



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85311** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 08010</b>	(72) Винахідник(и): <b>Іщенко Роман Вікторович (UA), Жильцов Олексій Валерійович (UA), Лисаченко Ігор Васильович (UA), Волос Лілія Іванівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>25.06.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.11.2013</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>	(73) Власник(и): <b>ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, пр. Ілліча, 16, м. Донецьк-3, 83003 (UA)</b>

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ СТУПЕНЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ПРАВОСТОРОННІЙ ГЕМІГЕПАТЕКТОМІЇ З ПРИВОДУ ПЕРВИННИХ, МЕТАСТАТИЧНИХ І ДОБРОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПРАВОЇ ЧАСТКИ ПЕЧІНКИ**

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування ступеня ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності при правобічних гемігепатектоміях з приводу первинних, метастатичних і доброякісних новоутворень правої частки печінки виконують шляхом оцінки функціонального стану лівої частки печінки. При цьому додатково виконують трепанобіопсію печінки під контролем ультразвукового дослідження поза зоною ураження пухлинного росту, біоптат вивчають мікроскопічно з наступною кількісною комплексною оцінкою морфо-функціонального стану паренхіми печінки за середніми показниками ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів і питомого об'єму строми, і в залежності від значень показників ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів прогнозують мінімальний або максимальний ступінь ризику розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді.

UA 85311 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до патологічної анатомії й онкології, і може бути використаний для об'єктивної морфологічної оцінки ступеня ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності у хворих з пухлинами печінки.

Одним із основних критеріїв успіху чи неуспіху операції прийнято вважати розвиток печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді. Летальність після широких резекцій печінки коливається від 4 % до 25 %, однак вихідний статус печінки пацієнта до операції часто не враховується [1].

Існує безліч способів визначення функції печінки, в тому числі і методи кількісного та напівкількісного визначення функції печінки за біохімічними показниками крові, радіоізотопні методи та інші [2, 3]. Пропоновані математичні моделі шкали ступеня операційного ризику у хворих зі злоякісними пухлинами печінки припускають як результат лише констатацію самого факту ступеня ризику розвитку того чи іншого ускладнення, але не дозволяють визначити ступінь ризику його розвитку. Наявність різних непрямих методів дослідження свідчить на користь того, що немає досліджень, які показували б об'єктивність того чи іншого методу визначення функції печінки, з урахуванням отриманої післяопераційної печінкової недостатності у хворих із злоякісними пухлинами печінки.

Відомий спосіб морфологічного дослідження функції печінки у дітей та встановлення значимості напівкількісних індексів гістологічної активності Кноделля (Knodell) та Айшека (Tshak) [4].

Однак у цих способах морфологічної оцінки функції печінки результати дослідження біопсії засновані на суб'єктивній оцінці і залежать від професійних знань фахівця, інтерпретуючого результати.

Відомий спосіб інтраопераційної діагностики функціонального стану лівої частки печінки при гемігепатектомії справа з приводу первинних, метастатичних і доброякісних новоутворень правої частки печінки, вибраний як найближчий аналог, згідно з яким визначають функцію лівої частки печінки при гемігепатектомії справа, вводячи 2 мл дипептивену в пупкову вену, з визначенням концентрації сечовини в крові з лівої печінкової вени [5].

Однак цей спосіб може лише побічно відображати рівень метаболічних процесів, що відбуваються в цілому в організмі, але не може відповісти на питання, який морфо-функціональний стан печінки і який ступінь ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності індивідуально у конкретного хворого з пухлиною печінки.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу прогнозування ступеня ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності при правобічних гемігепатектоміях з приводу первинних, метастатичних і доброякісних новоутворень правої частки печінки шляхом дослідження біоптату печінки поза зоною ураження пухлинного росту, в якому підвищення точності прогнозу розвитку післяопераційної печінкової недостатності досягається за рахунок того, що проводять кількісну комплексну оцінку морфо-функціонального стану паренхіми, яка дозволяє за середніми показниками ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів і питомої об'єму строми об'єктивно прогнозувати мінімальний ( $\leq 25\%$ ) і максимальний ( $\geq 50\%$ ) ступінь ризику розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування ступеня ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності при правобічних гемігепатектоміях з приводу первинних, метастатичних і доброякісних новоутворень правої частки печінки визначають функцію лівої частки печінки при гемігепатектомії справа, згідно з корисною моделлю, додатково виконують трепанобіопсію лівої частки печінки під контролем ультразвукового дослідження поза зоною ураження пухлинного росту, біоптат вивчають мікроскопічно з наступною кількісною комплексною оцінкою морфо-функціонального стану паренхіми печінки за середніми показниками ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів і питомого об'єму строми, і при показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів  $0,123 \pm 0,041$ – $0,193 \pm 0,052$  і питомого об'єму строми  $0,146 \pm 0,017$ – $0,205 \pm 0,022$  прогнозують мінімальний ступінь ризику ( $\leq 25\%$ ) розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді, а при показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів  $0,280 \pm 0,033$  і більше та питомого об'єму строми  $0,305 \pm 0,049$  і більше прогнозують максимальний ступінь ризику ( $\geq 50\%$ ) розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Після виконання трепанобіопсії печінки під контролем ультразвукового дослідження поза зоною ураження пухлинного росту виготовляють гістологічні зрізи, які вивчають мікроскопічно, визначають середні показники ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів і питомого об'єму строми. При показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення

гепатоцитів  $0,123 \pm 0,041$ - $0,193 \pm 0,052$  і питомого об'єму строми  $0,146 \pm 0,017$ - $0,205 \pm 0,022$  прогноують мінімальний ступінь ризику ( $\leq 25\%$ ) розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді, а при показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів  $0,280 \pm 0,033$  і більше та питомого об'єму строми  $0,305 \pm 0,049$  і більше прогноують

5 максимальний ступінь ризику ( $\geq 50\%$ ) розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді. Всі дані показники отримані в результаті морфометричного вивчення 45 пункційних біоптатів печінки під ультразвуковим контролем з подальшим підтвердженням їх клінічними даними хворих з новоутвореннями печінки.

#### Приклад № 1

10 Хвора Х., 1988 р.н. перебувала на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні № 7 Донецького обласного протипухлинного центру (історія хвороби № 73693), надійшла 20.03.2013; виписана: 15.04.2013.

Діагноз: Печінково-клітинна аденома на тлі гіперплазії, після оперативного лікування.

Скарги: на помірні болі в правому підребер'ї.

15 Трудовий анамнез: не потребує л/л.

Анамнез життя: Туберкульоз, тифи, паратифи, малярію, гепатити, венеричні захворювання, ВІЛ-інфікованість заперечує. Алергічні реакції не спостерігалися.

Анамнез хвороби: Вважає себе хворою близько місяця, коли вперше стала відзначати вищевикладені скарги. При дообстеженні: СКТ печінки виявлено новоутворення печінки, яке

20 потрібно диференціювати між аденомою, гемангіомою, раком печінки. Гінеколог, мамографія, ФКС, ЕФГС - без особливостей. Направлена в ДОПЦ для вирішення питання про подальшу тактику лікування.

Об'єктивний статус: Стан хворої задовільний нормостенічної статури. Шкірні покриви і

25 видимі слизові бліді. Язик обкладений білуватим нальотом, вологий. Перкуторно межі серця і легень у межах фізіологічних норм. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук. Дихання в легенях везикулярне, хрипів немає, ЧД 18. Тони серця ясні, звучні, діяльність ритмічна ЧСС 80. АД 115/80 мм.рт.ст. Температура тіла  $36,5^{\circ}\text{C}$  Живіт м'який, болючий в правому підребер'ї, помірно болючий при пальпації в інших відділах. Симптомів подразнення очеревини немає. Доступні пальпації відрізки кишечника звичайних пальпаторно властивостей. Печінка біля краю

30 реберної дуги, край закруглений, злегка болючий при пальпації. Симптом "поколочування" негативний з обох сторін. Випорожнення і діурез не порушені.

Ректально: Сфінктер тонічний, на рукавичці кал звичайного кольору. На вершині пальця патології не виявлено.

Аналізи на момент надходження:

35 Біохімічний аналіз: білок загальний - 78 г/л, сечовина 3,6; 4,9 глюкоза; білірубін заг: 21,6; прямий 7,2; непряний 14,4; АЛТ 10; АСТ 22; альфа-амілаза 55.

Клінічний аналіз крові: лейкоцити - 5,9; лімфоцити - 1,7; гранулоцити - 0,3; відносна кількість лімфоцитів - 28,8; гемоглобін - 122; еритроцити - 4,18; гематокрит - 38,4; тромбоцити - 134.

Коагулограма: протромбіновий час - 12,7, фібриноген - 1,54; АЧТЧ - 23,7; МНО-0,92.

40 22.03.13 виконана гемігепатектомія справа, холецистектомія. Патогістологічне заключення № 14468-75, у вузлах печінки синусіт, хронічний холецистит з атрофією слизової оболонки.

23.03.13 о 19:00 після зміни положення тіла по дренажу відзначилося кров'янисте виділення (близько 800 мл). Викликаний черговий лікар, вирішено виконати ургентне оперативне

45 втручання.

19:30 23.03.13 виконана операція: релапаротомія, зупинка внутрішньочеревної кровотечі, дренирування черевної порожнини.

Після переведення в ОПІТ через 30 хв. кровотеча повторилася, по дренажу близько 500 мл свіжої крові. Викликаний черговий лікар, вирішено виконати повторне хірургічне втручання.

50 22:00 23.03.13 виконана операція: релапаротомія, зупинка внутрішньочеревної кровотечі, дренирування черевної порожнини, тампонада черевної порожнини.

Патогістологічне заключення № 14468-75: пухлина печінки на великому протязі має будову печінково-клітинної аденоми (гепатоми) з ділянками тубулярної холоангіоми на тлі фокальної нодулярної гіперплазії.

55 Проведена додаткова кількісна комплексна оцінка морфо-функціонального стану паренхіми печінки: показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів склав  $0,161 \pm 0,011$ , питомого об'єму строми -  $0,144 \pm 0,017$ . Прогноз: мінімальний ступінь ризику розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді ( $\leq 25\%$ ).

Дренажі і тампони видалені на 15 добу 07.04.13. Ознак печінкової недостатності немає. На

60 передній черевній стінці - наявність двох нориць в зоні стояння тампонів. Проводилися мазеві

лікування з позитивною динамікою, виписана з відділення у задовільному стані для продовження місцевого лікування за місцем проживання.

Аналізи при виписці:

5 Біохімічний аналіз крові: білок загальний-60 г/л; сечовина - 4,3; глюкоза - 4,2; білірубін загальний: 14,0, прямий - 0; непрямої - 14,0; АЛТ - 21; АСТ-25, альфа-амілаза - 95.

Клінічний аналіз крові: лейкоцити - 7,0; відн. к-сть. Лімфоцитів - 22,5; гемоглобін - 110; еритроцити - 3,19; гематокрит - 34,2; тромбоцити - 279.

10 Рекомендовано: спостереження хірурга за місцем проживання. Перев'язки амбулаторно щодня за м/прож. Проксіум 40 мг 1 р/д. за 20 хв. до їжі 1 міс., Гептрал 400 мг 1 р/с протягом 4 міс. Гатифлоксацин 400 мг 1 р/д - 7 днів.

Приклад № 2

15 Хвора С., 1963 р. н., госпіталізована в Донецький обласний протипухлинний центр (історія хвороби №31753) у серпні 2012 р. зі скаргами на наявність болю в правому підребер'ї, періодичну нудоту, блювоту, діарею до 2 разів на добу. Відзначалося підвищення температури тіла до 39 °С. Діагноз: карцинома правого яєчника T1cN0M0, стан після комплексного лікування в 2010 р., прогресування: метастази в печінці; канцероматоз 4 ст.

20 Анамнез захворювання: вважає себе хворою з 2009 р., коли почали турбувати кров'яністі виділення з піхви і болі внизу живота. У 2010 р. за місцем проживання була виконана операція: екстирпація матки з придатками, резекція великого сальника. Патогістологічне заключення №1234-41: муциозна папілярна аденокарцинома яєчника, в сальнику хронічний сальпінгіт. Отримала курс протипухлинної поліхіміотерапії (ПХТ). При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини за місцем проживання в правій частці печінки виявлене об'ємне новоутворення 8×9,5×6 см. Направлена в ДОПЦ для вирішення питання про подальшу тактику лікування. СКТ печінки від 15 квітня 2012 р.: гіперваскулярне утворення правої частки печінки 25 11×7×7,6 см, з субкапсулярним поширенням (потрібно диференціювати між вторинним метастатичним ураженням печінки і первинним раком печінки), дрібні кісти печінки. Фіброгастродуоденоскопія виявила поверхневий гастрит. Аналізи крові на момент надходження: Загальний аналіз крові - незначний лейкоцитоз з паличкоядерним зрушенням в лейкоцитарній формулі ( $12,4 \times 10^9/\text{л}$  з паличкоядерним зрушенням), помірна анемія за рахунок зниженого середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах, еритроцити -  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін - 100,3 г/л, 30 колірний показник - 0,66). Інші показники в межах норми. Біохімічний аналіз крові без особливостей.

Анамнез життя: туберкульоз, тифи, паратифи, малярію, гепатити, венеричні захворювання, ВІЛ інфікованість заперечує. Алергічні реакції не спостерігалися.

35 Об'єктивний статус: стан хворої задовільний, свідомість ясна, продуктивному контакту доступна, шкірні покриви і видимі слизові бліді, язик сухуватий. Аускультативно в легенях дихання жорстке, ослаблене в нижньо-задніх відділах. Частота дихання 18 на хв..., діяльність серця ритмічна, частота серцевих скорочень 78 в хв. Артеріальний тиск 110/80 мм рт.ст. Живіт м'який, больові відчуття в епігастральній ділянці, помірно болючий при пальпації в інших відділах, перистальтика активна, симптомів подразнення очеревини немає. Доступні пальпації 40 відрізки кишечника звичайних пальпаторних властивостей. Печінка +2 см від краю реберної дуги, край закруглений, болючий. Симптом поколювання негативний з обох боків. Діурез не порушений.

45 Ректально: сфінктер тонічний, на висоті пальця без патології, ампула заповнена калом звичайного кольору.

Враховуючи дані обстежень та анамнез хвороби, прийнято рішення запропонувати хворій хірургічне лікування в обсязі правобічної гемігепатектомії. Після передопераційної підготовки 28.08.2012 проведена операція: під ультразвуковим контролем взята біопсія печінки зліва, гемігепатектомія справа, катетеризація печінкової артерії. Патогістологічний висновок (№ 23177-93): низькодиференційована аденокарцинома, цироз печінки, хронічний холецистит з атрофією слизової оболонки.

55 Проведена додаткова кількісна комплексна оцінка морфо-функціонального стану паренхіми печінки: показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів склав  $0309 \pm 0014$ , питомого об'єму строми -  $0410 \pm 0,039$ . Прогноз: максимальний ступінь ризику розвитку печінкової недостатності ( $\geq 50\%$ ) в ранньому післяопераційному періоді.

60 При ревізії органів черевної порожнини виявлено виражений спайковий процес, є дрібні поодинокі метастатичні ураження в обох частках печінки, в діафрагму від 0,2 до 2 см. У правому підребер'ї конгломерат з ознаками розпаду і проростання в діафрагму, праву частку печінки до 6 см в діаметрі, по вісцеральній і парієтальній очеревині, у великому сальнику множинні метастатичні вузли до 2 см в діаметрі. Прийнято рішення обмежитися катетеризацією загальної

печінкової артерії. Для цього виділена права шлунково-сальникова артерія, розсічена її стінка, у вказану артерію введений катетер, який проведено з правої шлунково-сальникової артерії через шлунково-дванадцятипалу артерію у власну печінкову артерію. Довжина введеного катетера склала 9-11 см. Катетер фіксований у правій шлунково-сальниковій артерії за допомогою лігатури. У круглій зв'язці печінки за допомогою металевого бужа з оливою на кінці сформований тунель у подовжньому напрямку. Ангіостома виведена на передню черевну стінку через контрапертурний розріз у правому підребер'ї. Катетер фіксований до шкіри двома лігатурними швами. Контроль гемостазу. Дренажі проведені над і під печінкою, в малий таз через контрапертурні проколи. Лапаротомія поширено. Асептична пов'язка.

У післяопераційному періоді у хворої спостерігалась наявність жовтяниці, значна анемія і лейкоцитоз, які регресували на фоні післяопераційної лікарської терапії. Хвора отримала 8 курсів селективної внутрішньоартеріальної ПХТ (карбоплатин 450 мг, доксорубіцин 40 мг) на фоні супровідної терапії. При контрольній спіральній комп'ютерній томографії відзначається позитивна динаміка. Вогнища в печінці істотно зменшилися порівняно з попереднім дослідженням. Визначаються 2 вогнища в 2 і 8 сегментах печінки 5 і 8 мм відповідно, не накопичують контрастну речовину (прості кісти). У 6 і 7 сегментах об'ємне утворення розмірами 28×26×25 мм. (Порівняно з дослідженням 15 квітня 2012 позитивна динаміка за рахунок зменшення розмірів утворення печінки).

Пропонований спосіб дозволяє підвищити точність прогнозування ступеня ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності у хворих з пухлинами печінки на підставі кількісної оцінки в гістологічних препаратах основних морфологічних ознак морфофункціонального стану печінки, що дозволяє знизити частоту післяопераційних ускладнень, своєчасно плануючи адекватний обсяг оперативного втручання, забезпечує об'єктивність, надійність морфологічного діагнозу та адекватність вибору хірургічної тактики, що відповідає вимогам сучасної патоморфології та онкології. Розроблений спосіб може бути широко використаний в клініці.

Джерела інформації:

1. Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза: возможности хирургического лечения / Патютко Ю.И. [и др.] // Хирургия.-2011. - №10. - С.13-19.

2. Grazioli L., Bondioni M.P., Haradome H., et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. // Radiology. 2012 Feb;262(2):520-9.

3. Sherman M, Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors and Screening // Semin. Liver Dis.-2005.- Vol. 2.- P. 143-154.

4. Якушенко СМ. Клиническая значимость морфологических индексов при хронических болезнях печени у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.-14.00.09. - М.: 2005.-16 с.

5. Лаврентьев А. А. Интраоперационная диагностика функционального состояния левой доли печени при гемигепатэктомиях справа. Автореферат дисс. на соискание канд. мед. наук. Ростов -на Дону (Россия).-2008.-16.С.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ступеня ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності при правобічних гемігепатектоміях з приводу первинних, метастатичних і доброякісних новоутворень правої частки печінки, який виконують шляхом оцінки функціонального стану лівої частки печінки, який **відрізняється** тим, що додатково виконують трепанобіопсію печінки під контролем ультразвукового дослідження поза зоною ураження пухлинного росту, біоптат вивчають мікроскопічно з наступною кількісною комплексною оцінкою морфо-функціонального стану паренхіми печінки за середніми показниками ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів і питомого об'єму строми, і при показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів  $0,123 \pm 0,041$ - $0,193 \pm 0,052$  і питомого об'єму строми  $0,146 \pm 0,017$ - $0,205 \pm 0,022$  прогнозують мінімальний ступінь ризику ( $\leq 25\%$ ) розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді, а при показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення гепатоцитів  $0,280 \pm 0,033$  і більше та питомого об'єму строми  $0,305 \pm 0,049$  і більше прогнозують максимальний ступінь ризику ( $\geq 50\%$ ) розвитку печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601