З. А. АГАЕВА

ОСОБЕННОСТИ ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Кафедра ультразвуковой диагностики Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350046, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6;
отделение ультразвуковой диагностики № 1
Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи,
Россия, 350072, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14. Тел. 8-918-160-90-69

У больных с первичным и вторичным раком печени при лабораторном исследовании выявлены характерные отличительные особенности, позволяющие на этапе лабораторного исследования дифференцировать первичный рак печени от метастатического: показатели цитолитического синдрома (АЛТ) значительно превышают нормативные показатели по сравнению с показателями вторичного рака печени; индикаторы холестатического синдрома (ЩФ, ГГТ) значительно выше при первичном раке печени (в 7,8 и 5,4 раза соответственно). Всем больным проводилось исследование показателей биохимической коагулограммы (т. к. факторы свертывания белковой природы синтезируются только в печени), которое показало снижение содержания основного белка гемостаза АТ-III на 50% при первичном и вторичном раке печени.

Применение дескриптивной статистики показало три основных биохимических маркера: АЛТ, ЩФ и ГГТ, позволяющих дифференцировать первичный рак печени от вторичного.

Ключевые слова: первичный и вторичный рак печени, дифференциальная диагностика.

Z. A. AGAEVA

PECULIARITIES OF LAB DATA OF INVESTIGATION METHODS OF FUNCTIONAL STATUS OF HEPATOBILIARY SYSTEM AT DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF PRIMARY AND POST-PRIMARY CANCER OF LIVER

Kuban State Medical University, Department of Ultra-sonic Diagnostics,
Russia, 350046, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/1;
Krasnodar City Clinic Hospital of Emergency Medical Care
Department of Ultra-sonic Diagnostic № 1,
Russia, 350072, Krasnodar, 40 Let Pobedy str., 14. Tel. 8-918-160-90-69

Definitive identifying features have been revealed while lab investigation of patients with primary and post-primary cancer, that allowed to differentiate primary Hver cancer from metastatic one: indexes of cytolytic syndrome (ALT) significantfy exceed normative indexes compared to the indexes of post-primary liver cancer; indicators of cytolytic syndrome (alkaline phosphotase, GGT), are significantly higher with primary liver cancer (7,8 and 5,4 times accordingly). For all patients study of indexes of their biochemical coagulogram has been performed (as factors of congelation of protein nature are synthesized only by liver) that showed 50% reduction of basic protein of blood stasis AT-III with primary and post-primary liver cancer.

Application of descriptive statistics showed three major biochemical markers: ALT, AP, GGT that allow to identify primary cancer from post-primary one.

Key words: primary and post-primary liver cancer, differential diagnostics.

Первичная гепатобилиарная опухоль, растущая из печеночных клеток и желчных протоков, является одной из ведущих причин онкологической смертности во всем мире. В 90% случаев гистологически она является гепатоцеллюлярной карциномой. Распространенность зависит от географического расположения: в эндемичных районах Юго-Восточной Азии и экваториальной Африки она встречается с частотой 150:100 000 населения. В развитых странах данная патология редка. В США и Германии гепатоцеллюлярный рак у мужчин составляет 2,6% и 2,8% всех эпителиальных злокачественных опухолей, тогда как у женщин 1,6% и 2,4% соответственно. Заболеваемость первичным раком печени составляет 4 новых случая на 100 000 населения в год. Стандартизованный показатель смертности в Германии в 1995 году составлял 4,7 у мужчин и 2,1 у женщин на 100 000 населения. В последние годы в Европе и Северной Америке частота заболевания растет, а возраст больных уменьшается [1].

Наиболее значимыми условиями риска развития гепатоцеллюлярной карциномы являются первичные инфекционные поражения печени (гепатиты В и С). Кроме того, в восточном полушарии важным фактором считается алкогольный цирроз. Другими факторами

Кубанский научный медицинский вестник № 3–4 (117–118) 2010
УДК 616.36-073.756.8:681.31

риска являются гемохроматоз, тирозинемия, болезнь Вильсона–Коновалова, первичный биллиарный цирроз, прием пищи, зараженной афлотоксинами, применение некоторых медицинских препаратов (пероральные контрацептивы, анаболические стероиды и др.), а также различные химические вещества: виниловые хлориды, нитрозамины, мышьяк [2].

Гепатоцеллюлярная карцинома повсеместно рассматривается как первичный рак печени. Гораздо чаще в клинической практике встречаются вторичные опухолевые поражения метастатической природы этого жизненно важного органа, рассматриваемые как вторичный рак печени. Прежде всего это метастазы колоректального рака [3, 4].

Гистологическая природа опухоли оказывает влияние как на методы лечения больного, так и на прогнозируемую продолжительность его жизни. Операции на печени являются в значительной степени травматичными и нуждаются в комплексном высокотехнологичном анестезиолого-реанимационном обеспечении. Тяжесть состояния больных в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от продолжительности операции и формы рака печени является предметом дальнейших наших исследований. Существует мнение, что тяжесть протекания послеоперационного периода у таких больных может быть поставлена в зависимость от нозологической формы рака [6]. Таким образом, точная диагностика может позволить предсказать особенности ведения больного в послеоперационном периоде. Золотым стандартом диагностики в случае опухолевых поражений печени является тонкоигольная пункционная биопсия под УЗ-контролем. Недостатком данного диагностического метода является отсутствие абсолютной уверенности во взятии адекватного материала для морфологического исследования. В связи с этим нами была поставлена цель: определить возможные лабораторные маркеры, характерные для первичного и вторичного рака печени.

Материалы и методы

В период с 1993 по 2006 год на базе Центрального военного клинического госпиталя им. А. А. Вишневского МО РФ (г. Москва) и Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи нами было изучено состояние гепатобилиарной системы у 47 больных с первичным и 239 со вторичным раком печени.

Все больные были разделены на две группы. В группу I (n=47) вошли больные с первичным раком печени, а в II (n=239) – больные с метастатическим поражением данного органа. Для объективного сопоставления клинико-лабораторных показателей была создана группа сравнения (III), состоявшая из больных отделений терапевтического профиля сходного возраста без патологии печени (n=24). Распределение обследованных лиц по полу и возрасту в различных группах представлено в таблице 1.

По данным этой таблицы, наблюдается отчетливое преобладание в каждой из представленных групп мужчин зрелого и пожилого возраста. Применение критерия χ^2 позволяет утверждать, что между обследованными группами лиц нет существенных различий по половозрастной структуре (χ^2=23,86; df=18; p=0,16).

Изучали активность ферментов – АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТ и α-амилазы, а также концентрацию креатинина, глюкозы, холестерина, общего белка, альбумина. Кроме того, больным проводилось исследование показателей биохимической коагулограммы: протромбинового индекса (ПТИ), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), активность антитромбина III (АТ-III), а также концентрации фибриногена.

В последние десятилетия для диагностики опухолевых процессов широко применяется исследование различных специфических белков – так называемых онкомаркеров. В данной работе обследованным больным определяли онкомаркеры, повышенное содержание которых наиболее характерно для опухолей печени: карбогидратный антиген 19-9 (СА-19-9), раковоэмбриональный антиген (РЭА) и α-фетопротеин (АФП).

От всех больных, принимавших участие в обследовании, получали в письменном виде информированное согласие на участие в работе. Методы статистического обследования включали применение критерия согласия χ^2 (p<0,05) и t-критерия Стьюдента [7]. В последнем случае ввиду проведения множественных сравнений (I×III, II×III и I×II) величина уровня значимости принималась с поправкой Бонферрони и для уверенности в достоверности в целом при стандартном значении p<0,05 в каждом индивидуальном сравнении принималась не более $p<\frac{0,05}{3}=0,017$ [8]. Данные представлены в виде M±m, где M – среднее значение признака, m – ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Состояние лабораторных показателей, характеризующих гепатобилиарную систему у обследованных групп больных, показано в таблице 2, где для удобства восприятия мы выделили различные группы показателей, наиболее полно характеризующие тот или иной лабораторный синдром. Как следует из представленных данных, такие биохимические показатели, как уровень глюкозы, креатинина и активность α-амилазы, достоверно не различались во всех трех обследованных группах.

Следует отметить, что не все показатели, традиционно включаемые в группу признаков, описывающих тот или иной лабораторный синдром, закономерно изменяются в обследованных группах больных. Мы, например, не отметили достоверных отличий сравниваемых групп в активности ЛДГ – фермента, традиционно рассматриваемого в роли маркера цитолитического процесса.

В то же время активность АЛТ и АСТ в группе больных с первичным раком печени в 4,0 (p<0,01) и 4,9 (p<0,001) раза соответственно превышает показатели группы сравнения. В группе больных с вторичным раком печени цитолитический синдром выражен значительно слабее, так как активность этих двух ферментов достоверно не отличается от больных III группы (p>0,05). Обращает на себя внимание, что активность АЛТ может явиться лабораторным признаком, позволяющим дифференцировать первичный и вторичный рак печени, поскольку умеренное повышение данного показателя во II группе больных (в 1,35 раза) достоверно меньше степени увеличения активности фермента в I группе больных (p<0,001). Степень повышения активности АСТ в группе больных с вторичным раком печени значительно выше (1,93) и не позволяет дифференцировать сравниваемые нозологические формы, поскольку нет достоверных отличий ни от больных с первичным раком печени, ни от группы сравнения (p>0,05).

Индикаторы холестатического синдрома дают несколько большую информацию, позволяющую

дифференцировать больных I и II групп. В группе больных с первичным раком печени активность ЩФ увеличивается в 7,8 раза (p<0,01), а ГГТ – в 5,4 раза (p<0,001) по сравнению с группой больных без онкологической патологии (III), тогда как в группе с вторичным раком это увеличение составляет 3,0 и 1,6 соответственно. Эти показатели в группе с вторичным раком печени достоверно не отличаются от аналогичных показателей группы сравнения (p>0,05) и вместе с тем значительно ниже, чем у больных I группы (p<0,001 в обоих случаях).

Индикаторы гепатодепрессивного синдрома не могут дать достоверной информации для дифференциальной диагностики первичного и вторичного рака печени в силу ряда причин. Здесь следует отметить, что традиционное название синдрома – гепатодепрессивный – не вполне соответствует наблюдающейся картине. Известно, что белки в основном синтезируются в печени, точно так же, как и холестерин. Гепатодепрессия, следовательно, должна выражаться в снижении концентрации белков и холестерина. Но если в случае холестерина у обследованных больных наблюдается ожидаемая картина, то в случае белков и белково-опосредованных показателей подобная ситуация имеет место только в случае определения активности АТ-III.

Определение уровня общего белка и альбумина показало, что у больных I группы имеется достоверное повышение этих показателей в 1,16 и 1,17 раза (p<0,01 и p<0,001 соответственно). В случае вторичного рака печени также наблюдалась тенденция к возрастанию их концентрации, однако достоверных различий ни с

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по полу и возрасту

Группы	Возраст (полных лет), пол (м/ж)											
	До 40		41–50		51–60		61–70		71 и более		Всего	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
I	1	0	5	3	11	7	8	4	7	1	32	15
II	13	11	37	29	58	47	19	7	15	3	142	97
III	1	1	2	2	6	3	5	3	1	0	15	9

Таблица 2

Биохимические показатели в крови больных сравниваемых групп

Показатель	Интервал нормы	Группы		
		I	II	III
Индикаторы цитолитического синдрома				
АЛТ, IU/l	8,0–54,0	98,7±18,1*	33,3±5,0	24,7±2,3
АСТ, IU/l	16,0–40,0	129,0±19,4**	50,7±20,6	26,3±1,2
ЛДГ, IU/l	240,0–480,0	381,2±33,4	375,0±46,5	352,2±23,8
Индикаторы холестатического синдрома				
ЩФ, IU/l	36,0–92,0	508,3±102,8*	197,0±23,5	65,2±8,2
ГГТ, IU/l	8,0–63,0	192,2±16,5**	57,9±12,5	35,6±3,7
Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанные с синтезом белка				
Альбумин, g/l	38,0–50,0	51,3+0,7**	51,6±1,3	44,0±1,1
Общий белок, g/l	63,0–87,0	87,1±3,3*	83,2±1,3	75,0±1,2
Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанные с обменом липидов				
Холестерин общий, mmol/l	3,3–7,5	4,0±0,3*	5,2±0,5	5,4±0,3
Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанные с синтезом про- и антикоагулянтов				
ПТИ, %	80,0–110,0	94,0±3,0	95,2±1,4	92,0±3,9
АПТВ, s	38,0–55,0	47,2±2,4	44,0±1,0	46,6±1,2
Фибриноген, g/l	2,0–3,0	4,7±0,4**	3,7±0,2*	2,2±0,1
АТ-III, %	90,0–110,0	48,2±3,1**	51,1±4,6**	103,6±4,1
Прочие биохимические показатели				
Глюкоза, mmol/l	4,2–6,4	5,7±0,2	6,1±0,3	5,3±0,6
α-амилаза крови, IU/l	35,0–140,0	75,8±18,8	58,7±8,0	87,2±6,8
Креатинин, μmol/l	53,0–142,0	81,1±8,7	88,8±4,4	97,6±2,2

Примечание: достоверные отличия от III группы * – p<0,01; ** – p<0,001.

Таблица 3

Содержание онкомаркеров в крови больных сравниваемых групп

Наименование исследования	Интервал нормы	Группы			Достоверность различий между I и II группами (p)
		I	II	III	
CA-19-9, Е/мл	0,0÷24,0	77,6±27,5*	92,0±27,5*	11,4±2,7	>0,05
РЭА, нг/мл	0,0÷5,0	14,3±2,8*	9,6±3,0*	2,3±0,6	>0,05
АФП, Е/мл	2,0÷13,1	43,5±24,3	9,3±3,0	7,3±1,4	>0,05

Примечание: достоверные отличия от III группы, * – p<0,01.

больными I группы, ни с больными группы сравнения выявлено не было (p>0,05).

В то же время фибриноген, являющийся белком острой фазы, достоверно увеличивается относительно группы сравнения в группе I – в 2,1 (p<0,001), а в группе II – в 1,7 раза (p<0,01). Достоверных различий в концентрации фибриногена у больных этих групп не выявлено (p>0,05).

Такие белково-опосредованные показатели, как ПТИ и АПТВ (известно, что факторы свертывания белковой природы синтезируются только в печени), во всех трех группах больных изменяются недостоверно (p>0,05). И только один из основных белков, участвующих в антикоагуляционном гемостазе – АТ-III – изменяется в соответствии с названием лабораторного синдрома, у больных I и II групп его активность снижается более чем на 50% (p<0,001), однако различий между группами не выявлено (p>0,05).

Связанная с обменом липидов гепатодепрессия достоверно проявляется при изучении концентрации холестерина в I группе больных, уровень которого достоверно снижается (p<0,01), тогда как во II группе снижение относительно группы сравнения незначительно (p>0,05), как и недостоверны различия между группами (p>0,05).

Анализ содержания в крови больных онкомаркеров показал (табл. 3), что CA-19-9 и РЭА у больных I и II групп достоверно превышают аналогичные показатели группы сравнения, однако статистических различий между этими показателями в группах больных с первичным и вторичным раком печени не выявлено (p>0,05). Отличие же уровня АФП у больных с раком печени оказалось недостоверно отличающимся от данного показателя в группе сравнения (p>0,05). Следует отметить, что в I группе АФП в среднем почти в 6 раз превышает уровень группы сравнения, однако отсутствие достоверности наблюдается из-за значительной вариабельности этого показателя.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что применение дескриптивной статистики позволяет выделить только несколько биохимических показателей, имеющих перспективу быть использованными в дифференциальной диагностике первичного и вторичного рака печени. Это в первую очередь ферменты, повышение активности которых может служить индикатором синдрома холестаза – ЩФ и ГГТ, а также активность АЛТ, которая служит маркером цитолитического процесса. Активность всех этих трех ферментов достоверно увеличивается у больных с первичным раком печени, а при метастатическом процессе их повышение достоверно меньше, чем в случае первичного рака. Другие изученные показатели, в том числе онкомаркеры, не позволяют сделать предположения о первичной или вторичной природе рака печени. За пределами нашей статьи осталось применение многомерных методов статистического анализа к решению данной задачи [9], а также исследование операционных характеристик предложенных тестов и поиск точек разделения [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Альперович Б. И.* Хирургия очаговых поражений печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 1. – С. 20–24.
2. *Вишневский В. А., Кубышкин В. А., Чжао А. В., Икрамов Р. З.* Операции на печени. Руководство для хирургов. – 2003. – С. 16–29.
3. *Власов В. В.* Эффективность диагностических исследований. – 1988. – С. 256
4. *Глянц С. А.* Медико-биологическая статистика. – 1999. – С. 459.
5. *Кныш В. И.* Рак ободочной и прямой кишки. – 1997. – С. 232.
6. *Логинов А. С., Аруин Л. И.* Клиническая морфология печени. – 1985. – С. 3–18.
7. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. – 1972. – С. 343.
8. *Патютко Ю. И.* Хирургическое лечение злокачественных новообразований печени. – 2005. – С. 26–30.
9. *Халфин А. А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – М.: ООО Бином-пресс». – 2007. – 512 с.

Поступила 17.11.2009