

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.36:616.149-007.21]-089

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ
ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ ПРАВОЙ ВЕТВИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ**

А.В. Шабунин^{1,3}, Д.Н. Греков¹, А.П. Ракша², П.А. Дроздов³

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва (1)
Городская Клиническая Больница №1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва (2)
Городская Клиническая Больница им. С.П. Боткина, г. Москва (3)

Цель: определить морфологические изменения паренхимы правой и левой доли печени после эмболизации правой ветви воротной вены.

Материалы и методы: эмболизация правой ветви воротной вены была выполнена 15 больным. У всех пациентов по данным компьютерной томографии органов брюшной полости размеры остающейся паренхимы печени (future liver remnant – FLR) составляли менее 30% (от 17 до 27%), в среднем – 19,78%. До и после процедуры выполнялась биопсия правой и левой доли печени с последующей оценкой морфологических изменений паренхимы.

Результаты: объем печени после портоэмболизации в среднем увеличился на 12,5%, объем левой доли печени увеличился в среднем на 41,7%. Ожидаемой гипертрофии левой доли печени не получено у одной больной (6,66%). У остальных 14 пациентов (93,3%) размер левой доли печени увеличился и составил более 30%. Радикальное хирургическое лечение выполнено 9 (60%) больным. Исследование гистологических изменений печеночной паренхимы после портоэмболизации показало, что гипертрофия контрлатеральной доли печени, происходит как за счет гипертрофии уже имеющихся, так и за счет появления новых, функционально активных гепатоцитов. Применение эмболизации правой ветви воротной вены в большинстве случаев позволяет добиться викарной гипертрофии левой доли печени за счет гипертрофии уже имеющихся и за счет появления новых, функционально активных гепатоцитов, что позволяет уменьшить риск пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак печени, эмболизация ветвей воротной вены, резекция печени.

Колоректальный рак (КРР) занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости, "уступая" лишь раку легких, желудка, предстательной железы у мужчин, гормонозависимых органов у женщин, и второе место по онкологической смертности в мире. Ежегодно в мире регистрируется более 800 тысяч новых случаев КРР, а число умерших превышает половину вновь заболевших [1].

В структуре онкологической заболеваемости гепатоцеллюлярный рак сегодня

занимает пятое место в мире [2]. Показатели смертности от первичного рака печени в России выше уровня заболеваемости, что свидетельствует, во-первых, о поздней, а иногда и посмертной диагностике, а во-вторых, о неудовлетворительных результатах лечения [3].

В настоящее время основным методом лечения первичного и метастатического рака печени является оперативное вмешательство. По данным различных авторов при метастазах КРР только хирургическое

лечение позволяет достичь 5-летней выживаемости пациентов на уровне 20-58%, при первичном раке печени от 17,5 до 68,6%. Однако радикальному хирургическому вмешательству, могут быть подвергнуты только около 20% пациентов [3, 5].

Учитывая уникальные резервные и регенераторные способности печени возможно удаление большей половины органа, без опасения развития в послеоперационном периоде острой печеночной недостаточности. В настоящее время считается, что объем остающейся паренхимы печени (future liver remnant (FLR)) после резекции при сохраненной функции печеночной паренхимы должен составлять 25-30%; при наличии сопутствующего цирроза печени, предшествующих приемов гепатотоксических препаратов, включая химиотерапевтические, FLR должен составлять не менее 35-40%.

В 1920 году Rous и Larimore продемонстрировали, что после лигирования одной из ветвей воротной вены у кроликов, происходит постепенная атрофия паренхимы ипсилатеральной доли печени с компенсаторной гипертрофией контралатеральной доли [13]. В начале 80-х годов 20 века Makuuchi M et al и Kinoshita et al. впервые описали метод предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены в лечении пациентов со злокачественными образованиями печени. Метод имеет целью повышение дооперационного функционального резерва органа за счет стимуляции компенсаторной гипертрофии здоровой доли печени и применяется при гепатоцеллюлярной карциноме, опухолях проксимальных печеночных протоков, а также при метастатическом раке печени [1] (рис. 1).

Исследования показали, что обструкция воротной вены приводит к ишемии печени. Поскольку печень является очень кислородо-зависимым органом, ухудшение ее кровоснабжения быстро вызывает гипоксию гепатоцитов, особенно в периферической зоне долек печени. Ишемия гепатоцитов приводит к повышению проницаемости мембран митохондрий, которая в нормальных усло-

виях проницаема только для веществ, для которых есть специальные белки-переносчики. В результате этого растворенные вещества молекулярной массой более 1500 дальтон могут неизбирательно диффундировать в митохондрии, вызывая митохондриальную деполяризацию и разобщение окислительного фосфорилирования, что приводит к гибели клетки [6, 8, 10, 12]. В контралатеральной доле печени отмечается пролиферация и гипертрофия гепатоцитов [9]. Это происходит из-за увеличения скорости портального кровотока, что приводит к повышенному выделению оксида азота эндотелиальными клетками, который в свою очередь индуцирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в гепатоцитах [7]. Кроме того повышенная скорость кровотока обеспечивает усиленное поступление цитокинов и факторов роста гепатоцитов в контралатеральную долю печени [14].

Современные методы инструментальной диагностики, включая многосрезную спиральную компьютерную томографию (МСКТ) с применением болюсного внутривенного контрастирования позволяет не только оценить распространенность онкопроцесса в печени, но и рассчитать объем остающейся паренхимы после резекции, что в свою очередь позволяет оценить риск острой пострезекционной печеночной недостаточности и провести ее профилактику используя эмболизацию правой ветви воротной вены.

Недавно проведенный мета-анализ, посвященный проблеме предоперационной эмболизации ветвей воротной вены, включающий 44 статьи и объединяющий опыт лечения 1791 пациента показал весьма высокий уровень послеоперационной острой печеночной недостаточности. Суммарно у 67 пациентов (5,5%) после резекционного вмешательства зафиксировано развитие острой печеночной недостаточности, у 19 (1,6%) из них это привело к летальному исходу. В структуре больших осложнений послеоперационная острая печеночная недостаточность составила 53%, у и 48,5% [8] явилась причиной смерти.

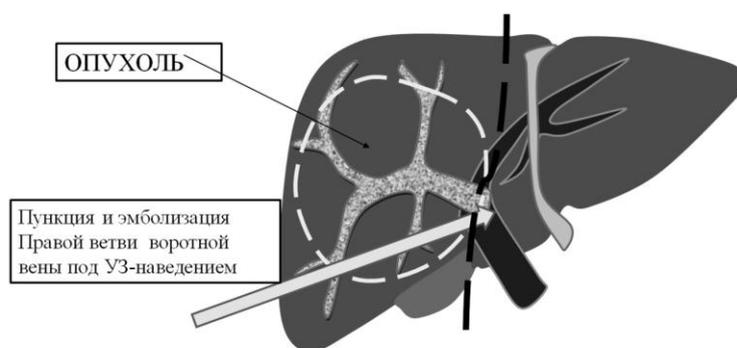


Рис. 1. Схема проведения эмболизации правой ветви воротной вены и последующей викарной гипертрофии левой доли печени

Материалы и методы

С 2008 по сентябрь 2013 года порто-эмболизация правой ветви воротной вены была выполнена 15 больным. Из них 7 мужчин и 8 женщин в возрасте от 36 до 76 лет (средний возраст $61,73 \pm 9,69$ лет). Метастатический колоректальный рак печени был у 13 больных (66,6%). Метастазы в печень рака почки диагностированы у 1 больной (6,66%). Метастазы печени рака шейки матки – у 1 больной (6,66%). Метастазы в печень в большинстве случаев носили метакронный характер и были диагностированы в срок от 6 месяцев до 8 лет (в среднем через $26,5 \pm 10,68$ месяцев). У двоих больных были синхронные метастазы печени. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован. До поступления в стационар они получали системную химиотерапию от 3 до 12 курсов. Состояние больных по шкале ECOG соответствовало «0» и «1» степени. Для определения FLR применялась МСКТ с внутривенным контрастированием. Волюметрия проводилась в ручном режиме путем обведения контура печени на каждом КТ-срезе с расчетом ее площади и дальнейшим умножением получившейся площади на толщину среза и суммирования полученных значений. У всех пациентов по данным КТ органов брюшной полости размеры FLR

составляли менее 30% (от 17 до 27%). В среднем объем печени составил $1256 \pm 102,32 \text{ см}^3$, объем левой доли печени в среднем составил $289 \pm 31,08 \text{ см}^3$. В среднем объем левой доли составил 19,78% (рис. 2).

В комплекс обследования перед проведением портоэмболизации и последующего оперативного лечения входили лабораторные методы исследования, включая определение онкомаркеров (СА 19-9, РЭА) и инструментальные – УЗИ, МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, по показаниям проводили МСКТ органов грудной клетки, сцинтиграфию костей скелета.

Перед эмболизацией ветви воротной вены у всех больных выполнялась пункционно-аспирационная биопсия ткани печени под контролем УЗИ. После визуализации основных сосудистых структур и желчных протоков печени, вдали от последних, выполнялась пункционная-аспирационная биопсия неизменной ткани правой (в основном из S6) и левой (в основном из S2) долей печени. Полученные столбики тканей отправлялись на гистологическое исследование. В дальнейшем под ультразвуковым контролем проводилась пункция иглой Хиба левой ветви воротной вены. После того, как игла попадала в просвет левой ветви ворот-

ной вены, через иглу вводился проводник, игла извлекалась. Выполнялась селективная эмболизация сегментарных ветвей, правой ветви воротной вены взвесью, состоящей из мелконарезанной гемостатической губки, контрастного вещества, физиологического раствора и доксирубина. Завершалась эмболизация подтверждением окклюзии правой ветви воротной вены. Гидрофильная канюля извлекалась из просвета сосуда и выполнялась завершающая эмболизация чреспеченочного канала фрагментами гемостатической губки.

На первые сутки после операции проводилось ультразвуковое исследование с доплеровским сканированием для исключения возможных осложнений, а так же для подтверждения редукции кровотока по правой ветви воротной вены (рис. 3).

Повторная МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием выполнялась через 3-4 недели. После чего на консилиуме принималось решение о возможности радикального оперативного лечения. При достижении викарной гипертрофии и при отсутствии признаков прогрессирования онкопроцесса, больным проводилось оперативное вмешательство. Всем больным после выполнения лапаротомии по диафрагмальной поверхности выполнялась биопсия правой (S6) и левой (S2) долей печени, с последующим гемостазом. Размер биоптата был не менее 0,5 см. При дальнейшем гистологическом исследовании проводилась сравнительная характеристика изменений происходящих в правой и левой долях печени до и после портоэмболизации.

Результаты и их обсуждение

При оценке гистологического материала до портоэмболизации отмечалась белковая дистрофия гепатоцитов перивенулярной зоны в виде зернистости и умеренно выраженной вакуолизации цитоплазмы при наличии очаговой перивенулярной крупнокапельной жировой дистрофии. Гепатоциты перипортальных зон определялись с зернистой цитоплазмой и несколько увеличенными в размерах ядрами. Синусоиды оценивались как не расширенные, малокровенные.

Звездчатые ретикулоэндотелиоциты были не увеличены (рис. 4).

При сравнении гистологических исследований левой доли печени после процедуры портоэмболизации выявлено, что в портальных трактах определяются расширенные и полнокровные ветви воротной вены, выявляются признаки пелиоза в виде значительного расширения и полнокровия синусоидов и печеночных венул. Гепатоциты преимущественно перипортальных зон увеличены в размерах, имеют набухшую зернистую цитоплазму, что является морфологическим признаком гиперплазии ультраструктурных элементов клеток с активацией метаболической и дезинтоксикационной функций печени. Полиплоидность ядер характеризуется увеличением в них содержания ДНК в виде морфологического критерия представленного увеличением объема ядер. Появление большого количества полиплоидных клеток указывает на восстановление печени (рис 5).

При сравнении гистологических исследований правой доли печени после портоэмболизации выявлено, что изменяется относительная площадь паренхимы, площадь ядер уменьшается в большей степени в перипортальных гепатоцитах, а площадь цитоплазмы – в перивенулярных клетках. Вследствие подобных изменений ядерно-цитоплазматическое соотношение относительно снижено в перипортальных клетках и не изменяется в гепатоцитах перивенулярных зон ацинусов. При гистологическом исследовании тинкториальные свойства ткани печени в участках повреждения характеризуются уменьшением сорбции красителей (рис. 6).

Интраоперационно отмечено уменьшение разницы в размерах между правой и левой долями печени за счет значительной гипертрофии левой доли печени и незначительного уменьшения правой доли печени. Печень имеет типичную красно-коричневую окраску, однако четко определяется бледность окраски правой доли печени. В области ворот определяется правая ветвь воротной вены, стенка которой утолщена и склерозирована.

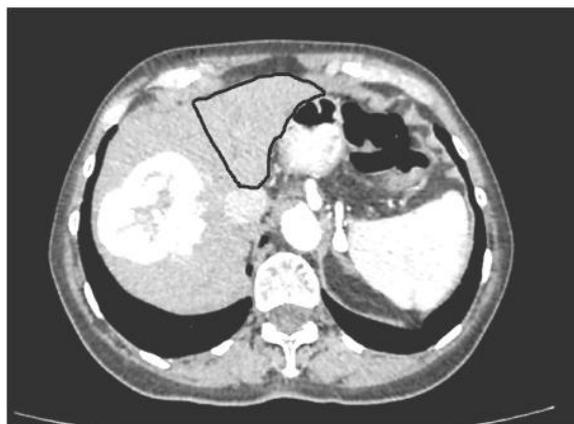


Рис. 2. КТ-грамма больной до портоэмболизации (размер левой доли составляет 18%)

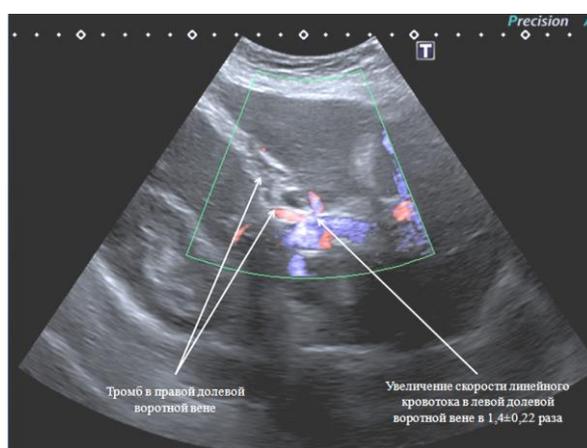


Рис. 3. УЗИ органов брюшной полости на 1-е сутки после проведения портоэмболизации

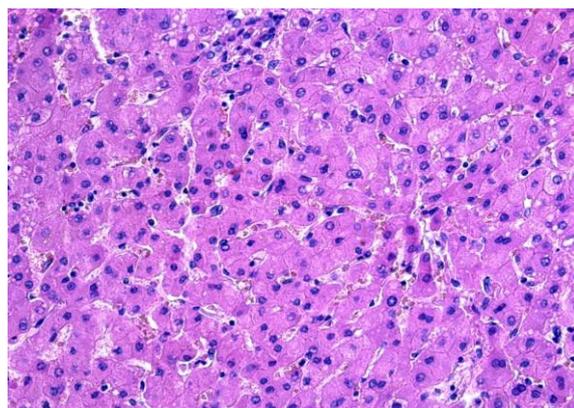


Рис. 4. Микроскопическая картина печени до эмболизации правой ветви воротной вены (окраска гематоксилином и эозином, x200)

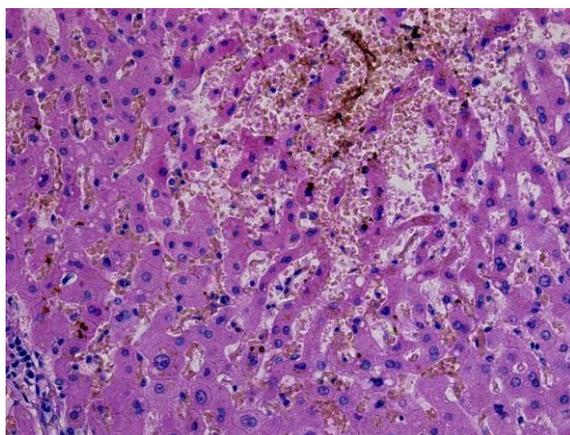


Рис. 5. Микроскопическая картина левой доли печени после эмболизации правой ветви воротной вены (окраска гематоксилином и эозином, x200)

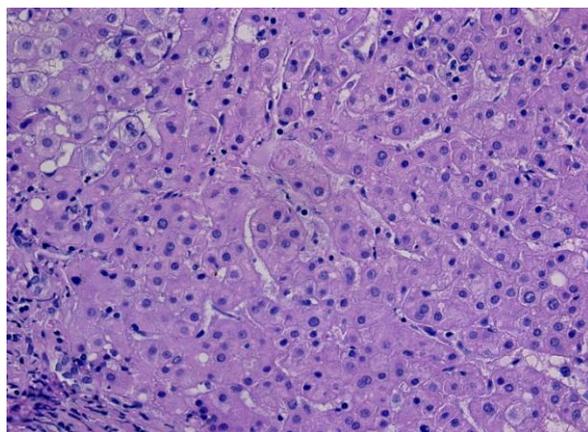


Рис. 6. Микроскопическая картина правой доли печени после эмболизации правой ветви воротной вены (окраска гематоксилином и эозином, x200)

Ожидаемой гипертрофии левой доли печени не получено у одной больной (6,66%). У остальных 14 пациентов (93,3%) размер левой доли печени увеличился и составил более 30%. Средний размер печени после портоэмболизации составил $1413 \pm 105,51 \text{ см}^3$, средний размер левой доли печени составил $487 \pm 56,81 \text{ см}^3$ (рис. 7). Таким образом, объем печени после портоэмболизации в среднем увеличился на 12,5 %, а объем левой доли печени увеличился в среднем на 41,7% (рис. 8).

У 4 больных (26,6%) при контрольной компьютерной томографии отмечены признаки прогрессирования заболевания в виде появления новых очагов в левой доле печени, что не позволило провести оперативное лечение. Оперировано 10 больных (66,6%). У одной больной при интраоперационном УЗИ диагностировано прогрессирование заболевания в виде появления новых очагов в левой доле печени. Радикальное хирургическое лечение выполнено 9 (60%) больным: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 5



Рис. 7. КТ-грамма больной после портоэмболизации (размер левой доли составляет 30-31%)

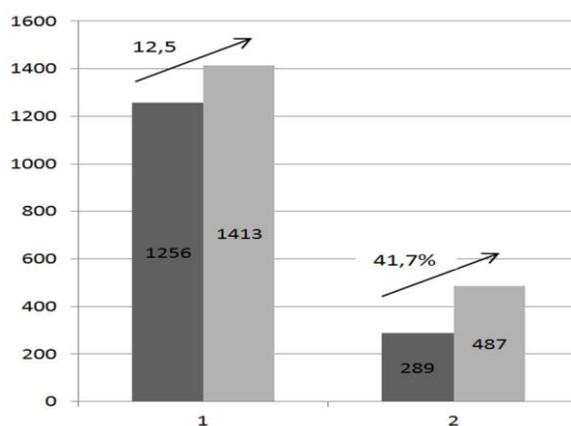


Рис. 8. Викарная гипертрофия левой доли печени

больным (33,3%), правосторонняя гемигепатэктомия – 4 больным (26,6%). Специфические осложнения отмечены у 2 больных (20%): в одном случае – неполный наружный желчный свищ (10%), который самостоятельно закрылся на фоне консервативной терапии, в другом случае развилась острая печеночная недостаточность (10%), которая так же купировалась на фоне проведения консервативной терапии. Умерла 1 пациентка на 14 сутки от острого нарушения мозгового кровообращения. Послеоперационная летальность составила 10%.

Несмотря на внедрение и широкое использование современных методов визуализации (СКТ, МРТ), а так же определения функциональной активности печени (ICG-15 тест) в настоящее время сохраняется высокий уровень пострезекционной печеночной недостаточности.

ICG-тест, который в настоящее время наиболее широко используется для определения функциональной активности печени, оценивает суммарную активность как левой так и правой доли печени, не давая информации о преимущественной локализации основного объема функционирующей тка-

ни печени. Таким образом, при планировании резекционного вмешательства при допустимой FLR развитие в последующем пострезекционной печеночной недостаточности может быть обусловлено низкой функциональной активностью паренхимы остающейся части печени.

Исследование гистологических изменений печеночной паренхимы после портоэмболизации показало, что гипертрофия контрлатеральной доли печени, которую мы наблюдали при повторной МСКТ, происходит как за счет гипертрофии уже имеющихся, так и за счет появления новых, функционально активных гепатоцитов.

Отсутствие летальности и тяжелых послеоперационных осложнений после портоэмболизации, а так же высокий процент викарной гипертрофии позволяет говорить об эмболизации правой ветви воротной вены как о безопасной и эффективной процедуре, которая позволяет проводить резекционные вмешательства у больных, которые ранее считались нерезектабельными или имели высокий риск развития послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Гистологические исследования показали, что гипертрофия контрлатеральной доли печени после проведения портоэмболизации происходит как за счет гипертрофии уже имеющихся, так и за счет появления новых, функционально активных гепатоцитов.

2. Внедрение новых методов визуализации, которые бы могли оценить как объем функционирующей паренхимы печени, так и его преимущественную локализацию, сможет снизить частоту пострезекционной печеночной недостаточности, путем расширения показаний для проведения двухэтапного метода лечения, с применением на первом этапе эмболизации правой ветви воротной вены, у больных с достаточным объемом остающейся паренхимы печени, но низким функционирующей объемом остающейся паренхимы печени.

Литература

1. Операции на печени: руководство для хирургов / В.А. Вишнеvский [и др.]. –

Москва: Изд-во «МИКЛОШ», 2008. – 157 с.

2. Гранов Д.А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке / Д.А. Гранов // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, №4. – С. 237.
3. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении / Ю.И. Патютко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 10-17.
4. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю.И. Патютко. – М.: Изд-во «Практическая Медицина», 2005. – 304 с.
5. Хирургическое лечение первичного рака печени / Ю.И. Патютко [и др.] // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 197.
6. Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition / P. Bernardi // Physiological reviews. – 1999. – Vol. 79, № 4. – P. 1127-1155.
7. Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy / S. Hortalano [et al.] // Hepatology. – 1995. – Vol. 21, № 3. – P. 776-786.
8. Jungermann K. Oxygen: modulator of metabolic zonation and disease of the liver / K. Jungermann, T. Kietzmann // Hepatology. – 2000. – Vol. 31, №2. – P. 255-260.
9. Komori K. Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization / K. Komori, M. Nagino, Y. Nimura // British journal of surgery. – 2006. – Vol. 93, № 6. – P. 745-751.
10. Lemasters J.J. Centrilobular injury following hypoxia in isolated, perfused rat liver / J.J. Lemasters, S. Ji, R.G. Thurman // Science. – 1981. – Vol. 213, № 4508. – P. 661-663.
11. Cancer incidence in five continents / eds.: D.M. Parkin [et al.] // Cancer Incidence in Five Continents: IARC scientific publications. – Lyon: IARC Press, 2002. – Vol. 8. – №155.
12. Kim R.D. Liver regeneration and the atrophy-hypertrophy complex / R.D. Kim, J.S. Kim, K.E. Behrns // Semin In-

- tervent Radiol. – 2008. – Vol. 25, № 2. – P. 92-103.
13. Rous P. Relation of the portal blood to liver maintenance a demonstration of liver atrophy conditional on compensation / P. Rous, L.D. Larimore // The Journal of experimental medicine. – 1920. – Vol. 31, № 5. – P. 609-632.
14. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats / T. Uemura [et al.] // International journal of molecular medicine. – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 173-182.
15. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review / K.P. Van Lienden [et al.] // Cardiovascular and interventional radiology. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 25-34.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER PARENCHYMA AFTER EMBOLIZATION OF THE RIGHT BRANCH OF THE PORTAL VEIN

A.V. Shabunin, D.N. Grekov, A.P. Rakcha, P.A. Drozdov

To determine the morphological changes of the parenchyma of the right and the left lobe of the liver after embolization of the right branch of the portal vein.

Material and Methods: Embolization of the right branch of the portal vein was performed in 15 patients. All patients by CT of the abdomen future liver remnant (FLR) sizes were less than 30% (from 17 to 27%) in average – 19,78%. Before and after the procedure was performed a biopsy of the right and the left lobe of the liver, followed by assessment of morphological changes of the parenchyma.

Results: The volume of the liver after portoembolizatsii on average increased by 12,5%, the volume of the left lobe of the liver increased by an average of 41,7%. Expected hypertrophy of the left lobe of the liver is not obtained in one patient (6,66%). In the remaining 14 patients (93,3%) the size of the left lobe of the liver, and increased by more than 30%. Radical surgical treatment performed 9 (60%) patients. Study of histological changes after hepatic parenchyma portoembolization showed that hypertrophy of the contralateral lobe of the liver, occurs due to hypertrophy of the existing and the emergence of new, functionally active hepatocytes. The use of embolization of the right branch of the portal vein in most cases allows for vicarious hypertrophy of the left lobe of the liver due to hypertrophy of the existing and the emergence of new, functionally active hepatocytes.

Keywords: metastatic colorectal cancer, liver embolization of branches of the portal vein, hepatic resection.

Шабунин А.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии РМАПО, гл. врач ГКБ им. С.П. Боткина.
E-mail: info@botkinmoscow.ru

Греков Д.Н. – к.м.н., доц. кафедры госпитальной хирургии РМАПО, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С.П. Боткина.
E-mail: info@botkinmoscow.ru

Ракша А.П. – д.м.н., проф., зав. патологоанатомическим отделением ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.
E-mail: gkb1@mosgorzdrav.ru

Дроздов П.А. – врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С.П. Боткина.
E-mail: dc.drozdov@gmail.com