

## Гепатобилиарная сцинтиграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры)

Ю.Н. Ликарь, Д.Г. Ахаладзе, А.Г. Румянцев

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Юрий Николаевич Ликарь [Yury.Likar@fccho-moscow.ru](mailto:Yury.Likar@fccho-moscow.ru)

Резекция печени остается важнейшим этапом комбинированного лечения пациентов с опухолью печени, но она таит в себе риск развития пострезекционной печеночной недостаточности (ППН). Риск развития ППН зависит от качества (функции) и количества (объема) планируемого остатка печени. Поэтому всем пациентам, которым планируется обширная резекция печени, необходимо выполнять предоперационную оценку функции планируемого остатка печени. Гепатобилиарная сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin все чаще используется для количественной оценки функции планируемого остатка печени перед обширными резекциями печени.

**Ключевые слова:** пострезекционная печеночная недостаточность, гепатобилиарная сцинтиграфия,  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin ( $^{99m}\text{Tc}$ -Бромезида®), ОФЭКТ/КТ, функция планируемого остатка печени

**Для цитирования:** Ликарь Ю.Н., Ахаладзе Д.Г., Румянцев А.Г. Гепатобилиарная сцинтиграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):62–9.

### Hepatobiliary scintigraphy in the preoperative assessment of the future remnant liver function (literature review and own examples)

Yu.N. Likar, D.G. Akhaladze, A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Liver resection remains one of the most important option in combined treatment for liver tumors; however, it harbors the risk of developing posthepatectomy liver failure. The principal risk is associated with the quality and quantity of the future remnant liver. Therefore, preoperative assessment of the future remnant liver is essential in patients scheduled for major hepatectomy. Technetium- $^{99m}$ -mebrofenin hepatobiliary scintigraphy is increasingly applied for the quantitative assessment of liver function before major liver resection.

**Key words:** posthepatectomy liver failure, hepatobiliary scintigraphy,  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin, SPEC/CT, future remnant liver function

**For citation:** Likar Yu.N., Akhaladze D.G., Rumyantsev A.G. Hepatobiliary scintigraphy in the preoperative assessment of the future remnant liver function (literature review and own examples). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):62–9.

#### Информация об авторах

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [Yury.Likar@fccho-moscow.ru](mailto:Yury.Likar@fccho-moscow.ru); <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru](mailto:Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент РОО НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: [Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru](mailto:Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

#### Information about the authors

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [Yury.Likar@fccho-moscow.ru](mailto:Yury.Likar@fccho-moscow.ru); <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

D.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru](mailto:Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: [Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru](mailto:Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

**Вклад авторов**

Ю.Н. Ликарь: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Д.Г. Ахаладзе: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, дополнение текста рукописи, подготовка списка литературы

А.Г. Румянцев: научная редакция статьи, литературное редактирование

**Authors' contributions**

Y.N. Likar: analysis of scientific material, design of the article, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, preparation of the list of references, composing a resume

D.G. Akhaladze: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, manuscript text supplement, preparation of the list of references

A.G. Rumyantsev: scientific edition of the article, literary editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Введение**

Первичный рак печени является 7-й по частоте опухолью в структуре онкологических заболеваний и 4-й наиболее распространенной причиной смерти от рака. Уровень заболеваемости первичными злокачественными опухолями печени растет во многих странах и, согласно прогнозам, продолжит расти в следующем десятилетии [1, 2]. Двумя основными гистологическими типами первичного рака печени являются гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и холангиокарцинома (ХК). На долю ГЦК приходится около 75 % всех случаев опухолей печени, в то время как ХК составляют примерно 12–15 %. Иначе обстоит дело с опухолями печени у детей. Первичные злокачественные опухоли печени в педиатрической популяции редки и составляют не более 2 % среди злокачественных новообразований, встречающихся у детей младше 15 лет [3].

Резекция или трансплантация печени остаются основными, а в ряде случаев единственными методами лечения у пациентов с первичным опухолевым поражением печени. Существует большое количество факторов риска при выполнении резекций печени, включающих: пострезекционную печеночную недостаточность (ППН), большую интраоперационную кровопотерю, мужской пол, возраст старше 65 лет, неблагоприятный нутритивный статус пациента, наличие диффузных заболеваний печени, а также токсическое воздействие химиопрепаратов [4]. Следует отметить, что во взрослой популяции пациентов смертность от проведения расширенных гепатэктомий может достигать 30 %, и в большинстве случаев она вызвана развитием послеоперационной печеночной недостаточности [5]. Печеночная недостаточность является одним из наиболее грозных осложнений и основной причиной смерти после обширной резекции печени и развивается из-за недостаточной функции планируемого остатка печени [4, 6]. Развитие ППН зависит не только от волюметрических характеристик культи печени, но и от ее функционального резерва, который напрямую связан с наличием таких диффузных поражений печени как стеатоз, цирроз, холестаз, веноокклюзионная болезнь печени и проведения неoadьювантной химиотерапии [7–9]. Частота

развития синдрома печеночной недостаточности и летального исхода после обширных резекций печени может быть снижена при условии точной предоперационной оценки функции планируемого остатка печени [10, 11].

**Материалы и методы**

Для оценки функции печени в клинической практике используются различные методы. Большинство из используемых тестов являются непрямыми и не могут достоверно охарактеризовать общую функцию печени, включая функцию планируемого остатка печени. Наиболее распространенные методы/тесты для оценки функции печени приведены в таблице и включают: ряд лабораторных тестов (определение билирубина, альбумина, протромбинового времени и др.), различные клинические шкалы (Child-Pugh-Turcotte, Model for End-Stage Liver Disease scoring system (MELD), Pediatric End-stage Liver Disease (PELD)), определение объема планируемого остатка паренхимы печени с помощью компьютерной томографии (КТ-волюметрия), количественные методы оценки без и с использованием радиоизотопов [12–15]. В настоящем обзоре мы более подробно остановимся на роли количественных методов, а именно гепатобилиарной сцинтиграфии (ГБС) в оценке функции планируемого остатка печени у взрослых и продемонстрируем возможность использования данной методики у детей.

Общепринятые и широко используемые лабораторные тесты являются непрямыми и позволяют судить об одной из функций печени или являются маркером повреждения клеток печени. Каждый отдельно взятый тест не способен оценить функцию печени в целом, как и выполнить оценку функции в отдельном сегменте печени.

Используемые клинические шкалы могут быть полностью основаны на лабораторных находках или на комбинации лабораторных тестов и клинических симптомов. В настоящее время одной из наиболее известных и широко используемых шкал у взрослых является MELD с модификацией для использования у детей. Баллы для шкалы MELD считаются на основе значений общего билирубина, креатинина

Основные методы/тесты оценки функции печени, применяемые в клинической практике  
Conventional tests/methods reflecting liver function in clinical use

Лабораторные тесты (часто используемые) Conventional laboratory blood tests		Клинические шкалы и КТ-волюметрия Clinical scoring systems and computed tomography (CT) volumetry	Количественные методы/тесты Quantitative liver function tests	
анализ крови blood assay	основное назначение теста main significance		количественные методы quantitative tests	основное назначе- ние теста function tested
Альбумин Albumin	Синтетическая функция Synthetic function	MELD — для взрослых MELD scores — for adults PELD — для детей PELD scores — for children	Тест с аминопирином или метацетином, мечеными <sup>13</sup> C Aminopyrine or methacetin (labeled with <sup>13</sup> C) breath test	Микросомальная функция Microsomal function
Коагуляционные факторы Coagulation tests	Синтетическая функция Synthetic function	Child-Pugh-Turcotte (в баллах) Класс А — 5–6 баллов Class A — 5–6 points Класс В — 7–9 баллов Class B — 7–9 points Класс С — 10–15 баллов Class C — 10–15 points	Сцинтиграфия с <sup>99m</sup> Tc-GSA (galactosyl-human serum albumin) Hepatocyte mass scintigraphy with <sup>99m</sup> Tc-GSA	Функциональная масса гепатоцитов Functional hepatocytes mass
Аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа AST, ALT, LDH	Повреждение гепа- тоцитов/некроз Hepatocyte injury/ necrosis		Сцинтиграфия с <sup>99m</sup> Tc-mebrofenin Hepatobiliary scintigraphy with <sup>99m</sup> Tc-mebrofenin	Печеночная пер- фузия, выведение анионов Hepatic perfusion, anion excretion
Билирубин (общий) Bilirubin (total)	Накопление, связывание, выве- дение Uptake, conjugation, excretion	КТ-волюметрия: резекция печени может быть безопасной, если функция планируемого оста- точного объема: > 25 % при нормальной паренхиме печени > 40 % при наличии диффузных заболеваний CT volumetry: liver resection can be safely performed when remnant liver volume is larger than: > 25 % with normal liver parenchyma > 40 % in the presence of diffuse diseases	Клиренс-тест красителя индоцианина зеленого (indocyanine green clearance test (ICG))	Печеночная пер- фузия, выведение анионов Hepatic perfusion, anion excretion
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	Обструкция жел- чных путей Biliary obstruction			
Гамма-глутамилтранспептидаза Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)	Холестаз, алко- гольная интокси- кация Cholestasis, alcohol abuse			

и INR. Наибольшее распространение шкалы MELD и PELD получили у пациентов с терминальной стадией болезни печени, ожидающих трансплантацию. При этом необходимо отметить, что эти шкалы не способны прогнозировать развитие осложнений или смерти после плановой резекции печени [12, 16]. Еще одна широко используемая шкала Child-Pugh-Turcotte включает результаты общего билирубина плазмы крови, альбумина, протромбиновое время вместе с наличием или отсутствием энцефалопатии и асцита. Шкала Child-Pugh-Turcotte подразделяет пациентов на 3 группы (А, В, С) в зависимости от нарастания дисфункции печени. Такое деление имеет большое значение при необходимости селекции пациентов с ГЦК и циррозом для проведения резекции печени или трансплантации. Так, большинство пациентов Child В и С рассматриваются в качестве кандидатов на трансплантацию, в то время как Child А могут планироваться к частичной резекции. К сожалению, использование Child-Pugh-Turcotte также не позволяет предсказать риск развития ППН [15].

КТ-волюметрия была и остается стандартным методом оценки остаточного объема печени, по результатам которого определяют возможность безопасного выполнения резекции печени без развития ППН. Следует отметить, что определяемый при КТ-волюметрии остаточный объем печени является также

непрямым параметром, так как не отражает истинную функцию печени, которая может быть существенно изменена у пациентов с различными диффузными поражениями. Как было показано ранее, безопасная резекция печени может быть выполнена при условии, что остаточный объем печени по данным КТ-волюметрии превышает 25–30 % у пациентов с интактной паренхимой печени и 40 % для больных с наличием диффузного поражения печени (цирроз, стеатоз и др.) [17–19]. Эти обстоятельства диктуют необходимость использовать дополнительные методики, позволяющие выполнять количественную оценку функции планируемого остатка печени [20–22].

Количественные методы оценки функции печени отражают процессы выведения субстрата/вещества преимущественно или избирательно печенью. Подобные тесты обладают большей точностью и достаточно широко используются. Количественные методы оценки функции печени можно разделить как на методы без использования радиоизотопов, так и методы с применением радиоизотопов. Из большого числа неизотопных количественных тестов наиболее широко используется клиренс-тест ICG [23]. После внутривенного введения в дозе 0,5 мл/кг ICG равномерно распределяется в сосудистом русле в течение 2–3 мин, далее экскретируется печенью без внутрипеченочной конъюгации. Выведение ICG зависит от печеночного кровотока, накопления в клетках и экскреции в жел-

чевыводящие пути. После внутривенного введения концентрация ICG в плазме крови снижается экспоненциально в течение 20 мин и к этому времени около 97 % красителя в норме экскретируется. Клиренс ICG можно определять с помощью спектрофотометрии в образцах плазмы крови или путем импульсной денситометрии с использованием кожного датчика. Следует помнить, что наличие внутрипеченочных шунтов, высокая концентрация билирубина и наличие обструкции желчевыводящих путей влияют на клиренс ICG и, как следствие, на достоверность результата. Однако основным лимитирующим фактором данного метода является отсутствие возможности выполнять оценку функции в отдельных сегментах печени, возможна оценка только общей функции печени.

Количественные методы оценки функции печени с использованием радиоизотопов включают дыхательные тесты и сцинтиграфию печени. Дыхательные тесты с использованием аминопирина или метастетина, меченых  $^{13}\text{C}$ , редко применяют в клинической практике и также, как и в случае с ICG, они не позволяют оценить функцию в определенных сегментах печени, а дают понимание о функциональном состоянии печени в целом и поэтому не могут конкурировать со сцинтиграфией.

В настоящее время для оценки функции печени, включая оценку функции планируемого остатка печени, с помощью сцинтиграфии широко используют 2 радиофармпрепарата (РФП):  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Iminodiacetic Acid ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA, mebrofenin). Являясь синтетическим аналогом асиалогликопротеина,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA используют для визуализации и количественной оценки связывания с асиалогликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов [13]. Асиалогликопротеиновые рецепторы экспрессируются только на гепатоцитах млекопитающих и специфичны для асиалогликопротеинов (образуются путем отщепления сиаловых кислот от эндогенных гликопротеинов под воздействием ферментов нейраминидазы/сиалидазы) [24]. Асиалогликопротеины связываются с асиалогликопротеиновыми рецепторами на синусоидальной поверхности гепатоцитов, далее рецептор-опосредованным эндоцитозом переносятся в лизосомы, где и происходит их деградация. Достоверное снижение асиалогликопротеиновых рецепторов вместе с накоплением асиалогликопротеинов в плазме было отмечено у пациентов с хроническими заболеваниями печени [25]. Тот факт, что печень единственный орган, где накапливается  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA приближает данный РФП к идеальному в оценке функции печени с помощью сцинтиграфии. В ряде работ результаты сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA, при сравнении с ICG, у пациентов с тяжелым поражением печени лучше сочетались с гистологическими находками, а у больных с внутрипеченочными шунтами сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA демонстрировала большую точность [26–28]. К основным преимуществам сцин-

тиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA следует отнести: отсутствие влияния гипербилирубинемии на накопление РФП в печени и возможность использования у пациентов с холестаазом [29, 30]. Сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA продемонстрировала свою значимость в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени как при анализе только планарных изображений, так и при выполнении протокола однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ) [31–33]. Использование протокола ОФЭКТ/КТ позволяет выполнять оценку функции в определенных сегментах печени, что имеет большое значение при планировании резекций [31, 34]. Ограниченная доступность  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA для проведения сцинтиграфии печени в разных странах, за исключением Японии, является главным ее недостатком.

ГБС с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA) используют во многих странах с 1976 г. [35]. Среди всех производных иминодиацетовой кислоты наибольшей гепатоспецифичностью обладает  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin, который получил самое широкое распространение в мире [36]. В Российской Федерации используется РФП под торговым названием  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Бромезида®.

После внутривенного введения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin, связываясь с альбумином, переносится в печень, где в пространствах Диссе происходит диссоциация с альбумином и последующий транспорт в гепатоциты. Внутриклеточный транзит РФП сходен с различными эндогенными и экзогенными веществами, включая билирубин, гормоны, лекарственные средства, токсины, что и отражает функцию печени [37]. Сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin демонстрирует самое высокое накопление в печени, минимальное выведение с мочой и достаточно высокую устойчивость к замещению при высокой концентрации билирубина в плазме, что делает его наиболее подходящим РФП для оценки функции печени и желчевыводящих путей при сравнении с другими производными  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA. Накопление  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin может быть затруднено: 1) при гипоальбуминемии (альбумин является главным переносчиком РФП в плазме); 2) как и в случае с ICG, накопление  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin в печени зависит от кровоснабжения печени и наличия интрапеченочных шунтов; 3) при повышении уровня билирубина ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin конкурирует за перенос в гепатоциты с билирубином).

Несмотря на то, что ГБС достаточно широко и давно используется для оценки функции печени и желчевыводящих путей с применением различных сцинтиграфических протоколов и производных  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA [38–41], предоперационная оценка функции печени с помощью сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin была впервые выполнена в начале 2000-х годов [42]. D. Erdogan et al. на группе из 54 пациентов, которым планировалась резекция печени, продемонстрировали высокую корреляцию между накоплением и клиренсом ICG и скоростью накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin [42].



Начиная с 2010 г., ГБС с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin для оценки функции планируемого остатка печени рутинно используется в Амстердаме (Голландия). За почти 10-летний период использования сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin в оценке функции будущего остатка печени была показана прогностическая значимость в определении ППН [20]. Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin позволяет количественно оценить функцию планируемого остатка печени и может предоставить дополнительные данные по экскреции РФП. Выполнение сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin в комбинации с ОФЭКТ/КТ позволяет количественно оценить не только общую функцию печени, но и функцию в отдельных ее сегментах, что имеет огромное значение в планировании расширенных и предельнодопустимых резекций печени [41].

Несмотря на достаточно длительный период использования сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin в оценке функции планируемого остатка печени, не все полученные данные к настоящему времени могут быть объединены и проанализированы для определения предельно допустимого количественного значения функции печени, максимально коррелирующего с развитием ППН. В первую очередь это связано с тем, что многие медицинские организации, выполняя предоперационную оценку функции планируемого остатка печени, использовали и используют как различные протоколы сбора данных, так и разное программное обеспечение для анализа результатов [41, 43–45]. Существующее на рынке программное обеспечение позволяет выполнять обработку результатов сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin (как на планарных, так и на ОФЭКТ/КТ-изображениях) в полуавтоматическом режиме. Для расчета клиренса  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin (MCR, mebrofenin clearance rate) используются 2 подхода. Первый основан на анализе кривой выведения РФП, получаемой с использованием однокамерной кинетической модели. Значение MCR находят путем экспоненциальной аппроксимации данной кривой — параметр MCR равен константе в показателе экспоненциального уравнения ( $y = ae^{MCR}$ , где  $a = \text{const}$ ). Во втором варианте применяется более сложный анализ, основанный на определении активности в печени, что позволяет рассчитать относительную скорость поглощения  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin (MUR, mebrofenin uptake rate), %/мин, как указано в исходной формуле Экмана (Ekman formula) [40].

Оба подхода дают схожие результаты, которые являются относительными видоизменениями классической скорости клиренса, выраженной в мл/мин. Чтобы компенсировать различия в соответствии с индивидуальными особенностями функции печени, полученное значение MUR можно разделить на площадь поверхности тела в соответствии с формулой Мостеллера (Mosteller formula) [46], что дает скорректированное значение MUR (сMUR) и выражается в %/мин/м<sup>2</sup>.

Существующее программное обеспечение, разработанное компаниями Hermes Liver Remnant (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) и MIM (MIM Software Inc., Cleveland, Ohio, USA) было валидировано по определению MUR, используя формулы расчета печеночного клиренса, опубликованные в работе М. Ekman et al. [40], и позволяет выполнять оценку общей и сегментарной функции печени в полуавтоматическом режиме, а получаемое количественное значение выражается в %/мин/м<sup>2</sup>. Безусловно, использование единой стандартизированной методики будет иметь огромное клиническое значение как для получения сравнимых и воспроизводимых результатов между различными центрами, так и для организации мультицентровых исследований.

Именно в целях применения единой стандартизированной методики F. Rassam et al. в обзорной статье, посвященной использованию сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin, для оценки функции планируемого остатка печени подробно остановились на всех важных аспектах метода [47]. В обзоре детально изложены практические рекомендации по подготовке и укладке пациента, прописан протокол сбора данных (включающий 3 фазы: 1-я фаза — динамическая, 2-я фаза — ОФЭКТ/КТ, 3-я — динамическая (эксреторная фаза)) и варианты постпроцессинговой обработки [47]. Количественная оценка функции печени с использованием гибридных методов ядерной медицины предоставляет возможность одновременно получать как визуальную (анатомическую) так и функциональную информацию при исследовании печени, а применение предельно допустимого значения функции планируемого остатка печени  $\geq 2,7$  %/мин/м<sup>2</sup> при сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin позволяет достоверно снизить количество случаев развития ППН [20, 21]. Еще одним из преимуществ сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin следует считать возможность ее применения как у пациентов с нормальной и компрометированной функцией печени, используя предельно допустимые количественные значения функции будущего остатка печени  $\geq 2,7$  %/мин/м<sup>2</sup>, так и у больных, готовящихся к операции ALPPS (Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) [22, 48].

### Обсуждение

Как было показано выше, оценка функции планируемого остатка печени с помощью сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin имеет большое значение и позволяет предвидеть развитие ППН как у пациентов с нормальной, так и с компрометированной функцией печени, и должна выполняться рутинно перед планированием хирургического лечения у взрослых больных. Однако на момент подготовки нашей работы мы не нашли каких-либо публикаций о результатах или возможности применения данной методики у детей (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=remnant+liver+function+mebrofenin+children>). Как не нашли и данных по применению сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin

для определения функции планируемого остатка печени у взрослых и детей на территории Российской Федерации.

### Собственные данные

В нашем Центре с 2017 г. используется скinti-графия с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin для оценки функции планируемого остатка печени у пациентов с опухолями печени. Ниже представлены 3 случая использования скinti-графии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin ( $^{99m}\text{Tc}$ -Бромезида®) в оценке функции планируемого остатка печени у детей (примеры № 1, 2) и у взрослых (пример № 3).

#### Пример № 1

Оценка функции планируемого остатка печени у девочки в возрасте 1,3 года с диагнозом «гепатобластома S1, 4, 5, 6, 7, 8 печени, PRETEX III».

Показания к исследованию: оценка функции планируемого остатка печени перед расширенной правосторонней гемигепатэктомией, сегментэктомией 1.

Оценка функции выполнялась в S2, 3 печени (рис. 1).

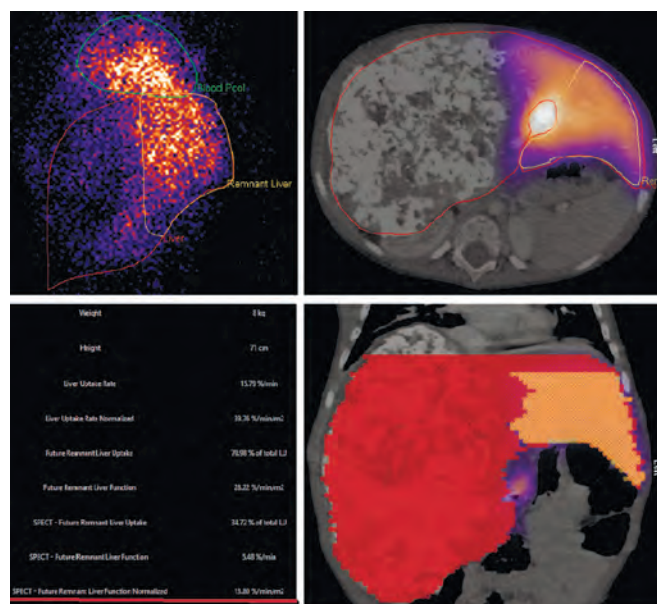


Рис. 1. Полученное значение функции планируемого остатка печени в S2, 3 выше допустимого и составило 13,8 %/мин/м<sup>2</sup>

Fig. 1. The obtained value of the function of the planned liver residue in S2, 3 is higher than the permissible and amounted to 13.8 %/min/m<sup>2</sup>

#### Пример № 2

Оценка функции планируемого остатка печени у девочки в возрасте 13 лет с диагнозом «гигантская гемангиома правой доли печени».

Показания к исследованию: оценка функции планируемого остатка печени перед хирургическим лечением.

Оценка функции планируемого остатка печени выполнялась в S1, 2, 4 печени (рис. 2).

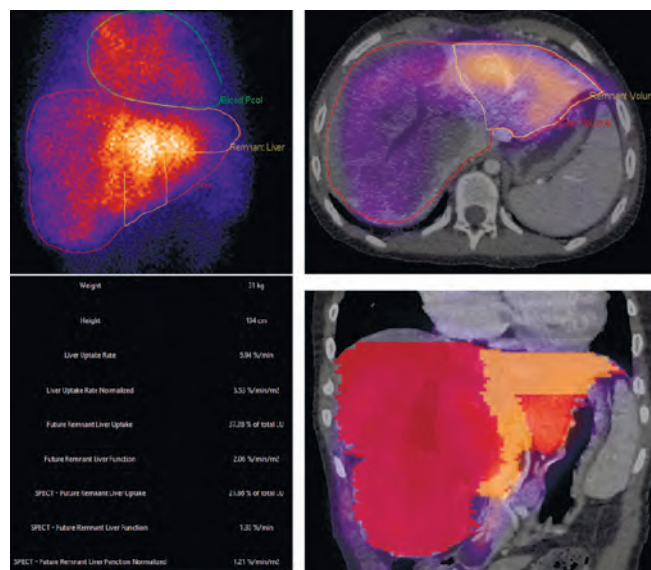


Рис. 2. Полученное значение функции планируемого остатка печени в S1, 2, 4 печени ниже допустимого и составило 1,21 %/мин/м<sup>2</sup>

Fig. 2. The obtained value of the function of the planned liver residue in S1, 2, 4 of the liver is below the permissible and amounted to 1.21%/min/m<sup>2</sup>

#### Пример № 3

Оценка функции планируемого остатка печени у женщины в возрасте 70 лет с диагнозом «лейомиосаркома S2, 3, 6, 7 печени».

Показания к исследованию: оценка функции планируемого остатка печени перед операцией.

Оценка функции планируемого остатка печени выполнялась в S1, 4, 5, 8 печени (рис. 3).

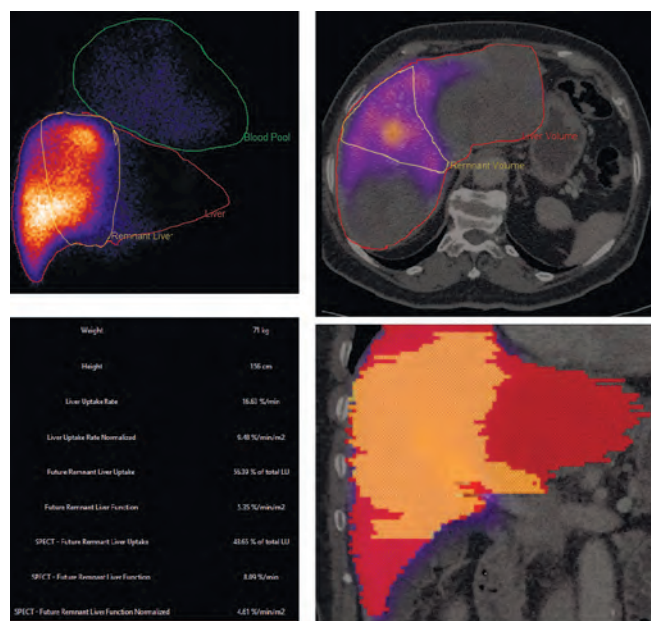


Рис. 3. Полученное значение функции планируемого остатка печени в S1, 4, 5, 8 печени выше допустимого и составило 4,6 %/мин/м<sup>2</sup>

Fig. 3. The obtained value of the function of the planned liver residue in S1, 4, 5, 8 of the liver is higher than the permissible and amounted to 4.6%/min/m<sup>2</sup>



### Заключение

Предоперационная оценка функции планируемого остатка печени является обязательной для селекции пациентов перед резекцией печени и оценки хирургических рисков. Из большого количества различных методов и тестов, используемых для оценки функции печени, особого внимания заслуживает скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin. Так, предоперационное выполнение скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin в режиме динамической фазы и фазы ОФЭКТ/КТ позволяет оценить не только общую функцию, но и функцию отдельных сегментов печени. Полученная информация позволяет тщательно планировать объем резекции печени с учетом хирургических рисков и рисков, связанных с развитием ППН, а наличие предельно

допустимого количественного значения дает возможность выполнить такую оценку еще и у пациентов с компрометированной функцией печени.

Для достоверного определения предельно допустимого количественного значения функции планируемого остатка печени при скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin как для взрослых, так и для детей, включая пациентов с диффузными болезнями печени, необходимо выполнить анализ на большой группе больных. Использование стандартизированной методики приведет к достижению этой цели и впоследствии позволит получать сопоставимые и воспроизводимые результаты между различными центрами, что и будет иметь большое клиническое применение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petrick J.L., Braunlin M., Laversanne M., Valery P.C., Bray F., McGlynn K.A. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978–2007. *Int J Cancer* 2016;139(7):1534–45. doi.org/10.1002/ijc.30211.
- Valery P.C., Laversanne M., Clark P.J., Petrick J.L., McGlynn K.A., Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology* 2018;67(2):600–11. doi:10.1002/hep.29498.
- Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse S.F., Kosary C.L., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/), based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- van den Broek M.A., Olde Damink S.W., Dejong C.H., Lang H., Malago M., Jalan R., Saner F.H. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28(6):767–80. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x.
- Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., Dematteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Buchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149(5):713–24. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001.
- Kauffman R., Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014;3(5):238–46. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.01.
- Abdalla E.K., Vauthey J.N. Chemotherapy prior to hepatic resection for colorectal liver metastases: helpful until harmful? *Dig Surg* 2008;25(6):421–9. doi: 10.1159/000184733.
- Cucchetti A., Cescon M., Ercolani G., Di Gioia P., Peri E., Pinna A.D. Safety of hepatic resection in overweight and obese patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2011;98(8):1147–54. doi.org/10.1002/bjs.7516.
- Vetelainen R., van Vliet A., Gouma D.J., van Gulik T.M. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 2007;245(1):20–30. doi: 10.1097/01.sla.0000225113.88433.cf.
- Agrawal S., Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg* 2011;253(4):656–65. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fc08ca.
- Jarnagin W.R., Gonen M., Fong Y., DeMatteo R.P., Ben-Porat L., Little S., Corvera C., Weber S., Blumgart L.H. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236(4):397–406; discussion 406–397. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.
- Kamath P.S., Kim W.R., Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797–805. doi: 10.1002/hep.21563.
- Kokudo N., Vera D.R., Makuuchi M. Clinical application of TcGSA. *Nucl Med Biol* 2003;30(8):845–9. doi: 10.1016/s0969-8051(03)00113-6.
- Lau H., Man K., Fan S.T., Yu W.C., Lo C.M., Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997;84(9):1255–9. doi.org/10.1046/j.1365-2168.1997.02770.x.
- Schneider P.D. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84(2):355–73. doi: 10.1016/S0039-6109(03)00224-X.
- Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P., Khuri S., Henderson W.G., Kuo P.C. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006;243(3):373–9. doi: 10.1097/01.sla.0000201483.95911.08.
- Clavien P.A., Emond J., Vauthey J.N., Belghiti J., Chari R.S., Strasberg S.M. Protection of the liver during hepatic surgery. *J Gastrointest Surg* 2004;8(3):313–27. doi: 10.1016/j.gassur.2003.12.006.
- Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Schwartz L.H., Tuorto S., Blumgart L.H., Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7(3):325–30. doi: 10.1016/s1091-255x(02)00370-0.
- Vauthey J.N., Chaoui A., Do K.A., Billimoria M.M., Fenstermacher M.J., Charnsangavei C., Hicks M., Alsfasser G., Lauwers G., Hawkins I.F., Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127(5):512–9. doi: 10.1067/msy.2000.105294.
- Cieslak K.P., Bennink R.J., de Graaf W., van Lienden K.P., Besselink M.G., Busch O.R., Gouma D.J., van Gulik T.M. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB (Oxford)* 2016;18(9):773–80. doi: 10.1016/j.hpb.2016.06.006.
- Olthof P.B., Coelen R.J.S., Bennink R.J., Heger M., Lam M.F., Besselink V.G., Busch O.R., van Lienden K.P., van Gulik T.M. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2017;19(10):850–8. doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.007.
- Olthof P.B., Tomassini F., Huespe P.E., Truant S., Pruvot F.R., Troisi R.I., Castro C., Schadde E., Axelsson R., Sparellid E., Bennink R.J., Adam R., van Gulik T.M., de Santibanes E. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery* 2017;162(4):775–83. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.022.
- Clavien P.A., Petrowsky H., DeOliveira M.L., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356(15):1545–59. doi: 10.1056/NEJMra065156.
- Akaki S., Mitsumori A., Kanazawa S., Togami I., Takeda Y., Joja I., Hiraki Y. Technetium- $^{99m}$ -DTPA-galactosyl human serum albumin

- liver scintigraphy evaluation of regional CT/MRI attenuation/signal intensity differences. *J Nucl Med* 1998;39(3):529–32. PMID: 9529304.
25. Marshall J.S., Green A.M., Pensky J., Williams S., Zinn A., Carlson D.M. Measurement of circulating desialylated glycoproteins and correlation with hepatocellular damage. *J Clin Invest* 1974;54(3):555–62. doi: 10.1172/JCI107792.
  26. Nanashima A., Yamaguchi H., Shibasaki S., Morino S., Ide N., Takeshita H., Sawai T., Nakagoe T., Nagayasu T., Ogawa Y. Relationship between indocyanine green test and technetium-<sup>99m</sup> galactosyl serum albumin scintigraphy in patients scheduled for hepatectomy: Clinical evaluation and patient outcome. *Hepatol Res* 2004;28(4):184–90. doi: 10.1016/j.hepres.2003.11.010.
  27. Iimuro Y. ICG Clearance Test and <sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT/CT Fusion Images. *Visc Med* 2017;33(6):449–54. doi: 10.1159/000479046.
  28. Sumiyoshi T., Okabayashi T., Negoro Y., Hata Y., Noda Y., Sui K., Iwata J., Mutsumoto M. (<sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT/CT fusion imaging for hepatectomy candidates with extremely deteriorated ICG value. *Jpn J Radiol* 2018;36(9):537–43. doi: 10.1007/s11604-018-0753-0.
  29. Fujioka H., Kawashita Y., Kamohara Y., Yamashita A., Mizoe A., Yamaguchi J., Azuma A., Furui J., Kanematsu T. Utility of technetium-<sup>99m</sup>-labeled-galactosyl human serum albumin scintigraphy for estimating the hepatic functional reserve. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(4):329–33. doi: 10.1097/00004836-199906000-00009.
  30. Mimura T., Hamazaki K., Sakai H., Tanaka N., Mimura H. Evaluation of hepatic functional reserve in rats with obstructive jaundice by asialoglycoprotein receptor. *Hepatogastroenterology* 2001;48(39):777–82. PMID: 11462923.
  31. Beppu T., Hayashi H., Okabe H., Masuda T., Mima K., Otao R., Chikamoto A., Doi K., Ishiko T., Takamori H., Yoshida M., Shiraishi S., Yamashita Y., Baba H. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed <sup>99m</sup>Tc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J Gastroenterol* 2011;46(7):938–43. doi: 10.1007/s00535-011-0406-x.
  32. Hwang E.H., Taki J., Shuke N., Nakajima K., Kinuya S., Konishi S., Michigishi T., Aburano T., Tonami N. Preoperative assessment of residual hepatic functional reserve using <sup>99m</sup>Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin dynamic SPECT. *J Nucl Med* 1999;40(10):1644–51. PMID: 10520704.
  33. Satoh K., Yamamoto Y., Nishiyama Y., Wakabayashi H., Ohkawa M. <sup>99m</sup>Tc-GSA liver dynamic SPECT for the preoperative assessment of hepatectomy. *Ann Nucl Med* 2003;17(1):61–7. doi: 10.1007/bf02988261.
  34. Hasegawa D., Onishi H. Evaluation of Accuracy for Quantitative Predictor of Hepatic Functional Reserve Using Planar and SPECT Images in the (<sup>99m</sup>Tc-GSA Scintigraphy. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2017;73(10):1055–60. doi: 10.6009/jjrt.2017\_JSRT\_73.10.1055.
  35. Loberg M.D., Cooper M., Harvey E., Callery P., Faith W. Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med* 1976;17(7):633–8. PMID: 1271111.
  36. Ghibellini G., Leslie E.M., Pollack G.M., Brouwer K.L. Use of tc-<sup>99m</sup> mebrofenin as a clinical probe to assess altered hepatobiliary transport: integration of in vitro, pharmacokinetic modeling, and simulation studies. *Pharm Res* 2008;25(8):1851–60. doi: 10.1007/s11095-008-9597-0.
  37. Krishnamurthy G.T., Krishnamurthy S. Cholescintigraphic measurement of liver function: how is it different from other methods? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(10):1103–6. doi: 10.1007/s00259-006-0182-7.
  38. Leonard J.C., Hitch D.C., Manion C.V. The use of diethyl-IDA Tc <sup>99m</sup> clearance curves in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. *Radiology* 1982;142(3):773–6. doi: 10.1148/radiology.142.3.7063701.
  39. Gambhir S.S., Hawkins R.A., Huang S.C., Hall T.R., Busuttill R.W., Phelps M.E. Tracer kinetic modeling approaches for the quantification of hepatic function with technetium-<sup>99m</sup> DISIDA and scintigraphy. *J Nucl Med* 1989;30(9):1507–18. PMID: 2769404.
  40. Ekman M., Fjalling M., Friman S., Carlson S., Volkmann R. Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. *Nucl Med Commun* 1996;17(3):235–42. doi: 10.1097/00006231-199603000-00011.
  41. de Graaf W., van Lienden K.P., van Gulik T.M., Bennink R.J. (<sup>99m</sup>Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med* 2010;51(2):229–36. doi: 10.2967/jnumed.109.069724.
  42. Erdogan D., Heijnen B.H., Bennink R.J., Kok M., Dinant S., Straatsburg I.H., Gouma D.J., van Gulik T.M. Preoperative assessment of liver function: a comparison of <sup>99m</sup>Tc-Mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test. *Liver Int* 2004;24(2):117–23. doi: 10.1111/j.1478-3231.2004.00901.x.
  43. Chapelle T., Op De Beeck B., Huyghe I., Francque S., Driessen A., Roeyen G., Ysebaert D., De Greef K. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (<sup>99m</sup>Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)* 2016;18(6):494–503. doi: 10.1016/j.hpb.2015.08.002.
  44. Geisel D., Ludemann L., Froling V., Malinowski M., Stockmann M., Baron A., Gebauer B., Seehofer D., Prasad V., Denecke T. Imaging-based evaluation of liver function: comparison of (<sup>99m</sup>Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2015;25(5):1384–91. doi: 10.1007/s00330-014-3536-8.
  45. Serenari M., Collaud C., Alvarez F.A., de Santibanes M., Giunta D., Pekoj J., Ardiles V., de Santibanes E. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. *Ann Surg* 2018;267(6):1141–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002150.
  46. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717.
  47. Rassam F., Olthof P.B., Richardson H., van Gulik T.M., Bennink R.J. Practical guidelines for the use of technetium-<sup>99m</sup> mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in the quantitative assessment of liver function. *Nucl Med Commun* 2019;40(4):297–307. doi:10.1097/MNM.0000000000000973.
  48. de Graaf W., van Lienden K.P., van den Esschert J.W., Bennink R.J., van Gulik T.M. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg* 2011;98(6):825–34. doi: 10.1002/bjs.7456.

Статья поступила в редакцию: 07.10.2019. Принята в печать: 18.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 07.10.2019. Accepted for publication: 18.01.2020.