

Пчелинцева Екатерина Вадимовна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
СВЕРХНИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ  
ПО ПОВОДУ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ**

14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Уразова  
Ольга Ивановна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (г. Калининград)

Литвинова  
Лариса Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (г. Красноярск)

Савченко  
Андрей Анатольевич

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул)

Защита диссертации состоится: «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последние годы отмечается значительное увеличение заболеваемости очаговыми образованиями и паразитарными инфекциями печени (Verru T. et al., 2004; Осипова Н. Ю., 2007; Журавлев В. А., 2008). При этом резекция считается радикальным методом лечения очаговой патологии печени. В то же время, выполнение обширных резекций печени сопряжено с высоким риском послеоперационных кровотечений и печеночной недостаточности. На их развитие влияют такие факторы, как длительность операции и выключения печени из кровообращения, объем резекции, объем интраоперационной кровопотери и др. (Альперович Б. И. и соавт., 2003; Альперович Б. И., 2006; Альперович Б. И., 2010; Мерзликин Н. В. и соавт., 2013). Одна из основных функций печени – белковосинтетическая, в том числе синтез факторов свертывания крови и их ингибиторов (Кузник Б. И., 2010; Мерзликин Н. В. и соавт., 2013). Патология плазменного (коагуляционного) гемостаза и развитие геморрагического синдрома – одно из проявлений дисфункции печени в послеоперационном периоде (Альперович Б. И., 2010; Мерзликин Н. В. и соавт., 2013).

Развитие медицинских технологий, совершенствование техники выполнения оперативных вмешательств на печени, достижения современной анестезиологии и реаниматологии способствуют значительному снижению летальности после резекций печени. На настоящий момент этот показатель в крупных хирургических центрах мира составляет 3-8%, однако частота послеоперационных осложнений по-прежнему высока – 30-56%. Особенно актуальна проблема профилактики и лечения послеоперационной печеночной недостаточности, как пускового механизма развития полиорганной дисфункции (Asianbola V. et al., 2008; Пасечник И. Н., Кутепов Д. Е., 2009; Плеханов А. Н., 2012). Однако осложнения затрагивают не только гепатобилиарную зону, но и другие органы и системы организма, в том числе иммунную систему (Альперович Б. И. и соавт., 2003; Гарбузенко Д. В., 2008). Ключевая роль местного и системного иммунитета в развитии послеоперационного воспаления и регенерации печени, а его нарушений – в патогенезе инфекционных осложнений и пострезекционной печеночной недостаточности сомнений не вызывает. Вместе с тем, сведений о состоянии реакций иммунной системы у больных с очаговой патологией печени после криоопераций крайне недостаточно.

Известно, что применение хирургической криотехники при выполнении резекции печени сокращает время операции, создает благоприятные условия для скорейшего восстановления функций печени в послеоперационном периоде, предупреждает развитие тяжелых послеоперационных осложнений (печеночная недостаточность, кровотечение и т.д.) (Benzoni E. et al., 2007; Альперович Б. И., 2010). Однако комплексное патогенетическое обоснование положительного влияния сверхнизких температур на функциональное состояние печени после резекции при очаговых паразитарных и непаразитарных заболеваниях органа отсутствует, что не позволяет дать развернутую и аргументированную оценку

целесообразности применения криотехнологий в сравнении с традиционными методами оперативного вмешательства при конкретной патологии.

**Степень разработанности темы исследования.** Оценка функционального состояния печени в послеоперационном периоде основывается, прежде всего, на результатах общепринятых в клинической практике биохимических и клоттинговых гемостазиологических тестов. В то же время данный комплекс исследований не обеспечивает раннего выявления пострезекционной печеночной недостаточности. В связи с этим в раннем периоде после резекций печени представляется целесообразным определение как скрининговых лабораторных показателей, так и использование более современных иммуноферментных методов для оценки дисфункции печени, что в комплексе позволит более обоснованно и в ранние сроки диагностировать данное осложнение. Кроме того, несмотря на большое количество исследований, посвященных морфологическим аспектам регенерации печени, проблема ее регуляции далека от разрешения. Связано это в первую очередь с недостатком сведений о механизмах регенерации гепатоцитов в физиологических условиях и при патологических воздействиях и молекулярной патофизиологии мезенхимально-воспалительного синдрома при очаговых (прежде всего, паразитарных) заболеваниях печени.

**Цель исследования:** оценить влияние сверхнизких температур на функциональное состояние резецированной печени для патогенетического обоснования применения хирургической криотехники при резекциях очаговых паразитарных и непаразитарных образований органа.

**Задачи исследования:**

1. Оценить показатели коагуляционного гемостаза, цитолиза, холестаза и белковосинтетической функции печени у больных с очаговыми паразитарными (альвеококкоз, эхинококкоз) и непаразитарными (доброкачественные опухоли, кисты) заболеваниями органа до и после резекции с применением традиционного метода и хирургической криотехники.
2. Оценить содержание провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у больных с очаговыми паразитарными и непаразитарными заболеваниями печени до и после резекции с применением традиционного метода и хирургической криотехники.
3. Проанализировать и патогенетически обосновать положительное влияние сверхнизких температур на послеоперационное состояние печени при резекциях с криовоздействием в зависимости от этиологии очаговых заболеваний и исходного (до операции) функционального состояния органа.

**Научная новизна.** Проведена комплексная оценка биохимических маркеров повреждения печени, коагулологических и иммунологических показателей у больных с очаговыми поражениями печени паразитарного и непаразитарного генеза с исходно нормальной функцией печени и ее нарушением на 1-е и 5-е сутки после резекции в зависимости от техники ее проведения – с применением криовоздействия или традиционным методом. В результате проведенного сравнительного анализа выявлено, что после криооперации тенденция к нормализации содержания факторов свертывания крови V, XI и XII, отражающая состояние гемостатической функции печени, является более выраженной, чем при

использовании традиционного метода резекции. Характер изменений биохимических показателей цитолиза, холестаза и белковосинтетической функции печени после резекции с применением холода указывает на снижение риска возникновения послеоперационной печеночной недостаточности, а более низкое (по сравнению с традиционной резекцией) содержание ключевых провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови – на противовоспалительный эффект криовоздействия. Увеличение концентрации аргиназы-I и (у больных с исходно нормальной функцией печени)  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы в плазме крови после резекции с применением хирургической криотехники подтверждает потенцирующее влияние сверхнизких температур на процессы регенерации печени. При этом признаки послеоперационного восстановления печени при применении криовоздействия наиболее выражены при непаразитарной патологии и исходно (до операции) нормальной функции печени.

**Практическое и теоретическое значение работы.** Полученные данные расширяют имеющиеся фундаментальные представления о состоянии системы коагуляционного гемостаза у больных с очаговой патологией печени после традиционной резекции и криооперации, а также об активности процессов воспаления и функциональном состоянии печени после применения сверхнизких температур. Результаты исследования могут быть положены в основу разработки новых подходов к прогнозированию риска пострезекционной печеночной недостаточности и доказывают преимущество применения хирургической криотехники по сравнению с традиционным методом резекции печени. Показано, что применение холодового воздействия во время резекции печени позволяет оптимизировать процессы послеоперационного восстановления функций органа, исключает нежелательные пострезекционные последствия за счет нормализации концентрации провоспалительных цитокинов в крови, коагуляционной активности крови и минимизации проявлений цитолиза и холестаза.

**Методология и методы исследования.** Для реализации поставленных задач выбраны высокоинформативные методы исследований, которые выполнялись на базе лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии при кафедре патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и лаборатории ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3» (Томск). В качестве материала исследования использовали сыворотку и плазму венозной крови. Основные методы исследования:

1. Определение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, факторов свертывания крови V, XI, XII и печеночных ферментов  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы и аргиназы-I в плазме крови (иммуноферментный анализ – ИФА).
2. Определение концентрации альбумина, общего и прямого билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови (биохимический анализ).
3. Определение содержания фибриногена в плазме крови, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) (автоматизированные клоттинговые методы).

#### 4. Статистический анализ результатов.

##### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У больных с очаговой патологией печени паразитарной (альвеококкоз, эхинококкоз) и непаразитарной (аденомы, непаразитарные кисты, рак) этиологии тенденция к нормализации плазменной концентрации факторов свертывания крови V, XI, XII и биохимических показателей цитолиза, холестаза и белковосинтетической функции печени после резекции с применением криовоздействия является более выраженной, чем после традиционной резекции.
2. Увеличение концентрации аргиназы-I и (при отсутствии признаков исходной дисфункции печени)  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы в плазме крови при уменьшении выраженности лабораторных признаков повреждения, нарушений синтетической и гемостатической функций печени после резекции очаговых образований с применением криотехники обосновывает способность сверхнизких температур потенцировать регенерацию органа.
3. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) в крови после резекции очаговых образований печени подтверждает противовоспалительный эффект применения сверхнизких температур.
4. Применение хирургической криотехники во время резекции оптимизирует саногенетические процессы в раннем (1-е и 5-е сутки) послеоперационном периоде, в особенности у больных с непаразитарными очаговыми заболеваниями и исходно (до операции) нормальной функцией печени.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, которая подтверждается достаточным объемом клинико-экспериментального материала, использованием современных методических приемов и высокоинформативных лабораторных методов исследования (иммуноферментный анализ, биохимический анализ, автоматизированные клоттинговые гемостазиологические исследования), высокотехнологичного сертифицированного оборудования и адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на Международной конференции «Материалы и имплантаты с памятью формы в медицине» (Томск, 2014), XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей» (Ленинск-Кузнецкий, 2014), Международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Москва, 2014), XXV-XXVI Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины» (Москва, 2014), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки на современном этапе развития» (Стерлитамак, 2015), Седьмой всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2015), XXXVII-XXXVIII Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины» (Москва, 2015).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ (НШ-4184.2014.7).

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, из них 3 полнотекстовых статьи в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 2 рисунками и 13 таблицами. Библиографический указатель включает 274 наименований, из них 147 отечественных и 127 зарубежных источников. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна и планировании исследования. Результаты получены, проанализированы и обобщены в выводах и положениях лично автором.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цель, задачи исследования, научная новизна, практическое и теоретическое значение работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** представлен анализ современной научной литературы по теме исследования, а именно, описаны основные этиологические варианты очаговых поражений печени, основные радикальные методы их лечения и возможные осложнения. Охарактеризованы изменения показателей цитолиза, холестаза, функционального состояния печени и воспалительных реакций, сопровождающие очаговые заболевания органа. Обоснована роль провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) в патогенезе альтерации и регенерации печени, патогенетические факторы изменений биохимических (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин) и коагулологических (МНО, АЧТВ, фибриноген, факторы V, XI, XII) параметров при патологии печени и формировании послеоперационной печеночной недостаточности.

**Во второй главе** диссертации описаны материал и методы исследования. В программу исследования вошли 24 пациента (11 мужчин и 13 женщин) с очаговой патологией печени, из них 12 больных с паразитарными заболеваниями печени (эхинококкоз, альвеококкоз) и 12 больных с непаразитарной очаговой патологией печени (аденомы, непаразитарные кисты, рак) в возрасте 20-55 лет, находящихся на лечении в хирургическом отделении ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3» (Томск). Все пациенты были разделены также на группы по функциональному состоянию печени до операции, из них у 9 больных обнаруживалось нарушение функций печени в дооперационном периоде, у 15 нарушений выявлено не было. Функциональные нарушения печени определялись на основании биохимических показателей (гипоальбуминемия и гипербилирубинемия в сочетании с повышением активности АЛТ, АСТ и ЩФ) и результатов клоттинговых гемостазиологических тестов (удлинение АЧТВ, МНО).

У 13 больных из всех групп исследования резекция печени осуществлялась с

применением холода, у 11 пациентов – традиционным методом. У всех больных, участвовавших в исследовании, в зависимости от локализации патологического очага выполнялась резекция правой либо левой доли печени (врач-хирург – зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ Н. В. Мерзликин). Для холодового воздействия при резекции печени, дополненной криодеструкцией, использовались криоинструменты на основе пористого никелида титана. Все пациенты были госпитализированы и прооперированы в плановом порядке. Исследования проводились до операции и на 1-й и 5-й день после нее. Критериями исключения больных из исследования были сопутствующие наследственные дефекты системы гемостаза, тромбоцитопения, острые инфекционные и воспалительные процессы, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, отсутствие информированного добровольного согласия. Контрольную группу составили 12 здоровых доноров (6 мужчин и 6 женщин) сопоставимого возраста.

Экспериментальные исследования выполнялись в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии при кафедре патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Материалом для исследования служила сыворотка и плазма (цитратная и ЭДТА) крови пациентов с очаговыми поражениями печени и здоровых людей, взятая утром натощак из локтевой вены.

Определение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови (пг/мл, наборы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) проводили методом твердофазного иммуноферментного «сэндвичевого» анализа (ELISA). Также методом ИФА определяли содержание ферментов  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы (мкг/л, набор «Argutus Medical», Ирландия), аргиназы-I (нг/мл, набор «Nucult biotech», Нидерланды) в ЭДТА-плазме и факторов свертывания крови V (проакцелерин), XI (фактор Розенталя), XII (фактор Хагемана) (мкг/мл, наборы «AssayPro», США) в цитратной плазме крови. Оптическую плотность измеряли на фотометре-анализаторе «Multiscan EX» («Thermolabsystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию изучаемых показателей вычисляли по калибровочной кривой с учетом разведения.

Определение содержания фибриногена (г/л), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, в секундах) и международного нормализованного отношения (МНО, отношение протромбинового времени (в секундах) больного и контрольной нормальной плазмы с учетом чувствительности тромбопластина) проводилось с использованием реагентов фирмы «Helena» на полуавтоматическом 4-канальном оптическом коагулометре «Helena C-4» («Helena Bioscience Europe», Великобритания). Исследования проводились в течение 2 ч после забора крови. Показатели гемостаза определялись в цитратной плазме крови.

Для исследования биохимических показателей использовали сыворотку, полученную из 2 мл периферической венозной крови. Определение содержания общего и конъюгированного билирубина (мкмоль/л), альбумина (г/л), активности АЛТ (Ед/л), АСТ (Ед/л) и ЩФ (Ед/л) проводили с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» («Tokyo Boekiltd», Япония) с



использованием адаптированных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (Version 17) («SPSS Inc», США). Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро-Вилка. При нормальном распределении попарное сравнение зависимых и независимых выборок (показатели клоттинговых тестов и биохимических исследований) осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента после предварительного дисперсионного анализа на однородность групп. Данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $\bar{X} \pm m$ ). При несоответствии выборок нормальному закону распределения (результаты ИФА) для попарного их сравнения применялись непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок; полученную вероятность корректировали поправкой Бонферрони) и T-критерий Вилкоксона (для зависимых выборок). В этом случае результаты представляли в виде медианы (Me), верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей (Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)). Оценка степени взаимосвязи между показателями проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Третья глава** диссертационной работы посвящена описанию полученных результатов. Глава иллюстрирована таблицами. Сравнение анализируемых параметров проведено в зависимости от этиологического варианта поражения печени (паразитарные или непаразитарные), функционального состояния органа до операции (с нормальной функцией или нарушением функции печени) и метода проведенной резекции (с применением сверхнизких температур или традиционная резекция).

**Четвертая глава** диссертации посвящена анализу и обсуждению полученных результатов с привлечением данных современной литературы по изучаемой теме.

Основными причинами, определяющими развитие пострезекционной печеночной недостаточности (ППН), являются низкий функциональный резерв и недостаточный объем паренхимы печени. Статистически значимое влияние на выраженность ППН оказывают такие факторы, как обширность резекции и объем интраоперационной кровопотери (Вишневский В. А. и соавт., 2009). Для ППН характерна гепатодепрессия (функциональная недостаточность печени), протекающая с «падением» уровня прокоагулянтов в крови и (нередко) развитием геморрагического синдрома (Хазанов А. И. и соавт., 2008). ППН сопровождается дисфункцией тромбоцитов, недостаточностью синтеза тромбопоэтина, коагулопатиями на основе угнетения печеночного синтеза факторов свертывания крови, что приводит к нарушению тромбообразования и геморрагическим осложнениям (Малов А. А., Мухоедова Т. В., 2002).

В результате проведенного исследования до операции у пациентов с очаговой патологией печени вне зависимости от ее этиологии и функционального состояния органа было зарегистрировано увеличение в плазме крови содержания фактора V. Содержание фибриногена (фактора I) в крови у больных с паразитарными

заболеваниями печени и у больных с исходно нарушенной функцией органа соответствовало норме. В то же время у больных с непаразитарной очаговой патологией печени оно было повышенным, что могло быть следствием опухолевого процесса (Зубаиров Д. М., 2000; Кузник Б. И., 2010), поскольку в группе больных без паразитарных заболеваний у 8 из 12 человек были диагностированы доброкачественные и злокачественные опухолевые заболевания печени. Также содержание фибриногена было повышенным у больных с исходно нормальной функцией печени, что могло быть следствием активации его синтеза (т.е. белковосинтетической функции печени при отсутствии ее нарушений) медиаторами ответа острой фазы – цитокинами типа IL-1, IL-6 и др. (Kishimoto T., 2006; Кузник Б. И., 2013).

У больных с нарушением функции печени до операции было выявлено увеличение МНО – более 2,000, что свидетельствует в пользу дефицита синтезируемых в печени факторов протромбинового комплекса (факторы VII, X, V, II) (Зубаиров Д. М., 2000; Кузник Б. И., 2010). Одновременно с этим значимых отличий от нормы дооперационных значений АЧТВ у обследованных больных обнаружено не было. АЧТВ отражает состояние дополнительного внутреннего (или контактного) механизма активации коагуляционного гемостаза и характеризуется наибольшей чувствительностью к дефициту факторов свертывания XII, XI, IX, VIII. Однако, несмотря на сохранение АЧТВ в пределах нормы, у больных с очаговой патологией печени было выявлено статистически достоверное снижение концентрации факторов XI и (за исключением больных с непаразитарными заболеваниями печени) XII в плазме крови. Учитывая, что АЧТВ проявляет чувствительность к дефициту факторов XII и XI только при уровне их активности 20% и ниже (при норме 70-130%) (Баркаган З. С., Момот А. П., 2001; Мамаев А. Н., 2012), можно думать, что выявленное в настоящей работе снижение концентрации указанных факторов в плазме крови оказалось недостаточным для удлинения АЧТВ.

После операции (на 1-е и 5-е сутки) у больных с резекцией печени регистрировалось снижение содержания фактора V (проакцелерина) относительно его дооперационных значений, в большей степени у больных с паразитарными заболеваниями печени, чем у пациентов с очаговой непаразитарной патологией органа (Таблица 1). У пациентов, перенесших криооперацию, уровень фактора V оказался ниже, чем у больных после традиционной резекции органа. При этом у пациентов с исходной нарушенной функцией печени разница по содержанию проакцелерина в плазме крови в зависимости от метода резекции была достоверной. Кроме того, после резекции с применением холода выявлялась отрицательная корреляция между содержанием фактора V в крови и МНО – на 5-е сутки у пациентов с паразитарной патологией печени ( $r=-0,875$ ;  $p=0,014$ ) и на 1-е сутки при очаговой патологии печени непаразитарной этиологии ( $r=-0,899$ ;  $p=0,015$ ), что характеризует увеличение содержания фактора V в крови как компонент защитно-приспособительного механизма, направленного на компенсацию нарушений внешнего пути активации гемокоагуляции.

Таблица 1

Величина МНО и АЧТВ ( $\bar{X} \pm m$ ), концентрация фибриногена ( $\bar{X} \pm m$ ) и факторов V, XI, XII (Me (Q1-Q3)) в плазме крови у больных после резекции в зависимости от вида хирургического вмешательства и этиологического варианта патологии печени

Показатели Норма*	Сроки после операции, сутки	С паразитарными заболеваниями печени		С непаразитарными заболеваниями печени	
		Резекция с применением криотехники	Традиционный метод резекции	Резекция с применением криотехники	Традиционный метод резекции
МНО 1,013 ± 0,103	1-е	1,460 ± 0,447 p=0,023	1,510 ± 0,492 p=0,005	1,418 ± 0,435	1,492 ± 0,223 p=0,004
	5-е	1,669 ± 0,331 p<0,001 p <sub>0,5</sub> =0,048	1,704 ± 0,496 p<0,001	1,690 ± 0,141 p<0,001	1,370 ± 0,186 p=0,031 p <sub>к</sub> =0,007
АЧТВ (с) 35,58 ± 2,610	1-е	34,71 ± 1,892 p <sub>0,1</sub> =0,005	34,80 ± 3,110	31,50 ± 2,070 p=0,006	32,50 ± 3,271
	5-е	32,43 ± 1,900 p=0,037 p <sub>0,5</sub> =0,001	32,40 ± 2,074 p=0,048 p <sub>0,5</sub> =0,004	32,33 ± 2,580 p=0,042	31,50 ± 1,520 p=0,006 p <sub>0,5</sub> =0,025
FII (г/л) 2,967 ± 0,394	1-е	3,829 ± 1,090 p=0,042	3,060 ± 0,723	3,433 ± 0,509	3,283 ± 1,099
	5-е	3,029 ± 0,816	3,080 ± 0,963	3,633 ± 0,339	3,733 ± 0,868
FV (мкг/мл) 9,080 (8,800-9,760)	1-е	16,32 (14,92-22,40) p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,018	25,04 (23,52-27,92) p=0,002 p <sub>0,1</sub> =0,043	15,56 (11,76-43,52) p=0,001	23,72 (17,44-31,12) p=0,001
	5-е	15,84 (12,56-18,76) p=0,002 p <sub>0,5</sub> =0,018	18,16 (15,20-33,84) p=0,002 p <sub>0,5</sub> =0,043	22,20 (9,520-27,52) p=0,035	27,12 (19,12-35,92) p=0,001 p <sub>0,5</sub> =0,046
FXI (мкг/мл) 4,353 (3,939-5,004)	1-е	1,540 (1,520-1,920) p<0,001	0,430 (0,400-0,520) p=0,002 p <sub>к</sub> =0,004	5,915 (1,490-7,590) p <sub>0,1</sub> =0,028	2,295 (0,340-2,400) p=0,001
	5-е	2,110 (1,010-3,970) p=0,022	0,290 (0,260-0,530) p=0,002	1,465 (0,500-8,500)	0,290 (0,210-0,710) p=0,001 p <sub>к</sub> =0,025
FXII (мкг/мл) 12,63 (11,13-20,62)	1-е	8,420 (8,105-11,15) p=0,022	9,260 (6,290-9,400) p=0,004	22,41 (6,730-27,76)	8,385 (7,170-9,490) p=0,003
	5-е	7,490 (6,620-8,085) p=0,001 p <sub>0,5</sub> =0,018	8,410 (7,580-8,830) p=0,011	11,57 (9,070-15,12)	9,880 (8,690-11,05) p=0,015

Примечание: \* – у здоровых доноров; p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p<sub>к</sub> – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p<sub>0,1</sub> – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p<sub>0,5</sub> – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции).

Основной орган синтеза проакцелерина, как и других анализируемых в работе факторов: I, XI и XII, – печень. Более выраженная тенденция к нормализации содержания фактора V в плазме крови у больных с очаговой патологией печени после резекции с применением криотехники может рассматриваться как следствие действия холода. Криовоздействие облегчает проведение резекции печени, так как способствует гемостазу в области мелких сосудов по плоскости пересечения, создавая тем самым оптимальные условия для лигирования крупных сосудов, существенно уменьшает кровопотерю, предупреждает развитие выраженных нарушений регионарного кровотока и системной гемодинамики и, как следствие, печеночной недостаточности (Альперович Б. И. и соавт., 2003; Альперович Б. И., 2010; Мерзликин Н. В. и соавт., 2013). Применение холода обеспечивает также оптимизацию воспалительного процесса, что тоже актуально в аспекте послеоперационных нарушений гемостаза, поскольку при хирургических вмешательствах на печени в кровь высвобождаются биологически активные вещества – медиаторы воспаления, которые обладают выраженным модулирующим влиянием на свертывающую и противосвертывающую системы крови (Кузник Б. И., 2013; Мерзликин Н. В. и соавт., 2013).

Что касается МНО, то его величина после гепаторезекции повышалась по сравнению с соответствующими значениями до операции и нормой (Таблица 1), что соответствует гипокоагуляции, за исключением больных с нарушением функции печени. У последних оно снижалось, проявляя признаки нормализации, что было особенно заметным в группе больных, перенесших традиционную резекцию органа. Однако в последнем случае МНО, по-прежнему, оставалось выше средних значений в контроле и границ референсного интервала, что свидетельствует о сохраняющейся гипокоагуляции, несмотря на снижение уровня ее интенсивности – со среднего до операции (МНО от 2,000 до 3,000) до низкого после резекции (МНО от 1,600 до 2,000) (Момот А. П., 2006).

АЧТВ, в отличие от МНО, претерпевало обратную динамику, в большей степени выраженную у больных с исходно нормальной функцией печени с максимальным снижением показателя относительно его дооперационных значений на 5-е сутки независимо от метода резекции печени (хотя и сохранялось в пределах референсных границ – 25,00-38,00 с), что свидетельствует о послеоперационных изменениях содержания плазменных факторов контакт-зависимого пути активации свертывания крови.

Нормализация плазменной концентрации факторов XI и XII после операции отмечалась только при применении сверхнизких температур – у больных без нарушений функции печени и у больных с непаразитарной патологией печени уже на 1-е сутки после криооперации (Таблица 1). Наряду с этим, после традиционной резекции печени у всех больных вне зависимости от функционального состояния печени и этиологии поражения органа, концентрация указанных факторов в плазме крови оставалась существенно ниже, чем у здоровых доноров.

В период после операции исходно повышенная концентрация фибриногена в крови у больных с исходно нормальной функцией печени и у больных с непаразитарной патологией органа восстанавливалась до нормы вне зависимости

от вида проведенной резекции. Напротив, в группе больных с исходно нарушенной функцией печени обнаруживалось увеличение содержания фибриногена после резекции с криовоздействием на 1-е сутки (при его нормализации к 5-м суткам), а после традиционной резекции – на 5-е сутки после операции. Концентрация фибриногена в крови у больных с паразитарными заболеваниями печени после традиционной резекции не претерпевала выраженных изменений и сохранялась в пределах нормы, а после криооперации – статистически значимо повышалась на 1-е сутки после операции при последующей ее нормализации на 5-е сутки послеоперационного периода.

Полученные результаты характеризуют преимущество метода резекции с использованием сверхнизких температур в отношении профилактики геморрагических послеоперационных осложнений, связанных с нарушением гемостатической функции печени. При недостаточности фактора XI, как известно, риск послеоперационных кровотечений существенно увеличивается вследствие нарушения активации фактора IX (Зубаиров Д. М., 2000; Мамаев А. Н., 2012). При недостаточности фактора XII, как правило, склонность к кровоточивости отсутствует, но имеет место удлинение времени свертывания крови в связи с тем, что в комплексе с активированным высокомолекулярным кининогеном (ВМК) фактор XIIa опосредует протеолитическую активацию фактора XI, который является основным его субстратом в плазме крови и конечным специфическим звеном в контактной фазе гемокоагуляции. В настоящее время доказано строгое соответствие между выраженностью нарушений свертывания крови и уровнем дефицита фактора XII в крови: при резко выраженной гипокоагуляции уровень этого фактора в плазме не превышает 2%, при умеренной – варьирует в пределах 3-9% (Зубаиров Д. М., 2000; Мамаев А. Н., 2012). Это, равно как и риск тромбозных осложнений в случае дефицита фактора XII, следует учитывать при хирургических вмешательствах.

Диагностическая значимость определения сывороточной концентрации цитокинов заключается не в диагностике отдельных заболеваний, а в выявлении общих закономерностей возникновения и эволюции патологического процесса. Показано, что при операциях на печени содержание в крови IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  находится в прямой зависимости от интраоперационных факторов (объем резекции, длительность пережатия гепатодуоденальной связки, объем кровопотери), что может быть использовано в плане прогноза заболевания и оперативного лечения. Кроме того, определение уровня данных цитокинов является диагностическим показателем повреждения печени и одного из возможных осложнений послеоперационного периода – системного воспаления (Плеханов А. Н. и соавт., 2006; Kornasiewicz O. et al., 2015).

Известно, что провоспалительные цитокины эффективно стимулируют механизмы как врожденного, так и специфического иммунитета, а также (при оптимальной их секреции) активируют репаративные процессы в поврежденных тканях. Одной из основных провоспалительных функций цитокинов является активация адаптационных сил организма в борьбе с патогеном (Симбирцев А. С., 2002; Хаитов Р. М., 2006).

Как показали результаты проведенного исследования у пациентов вне

зависимости от этиологии поражения и функционального состояния печени до операции регистрировалось увеличение содержания TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови (Рисунок 1). Вместе с этим, значимое увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови в дооперационном периоде выявлялось только у пациентов с нарушением функции печени. Увеличение содержания IL-8 в сыворотке крови обнаруживалось только у пациентов с очаговой паразитарной патологией печени и у пациентов с нарушением функций органа.

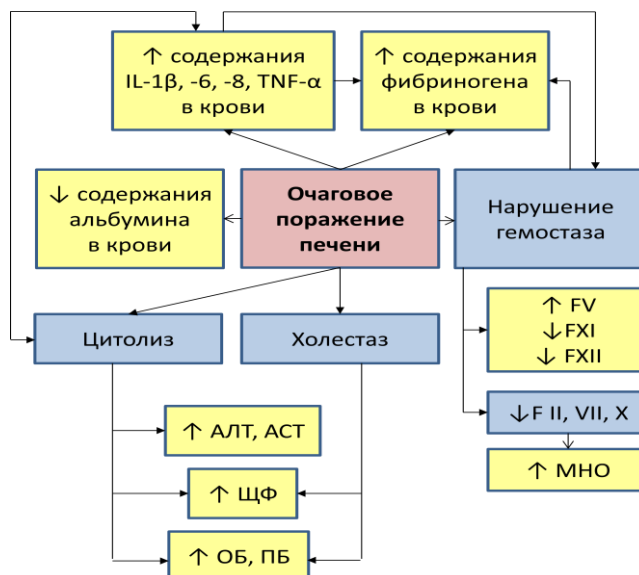


Рисунок 1. Патогенетические факторы очагового поражения печени (по данным литературы и результатам собственных исследований – выделено желтым цветом). Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ОБ – общий билирубин; ПБ – прямой билирубин; МНО – международное нормализованное отношение; F II (V, VII, X, XI, XII) – фактор II (V, VII, X, XI, XII).

В послеоперационном периоде содержание IL-6 в крови возрастало и превышало норму у больных во всех группах наблюдения независимо от метода операции (Таблица 2). После традиционной резекции повышался также уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови по сравнению с нормой и исходным (до операции) его содержанием, тогда как после криооперации печени, напротив, было зарегистрировано снижение сывороточной концентрации данного цитокина. При этом у больных, перенесших традиционную резекцию органа, концентрация IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови оказалась выше, чем после резекции органа с использованием криотехнологий (Таблица 2).

TNF- $\alpha$  – один из основных провоспалительных цитокинов, секретируемый тканевыми макрофагами на начальном этапе развития местной воспалительной реакции. В высокой концентрации TNF- $\alpha$  повреждает клетки эндотелия и увеличивает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, вызывает активацию системы комплемента и свертывания крови, за которой следует аккумуляция нейтрофилов и тромбирование микрососудов. Кроме того, TNF- $\alpha$  потенцирует синтез IL-6, который (как и IL-8) является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов. Известно, что он оказывает провоспалительное действие за счет способности активировать экспрессию молекул адгезии на эндотелии и хемотаксис

лейкоцитов, усиливать функциональную активность фибробластов и синтез в печени С-реактивного белка и фибриногена. В сравнении с другими цитокинами IL-6 – это главный фактор активации синтеза белков острой фазы (Кетлинский С. А., Калинина Н. М., 1995; Симбирцев А. С., 1999; Фрейдлин И. С., Шейкин Ю. А., 2001; Roberts R. A., 2007; Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008).

Таблица 2

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных после резекции в зависимости от вида хирургического вмешательства и функционального состояния печени до операции, Me (Q1-Q3)

Показатели Норма*	Сроки после операции, сутки	С нормальной функцией печени до операции		С нарушением функции печени до операции	
		Резекция с применением криотехники	Традиционный метод резекции	Резекция с применением криотехники	Традиционный метод резекции
IL-1 $\beta$ (пг/мл) 0,350 (0,300-0,751)	1-е	0,700 (0,453-6,351) p=0,049	3,005 (1,100-6,803) p=0,008	0,804 (0,400-1,002) p <sub>0,1</sub> =0,043	2,250 (1,250-2,555) p=0,020
	5-е	8,750 (1,000-12,70) p=0,001	9,804 (3,401-10,25) p=0,002	3,100 (0,305-9,901)	0,651 (0,305-2,550)
IL-6 (пг/мл) 6,209 (5,835-6,735)	1-е	21,24 (19,27-38,42) p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,036	22,68 (11,66-24,17) p=0,002	11,45 (11,12-19,98) p=0,002	21,33 (14,27-31,78) p=0,004
	5-е	13,27 (11,40-23,30) p<0,001	21,47 (18,83-29,06) p<0,001 p <sub>к</sub> =0,049	19,15 (14,88-24,54) p=0,002	13,99 (6,790-23,15) p=0,015
IL-8 (пг/мл) 12,65 (8,201-18,90)	1-е	4,980 (2,620-88,17)	167,5 (15,47-193,3) p=0,038 p <sub>к</sub> =0,028	11,48 (11,04-13,62) p <sub>0,1</sub> =0,043	24,42 (18,27-29,91) p=0,039 p <sub>к</sub> =0,014 p <sub>0,1</sub> =0,049
	5-е	10,74 (6,390-111,5)	175,3 (172,1-191,7) p<0,001 p <sub>к</sub> =0,047	16,00 (10,21-17,52)	175,1 (92,91-194,1) p=0,015 p <sub>к</sub> =0,037
TNF- $\alpha$ (пг/мл) 0,400 (0,300-0,452)	1-е	0,650 (0,554-58,50) p<0,001	71,90 (3,904-104,1) p=0,001 p <sub>к</sub> =0,049	0,502 (0,500-0,600) p=0,005	9,954 (0,550-32,05) p=0,005
	5-е	0,605 (0,550-51,95) p=0,001	76,40 (68,95-104,9) p<0,001 p <sub>к</sub> =0,048 p <sub>0,5</sub> =0,018	1,004 (0,505-3,401) p=0,011	15,35 (6,350-61,80) p=0,003 p <sub>к</sub> =0,042

Примечание: \* – у здоровых доноров; p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p<sub>к</sub> – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p<sub>0,1</sub> – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p<sub>0,5</sub> – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции).

Повышение концентрации IL-6, наряду с увеличением содержания других цитокинов в крови, – признак воспалительного ответа. Одним из неблагоприятных исходов этого может быть хронизация воспалительного процесса из-за способности IL-6 трансформировать острую фазу воспаления в хроническую вследствие активации клеток системы мононуклеарных фагоцитов (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008; Kornasiewicz O. et al., 2015).

Что касается IL-8, то его содержание у больных обеих групп наблюдения, перенесших резекцию с применением криотехники, нормализовалось, а после традиционной резекции – напротив, увеличивалось (Таблица 2). При этом в последнем случае отмечалась положительная корреляция уровня IL-8 с другими провоспалительными цитокинами – с IL-1 и TNF- $\alpha$ , а у больных с нарушением функции печени на 1-е сутки после традиционной резекции содержание IL-8 положительно коррелировало с сывороточной концентрацией фактора V, входящего в состав протромбинового комплекса ( $r=0,921$ ,  $p=0,003$ ).

IL-8, принадлежащий к семейству хемокинов, обладает свойством индуцировать миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и способствует их адгезии. Это характеризует его как активного участника местной воспалительной реакции. Индукторами синтеза IL-8 могут быть компоненты системы комплемента, кинины и другие провоспалительные цитокины, главным образом, IL-1 и TNF- $\alpha$ . Кроме того, продукция IL-8 может быть индуцирована внутрисосудистым свертыванием крови в области повреждения тканей (Симбирцев А. С., 1999; Симбирцев А. С., 2002; Хаитов Р. М., 2006). Повышение его концентрации после традиционной резекции печени, как и в случае IL-6, может быть фактором развития не только острого, но и хронического воспаления ввиду способности IL-8 блокировать апоптоз гранулоцитов (Симбирцев А. С., 1999; Симбирцев А. С., 2002; Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008).

Как показали результаты проведенного исследования, содержание IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных с очаговыми паразитарными заболеваниями печени после операции превышало его исходный уровень, как и у больных с нормальной функцией органа. После резекции у больных с исходным нарушением функции печени концентрация IL-1 $\beta$  нормализовалась – после криооперации на 1-е сутки, после традиционной резекции – только на 5-е сутки (Таблица 2). У больных с непаразитарными заболеваниями печени, перенесших резекцию органа с применением криотехнологий, концентрация IL-1 $\beta$  в сыворотке крови снижалась. Ввиду того, что корреляций данных изменений с биохимическими показателями нарушений структурно-функционального состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБ и ПБ) у больных после резекции выявлено не было, можно полагать, что повышение содержания IL-1 $\beta$  в крови является патогенетическим фактором скорее не ППН, а инициации процессов регенерации органа, стимуляция которых – одна из важных функций цитокина помимо его выраженного провоспалительного потенциала (Grellner W., 2002).

Следует заметить, что до и после резекции печени вне зависимости от критериев сравнительного анализа нами были выявлены положительные корреляции между концентрацией IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в крови и биохимическими показателями повреждения органа (АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБ, ПБ) (с коэффициентом



корреляции от 0,227 до 0,530;  $p < 0,05$ ), а также отрицательная связь их содержания с уровнем сывороточного альбумина (с коэффициентом корреляции от -0,294 до -0,382;  $p < 0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что изученные цитокины участвуют в развитии не только воспаления, но и ППН.

В дооперационном периоде статистически значимых различий по содержанию аргиназы-I и  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы ( $\alpha$ GST) у больных с исходно нормальной и исходно нарушенной функцией печени выявлено не было, как и при разделении больных в зависимости от этиологии поражения печени. Однако в среднем плазменная концентрация  $\alpha$ GST у больных с нарушением функционального состояния печени оказалась выше, чем у здоровых доноров и у пациентов группы сравнения, при том, что она является более чувствительным и специфичным маркером повреждения гепатоцитов, чем изменения АЛТ и АСТ (Кнарел М. F. et al., 2000; Камышников В. С., 2013).

Показано, что при поражениях печени (паразитарные заболевания, доброкачественные и злокачественные опухоли, кисты) повышается активность и других ферментов, таких как АЛТ, АСТ, ЩФ. Активность аминотрансфераз и ЩФ (которая является также маркером холестаза) возрастает при повреждении печеночной паренхимы и свидетельствует о наступающей печеночно-клеточной недостаточности (Альперович Б. И., 2010; Ву А. Г. Б., 2013).

Согласно результатам проведенного исследования, у всех больных с очаговыми поражениями печени независимо от этиологии заболевания и функционального состояния органа до операции выявлялось увеличение активности АЛТ, АСТ и ЩФ по сравнению с таковыми у здоровых доноров, за исключением больных с нормальной функцией органа (Рисунок 1).

Кроме того, о деструкции гепатоцитов и развитии холестаза, наряду с увеличением активности ЩФ, свидетельствовало повышение концентрации в сыворотке крови общего билирубина (ОБ) и связанной его формы (прямого билирубина – ПБ) у больных с паразитарными, непаразитарными заболеваниями печени и с нарушением функций органа. Снижение содержания альбумина выявлялось только у пациентов с нарушением функций печени (Рисунок 1).

На 1-е сутки послеоперационного периода было отмечено снижение концентрации альбумина в крови независимо от этиологии заболевания, функционального состояния печени и вида хирургического вмешательства, более выраженное у больных с исходной нарушенной функцией печени (Таблица 3). При этом на 5-е сутки после криохирургии у всех больных уровень альбумина был выше, чем после резекции традиционным методом. Нарастание изменений белкового спектра сыворотки крови является плохим прогностическим признаком, а его нормализация – положительным, свидетельствующим о восстановлении белкосинтетической функции печени (Котельникова Л. П. и соавт., 2011).

Помимо этого на 1-е сутки после операции у всех больных (вне зависимости от исходного состояния печени и вида операции) повышалась активность ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и содержание общего билирубина и его конъюгированной фракции, в большей степени после традиционной резекции органа (Таблица 3).

Таблица 3

Концентрация аргиназы-I и  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы ( $\alpha$ -GST) в плазме крови (Ме (Q1-Q3)) и общерекомендованных биохимических показателей крови ( $\bar{X} \pm m$ ) у больных после резекции в зависимости от вида хирургического вмешательства и этиологического варианта патологии печени

Показатели Норма*	Сроки после операции, сутки	С паразитарными заболеваниями печени		С непаразитарными заболеваниями печени	
		Резекция с применением криотехники	Традиционный метод резекции	Резекция с применением криотехники	Традиционный метод резекции
1	2	3	4	5	6
Аргиназа-I (нг/мл) <hr/> 11,11 (10,21-12,57)	1-е	14,02 (13,37-15,27) p=0,002 p <sub>0,1</sub> =0,018	9,420 (8,940-10,10) p <sub>к</sub> =0,042	49,88 (14,44-85,40) p=0,003 p <sub>0,1</sub> =0,028	9,710 (8,580-28,12) p <sub>к</sub> =0,025
	5-е	8,060 (7,280-9,900) p=0,014	8,940 (8,280-34,54)	13,26 (12,48-29,46) p=0,035	13,57 (10,80-29,16)
$\alpha$ -GST (мкг/л) <hr/> 10,23 (2,150-10,63)	1-е	3,350 (2,725-79,48)	2,850 (1,100-23,95)	10,88 (1,900-81,40)	15,48 (6,650-23,75)
	5-е	3,600 (3,100-6,250)	4,100 (3,350-4,600)	10,33 (2,600-23,10)	3,225 (1,900-24,40)
АЛТ (Ед/л) <hr/> 14,08 $\pm$ 5,931	1-е	46,17 $\pm$ 7,782 p<0,001	65,33 $\pm$ 10,80 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,005 p <sub>0,1</sub> =0,002	36,33 $\pm$ 7,866 p<0,001	48,83 $\pm$ 10,49 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,042
	5-е	23,83 $\pm$ 9,411 p <sub>0,5</sub> =0,047	37,00 $\pm$ 8,579 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,030	24,00 $\pm$ 9,529 p <sub>0,5</sub> =0,033	32,00 $\pm$ 8,000 p<0,001
АСТ (Ед/л) <hr/> 13,17 $\pm$ 7,837	1-е	47,67 $\pm$ 19,98 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,038	42,00 $\pm$ 13,43 p<0,001	37,00 $\pm$ 17,25 p=0,008	65,67 $\pm$ 14,81 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,011 p <sub>0,1</sub> =0,004
	5-е	29,00 $\pm$ 5,762 p=0,001	44,67 $\pm$ 17,59 p=0,001 p <sub>к</sub> =0,048	23,00 $\pm$ 8,854	44,17 $\pm$ 22,81 p=0,002 p <sub>к</sub> =0,047
Альбумин (г/л) <hr/> 48,92 $\pm$ 0,793	1-е	42,17 $\pm$ 3,920 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,018	44,00 $\pm$ 1,549 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,001	43,00 $\pm$ 3,225 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,011	39,67 $\pm$ 3,615 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,001
	5-е	44,00 $\pm$ 2,966 p=0,046 p <sub>0,5</sub> =0,010	32,33 $\pm$ 6,919 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,004 p <sub>0,5</sub> =0,001	50,67 $\pm$ 6,947	40,67 $\pm$ 4,367 p=0,002 p <sub>к</sub> =0,014 p <sub>0,5</sub> =0,006
Общий билирубин (мкмоль/л) <hr/> 9,670 $\pm$ 3,627	1-е	22,33 $\pm$ 3,204 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,002	25,17 $\pm$ 3,656 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,012	21,00 $\pm$ 4,733 p<0,001	22,67 $\pm$ 1,751 p<0,001
	5-е	15,50 $\pm$ 4,135 p=0,041 p <sub>0,5</sub> =0,001	21,50 $\pm$ 3,391 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,021 p <sub>0,5</sub> =0,006	14,00 $\pm$ 5,762	21,00 $\pm$ 3,406 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,028

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Билирубин прямой (мкмоль/л) <hr/> 3,630 ± 0,591	1-е	9,800 ± 1,661 p<0,001 p <sub>0,1</sub> =0,012	13,62 ± 2,548 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,048	8,070 ± 2,680 p<0,001	8,780 ± 0,935 p<0,001
	5-е	6,470 ± 1,064 p<0,001 p <sub>0,5</sub> =0,001	11,88 ± 3,251 p<0,001 p <sub>к</sub> =0,008	5,700 ± 1,099 p<0,001	7,730 ± 1,978 p=0,004 p <sub>к</sub> =0,046
ЩФ (Ед/л) <hr/> 180,4 ± 34,78	1-е	493,3 ± 81,99 p<0,001	528,6 ± 86,27 p<0,001	507,7 ± 85,23 p<0,001	588,5 ± 98,53 p<0,001
	5-е	339,1 ± 94,94 p<0,001	426,6 ± 98,82 p<0,001	389,8 ± 79,27 p<0,001	494,7 ± 93,39 p<0,001

Примечание: \* – у здоровых доноров; p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p<sub>к</sub> – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p<sub>0,1</sub> – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p<sub>0,5</sub> – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции); АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

На 5-е сутки после операции восстановление активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ) и билирубина (общего и прямого) было более выраженным после резекции с применением холода вне зависимости от этиологии поражения печени и ее исходного функционального состояния (Таблица 3). У больных после традиционной резекции признаки цитолиза, холестаза и нарушений белковосинтетической функции печени сохранялись более значимыми, что характеризует положительный эффект применения холода во время операции для минимизации послеоперационных осложнений, в частности ППН.

Плазменный уровень аргиназы-I у больных через сутки после резекции печени с применением холода вне зависимости от этиологии поражения и функционального состояния органа до операции повышался и на 5-е сутки восстанавливался. У пациентов после традиционной резекции, напротив, содержание фермента в 1-й день практически не изменялось и оставалось в пределах нормальных значений при выраженном его повышении на 5-е сутки у больных с исходным нарушением функций печени (Таблица 3).

Надо заметить, что уровень аргиназы-I используют в качестве маркера не только ранних стадий повреждения печени, но и раннего его завершения. Повышение содержания аргиназы-I в плазме крови после операции может указывать на восстановление функций печени, при этом оно является более ранним и более чувствительным маркером по сравнению с активностью аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) (Chrzanowska A. et al., 2009).

В ходе исследования у больных с непаразитарными заболеваниями печени и у больных с исходно нормальным функциональным состоянием органа после резекции отмечалась также увеличение содержания αGST в крови (в особенности после резекции с применением сверхнизких температур), в то время как у пациентов групп сравнения таких изменений не выявлялось.

Глутатион-S-трансферазы опосредуют формирование устойчивости организма к различным стрессорным воздействиям (Josephy P. D., 2010; Корчагина Р. П. и соавт., 2011). Фермент  $\alpha$ GST обладает антитоксическим действием, является важным компонентом антиоксидантной системы и регулирует перекисное окисление липидов (Habig W. H., Jacoby W. B., 1981; Board P. G., 1998; Coles B. F. et al., 2001), в печени локализован в гепатоцитах (Knapen M. F. et al., 2000). Было показано, что при холодовом воздействии на организм активность  $\alpha$ GST снижается (Неверова Н. Н. и соавт., 2008), в связи с чем зарегистрированное нами увеличение ее содержания в плазме крови после криооперации, возможно, является компенсаторной реакцией в ответ на снижение активности фермента.

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на положительное влияние сверхнизких температур на пострезекционное состояние печени, свидетельствуют об уменьшении интраоперационного повреждения органа и снижении риска возникновения ППН, а также о потенцирующем влиянии криовоздействия на процессы регенерации печени (Рисунок 2).

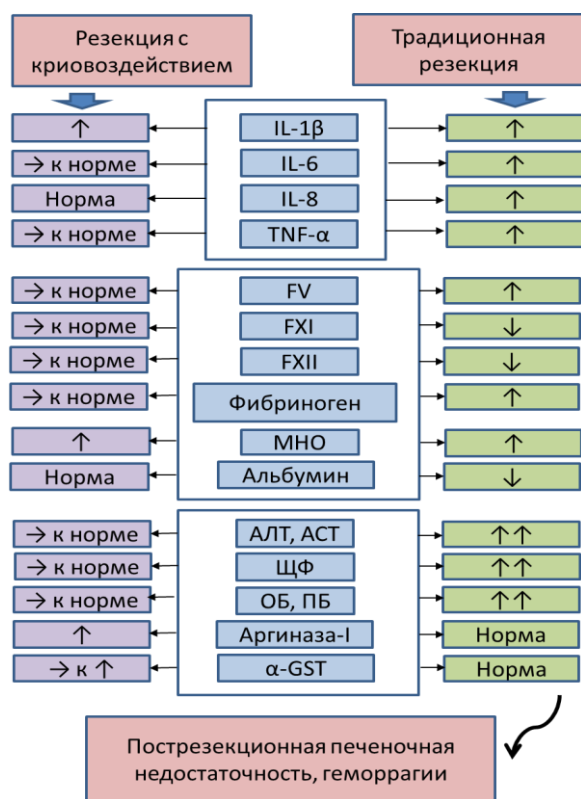


Рисунок 2. Динамика содержания цитокинов в крови и показателей структурно-функционального состояния печени после резекции с применением сверхнизких температур и традиционной резекции (по результатам собственных исследований). Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ОБ – общий билирубин; ПБ – прямой билирубин; МНО – международное нормализованное отношение; F II (V, VII, X, XI, XII) – фактор II (V, VII, X, XI, XII).

Динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных с очаговой патологией печени после резекции органа с применением криотехнологий и без него доказывает преимущество применения криотехнологий в ходе оперативного вмешательства для минимизации риска возникновения геморрагических

послеоперационных осложнений. Учитывая способность цитокинов активировать в печени не только процессы регенерации, но и воспаления, нормальное содержание провоспалительного IL-8 при более низкой (чем у пациентов после традиционной резекции печени) концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови у больных с очаговой патологией печени после резекции с применением сверхнизких температур характеризует преимущество применения холодового воздействия в аспекте снижения риска послеоперационных воспалительных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с очаговой патологией печени независимо от ее этиологии и функционального состояния органа увеличение концентрации фактора V сочетается со снижением концентрации факторов XI и XII в плазме крови. После резекции печени с криовоздействием признаки нормализации плазменной концентрации факторов свертывания крови V, XI и XII являются более выраженными, чем при использовании традиционного метода резекции.
2. Уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у больных с очаговыми поражениями печени до оперативного вмешательства соответствует норме, что указывает на достаточный (несмотря на снижение) уровень факторов XI и XII в плазме крови для реализации внутреннего (контактного) пути ее свертывания. Сокращение АЧТВ на 5-е сутки после резекции по поводу очаговых образований печени независимо от вида оперативного вмешательства свидетельствует об активации контактного пути гемокоагуляции.
3. Увеличение международного нормализованного отношения (МНО) до операции у больных с исходно нарушенной функцией печени и на 1-е и (или) 5-е сутки после резекции вне зависимости от метода ее проведения, этиологии поражения и функционального состояния органа характеризует недостаточность внешнего (тканевого) пути активации гемокоагуляции в связи с нарушением образования факторов свертывания в печени или инактивацией фактора V.
4. Концентрация фибриногена в крови у больных с непаразитарной патологией и нормальной функцией печени после криооперации и традиционной резекции нормализуется (при исходном ее увеличении). При паразитарных заболеваниях и нарушении функции печени она (исходно нормальная) после резекции с криовоздействием повышается на 1-е сутки и восстанавливается на 5-е сутки, после традиционной резекции (при наличии признаков дисфункции печени до операции) – повышается на 5-е сутки, что свидетельствует об активации свертывающей и ретикулоэндотелиальной систем.
5. Цитокиновый профиль крови у больных с очаговой патологией печени до операции характеризуется увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  (вне зависимости от этиологии поражения и функционального состояния органа), IL-6 (при нарушении функций печени) и IL-8 (при паразитарной патологии и нарушении функций печени).

6. Противовоспалительный эффект криовоздействия при резекциях печени по поводу очаговых образований подтверждается нормализацией концентрации IL-1 $\beta$  (у больных с непаразитарными заболеваниями и исходным нарушением функции печени) и IL-8 в сыворотке крови. Концентрация TNF- $\alpha$  и IL-6 в крови после криооперации превышает норму, но она значительно ниже, чем у пациентов после традиционной резекции печени.
7. В условиях дефицита факторов свертывания XI и XII, гипербилирубинемии, увеличения активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови у больных с очаговыми паразитарными и непаразитарными заболеваниями печени до операции содержание аргиназы-I и  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы в плазме крови сохраняется в пределах нормы.
8. После резекции с применением криотехники у больных с очаговой патологией печени вне зависимости от ее этиологии и исходного функционального состояния органа биохимические признаки цитолиза, холестаза и нарушений белковосинтетической функции являются менее выраженными, чем после традиционной резекции, что в комплексе с увеличением концентрации аргиназы-I и (при отсутствии признаков дисфункции печени)  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы в плазме крови указывает на восстановление функции печени и инициацию процессов регенерации.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Применение криодеструкторов из пористо-проницаемого никелида титана в хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени / Н. В. Мерзликин, И. Ю. Клиновицкий, М. А. Максимов, М. Е. Марьяна, В. Ф. Подгорнов, И. А. Лызко, И. С. Зайцев, Д. С. Саенко, Е. В. Прокопьева // *Материалы и имплантаты с памятью формы в медицине*. – Томск, 2014. – С. 143-148.
2. Lyzko, I. A. Insufficienza epatica sindrome nel trattamento chirurgico di echinococcosi epatica alveococcosis e complicazioni di ittero meccanico / I. A. Lyzko, E. V. Prokopeva // *Italian Science Review*. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 35-39.
3. Пчелинцева, Е. В. Уровень аргиназы-I после криорезекции печени у больных с очаговыми поражениями органа / Е. В. Пчелинцева, И. А. Лызко // *Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей»*. – Ленинск-Кузнецкий, 2014. – С. 149-150.
4. Пчелинцева, Е. В. Содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови у больных с очаговыми поражениями печени после криорезекции / Е. В. Пчелинцева, И. А. Лызко // *Сборник трудов участников международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы»*, 15 июля 2014 г. – М.: ООО «МИА-МЕД», 2014. – С. 82-87.
5. Профиль провоспалительных интерлейкинов у криохирургических больных с очаговой патологией печени / Е. В. Пчелинцева, И. А. Лызко, О. И. Уразова // *Научная дискуссия: вопросы медицины*. № 5-6 (21): сборник статей по материалам XXV-XXVI международной заочной научно-практической конференции. – М., Изд. «Международный центр науки и образования», 2014. – С. 134-139.
6. Концентрация провоспалительных цитокинов в крови больных после резекции печени с применением криовоздействия / Е. В. Пчелинцева, И. А. Лызко, О. И. Уразова, Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, Е. А. Бутакова, В. В. Новицкий, А. Н. Байков // *Цитокины и воспаление*. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 40-50 (ИФ РИНЦ – 0,381).

7. Показатели коагуляционного гемостаза после криорезекции печени / О. И. Уразова, Е. В. Пчелинцева, И. А. Лызко, Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. В. Новицкий, Ю. В. Судакова // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 46-49 (ИФ РИНЦ – 0,362).
8. Печеночные показатели у больных с очаговыми поражениями печени после криорезекции органа / Е. В. Пчелинцева, И. А. Лызко, О. И. Уразова // Актуальные проблемы науки на современном этапе развития: сборник статей Международной научно-практической конференции (07 марта 2015 г., г. Стерлитамак). – Стерлитамак: РИЦ АМИ, 2015. – С. 15-19.
9. Влияние интраоперационного криовоздействия на состояние гемостатической функции печени после резекции / Е. В. Пчелинцева, И. А. Лызко, О. И. Уразова, Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. В. Новицкий // Седьмая всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием): материалы конференции (29-31 января 2015 г., г. Москва). – Москва, 2015. – С. 339-340.
10. Состояние коагуляционного гемостаза после резекции печени с применением сверхнизких температур в зависимости от функционального состояния органа / Е. В. Пчелинцева, О. И. Уразова, И. А. Лызко, Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. В. Новицкий, А. Н. Байков // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 35-42 (ИФ РИНЦ – 0,340).
11. Пчелинцева, Е. В. Динамика маркеров повреждения печени в крови после криорезекции по поводу очаговых поражений органа / Е. В. Пчелинцева // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки [Электронный ресурс]. – 2015. – № 3. – Режим доступа: <http://apriori-journal.ru/seria2/3-2015/Pchelinceva.pdf>
12. Пчелинцева, Е. В. Концентрация плазменного фактора V в крови больных с очаговой патологией печени после криорезекции органа / Е. В. Пчелинцева // Научная дискуссия: вопросы медицины. № 5-6 (28): сборник статей по материалам XXXVII-XXXVIII международной заочной научно-практической конференции. – М., Изд. «Международный центр науки и образования», 2015. – С. 69-74.

### СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспартатаминотрансфераза  
 АЧТВ – активированное частичное/парциальное тромбoplastиновое время  
 ВМК – высокомолекулярный кининоген  
 ИФА – иммуноферментный анализ  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 ОБ – общий билирубин  
 ПБ – прямой билирубин  
 ППН – пострезекционная/послеоперационная печеночная недостаточность  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота  
 IL – интерлейкин  
 FI – фактор I, фибриноген  
 FV – фактор V, проакцелерин  
 FXI – фактор XI  
 FXII – фактор XII, фактор Хагемана  
 TNF – фактор некроза опухоли