

ДИНАМИЧНИ ПРОМЕНИ В СЕРУМНИТЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НА НЯКОИ ЧЕРНОДРОБНИ ЕНЗИМИ ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ ЗА КОЛОРЕКТАЛНИ МЕТАСТАЗИ

Найденова Б.¹, А. Тонев², А. Златаров²

Key words: *hepatic enzymes, liver resections, colorectal liver metastases, dynamic follow-up*

Увод

Динамичните функционални изследвания на черния дроб при болните с чернодробни метастази от колоректален рак допринасят за прецизирането на типа и обема на чернодробната резекция и за прогнозирането на следоперативните резултати. Тук спадат и лабораторните анализи на основните чернодробни ензими, промените в които се дължат непосредствено на отстраняването на части от черния дроб.

Целта на настоящото съобщение е да се проучи диагностичното значение на динамичните анализи на концентрациите на пет рутинно изследвани чернодробни ензима при чернодробни резекции по повод на метастази от колоректален рак.

Материал и методи

Обект на изследването са общо 107 последователно оперирани болни с чернодробни метастази от колоректален рак, хоспитализирани през 2003-2010 г. в Катедрата по хирургия при ВМА-МБАЛ-Варна и през 2011-2013 г. - в Катедрата по обща и оперативна хирургия и в Катедрата по хирургия при УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД-Варна. Касае се за 54 мъже на средна възраст от $65,02 \pm 10,44$ г. (между 31 и 81 г.) и за 53 жени на средна възраст от

¹Катедра по анестезиология, спешна, интензивна и морска медицина;

²Катедра по обща и оперативна хирургия, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна

Dynamic changes of serum concentrations of some hepatic enzymes in liver resections for colorectal metastases

B. Naydenova, A. Tonev, A. Zlatarov

Hepatectomies for liver metastases of colorectal cancer lead to changes in the serum concentrations of a variety of hepatic enzymes. The objective of the present study was to reveal the dynamic changes of the serum levels of five enzymes in patients who underwent either monosegmentectomy, or bi-, trisegmentectomy and hemihepatectomy. A total of 107 patients, 54 males at a mean age of $65,02 \pm 10,44$ years (range, 31 and 81 years) and 53 females at a mean age of $65,13 \pm 8,48$ years (range, 40 and 81 years) hospitalized in the Department of Surgery, Naval Hospital of Varna in 2003-2010 as well as in the Department of General and Operative Surgery and in the Department of Surgery, St. Marina University Hospital of Varna in 2011-2013, were examined. The serum concentrations of ALAT, ASAT, GGTP, alkaline phosphatase, and cholinesterase were estimated preoperatively, intraoperatively as well as on the first, third, fifth and tenth postoperative day. Up to the fifth postoperative day, there was an increase of the concentrations of ALAT, ASAT, and alkaline phosphatase as well as of the number and relative share of the patients with elevated concentrations of ALAT, ASAT and GGTP ($p < 0,01$). The dynamic follow-up of the serum enzyme values could contribute to the adequate management of the functional liver disorders in liver resections.

65,13±8,48 г. (между 40 и 81 г.). Серумните концентрации на пет чернодробни ензима - аланин аминотрансфераза (ALAT), аспартат аминотрансфераза (ASAT), гама-глутамил трансептидаза (GGTP), алкална фосфатаза (АФ) и холинестераза (ХЕ) са изследвани преди и по време на оперативната интервенция, както и един, три, пет и десет дена след нея. Болните са разпределени в три групи - с нормални, с повишени и с намалени стойности на тези ензими. Резултатите са обработени статистически с помощта на вариационния анализ, като статистическата достоверност е отчетена при стойност на *t*-критерия на Студент-Фишер от $p < 0,05$.

Резултати

Получените от нас резултати са систематизирани в шест таблици. Динамиката на средните стойности на петте чернодробни ензима е съпоставена на табл. № 1. Динамичните разпределения на броя на болните с нормални и патологични стойности на тези ензими се виждат на следващите пет таблици.

Наблюдава се увеличаване на средните стойности на ASAT и ALAT на първия и третия ден след операцията, пос-

ледвано от нормализирането им след петия до десетия ден след нея (табл. № 1). Средните стойности на GGTP се увеличават на третия и петия ден след операцията. Средните стойности на АФ се покачват на първия следоперативен ден, като преходно фалшиво намаление може да се получи при хемотрансфузии поради присъствието на цитрат, който свързва цинкови и магнезиеви йони, които са кофактори на АФ. Средните стойности на ХЕ намаляват, макар и в различна степен, и остават по-ниски от предоперативните през целия анализиран следоперативен период. Разликите между стойностите на тези ензими преди операцията, от една страна, и на третия и на десетия ден след нея, от друга, са статистически достоверни ($p < 0,001$).

Прави впечатление липсата на болни както с намалени стойности на ALAT, ASAT и GGTP, така и на болни с повишени стойности на ХЕ през периода на проследяване. Пред- и интраоперативните стойности на ALAT, ASAT, GGTP и ХЕ са нормални при болшинството от болните, докато тези на АФ са повишени при 15 болни (14,02% от случаите). Още на първия и на третия ден след операцията е на-

Табл. № 1. Динамика на средните стойности на пет чернодробни ензима (в U/L)

Период на изследване	ALAT	ASAT	GGTP	АФ	ХЕ
преди операцията	28±7	21±8	67±15	120±101	4135±786
по време на операцията	29±7	23±8	67±19	121±112	4060±905
на първия ден след нея	100±46	81±19	61±31	132±59	4010±576
на третия ден след нея	201±55	175±49	80±38	101±41	3825±496
на петия ден след нея	179±44	120±28	180±61	119±38	3604±453
на десетия ден след нея	72±18	63±19	71±34	112±35	3591±367

Табл. № 2. Разпределение на броя на болните с нормални и повишени стойности на ALAT

Период на изследване	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности	
	n	%	n	%
преди операцията (n=107)	100	93,46	7	6,54
по време на операцията (n=107)	100	93,46	7	6,54
на първия ден след нея (n=107)	36	33,64	71	66,36
на третия ден след нея (n=107)	24	22,43	83	77,57
на петия ден след нея (n=92)	24	26,09	68	73,91
на десетия ден след нея (n=86)	72	83,72	14	16,28

Табл. № 3. Разпределение на броя на болните с нормални и повишени стойности на ASAT

Период на изследване	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности	
	n	%	n	%
преди операцията (n=107)	100	93,46	7	6,54
по време на операцията (n=107)	100	93,46	7	6,54
на първия ден след нея (n=107)	37	34,58	70	65,42
на третия ден след нея (n=107)	26	24,30	81	75,70
на петия ден след нея (n=92)	28	30,43	64	69,57
на десетия ден след нея (n=86)	72	83,72	14	16,28

Табл. № 4. Разпределение на броя на болните с нормални и повишени стойности на GGTP

Период на изследване	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности	
	n	%	n	%
преди операцията (n=107)	103	96,26	4	3,74
по време на операцията (n=107)	103	96,26	4	3,74
на първия ден след нея (n=107)	96	89,72	11	10,28
на третия ден след нея (n=107)	82	76,64	25	23,36
на петия ден след нея (n=92)	53	57,61	39	42,39
на десетия ден след нея (n=86)	75	87,21	11	12,79

Табл. № 5. Разпределение на броя на болните с нормални и патологични стойности на АФ

Период на изследване	Болни с нормални стойности		Болни с повишени стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%	n	%
преди операцията (n=107)	90	84,11	15	14,02	2	1,87
по време на операцията (n=107)	90	84,11	15	14,02	2	1,87
на първия ден след нея (n=107)	64	59,81	39	36,45	4	3,74
на третия ден след нея (n=107)	91	85,05	12	11,21	4	3,74
на петия ден след нея (n=92)	79	85,87	12	13,04	1	1,09
на десетия ден след нея (n=86)	79	91,86	7	8,14	0	0

Табл. № 6. Разпределение на броя на болните с нормални и намалени стойности на ХЕ

Период на изследване	Болни с нормални стойности		Болни с намалени стойности	
	n	%	n	%
преди операцията (n=107)	102	95,33	5	4,67
по време на операцията (n=107)	102	95,33	5	4,67
на първия ден след нея (n=107)	104	97,20	3	2,80
на третия ден след нея (n=107)	102	95,33	5	4,67
на петия ден след нея (n=92)	84	91,30	8	8,70
на десетия ден след нея (n=86)	84	97,67	2	2,33

лице рязко увеличение на броя и относителния дял на болните с повишени стойности на ALAT ($p < 0,01$) (табл. № 2) и на ASAT ($p < 0,01$) (табл. № 3). На първия следоперативен ден това увеличение е срав-

нително по-слабо по отношение на АФ (табл. № 5) и е за сметка на болните с нормални стойности. Броят и относителният дял на болните с повишени стойности на GGTP нарастват на първия и особено

- на третия и петия ден ($p < 0,01$) (табл. № 4). Броят и относителният дял на болните с понижени стойности на ХЕ са сравнително малки, но са по-големи на петия следоперативен ден (табл. № 6).

На десетия ден е налице значително намаляване на броя и относителния дял на болните с повишени стойности на ALAT, ASAT и GGTP и по-слабо намаляване - на тези с повишени стойности на АФ, докато броят и относителният дял на болните с намалени стойности на ХЕ вече са незначителни. Ние установяваме статистически достоверни различия между стойностите на ALAT и ASAT преди чернодробната резекция, от една страна, и на третия и на десетия ден след нея, от друга ($p < 0,001$).

Дискусия

Анализът на динамиката на броя и относителния дял на болните с нормални и променени стойности на пет чернодробни ензима в рамките на целия контингент показва следоперативно нарастване на броя и относителния дял на болните с повишени стойности на ALAT ($p < 0,01$), ASAT ($p < 0,01$) и GGTP ($p < 0,01$) - на първия, третия и петия ден, докато на десетия ден броят на тези болни и относителният им дял намаляват значително.

Нашите резултати са сходни с тези на редица съвременни чужди автори.

Изследването на 13 потенциални прогностични маркери за ранен рецидив след резекция по повод на злокачествено чернодробно заболяване, идентифицирани посредством унивариационен анализ при 200 болни показва, че високото съотношение между ASAT и ALAT (над 0,96) е един от статистически значимите независими рискови фактори ($p = 0,006$), доказани с помощта на мултивариационен анализ (9).

Няколко чернодробни ензима са изследвани интраоперативно, както и на първия, третия, петия и седмия ден след разширена хепатектомия (с отстраняване на три и повече чернодробни сегмен-

та) по повод на метастази от колоректален рак при 73 болни, 47 мъже и 26 жени (6). Установява се нарастване на стойностите на ALAT и намаляване на тези на АФ през изследвания следоперативен период.

Проучването на 279 последователни болни с чернодробна резекция по повод на рак на черния дроб показва, че следоперативната стойност на ХЕ ≤ 5900 UI/L е независим предсказващ фактор с чувствителност от 73% и специфичност от 67% при прогнозирането на риска за следоперативни усложнения, свързани с черния дроб ($p = 0,001$) (1).

Мултивариационният анализ на 91 болни, подложени на чернодробни резекции по повод на злокачествено заболяване, разкрива, че стойността на АФ ≥ 80 IU/mL е един от статистически значимите прогностични фактори за рецидив на заболяването ($p = 0,009$), наред с наличието на интрахепатални метастази ($p = 0,013$) (4). Резултатите от мултивариационния анализ при 82 болни, подложени на чернодробни резекции, показват статистически значима асоциация между следоперативните изменения в концентрациите на фибриногена, от една страна, и в тези на ASAT, както и от броя на резецираните чернодробни сегменти, от друга страна (2).

Съобщава се за болна на 49-годишна възраст с чернодробни метастази от колоректален рак, при постъпването на която в болницата се установяват много високи стойности на АФ (от 1137 UI/L при норма от 38-126 UI/L), на ASAT (от 254 UI/L при норма от 15-41 UI/L) и на ALAT (от 164 UI/L при норма от 10-40 UI/L) (8).

Моделът за ранна следоперативна прогноза на заболяемостта и смъртността при 236 болни с чернодробни метастази от колоректален рак, подложени на разширена чернодробна резекция, е базиран на активността на ASAT и ALAT (3). По отношение на 90-дневната смъртност, активността на ASAT при стойност над 798 UI/L е с чувствителност от 62,5%,

специфичност от 90,4%, положителната предсказваща стойност - от 20,8%, а отрицателната - от 98,3%. Комбинацията с данните за активността на ALAT не допринася съществено за подобряването на характеристиките на прогностичния модел ($p=0,141$).

Средните стойности на ALAT и ASAT на 56 болни с чернодробни метастази от колоректален рак са значително по-високи от тези при 50 болни с колоректален рак без чернодробни метастази, което би могло да се използва като допълнителен диагностичен критерий за скрининга на чернодробните метастази (10).

Серумните концентрации на ALAT и ASAT по време на операцията и на първия, третия, петия и седмия ден след нея са съпоставени при лапароскопски резекции на 18 болни и при отворена хирургия на 23 болни с колоректален рак (7). През следоперативния период стойностите на двата ензима нарастват в по-голяма степен при лапароскопската, отколкото при отворената хирургия. Промяната в стойностите на ALAT е статистически значима както между първия и втория ден ($p<0,01$), така и между първия и седмия ден ($p<0,05$). Стойностите на ASAT нарастват значително след лапароскопската, а слабо - след отворената хирургия - между първия и втория ден ($p<0,01$) и между първия и седмия ден ($p<0,05$). На седмия ден след лапароскопската операция стойностите на двата ензима намаляват, но все пак остават по-високи от първоначалните.

При 60 болни, подложени на чернодробни резекции, се открива корелация между пред- и следоперативните стойности на редица функционални показатели на черния дроб, между които са тези на ALAT и ASAT (5).

Заклучение

Данните от достъпната ни литература и нашите собствени резултати позволяват да се направи заключението, че динамичното проследяване на серумните

концентрации на чернодробните ензими допринася за адекватното индивидуализирано поведение при болните с функционални нарушения на черния дроб при хепатални резекции.

Литература

1. Donadon M, Cimino M, Procopio F, Morengi E, Montorsi M, Torzilli G. Potential role of cholinesterases to predict short-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Updates Surg.* 65, 2013, No 1, 11-18.
2. Giovannini I, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Nuzzo G. Modulation of plasma fibrinogen levels in acute-phase response after hepatectomy. *Clin Chem Lab Med.* 42, 2004, No 3, 261-265.
3. Grąt M, Hołowko W, Lewandowski Z, Kornasiewicz O, Barski K, Skalski M, et al. Early post-operative prediction of morbidity and mortality after a major liver resection for colorectal metastases. *HPB (Oxford).* 15, 2013, No 5, 352-358.
4. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Park JB, Ko JS, Lee JH, et al. The effect of alkaline phosphatase and intrahepatic metastases in large hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol.* 11, 2013, 40. doi: 10.1186/1477-7819-11-40.
5. Mesić D, Nedžad K, Farid L. Korelacija preoperativnog i postoperativnog funkcionalnog stanja jetre kod resekcijских zahvata. *Med Arh.* 58, 2004, No 3, 149-151.
6. Roberts KJ, Bharathy KG, Lodge JP. Kinetics of liver function tests after a hepatectomy for colorectal liver metastases predict post-operative liver failure as defined by the International Study Group for Liver Surgery. *HPB (Oxford).* 15, 2013, No 5, 345-351.
7. Tan M, Xu FF, Peng JS, Li DM, Chen LH, Lv BJ, et al. Changes in the level of serum liver enzymes after laparoscopic surgery. *World J Gastroenterol.* 2003;9(2):364-367.

8. Tural D, Akar E, Öztürk MA, Yıldız Ö, Turna H, Serdengeçti S. Severe liver dysfunction and safe use of 5-fluorouracil leucovorin and oxaliplatin in one patient with metastatic colorectal carcinoma. J Cancer Res Ther. 10, 2014, No 3, 745-748.
9. Wang ZX, Jiang CP, Cao Y, Zhang G, Chen WB, Ding YT. Preoperative serum liver enzyme markers for predicting early recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 14, 2015, No 2, 178-185.
10. Wu XZ, Ma F, Wang XL. Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. World J Gastroenterol. 16, 2010, No 32, 4084-4088.

Адрес за кореспонденция:

д-р Боряна Найденова, д.м.
Медицински университет „Проф. д-р
Параскев Стоянов”-Варна Катедра по
анестезиология, спешна, интензивна
и морска медицина гр. Варна 9002 ул.
„Марин Дринов“ № 55
mobile: 0888669694
E-mail: dr_b_naydenova@yahoo.com