

З. А. АГАЕВА

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ ЕЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ

*Кафедра лучевой диагностики
Кубанского государственного медицинского университета*

Введение

В настоящее время единственным радикальным методом лечения злокачественного поражения печени является ее резекция в том или ином объеме.

Leen E., Pennisi F. и соавторы отметили высокую диагностическую точность в прогнозировании развития метастатического поражения печени при колоректальном раке при анализе соотношений показателей объемного кровотока в собственной печеночной артерии и портальной вене [1, 2].

Среди прогностических признаков, влияющих на вероятность возникновения рецидива гепатоцеллюлярного рака после его хирургического лечения, по данным литературы, являются размер и количество опухолей, локализация в одной или двух долях печени, инфильтрирующий рост опухоли, наличие инвазии в портальную и печеночные вены [3].

Анализ особенностей кровоснабжения нормальной паренхимы печени и ее очаговых поражений при доплерографии считается основой для их корректного распознавания по аналогии с традиционной ангиографией [4].

Серошкальное ультразвуковое сканирование в режиме реального времени позволяет установить объемное образование в паренхиме печени, однако существуют определенные трудности, связанные с отсутствием типичной симптоматики и однотипностью эхографических проявлений многих патологических процессов. Ультразвуковое исследование метастатического поражения печени в В-режиме характеризуется ярко выраженным разнообразием эхоструктуры и эхогенности. Поэтому изучение регионарного, внутриорганный кровотока и оценка магистральных сосудов печени у больных, прооперированных по поводу злокачественных новообразований печени, дают информацию, позволяющую прогнозировать течение и возможные осложнения в послеоперационном периоде.

В последние годы лучевые и лабораторные методики были существенно усовершенствованы. Наряду с известными морфологическими критериями, характеризующими местное распространение опухолевого

процесса (количество образований в печени и их сегментарная локализация), степень поражения регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, комплекс методик дополнен показателями, характеризующими функциональное состояние гепатобилиарной зоны в целом (поглощительно-выделительная функция печени, функция желчного пузыря, сфинктерного аппарата, внутрипеченочных желчных протоков, а также определение соотношения двигательных и секреторных функций желчного пузыря и желчных протоков, количественное определение дуоденогастрального рефлюкса и эвакуаторной функции желудка).

Комплексная лабораторная и лучевая оценка состояния гепатобилиарной системы после хирургического лечения рака печени изучена явно недостаточно. Абсолютно надежных методов ранней диагностики рака печени нет. Лучевые (УЗИ, КТ, МРТ, статическая скintiграфия, позитронная эмиссионная томография) и инструментальные (целиакография, чрескожная пункционная биопсия, лапароскопия) методы исследования не позволяют надежно диагностировать очаговые поражения печени диаметром менее 3–5 мм, что могло бы существенно изменить тактику лечения конкретного пациента. Поскольку печень обладает высокими регенераторной и компенсаторной возможностями (Байрамов Н. Ю., 2000; Гарбузенко Д. В., Попов Г. К., 2001; Yamana N. et al., 1993; Fedorov V. D. et al., 1993), даже наиболее чувствительные биохимические показатели, характеризующие ее функцию, как и онкомаркеры (Назаренко Г. И., Кишкун А. А., 2000; Ramage J. K. et al., 1995; Carpelan-Holmston M. A. et al., 1996), не позволяют надежно судить о наличии не только мелких, но нередко и средних размеров злокачественных опухолей печени. Определенные сложности представляет также дифференциальная диагностика первичного и метастатического рака печени. Первичный рак печени менее распространен, нежели вторичный, однако его прогноз более пессимистичен. Вместе с тем современные технологии, особенно при монолобарном поражении печени, хотя анамнез их часто отягощен предшествующей

хронической патологией, в частности циррозом, оставляют определенный шанс на продление жизни этой категории пациентов. Однако это зависит, особенно в преддверии оперативного вмешательства, от объективной оценки функционального потенциала печени. Поэтому попытки повысить эффективность диагностики рака печени, разработка полифункциональных методов исследования гепатобилиарной системы представляются важными.

Количество выполняемых в мире резекций по поводу злокачественного поражения печени постоянно возрастает (Malaufosse R. et al., 2001). Резектабельность при ГЦК за счет расширенных резекций может достигать 18–23%, сопровождаемая 2–5% летальных исходов (Гранов А. М. и соавт., 2002; Fan S. T. et al., 1999; Hanazaki K. et al., 2000; Yamanaka N. et al., 2000). Для колоректальных метастазов в печени резектабельность составляет 5–10%, послеоперационная летальность – 2–4% (Вишневский В. А. и соавт., 1998; Гранов А. М. и соавт., 2002; Патютко Ю. И. и соавт., 1994; Bakalakos E. A. et al., 1998; Fong Y., 1999; Nakamura S. et al., 1997).

Цель исследования – выявить диагностические и прогностические критерии, характеризующие особенности печеночного кровотока, по данным ультразвуковой доплерографии сосудов брюшной полости после обширных резекций печени по поводу ее злокачественного поражения и изучить особенности нарушений гепатобилиарной системы на этапах хирургического лечения злокачественных опухолей печени.

Задачи исследования

1. Изучить возможности трансабдоминальной ультразвуковой ангиографии в В-режиме непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты у больных, прооперированных по поводу различных форм злокачественного поражения печени.

2. Изучить состояние гепатобилиарной системы при наиболее распространенных злокачественных опухолях печени в зависимости от объема и характера поражения.

3. Изучить влияние гемигепатэктомии при злокачественных опухолях печени на состояние гепатобилиарной системы.

Материалы и методы

Нами изучено состояние гепатобилиарной системы у 35 больных со злокачественными опухолями печени (первичный рак – 10, метастатическое поражение печени – 15).

Все больные по особенностям патологического процесса распределены на 4 группы: 1-я группа – первичный рак печени; 2-я группа – состояние после операционного вмешательства по поводу рака печени; 3-я группа – метастатическое поражение печени; 4-я группа – состояние после операционного вмешательства по поводу метастатического поражения печени.

Распределение больных по полу и возрасту в различных группах представлено в таблице 1.

По данным этой таблицы, наблюдается преобладание в каждой из представленных групп мужчин зрелого и пожилого возраста.

Каждому из них ежемесячно проводилось комплексное обследование органов брюшной полости и доплерометрия магистральных сосудов брюшной полости. УЗИ проводилось на аппарате «Алока-3500» (США) с конвексным датчиком 3,5 МГц по стандартной методике в В-режиме (полипозиционное, полипроекционное сканирование на разных фазах вдоха и выдоха, в вертикальном и горизонтальном положениях больного). Использование импульсно-волновой доплерографии позволило определить линейные скорости кровотока (пиковую систолическую, конечную диастолическую), индекс резистентности, косвенно судить об общем периферическом сопротивлении в чревном стволе, общей печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артериях, а также в воротной и печеночных венах после резекции печени в различном объеме. Эти сосуды являются основными в кровоснабжении печени. Выбор четырех показателей: объемная скорость кровотока, средняя скорость кровотока, пульсационный индекс, систоло-диастолическое соотношение – наиболее полно отразили изменения гемодинамики в сосудах брюшной полости, возникающие в осложненном послеоперационном периоде.

Проводилось исследование селезеночной артерии и вены в режиме цветового доплеровского сканирования (ЦДС) и энергетического доплеровского картирования (ЭК) в области левого подреберья при положении пациента на спине.

Среди лабораторных методов исследования функции печени проводилось исследование цитолитического, гепатодепрессивного, мезенхимально-воспалительного, холестатического синдромов печени, регенерации и опухолевого роста печени.

Результаты и обсуждение

Многолетний опыт работы показывает, что цветное доплеровское сканирование имеет высокую информативность в оценке состояния верхней брыжеечной

Таблица 1

Распределение обследованных больных по полу и возрасту (n – 35)

Группы больных	Возраст (полных лет), пол (м/ж)					
	До 40	41–50	51–60	61–70	71 и более	Всего
1-я группа	–	8/1	–	1/0	–	9/1
2-я группа	–	–	–	1/0	–	1/0
3-я группа	–	–	2/0	3/1	3/1	8/2
4-я группа	–	2/0	1/0	1/1	–	4/1

СОСТОЯНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ

Таблица 2

Биохимические показатели при первичном раке печени

Наименование исследования	Единицы измерения	Интервал нормы	Средние значения нормы	Первичный рак печени	Достоверность различий (Р)
Индикаторы цитолитического синдрома					
Аланинаминотрансфераза	IU/L	8–54	24,7±2,3	98,7±18,1	<0,05*
Аспартатаминотрансфераза	IU/L	16–40	26,3±1,2	129,0±19,4	<0,05*
Лактатдегидрогеназа	IU/L	240–480	352,2±23,8	381,2±33,4	>0,05
Индикаторы холестатического синдрома					
Щелочная фосфатаза	IU/L	36–92	65,2±8,2	508,3±102,8	<0,05*
Общий билирубин	UMOL/L	5–29,1	16,8±0,9	50,6±20,3	>0,05
Гамма-глутамилтранспептидаза	IU/L	8–63	35,6±3,7	192,2±16,5	<0,05*
Индикаторы гепатодепрессии, связанные с синтезом белка					
Альбумин	G/L	38–50	44±1,1	51,3±0,68	<0,05*
Общий белок	G/L	63–87	75±1,2	87,1±3,3	<0,05*
Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанного с обменом липидов					
Холестерин общий	mmol/l	3,27–7,5	5,4±0,32	4,0±0,27	<0,05*
Тесты, связанные с синтезом прокоагулянтов и антисвертывающих компонентов крови					
Протромбиновый индекс	%	80–110	92,0±3,9	94±2,95	>0,05
Активир. вр. рекальцифик.	с	50–70	63,15±1,67	56,8±1,57	<0,05*
Актив. част. тромбопл. вр.	с	38–55	46,55±1,22	47,2±2,41	>0,05
Фибриноген	г/л	2–3	2,2±0,036	4,71±0,39	<0,05*
Этаноловый тест	(+)	Отр.	0,2±0,07	0,25±0,1	>0,05
Антитромбин III	%	90–110	103,6±4,1	48,2±3,1	<0,05*
Прочие биохимические показатели					
Глюкоза	MMOL/L	4,2–6,4	5,3±0,6	5,74±0,17	>0,05
Амилаза крови	U/L	35–140	87,2±6,8	75,8±18,8	>0,05
Креатинин	UMOL/L	53,0–142,0	97,6±2,2	81,1±8,7	>0,05

Таблица 3

Онкомаркеры у больных с первичным раком печени

Наименование исследования	Единицы измерения	Интервал нормы	Средние значения нормы	Первичный рак печени	Достоверность различий (Р)
СА 19-9	Е/мл	0–24	11,4±2,7	77,6±27,5	<0,05*
РЭА	нг/мл	0–5	2,3±0,57	14,3±2,8	<0,05*
АФП	Е/мл	2,0–13,1	7,3±1,43	43,5±24,3	>0,05

Таблица 4

**Основные показатели периферической крови при метастазах
колоректального рака в печени в зависимости от локализации первичной опухоли**

Показатели крови и единицы измерения	Локализация первичной опухоли		
	Прямая кишка	Сигмовидная ободочная кишка	Поперечная ободочная кишка
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$6,06 \pm 0,42$	$5,68 \pm 0,08$	$6,24 \pm 0,557$
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	$4,18 \pm 0,146$	$4,3 \pm 0,12$	$4,98 \pm 0,182$
Гемоглобин (г/л)	$117 \pm 4,4$	$115 \pm 7,3$	$124 \pm 4,47$
Гематокрит (%)	$33,7 \pm 1,54$	$32,0 \pm 1,39$	$36 \pm 1,19$
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	$218 \pm 17,8$	$274 \pm 30,5$	212 ± 15
СОЭ (мм/час)	$14,1 \pm 2,45$	$20,0 \pm 2,1$	$20,3 \pm 13,4$

Таблица 5

**Основные биохимические показатели периферической крови
при метастазах колоректального рака в печени
в зависимости от локализации первичной опухоли**

Наименование исследования и единицы измерения	Локализация первичной опухоли		
	Прямая кишка	Сигмовидная ободочная кишка	Поперечная ободочная кишка
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	$31,5 \pm 6,19$	$18,1 \pm 1,98$	$21,3 \pm 3,0$
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	$29,1 \pm 4,67$	$24,2 \pm 1,85$	$28,7 \pm 4,03$
Лактатдегидрогеназа (МЕ/л)	$379 \pm 55,1$	$254 \pm 42,7$	$382 \pm 71,8$
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	$222 \pm 30,2$	$112 \pm 28,8^*$	$113 \pm 39,1^*$
Общий билирубин (мкмоль/л)	$12 \pm 1,07$	$14,8 \pm 1,48$	$17,3 \pm 2,44^*$
Гамма-глутамилтранспептидаза (МЕ/л)	$42,2 \pm 12,1$	$35,5 \pm 8,08$	$78 \pm 2,31^*$
Альбумин (г/л)	$51 \pm 2,07$	$55,8 \pm 1,7$	$48 \pm 3,21$
Общий белок (г/л)	$80,7 \pm 2,15$	$86,2 \pm 2,64$	$81,8 \pm 2,06$
Протромбиновый индекс (%)	$94 \pm 1,92$	$101 \pm 5,72$	$92,8 \pm 3,28$
Активир. вр. рекальцифик. (с)	$54 \pm 1,45$	$50,9 \pm 0,42^*$	$55,8 \pm 4,28$
Активир. частич. тромбопл. вр. (с)	$46 \pm 1,48$	$40,3 \pm 0,89^*$	$46 \pm 2,77$
Фибриноген (г/л)	$3,59 \pm 0,22$	$3,84 \pm 0,07$	$4,63 \pm 0,41^*$
Этаноловый тест (+)	0 ± 0	$0,333 \pm 0,167$	$0,4 \pm 0,245$
Глюкоза (ммоль/л)	$5,77 \pm 0,23$	$6,22 \pm 0,9$	$6,45 \pm 0,68$
Амилаза крови (Е/л)	$48 \pm 14,2$	$95,6 \pm 16,0^*$	$92 \pm 19,9^*$
Креатинин (мкмоль/л)	$91,3 \pm 4,85$	$105 \pm 15,2$	$75,3 \pm 4,18^*$

Примечание: * – изменения достоверны в сравнении с локализацией первичной опухоли в прямой кишке.

артерии, чревного ствола, печеночной и селезеночной артерий. Это расширяет методические возможности изучения вопроса ультразвуковой анатомии экстра- и интраорганных сосудов печени и селезенки.

Диагноз первичного рака печени у наших пациентов установлен на основании результатов лучевого обследования. Верификация диагноза осуществлена цитологическим или гистологическим исследованиями полученного при биопсии материала. По гистологичес-

кой структуре первичных злокачественных опухолей печени у 7 (20%) больных – гепатоцеллюлярная карцинома, а у 8 других – холангиоцеллюлярная карцинома (23%). По стадиям развития ракового процесса у больных представляемой группы – 2-я и 3-я стадии.

Из 15 (42,85%) обследованных больных с первичным раком печени признаны операбельными 5 больных, они составили 2-ю группу обследованных нами больных. При комплексном обследовании этих

Содержание онкомаркеров в сыворотке крови при метастазах колоректального рака в печени в зависимости от локализации первичной опухоли

Наименование исследования и единицы измерения	Локализация первичной опухоли		
	Прямая кишка	Сигмовидная ободочная кишка	Поперечная ободочная кишка
Карбогидратный антиген 19-9 (CA 19-9) (Е/мл)	122±68,1	90,8±32,4	29,6±12,1
Раково-эмбриональный антиген (РЭА) (нг/мл)	15,2±4,71	3,86±1,22*	11,6±6,51
Альфа-фетопроtein (АФП) (Е/мл)	6,97±1,29	1,6±0,29*	5,72±2,87

пациентов в различные сроки после операционного вмешательства в течение года данных о рецидивной или метастатической опухоли получено не было.

В 3-й группе больных с метастатическим поражением печени, установленным в результате лучевого исследования и верифицированного с помощью гистологического исследования биопсийного материала, оперативному вмешательству подверглись 4 (26,6%) пациента. Они составили 4-ю группу больных.

У 3 больных течение раннего послеоперационного периода осложнялось гнойно-воспалительными процессами, которые под контролем трансабдоминальной эхографии дренированы.

У больных с метастазами в печени рака сигмовидной кишки в отличие от пациентов с метастазами в печени рака прямой кишки отмечается более низкая активность ЩФ, что указывает на более выраженную активацию в системе гемостаза, почти в 2 раза выше активность α -амилазы в сыворотке крови. При локализации первичной опухоли в ободочной кишке, исключая сигмовидную, в сравнении с локализацией первичной опухоли в прямой кишке отмечается более низкая активность ЩФ, но больше концентрация общего билирубина в сыворотке крови (хотя и в пределах нормы), больше активность ГГТП, больше в среднем в 1,9 раза активность альфа-амилазы, больше концентрация фибриногена, но меньше концентрация креатинина.

Содержание онкомаркеров в сыворотке крови при метастазах колоректального рака в печени в зависимости от локализации первичной опухоли показывает, что чем дистальнее локализация опухоли толстой кишки, тем выше активность в сыворотке крови СА-19-9 при вторичном раке печени. Кроме того, при метастазах в печени рака сигмовидной кишки содержание РЭА и АФП достоверно ниже, чем при метастазах в печени рака прямой кишки.

Таким образом, отмечаются определенные различия биохимических показателей при метастазах в печени рака прямой, сигмовидной и более проксимальных отделов ободочной кишки.

При доплерографическом исследовании портального кровообращения у пациентов после выполнения расширенной гемигепатэктомии сравнительный анализ скоростей кровотока в воротной вене и индекса резистентности в печеночной артерии с уровнем общего билирубина крови показал, что при повышении билирубина регистрируются снижение кровотока в

воротной вене и увеличение индекса резистентности в печеночной артерии.

Поступила 21.09.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Leen E., Goldberg J. A., Robertson J. et al. Detection of hepatic metastases using duplex color Doppler sonography // Ann. Surg. 1991. V. 214. № 5. P. 509–604.
2. Pennisi F., Ascanio B., Farina R. Hemodynamic changes in patients with colo-rectal adenocarcinoma: the role of color Doppler US // Radiol. Med. (Torino). 1998. V. 95. № 6. P. 583–587.
3. Tobe T., Arii Sh. Improving survival after resection of hepatocellular carcinoma: characteristics and current status of surgical treatment of primary liver cancer in Japan // Primary cancer in Japan / Ed. by Tobe T., Kameda N., Okudaira M. et al. Tokyo: Springer – Verlag, 1992. P. 215–220.
4. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М., 2005. С. 78–80.
5. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. М., 1999. С. 29–68.
6. Агеев А. И. Новая диагностика рака. М., 2004. С. 34–69.
7. Вишневский В. А., Кубышкин В. А. Операции на печени. М., 2003. С. 23–56.

Z. A. AGAEVA

LABORATORY AND RAY-TRACING METHODS OF INVESTIGATION IN COMPLEX ESTIMATION OF MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF HEPATOBILIARY SYSTEM AFTER EXTENSIVE RESECTION OF LIVER ON ACCOUNT OF ITS MALIGNANT DEGENERATION

Certain differences of biochemical indexes are noted in the presence of metastases in the liver on account of rectal cancer, sigmoid cancer and cancer of more proximal sections of colon.

During Doppler graphical investigations of portal blood circulation in patients after performing extensive hemihepatectomy the comparative analysis of blood velocity in the portal vein and resistance index in the hepatic artery with the total bilirubin level of blood demonstrated that decrease of blood velocity in the portal vein and the increase of resistance index in the hepatic artery are registered.