

ИЗМЕНЕНИЯ ЗНАЧЕНИЙ РУТИННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ И ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет,
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова МЗ РБ»

В статье приведены результаты исследования показателей метаболизма в крови пациентов с первичным раком печени: аспаратаминотрансферазы (АсАт), аланинаминотрансферазы (АлАт), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), гаптоглобина, билирубина, альбумина, холестерина, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО). Материалом для исследования служила плазма крови и цельная кровь пациентов с первичным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), пациентов, страдающих холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) и клинически здоровых лиц группы контроля. Результаты выразались как медиана [25%-75%].

У пациентов с первичным ГЦР и ХЦР имеются признаки нарушения целостности гепатоцитов (увеличение активности трансаминаз, ГГТ) и снижение метаболической способности этих клеток (увеличение концентрации билирубина, гаптоглобина, снижение – альбумина, холестерина). Эти изменения более выражены при ГЦР (АсАт – 48,0 [33,2–69,4] Ед/л, контроль – 20,8 [19,0–28,0] Ед/л; АлАт – 46,5 [24,0–76,2] Ед/л, контроль – 18,6 [13,3–22,1] Ед/л; ГГТ – 125,5 [78,7–203,1] Ед/л, контроль – 17,0 [14,0–23,3] Ед/л; билирубин – 16,9 [13,5–24,1] мкмоль/л, контроль – 9,8 [7,0–14,2] мкмоль/л; гаптоглобин – 1,29 [0,4–1,9] г/л, контроль – 1,0 [0,9–1,5] г/л; альбумин – 37,0 [32,2–41,0] г/л, контроль – 44,0 [42,0–46,0] г/л; холестерол – 3,8 [3,1–4,7] ммоль/л, контроль – 4,9 [4,3–5,6] ммоль/л). Наличие цирроза печени при ГЦР существенно усугубляет вышеназванные сдвиги. Это демонстрируют в плазме крови таких пациентов более высокая активность АсАт (66,8 [47,0–140,0] Ед/л) и уровень билирубина (25,5 [16,7–51,1] мкмоль/л), а также более низкая концентрация общего холестерина (3,5 [3,1–4,5] ммоль/л). Снижение концентрации альбумина в плазме крови пациентов с первичным ГЦР имеет связь со стадией заболевания ($R = -0,453$). Согласно данным ROC-анализа его определение может использоваться в качестве вспомогательного показателя для диагностики степени развития опухолевого процесса в печени при первичном раке. Диагностическая эффективность модели – 72%.

Ключевые слова: аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, гаптоглобин, билирубин, альбумин, холестерол, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, цирроз печени.

A. D. Taganovich, V. I. Prokhorov, T. V. Toman, O. V. Gotko, L. A. Derzhavets

CHANGES IN THE VALUES OF ROUTINE METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR AND CHOLANGIOCELLULAR PRIMARY LIVER CANCER

The article presents the results of a study of metabolic parameters in the blood of patients with primary liver cancer: aspartate aminotransferase (AsAt), alanine aminotransferase (AlAt), γ -glutamyltranspeptidase (GGT), haptoglobin, bilirubin, albumin, cholesterol, activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized relationship (INR). Blood plasma and whole blood of patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC), patients suffering from cholangiocellular carcinoma (CCC) and clinically healthy individuals in the control group served as the material for the study. Results were expressed as median [25%-75%].

Patients with primary HCC and CCC have signs of violation of hepatocyte integrity (increased transaminase, GGT activity) and reduced metabolic ability of these cells (increased concentration of bilirubin, haptoglobin, reduced albumin, cholesterol). These changes are more pronounced with HCC (AsAt – 48.0 [33.2–69.4] U/l, control – 20.8 [19.0–28.0] U/l; AlAt – 46.5 [24.0–76.2] U/l, control – 18.6 [13.3–22.1] U/l; GGT – 125.5 [78.7–203.1] U/l, control – 17.0 [14.0–23.3] U/l; bilirubin – 16.9 [13.5–24.1] μ mol/l, control – 9.8 [7.0–14.2] μ mol/l; haptoglobin – 1, 29 [0.4–1.9] g/l, control – 1.0 [0.9–1.5] g/l; albumin – 37.0 [32.2–41.0] g/l, control – 44.0 [42.0–46.0] g/l; cholesterol – 3.8 [3.1–4.7] mmol/l, control – 4.9 [4.3–5.6] mmol/l). The presence of cirrhosis in patients with HCC significantly aggravates the above-mentioned changes. This is demonstrated in the blood plasma of such patients by a higher activity of AsAt (66.8 [47–140.0] U/l) and bilirubin level (25.5 [16.7–51.1] μ mol/l), and also a lower total cholesterol concentration (3.5 [3.1–4.5] mmol/l). The decrease in albumin concentration in the blood plasma of patients with primary HCC is associated with the stage of the disease ($R = -0,453$). According to the ROC-analysis, its definition can be used as an auxiliary indicator for diagnosing the degree of tumor development in the liver in primary cancer. The diagnostic efficiency of the model is 72%.

Key words: aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase, haptoglobin, bilirubin, albumin, cholesterol, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, cirrhosis.

По данным ВОЗ в структуре смертности вследствие злокачественных новообразований раку печени принадлежит третье место. За 2007–2016 годы отмечен рост первичного рака печени с 3,4 до 5,1 (на 100 тыс. жителей Республики Беларусь) [8].

Стратегия лечения онкологических пациентов с первичным и метастатическим поражением печени определяется распространенностью онкологического процесса и функциональными резервами печени [9, 12]. Чтобы оценить функциональное состояние печени как в норме, так и в патологии, используются ставшие классическими показатели метаболизма. Чаще всего они определяются в плазме крови и характеризуют, с одной стороны, целостность клеток печени, с другой – ее метаболическую способность. Так, аспартат- и аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидаза в крови хорошо известны в качестве так называемых индикаторных ферментов. Билирубин является продуктом катаболизма в печени небелкового компонента гемоглобина и характеризует состояние желчевыделительной функции печени. В клетках паренхимы печени идут активно процессы синтеза холестерина, белков, в том числе, альбуминов и факторов системы коагуляционного гемостаза.

Хорошо известно, что значения вышеназванных показателей, как правило, реагируют на патологический процесс в тканях печени, своим изменением в плазме крови, что используется в практической медицине для диагностики, построения прогноза, мониторинга течения заболевания и эффективности проводимого лечения. Это важно и с той точки зрения, что в настоящее время ведется активный поиск точного и неинвазивного инструмента для прогнозирования и диагностики повреждений печени.

«Золотым стандартом» выявления и оценки повреждений печени до настоящего времени считалась абдоминальная пункционная биопсия печени. В силу малого размера образца и неоднородности распространения патологического процесса в тканях печени этот метод отличается значительной погрешностью исследования. Кроме того, повторный забор образца ткани печени в целях исследования считается непри-

емлемым и поэтому не может использоваться для определения течения болезни или эффекта терапии [4, 13].

Несмотря на очевидность и обыденность определения традиционных лабораторных маркеров для диагностики повреждения печени информация о них при первичном раке печени ограничена и не выходит за рамки единичных неглубоких исследований [10, 11]. Между тем первичный рак печени имеет различную распространенность опухоли, различную локализацию в печени, сочетание с другой патологией.

Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка рутинных лабораторных показателей в плане их информативности или изменения их значений в случаях развития первичного очага злокачественного роста в печени.

Материалы и методы

Материалом для исследования служила плазма крови и цельная кровь 30 пациентов с первичным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на I–IV стадии, 11 пациентов, страдающих холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) на III–IV стадии, и 31 клинически здорового лица группы контроля, не имеющих на момент обследования злокачественных заболеваний (их них 17 женщин и 14 мужчин). Возраст клинически здоровых лиц колебался от 21 года до 74 лет; средний возраст составил $40,9 \pm 13,8$ года. Из 41 обследованного пациента с первичным ГЦР и ХЦР у 19 (46,3%) пациентов диагностирован ГЦР на фоне цирроза печени.

Взятие крови проводилось до обследования пациентов. Активность АлАт, АсАт, ГГТ, концентрация гаптоглобина, билирубина, альбумина, холестерина определялись фотометрически на биохимическом анализаторе AU 680 (производства Beckman Coulter Inc., США) с использованием стандартных наборов реагентов. Показатели коагулограммы (АЧТВ, МНО) определяли с использованием клоттингового метода на автоматическом коагулометре STA Compact (производства Diagnostica Stago, США).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов статистического анализа данных STATISTICA 10.0

(StatSoft Inc., США), MedCalc 18.11.6 («MedCalc Software», Бельгия). Анализ осуществляли непараметрическими методами вариационной статистики и выражали в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей [25%-75%]. При изучении статистических различий между двумя группами показателей использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для изучения связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R). Интегральная диагностическая информативность лабораторных тестов оцени-

время уровень гаптоглобина при ХЦР был гораздо в большей степени выше контрольной величины для этого белка, чем при ГЦР.

Следует отметить, что медианы всех определяемых показателей метаболизма в контрольной группе находились в интервале референтных значений общепринятой нормы. Большинство вышеназванных изменений уровня показателей метаболизма как у пациентов с ГЦР, так и у пациентов с ХЦР, имевшие место по сравнению с контрольной группой, также не выходили за рамки референтных значений (табл. 1). Исключение составила высокая активность трансаминаз и ГГТ.

Таблица 1. Показатели метаболизма, измеренные в плазме крови здоровых людей и пациентов с первичным гепатоцеллюлярным или холангиоцеллюлярным раком

Исследуемый показатель	Референтные значения параметра [3, 6]	Клинически здоровые лица (n = 31)	ГЦР (n = 30)	ХЦР (n = 11)
АсАт, Ед/л	до 37	20,8 [19,0–28,0]	48,0 [33,2–69,4]*	40,0 [27,9–69,0]*
АлАт, Ед/л	до 41	18,6 [13,3–22,1]	46,5 [24,0–76,2]**	29,0 [18,0–38,0]*
ГГТ, Ед/л	до 71	17,0 [14,0–23,3]	125,5 [78,7–203,1]*	83,4 [76,0–97,4]*
Гаптоглобин, г/л	0,3–2,0	1,0 [0,9–1,5]	1,29 [0,4–1,9]**	2,0 [1,8–2,2]*
Билирубин, мкмоль/л	8,5–20,5	9,8 [7,0–14,2]	16,9 [13,5–24,1]**	15,3 [7,8–18,0]
Альбумин, г/л	35–50	44,0 [42,0–46,0]	37,0 [32,2–41,0]*	39,5 [39,0–40,1]*
Холестерол, ммоль/л	3,1–5,2	4,9 [4,3–5,6]	3,8 [3,1–4,7]*	4,85 [4,4–5,4]
АЧТВ, сек	35–45	36,1 [32,8–38,3]	39,35 [34,25–44,9]**	31,0 [27,7–35,7]*
МНО, ед	0,8–1,2	1,0 [0,96–1,09]	1,14 [1,0–1,3]*	1,1 [1,0–1,1]

Примечание: Здесь, а также в таблице 2 – * – разница достоверна относительно контрольной группы; (***) – разница достоверна относительно группы пациентов с ХЦР.

валась с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ) с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О диагностической ценности показателей судили на основании расчёта чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности и диагностической эффективности теста. Для этого использовали расчётные значения истинноположительных (ИП), истинноотрицательных (ИО), ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов диагностического теста. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов.

Результаты и обсуждение

Активность внутриклеточных ферментов в плазме крови как при ГЦР, так и ХЦР была существенно выше нормы (табл. 1). Среди пациентов с ГЦР значения АсАт превысили контрольные в 70% случаев этого заболевания, АлАт – в 63%, а ГГТ – в 80%. У пациентов с ХЦР нормальное значение АсАт превышено в 72% случаев, АлАт – в 27%, а ГГТ – в 82%. Особенно высоким подъем активности был для ГГТ. Медиана для этого показателя более чем в 7 раз превышала контрольный уровень у пациентов с ГЦР и более чем в 4 раза – у пациентов с ХЦР. При ГЦР активность всех вышеназванных ферментов была выше, чем при ХЦР, однако указанное различие оказалось статистически недостоверным.

Результаты определения индикаторных ферментов дополняют данные о важнейших печеночных метаболитах. По сравнению с контрольной группой у пациентов с ГЦР в плазме крови был снижен уровень альбумина и общего холестерина, повышена концентрация общего билирубина, имелась тенденция к увеличению концентрации гаптоглобина. При ХЦР разница по сравнению с контролем для этих показателей метаболизма была меньше выражена, в случае холестерина и билирубина она уже статистически недостоверна. В то же

Обнаруженная направленность изменений свидетельствует о вовлечении паренхимы печени в патологический процесс. Относительно высокая активность трансаминаз и ГГТ в плазме крови – очевидное проявление так называемого синдрома цитолиза, т.е. гибели клеток паренхимы, где эти ферменты вовлечены в конкретные метаболические пути транс-, дезаминирования (АлАт, АсАт) и транспорта аминокислот через мембрану (ГГТ).

Снижение концентрации альбумина в плазме крови и увеличение – общего билирубина характеризует сниженную метаболическую способность клеток печени. Именно здесь, как известно, синтезируется основной белок плазмы крови – альбумин. Здесь же билирубин, с одной стороны, образуется в результате катаболизма гема, с другой – подвергается конъюгации на пути превращения в прямой билирубин. Рост уровня билирубина в плазме, таким образом, или результат неэффективного поступления непрямого билирубина в печень для последующего конъюгирования, или – выхода билирубина в кровотоки вследствие гибели клеток печени. Исходя из этих рассуждений, а также судя по выраженности обнаруженных изменений, поражение печеночной паренхимы с частичной потерей метаболической способности клеток при первичном ГЦР, очевидно, превышает таковые при ХЦР.

У части пациентов с ГЦР онкологический процесс имел место наряду с циррозом печени. Ожидаемо, наличие цирроза оказывало существенное влияние на уровень определяемых у них показателей (табл. 2). В частности, значительно более высокой, чем у пациентов без цирроза, была активность АсАт, концентрация билирубина, меньше была концентрация холестерина. Активность АсАт превысила нормальное значение у 79% пациентов с ГЦР на фоне цирроза, в то время как в отсутствие цирроза высокие значения этого фермента имелись только у 54,5% пациентов. Эти данные согласуются с имеющимися представлениями о характерном именно для цирроза печени избирательном повышении активности АсАт в плазме крови [1]. В данном случае можно думать

о большей глубине повреждения клеток при сопутствующем циррозе печени. АсАт в отличие от АлАт (локализована только в цитозоле) локализована в гепатоцитах как в цитозоле, так и в митохондриях.

Таблица 2. Показатели метаболизма, измеренные в плазме крови пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени и при его отсутствии, на различных стадиях развития опухолевого процесса

Исследуемый показатель	Пациенты с циррозом (n = 19)	Пациенты без цирроза (n = 11)	1 и 2 стадии ГЦР (n = 9)	3 и 4 стадии ГЦР (n = 21)
АсАт, Ед/л	66,8 [47,0–140,0]**	37,3 [30,5–68,3]*	48,25 [33,8–72,2]*	50,0 [33,4–83,2]*
АлАт, Ед/л	47,9 [28,4–74,8]*	37,7 [23,5–77,9]*	40,35 [26,5–46,9]*	70,0 [23,5–77,9]*
ГГТ, Ед/л	129,5 [87,8–226,5]*	91,5 [78,7–195,9]*	83,7 [45,1–402,1]*	148,6 [91,5–206,0]*
Гаптоглобин, г/л	1,0 [0,2–1,3]#	1,8 [1,7–2,0]*	0,6 [0,1–1,7]	1,3 [0,9–1,9]
Билирубин, мкмоль/л	25,5 [16,7–51,1]**	14,2 [13,3–19,9]*	19,9 [16,9–25,5]*	14,2 [13,3–23,5]*
Альбумин, г/л	35,7 [32,2–41,7]*	40,0 [36,4–40,6]*	40,1 [38,0–42,0]*	35,1 [31,5–40,0]**
Холестерол, ммоль/л	3,5 [3,1–4,5]**	4,7 [3,8–5,7]	3,5 [3,0–4,7]*	3,8 [3,1–5,1]*
АЧТВ, сек	40,0 [34,8–44,8]*	37,6 [32,9–46,6]	39,0 [34,5–45,0]	39,7 [34,0–44,8]
МНО, ед	1,2 [1,1–1,3]*	1,07 [0,98–1,2]	1,1 [1,0–1,33]	1,1 [1,07–1,2]*

Примечание: # – разница достоверна относительно группы пациентов без цирроза; * – разница достоверна относительно группы пациентов с 1 и 2 стадией ГЦР.

Существенно более высокой у пациентов с ГЦР и циррозом печени была концентрация билирубина в плазме крови, и более низкой – концентрация холестерина. На фоне имеющихся различий в уровне показателей метаболизма при ГЦР у таких пациентов изменены показатели гемостаза. Об этом свидетельствуют увеличенные АЧТВ и значение международного нормализованного отношения. Такие признаки гипокоагуляции обнаруживаются у большинства пациентов с ГЦР, и при сочетании с циррозом они более выражены (табл. 2), если судить по медиане полученных значений. Считается, что при циррозе в клетках печени страдает зависимый от витамина К синтез факторов свертывания крови, участвующих во внутреннем механизме активации протромбиназного комплекса [2]. В результате такие пациенты имеют склонность к гипокоагуляции.

Получив такие результаты, была сделана попытка сопоставить наблюдаемые изменения показателей метаболизма у пациентов с различными стадиями ГЦР. В соответствии с классификацией TNM принадлежность к одной из четырех стадий характеризует в том числе, распространенность опухоли в печени. Действительно, прослеживалась динамика выраженности изменений по сравнению с контролем. Активность трансаминаз, ГГТ была большей в плазме крови пациентов с 3 и 4 стадиями, чем с 1 и 2 стадиями, в то время как концентрация альбумина, холестерина – меньшей (табл. 2). Так, активность АсАт и ГГТ превысила референтные значения признака у 67% пациентов с 1 и 2 стадией ГЦР, а значения показателя АлАт – у 56% пациентов. У пациентов с 3 и 4 стадией ГЦР нормальное значение АсАт превышено у 71%, АлАт – у 67%, а ГГТ – у 86% пациентов.

Однако статистически достоверную разницу между стадиями удалось обнаружить лишь для альбумина. Вероятно,

отсутствие статистической достоверности при заметном отличии медиан обусловлено небольшим количеством наблюдений, по крайней мере, в группе пациентов с 1 и 2 стадиями, и существенными колебаниями индивидуальных результатов, о которых свидетельствуют процентильные размахи в приведенных данных.

Аналогичные результаты демонстрирует анализ корреляционной связи определяемых параметров со стадией ГЦР (табл. 3). Статистически достоверной она была только для концентрации альбумина. При этом величина коэффициента корреляции (–0,453) показывает, что связь эта, во-первых, отрицательная и во-вторых, она умеренной силы.

Таблица 3. Корреляционная связь содержания маркеров фиброза печени и стадии ГЦР

Исследуемый показатель	1 и 2 стадии ГЦР (n = 9)	3 и 4 стадии ГЦР (n = 21)	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	p
АсАт, Ед/л	48,25 [33,8–72,2]	50,0 [33,4–83,2]	0,141	0,493
АлАт, Ед/л	40,35 [26,5–46,9]	70,0 [23,5–77,9]	0,308	0,104
ГГТ, Ед/л	83,7 [45,1–402,1]	148,6 [91,5–206,0]	–0,032	0,878
Билирубин, мкмоль/л	19,9 [16,9–25,5]	14,2 [13,3–23,5]	–0,307	0,144
Альбумин, г/л	40,1 [38,0–42,0]	35,1 [31,5–40,0]	–0,453	0,023
Холестерол, ммоль/л	3,5 [3,0–4,7]	3,8 [3,1–5,1]	0,130	0,525

Полученные сведения о связи концентрации альбумина в плазме крови со стадией ГЦР были подвергнуты ROC-анализу (рис. 1). Пороговое значение для альбумина составило ≤ 37 г/л, диагностическая чувствительность – 72,2% (95% ДИ 46,5–90,3), диагностическая специфичность 85,7% (95% ДИ 42,1–99,6), площадь под ROC-кривой – 0,778 (95% ДИ 0,568 – 0,918) при p = 0,004. Основываясь на установленном пороговом значении, были рассчитаны число истинно положительных результатов (12), число ложноположительных результатов (1), число истинно отрицательных результатов (6) и число ложноотрицательных результатов (6). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составила 92,3%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 50%, диагностическая эффективность теста (ДЭ) – 72%.

Приведенные данные относительно возможности использования результатов определения концентрации альбумина в плазме крови для диагностики стадии ГЦР показывают, что модель имеет право на существование. Об этом свидетельст-

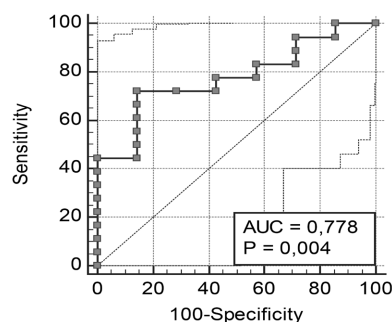


Рис. 1. ROC-кривая чувствительности и специфичности использования результатов определения концентрации альбумина в оценке распространенности опухоли при ГЦР (1, 2 стадии – 7 пациентов; 3, 4 стадии – 18 пациентов)

вуют обнаруженные связь указанного параметра со стадиями патологического процесса, результаты расчётов его диагностической чувствительности и специфичности. На устойчивость диагностической модели указывает также значительная величина площади под ROC-кривой. Вместе с тем, диагностическая эффективность его определения оказалась не столь высокой (72%), как невысокой (50%) была и расчетная прогностическая ценность отрицательного результата. Целесообразно продолжить поиск биохимических маркеров, имеющих более тесную связь со стадией рака печени.

Выводы

1. У пациентов с первичным ГЦР и ХЦР в плазме крови изменены показатели метаболизма, причастные к оценке структурно-функционального состояния печени. Направленность изменений указывает на нарушение целостности гепатоцитов (увеличение активности трансаминаз, ГГТ) и снижение их метаболической способности (увеличение концентрации билирубина, гаптоглобина, снижение – альбумина, холестерина). Эти изменения более выражены при ГЦР.

2. Наличие цирроза печени при ГЦР существенно усугубляет вышеназванные сдвиги. Это демонстрируют в плазме крови таких пациентов более высокая активность АсАт и уровень билирубина, а также более низкая концентрация общего холестерина.

3. Снижение концентрации альбумина в плазме крови пациентов с первичным ГЦР имеет связь со стадией заболевания. Его определение может использоваться для диагностики степени развития опухолевого процесса в печени при первичном раке (в качестве вспомогательного показателя). Диагностическая эффективность модели – 72%.

Литература

1. Вельков В. В. Неинвазивные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? / В. В. Вельков // Клинико-лаб. консилуим. Научно-практ. журнал. – 2009. – Т. 30, № 5. – С. 34–44.
2. Галстян Г. М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению / Г. М. Галстян // Гематол. и трансфузиол. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 7–21.

3. Лабораторные методы оценки системы гемостаза: учеб.-метод. пособие для студентов 4 курса медико-диагностического факультета медицин- ских вузов / Ю. И. Ярец, И. А. Новикова. – Гомель: ГомГМУ, 2014. – 72 с.

4. Патютко, Ю. И. Выбор объема резекции печени при метастазах колоректального рака / Ю. И. Патютко, А. Н. Поляков, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 8–16.

5. Патютко, Ю. И. Хирургическое и комбинированное лечение больных с поражением печени и регионарных лимфатических узлов метастазами колоректального рака / Ю. И. Патютко, А. Л. Пылев, И. В. Сагайдак и др. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 7. – С. 49.

6. Показатели биохимического анализа крови [Электронный ресурс] / Медицинский центр «Профессор». – Минск, 2012. – Режим доступа: <http://professor.bsmu.by/files/articles>. – Дата доступа : 15.02.2019.

7. Современные подходы к лечению больных с метастазами колоректального рака в печени: оценка ближайших и отдаленных результатов / Дарвин В. В., Онищенко С. В., Лысак М. М., Краснов Е. А. // Рос. онкол. журн. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 23–24.

8. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2016) Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф., А. А. Евменко под ред. Сукошко О. Г. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2017. – С. 100.

9. Стрижаков Г. Н., Максимов М. О. Современные возможности лечения метастатического поражения печени при колоректальном раке // Рос. онкол. журн.– 2014. – Т. 19, № 4. – С. 46–47.

10. *Biochemical* and radiological predictors of malignant biliary strictures / I. A. Al-Mofleh, A. M. Aljebreen, S. M. Al-Amri et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, № 10. – P. 1504–1507.

11. *Gamma-glutamyltransferase*, alanine aminotransferase and risk of cancer: Systematic review and meta-analysis / S. K. Kunutsor, T. A. Apekey, M. Van Hemelrijck et al. // *Int. J. Cancer.* – 2015. –136. – P. 1162–1170.

12. Lu, W. Q. Hepatectomy combined with cryoablation and ethanol injection for unresectable multiple liver metastases from colorectal cancer / W. Q. Lu, N. R. Yu, H. Y. Liu // *Surgery.* – 2012. – 151 (5). – P. 691–699.

13. *Pathologic* response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases / D. G. Blazer, Y. Kishi, D. M. Maru et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 33. – P. 5344–5351.

14. *Prospective* study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women / A. M. Strasak, R. M. Pfeiffer, J. Klenk et al. // *Int. J. Cancer.* – 2008. –123. – P. 1902–1906.