

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Ивануса С.Я., Соловьев И.А., Дзидзава И.И., Арутунян О.А.

Кафедра общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург

УДК: 616.345-006.6-033.2:616.36-008.6

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN COLORECTAL CANCER WITH LIVER METASTASES

Ivanusa S.Ja., Solov'ev I.A., Dzidzava I.I., Arutjunjan O.A.

Введение

В последние десятилетия отмечается рост показателей заболеваемости и смертности больных злокачественными новообразованиями толстой кишки во всем мире, в том числе и в нашей стране. При этом синхронные метастазы в печень выявляются у 15,0–30,0% больных [1, 3].

Разработка концепции циторедуктивных операций послужила поводом для расширения показаний к хирургическому лечению при колоректальном раке с метастазами в печень. Одной из причин отказа от данных операций являлось мнение о высоком риске развития послеоперационных осложнений [2, 4].

Одним из определяющих факторов для выбора оптимального метода комбинированного лечения больного является оценка функционального состояния печени.

Оценке функционального состояния печени при её метастатическом поражении методами стандартных биохимических исследований посвящено множество работ. Кроме того, для изучения степени гепатодепрессии, в клинической практике наряду со стандартными биохимическими показателями (АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТП, протромбин, фибриноген, альбумин), применяются специальные лабораторные исследования (исследование уровня протеина С) и функциональные пробы (исследование элиминации индоциана зеленого, лидокаиновый тест) [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния печени в зависимости от объема ее метастатического поражения при колоректальном раке.

Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты изучения тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции у 30 больных раком толстой кишки с метастатическим поражением печени, которые находились на лечении в клинике общей хирургии ВМедА им. С.М. Кирова с 2008 по 2011 гг.

В анализируемую группу вошли 16 (53,3%) женщин и 14 (46,3%) мужчин в возрасте от 36 до 70 лет.

Всем больным определяли объем метастатического поражения печеночной паренхимы методом компьютерной волюметрии. Объем поражения печени варьировал от 1,1% до 78,4%.

Распределение больных по объему поражения печени представлено в таблице 1.

С целью изучения функционального состояния печени по данным биохимических показателей оценивали выраженность цитолитического (АлТ и АсТ) и холестагического синдромов (ГГТП и ЩФ), белоксинтетическую функцию печени (уровень протеина С, альбумина, фибриногена и протромбина) до оперативного лечения.

Больные с желтухой механического генеза в исследование не включались, уровень билирубина соответствовал нормальным значениям или превышал их не более, чем в 2 раза.

Глобальную функцию печени оценивали на основе динамического клиренс-теста элиминации диагностического красителя индоцианового зеленого (ИЦЗ). Определение концентрации диагностического красителя выполняли методом пульсовой денситометрии с помощью неинвазивного сенсора аппаратом LiMON PC5000 версия 1.4 фирмы PULSION Medical Systems AG (Германия) (рис. 1).

Индоциановый зеленый вводили внутривенно болюсно непосредственно перед исследованием в дозе 0,5 мг/кг массы тела пациента. ИЦЗ практически полностью связывается с белками плазмы крови (β -липопротеинами) и не подвергается метаболизму. Данный краситель поглощается исключительно печенью, выделяясь в неизменном виде с желчью. Длительность клиренс-теста составляет 15–20 минут. Исследовали следующие показатели: скорость плазменной элиминации индоцианового зеленого ($СПЭ_{инд}$) и уровень его остаточной концентрации в плазме через 15 минут (OK_{15}). Схематическое изображение методики оценки функционального состояния

Табл. 1. Распределение больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от объема поражения печени (n = 30)

| Объем поражения печени | до 25% | от 25 до 50% | более 50% |
|------------------------|--------|--------------|-----------|
| Количество больных | 5 | 12 | 13 |



Рис. 1. Неинвазивный монитор для оценки функционального состояния печени LiMON PC5000, PULSION Medical Systems AG (Германия)

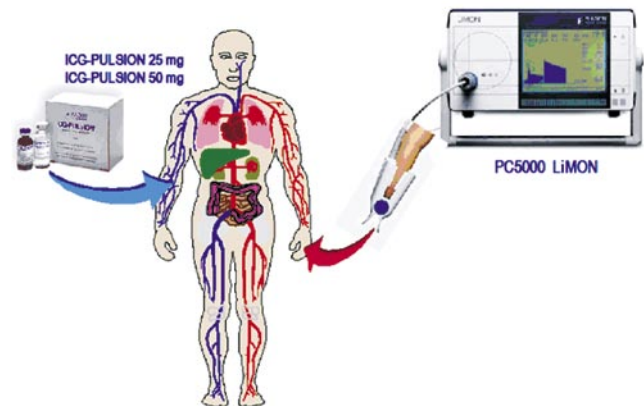


Рис. 2. Схема методики оценки функционального состояния печени аппаратом LiMON PC5000, PULSION Medical Systems AG (Германия)

печени аппаратом LiMON PC5000, PULSION Medical Systems AG (Германия) представлена на рисунке 2.

Результаты

Выраженность цитолитического синдрома перед оперативным лечением оценивали в зависимости от объема метастатического поражения печени (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, с увеличением объема поражения печени отмечалось повышение показателей, характеризующих выраженность цитолитического синдрома (повышение АлТ и АсТ). Так, при объеме поражения печени до 25% уровень АлТ и АсТ колебался пределах нормальных значений. При метастатическом поражении более 50% печеночной паренхимы уровень трансаминаз был повышен в 2 раза и составил в среднем $95 \pm 33,6$ и $94,3 \pm 35,6$ ед/мл, соответственно (максимальное повышение АлТ до 128,6 ед/мл, АсТ до 129,9 ед/мл). Выявлены достоверные статистические различия значений АлТ и АсТ между группами больных при метастатическом поражении до 25% и более 50% от здоровой паренхимы печени ($p < 0,05$).

Результаты оценки выраженности холестатического синдрома у больных раком толстой кишки с метастазами в печень перед оперативным лечением представлены в таблице 3.

С увеличением объема поражения печени отмечается повышение показателей, характеризующих выраженность холестатического синдрома (повышение ЩФ и ГГТП). Так, при поражении печени метастазами до 25% показатели ГГТП и ЩФ не превышали нормальных значений. При метастатическом поражении более 50% наблюдалось повышение уровня данных ферментов выше нормальных значений у подавляющего большинства больных. Выявлены достоверные статистические различия показателей, отражающих тяжесть холестатического синдрома, между группами больных при объеме поражения до 25% и более 50% от здоровой паренхимы печени ($p < 0,05$).

Табл. 2. Выраженность цитолитического синдрома у больных раком толстой кишки с метастазами в печень перед оперативным лечением ($n = 30$)

| Объем поражения печени/ показатели функционального состояния печени | до 25% ($n = 5$) | от 25 до 50% ($n = 12$) | более 50% ($n = 13$) |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------------------|
| АлТ (норма от 11,0 до 50,0 ед/мл) | $41 \pm 12,8$ | $60 \pm 13,7$ | $95 \pm 33,6$ |
| АсТ (норма от 11,0 до 50,0 ед/мл) | $35 \pm 10,3$ | $63 \pm 15,4$ | $94,3 \pm 35,6$ |

Табл. 3. Выраженность холестатического синдрома у больных раком толстой кишки перед оперативным лечением ($n = 30$)

| Объем поражения печени/ показатели функционального состояния печени | до 25% ($n = 5$) | от 25 до 50% ($n = 12$) | более 50% ($n = 13$) |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------------------|
| ЩФ (норма от 40 до 90 ед/мл) | $74 \pm 14,5$ | $140 \pm 53,4$ | 525 ± 332 |
| ГГТП (норма от 40 до 150 ед/мл) | 123 ± 15 | 298 ± 66 | $364 \pm 48,4$ |

Показатели белоксинтетической функции печени (определение уровня альбумина, протромбина, фибриногена и протеина С) крови до операции представлено в табл. 4.

При изучении зависимости уровня альбумина, фибриногена и протромбина от величины метастатического поражения печени при колоректальном раке достоверных статистических отличий в исследуемых группах не установлено ($p > 0,05$). Вероятнее всего уровень протромбина и фибриногена не снижался в связи с онкологическим заболеванием (у 60% больных выявлено повышение показателей свертывающей системы крови). Уровень альбумина сохранялся в пределах нормальных значений в связи с отсутствием тяжелой печеночной недостаточности.

Увеличение объема метастатического поражения печени сопровождается нарастанием цитолитического и холестатического синдромов. При этом белоксинтетическая функция не изменялась.

На основе результатов клиренс-теста с ИЦЗ оценивалась глобальная функция в зависимости от объема метастатического поражения (табл. 5).

Установлено, что при объеме поражения печени до 50% показатели элиминации диагностического красителя не отличались от нормальных значений. При объеме поражения печеночной паренхимы более 50% выявлено снижение функции печени, однако данные изменения незначительные (субкомпенсированные). Так, скорость плазменной элиминации ИЦЗ снижалась до $16,9 \pm 1,9$ %/мин только при поражении более 50% печеночной паренхимы. Это свидетельствует о том, что оставшейся непораженной опухолевым процессом паренхимы достаточно для нормального функционирования печени. Схожие данные получены при оценке уровня остаточной концентрации индоцианина зеленого в плазме через 15 минут после введения. Отклонения от нормальных значений выявлены только у больных с поражением более 50% паренхимы печени. Однако, данные изменения также носили субнормальный характер. Показатели клиренс-теста статистически не отличаются среди всех групп больных.

Все больные оперированы в плановом порядке (правосторонняя гемиколонэктомия- 4 пациентам, левосторонняя гемиколонэктомия-3, резекция сигмовидной кишки- 5 пациентам, передняя аппаратная резекция прямой кишки- 5 пациентам, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки- 3 пациентам). Послеоперационные осложнения развились у 2 пациентов (6,6%). Послеоперационная летальность составила 3,3%. Причиной летального исхода явился острый инфаркт миокарда. Несмотря на то, что на этапе предоперационного обследования у 9 больных диагностированы признаки гепатоцеллюлярной дисфункции, ни у одного больного в послеоперационном периоде не наблюдалось развитие печеночной недостаточности.

Обсуждение

До разработки концепции циторедуктивной хирургии наличие метастазов в печени являлось противопоказанием к выполнению паллиативных операций. С внедрением циторедуктивных операций тактика хирургического лечения данной категории больных была пересмотрена [4, 5]. По данным современной литературы имеются различные методы оценки функционального состояния печени [2, 3]. В ходе нашего исследования отдавалось предпочтение исследованию уровня АлТ, АсТ, ГГТП, ЩФ и элиминации индоциана зеленого. Изучение функционального состояния печени методом клиренс-теста с ИЦЗ позволило провести оценку глобальной функции печени. Показано, что с увеличением объема метастатического поражения печени достоверно увеличиваются уровни АлТ, АсТ, ГГТП, ЩФ, что свидетельствует о нарастании печеночной дисфункции. Однако, при изучении плазменной элиминации индоцианового зеленого установлено, что показатели клиренса ИЦЗ меняются незначительно и колеблются в области субнормальных значений. Только в случае метастатического поражения более 50% печеночной паренхимы у 9 больных субкомпенсированная гепатоцеллюлярная дисфункция. При этом, выявленные изменения функ-

Табл. 4. Оценка белоксинтетической функции печени у больных раком толстой кишки с метастазами в печень (n = 30)

| Объем поражения печени/ показатели функционального состояния печени | до 25% (n = 5) | от 25 до 50% (n = 12) | более 50% (n = 13) |
|---|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| Альбумин (норма от 35 до 52 г/л) | 48,3 ± 3,6 | 45,3 ± 5,4 | 43 ± 6,7 |
| Фибриноген (норма от 2,0 до 4,9 г/л) | 4,2 ± 1,6 | 4,8 ± 2,4 | 4,7 ± 2,3 |
| Протромбин (норма от 80 до 140%) | 128 ± 24,3 | 126,9 ± 33,5 | 136 ± 43,5 |
| Протеин С (норма от 70 до 130%) | 80 ± 12,5 | 65 ± 6,5 | 57,5 ± 1,5 |

Табл. 5. Показатели глобальной функции печени

| Объем поражения печени/ показатели функционального состояния печени | до 25% (n = 5) | от 25 до 50% (n = 12) | более 50% (n=13) | |
|---|---|-----------------------------|------------------------|------------|
| Элиминация ИЦЗ | СПЭ _{ИЦЗ} (норма 18 до 25%/мин) | 20,7 ± 2,5 | 20,1 ± 2,2 | 16,6 ± 1,9 |
| | ОК ₁₅ (норма менее 10%) | 7 ± 2,1 | 8,3 ± 1,9 | 10,5 ± 2,3 |

ционального состояния печени независимо от объема ее метастатического поражения позволили во всех случаях выполнить циторедуктивные операции без увеличения частоты послеоперационных осложнений и летальности.

Выводы

1. С прогрессированием объема метастатического поражения печени наблюдается достоверное увеличение ряда биохимических параметров (АлТ, АсТ, ГГТП, ЩФ), отражающих функциональное состояние печени.
2. У больных с метастатическим поражением паренхимы более 50% объема печени для углубленной оценки степени гепатоцеллюлярной дисфункции показано исследование элиминации с индоцианином зеленым.
3. При отсутствии достоверных признаков печеночной дисфункции возможно выполнение циторедуктивных операций при раке толстой кишки независимо от объема поражения печеночной паренхимы.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в Москве и в Санкт-Петербурге в 2008 г. // Вестн. Рос. онкологич. научн. центра РАМН. – 2010. – Т.21, № 2, прилож 1. – С. 7-8.
2. Гринев М.В. Циторедуктивная хирургия. На модели лечения колоректального рака IV стадии. – СПб 2003. – 91 с.
3. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурге и в районах города в 2008 году: Заболеваемость, смертность, выживаемость. Ежегодник популяционного ракового регистра.- СПб.: Коста, 2010. – С. 189–255.
4. Почуев Т.П., Бердов Б.А., Исмаилов А.М. Объем поражения печени и результаты циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 5–10.
5. Радченко В.Г. Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы // М.: Бинум. – 2005. – 864 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru