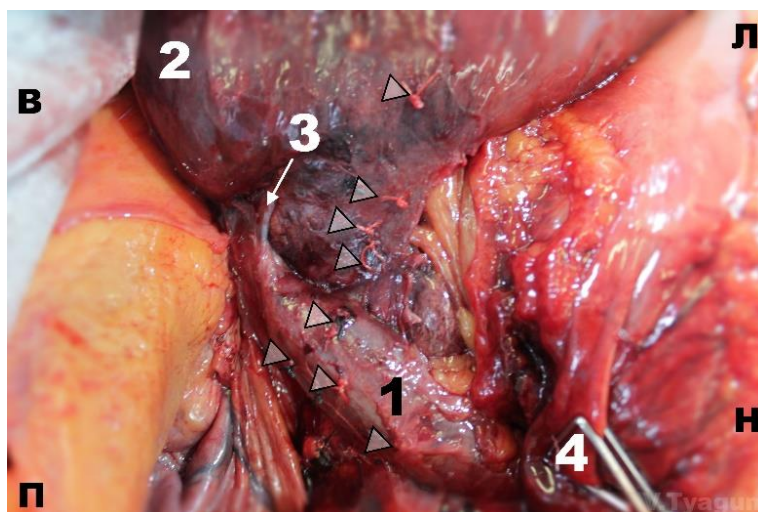


Рисунок 9 – Вид после мобилизации НПВ. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – НПВ; 2 – печень; 3 – правая печеночная вена; 4 – двенадцатиперстная кишка; треугольники – культя перевязанных «малых» печеночных вен

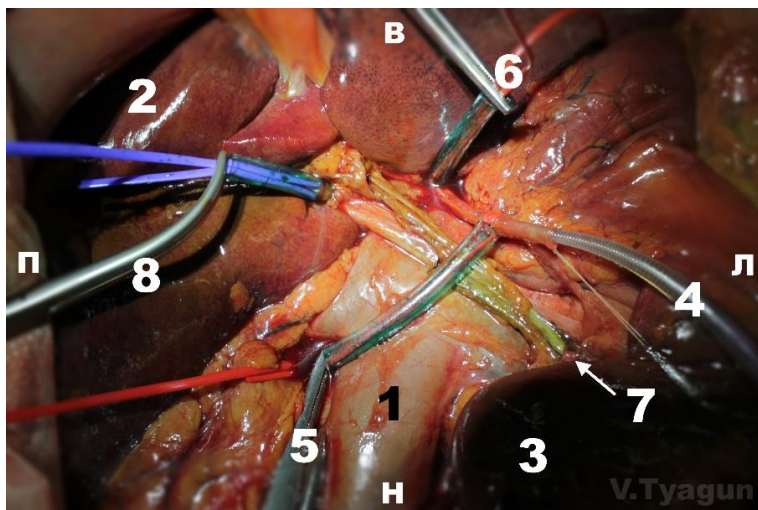


Рисунок 10 – Этап канюлирования артерий печени. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – НПВ; 2 – печень; 3 – двенадцатиперстная кишка; 4 – сосудистая армированная артериальная канюля, введенная через гастродуоденальную артерию в правую ветвь СПА; 5 – сосудистый турникет на СПА; 6 – сосудистый турникет на правой ветви СПА; 7 – культя гастродуоденальной артерии; 8 – сосудистый турникет на правой ветви ВВ

Перед артериотомией необходимо наложить сосудистый зажим дистальнее планируемого места канюлирования гастродуоденальной артерии. Катетер через гастродуоденальную артерию следует ввести в ветвь СПА на стороне перфузии с наложением сосудистого турникета для герметизации и профилактики заброса перфузата в ветвь СПА контрлатеральной доли. Герметизировать долевую ветвь ВВ на стороне перфузии для исключения ретроградной утечки через русло ВВ. К установленной канюле подключить систему притока перфузата.

8. Канюлирование НПВ в ее надпеченочном сегменте, подключение системы оттока перфузата. Для обеспечения венозного оттока на расстоянии 1,0 – 2,0 см над печеночной веной (или над общим стволом печеночных вен) на стороне перфузируемой доли следует выполнить каватомию и установить сосудистый катетер на возможную длину на уровне места впадения печеночной вены с учетом доступной длины участка для краевого отжатия угловым сосудистым зажимом. Затем, необходимо выполнить краевое отжатие участка НПВ с установленным в нее катетером и устьем печеночной вены с помощью одного или нескольких угловых сосудистых зажимов (например, зажимы Сатинского, Дебейки). К установленной в НПВ канюле подключить систему оттока перфузата.

9. Проведение изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени. Учитывая физиологические характеристики артериального печеночного кровотока перфузию допустимо выполнять в следующих параметрах: скорость потока перфузата 110-350 мл/мин; длительность от 20 до 90 минут; температура перфузата 21-43⁰С (Рисунок 11). В ходе перфузии необходимо осуществлять контроль утечки перфузата с помощью введения красящих или рентгеноконтрастных растворов, а также путем динамического мониторинга объема венозного возврата (Рисунок 12).

10. Завершение процедуры. По окончании перфузии следует удалить канюли и восстановить непрерывность задействованных сосудов. Затем требуется демонтировать систему стабилизации операционной раны и выполнить ее послойное ушивание (Рисунок 13).

Обсуждение. Представленный алгоритм изолированной долевой перфузии печени был разработан в попытке предложить новый способ изолированной перфузии, характеризующийся: отсутствием необходимости блокирования кровотока в нижней полой вене с формированием «by pass», а также возможностью его интеграции в методологию двухэтапных резекций печени путем локализации перфузии на уровне доли.

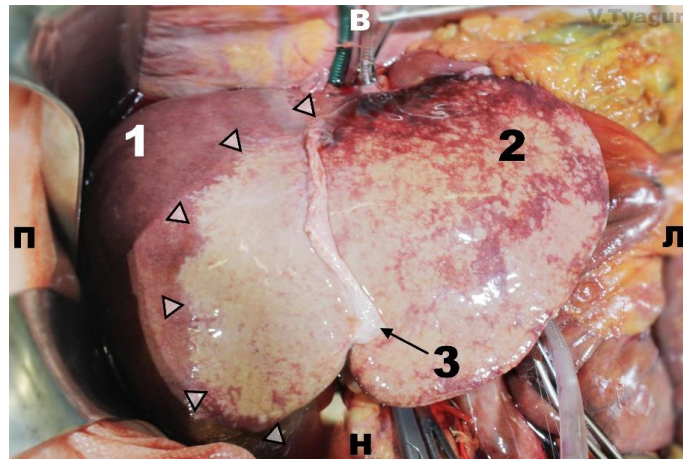


Рисунок 11 – Вид на 4-й минуте от начала левосторонней изолированной долевой артерио-кавальной перфузии. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – правая доля печени; 2 – левая доля печени; 3 – серповидная связка; треугольники – междолевая граница печени, она же граница зон кровоснабжения долевых ветвей СПА

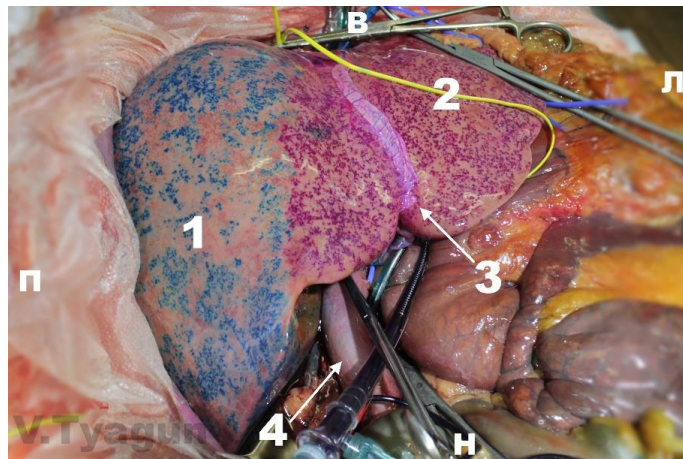


Рисунок 12 – Вид после лево- и правосторонней изолированной долевой артерио-кавальной перфузии. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево; 1 – правая доля печени; 2 – левая доля печени; 3 – серповидная связка; 4 – НПВ



Рисунок 13 – Вид после закрытия лапаротомной раны. В – верх; Н – низ; П – право; Л – лево

В настоящем способе вопрос широкой мобилизации связочного аппарата печени является принципиальным в достижении ее эффективной изоляции от системного кровотока. Так, по мнению E. Savier частота регистрации утечки в системный кровоток значительно выше в ходе закрытых миниинвазивных способов перфузии печени [2]. В тоже время очевидно, что открытая перфузия печени характеризуется относительно высоким травматизмом, обусловленным объемом операции. Таким образом, определяется проблема выбора способов вмешательства, в зависимости от характера доступа: в пользу «травматичной» но менее «токсичной» открытой перфузии печени или в пользу миниинвазивной, но «токсичной» закрытой перфузии печени. Гипотетически не исключается возможность проведения изолированной долевой перфузии печени миниинвазивным способом, однако это требует отдельного исследования.

В ходе перфузии печени через ветви СПА в большинстве наблюдений мы отмечали значительную утечку перфузата через пересеченные связки печени. Наибольшая утечка определялась из пересеченной круглой связки и ямки удаленного желчного пузыря. На основании нашего опыта утечку перфузата можно уменьшить с помощью использования электрокоагуляции во время мобилизации препарата печени и холецистэктомии.

Пожалуй, самый главный вопрос состоит в возможности интеграции изолированной долевой перфузии в методологию лечения метастатического поражения печени. Гипотетически, на наш взгляд, стоит рассматривать изолированную долевую перфузию печени в качестве монометода или в комбинации с этапными резекциями печени по поводу ее метастатического поражения.

Если рассматривать изолированную долевую перфузию печени в качестве монометода, то она может стать альтернативой гемигепатэктомии в будущем. Теоретически, изолированную долевую перфузию печени возможно будет выполнять на этапе разобщения паренхимы в ходе первого этапа выполнения двухэтапной резекции наименее пораженной доли печени, однако необходимо провести исследование влияния химиоперфузата на репаративные процессы и гипертрофию гепатоцитов. Изолированная долевая перфузия печени, на наш взгляд, может занять нишу между селективными методами химиоинфузии и тотальной изолированной перфузией печени, а также может быть использована в экспериментальной медицине.

Выводы. Предложенный алгоритм изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени позволяет обеспечить ее проведение в экспериментальных условиях.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Правительства Санкт-Петербурга (диплом ПСП №18787 от 2018 года).

Выражение признательности. Выражаем благодарность сотрудникам научно-технического отделения «Медицинских и лазерных систем» Центрального научно-исследовательского института робототехники и технической кибернетики за научное сотрудничество.

Литература:

1. Абдулаев, М. А. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени (обзор литературы) / М. А. Абдулаев, Е. В. Напольская, М. Ю. Цикоридзе // Колопроктология. – 2016. – Т. 6. – № 1. – С. 43-47.
2. Savier, E. Percutaneous isolated hepatic perfusion for chemotherapy: a phase 1 study / E. Savier, D. Azoulay, E. Huguet [et al.]// Archives of Surgery. – Vol. 138. – P. 325-332.
3. Voron, T. Hyperthermic isolated liver perfusion with melphalan and bevacizumab / T. Voron, F. Zinzindhoue, D. Journeos [et al.] // Journal of Visceral Surgery. – 2013. – № 150. – P. 60-66.
4. Fukumoto, T. Long-term outcomes and prognostic factors with reductive hepatectomy and sequential percutaneous isolated hepatic perfusion for multiple bilobar hepatocellular carcinoma / T. Fukumoto, M. Tominaga, M. Kido [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2014. – № 21. – P. 971-978.
5. Verhoef, C. Isolated hepatic perfusion for the treatment of liver tumors: sunset or sunrise? / C. Verhoef, J. H. W. Wilt, T. L. M. Hagen [et al.] // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 17. – № 4. – P. 877-894.
6. Майстренко, Н. А. Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени при ее метастатическом поражении / Н. А. Майстренко, А. И. Бабич, П. Н. Ромашенко [и др.] // Вестник хирургии. – 2018. – Т. 177. – № 1. – С. 54-59.
7. Sandblom, V. Local treatment of liver metastases by administration of ¹⁷⁷Lu-octreotate via isolated hepatic perfusion—A preclinical simulation of a novel treatment strategy / V. Sandblom, I. Stahl, C. Hansson [et al.]// Surgical Oncology. – 2019. – № 29. – P. 148-156.
8. Rothbarth, J. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver / J. Rothbarth, M. E. Pijl, H. H. Hartgrink [et al.] // British Journal of Surgery. – 2003. – Vol. 90. – № 11. – P. 1391-1397.
9. Alexander, H. R. Development of isolated hepatic perfusion via the operative and percutaneous techniques for patients with isolated and unresectable liver metastases / H. R. Alexander, C. C. Butler // The Cancer journal. – 2010. – № 16. – P. 132-141.

10. Burgmans, M. C. Percutaneous isolated hepatic perfusion for the treatment of unresectable liver malignancies / M. C. Burgmans [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2016. – Vol. 39. – № 6. – P. 801-814.
11. Iersel, L. B. Isolated hepatic perfusion with oxaliplatin combined with 100 mg melphalan in patients with metastases confined to the liver: A phase I study / L. B. Iersel [et al.] // *Eur Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 40. – № 11. – P. 1557-1563.
12. Martin-Delgado, O. Percutaneous isolated hepatic perfusion: hemodynamic monitoring and goal-directed anesthetic management: a case report / O. Martin-Delgado, M. Rodriguez, A. Lopez [et al.]// *Anesthesia and analgesia Case Reports.* – 2017. – № 8. – P. 300-303.
13. Патент РФ на изобретение №2726591/14.07.2020. Бюл. № 20. Суров Д.А., Соловьев И.А., Гайворонский И.В., Железняк И.С., Тягун В.С., Рыбаков А.С., Ильина В.А., Анохин Д.Ю., Акбашев Р.А., Ветошкин В.А. Способ изолированной долевой артерио-кавальной перфузии печени в эксперименте. [Surov D. A., Solovev I. A., Gajvoronskij I. V., Zheleznyak I. S., Tyagun V. S., Rybakov A. S., Iina V. A., Anokhin D. Y., Akbashev R. A., Vetoshkin V. A., inventors; S.M. Kirov Military Medical Academy, assignee. Method of isolated lobar arterio-caval perfusion of liver in experiment. Russian patent RU 2 726 591. 2020 Nov 16. Bull. № 20].