

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Пчелинцева Екатерина Вадимовна

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

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор О. И. Уразова

ТОМСК – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ | 7 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 14 |
| 1.2. Очаговые заболевания печени..... | 14 |
| 1.2.1. Непаразитарные поражения печени..... | 14 |
| 1.2.2. Паразитарные поражения печени..... | 16 |
| 1.3. Резекции печени по поводу очаговых поражений органа..... | 18 |
| 1.3.1. Техника резекций печени..... | 18 |
| 1.3.2. Традиционные методы резекции очаговых поражений печени..... | 19 |
| 1.3.3. Резекция печени с помощью криохирургических инструментов..... | 21 |
| 1.4. Осложнения после резекции печени. Острая послеоперационная печеночная недостаточность..... | 23 |
| 1.5. Регенерация печени..... | 28 |
| 1.6. Роль цитокинов в регенерации печени..... | 31 |
| 1.7. Изменение параметров гемостаза при патологии печени..... | 39 |
| 1.8. Биохимические показатели повреждения и регенерации печени..... | 46 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 58 |
| 2.1. Общая характеристика групп исследования..... | 58 |
| 2.2. Материал исследования..... | 60 |
| 2.3. Методы исследования..... | 61 |
| 2.3.1. Иммуноферментный анализ..... | 61 |
| 2.3.1.1. Количественное определение IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови..... | 61 |
| 2.3.1.2. Количественное определение факторов V, XI, XII в плазме крови..... | 63 |
| 2.3.1.3. Количественное определение α -глутатион-S-трансферазы в плазме крови..... | 64 |
| 2.3.1.4. Количественное определение концентрации аргиназы-I в плазме крови..... | 65 |
| 2.3.2. Коагулологические методы исследования (клоттиновые тесты)..... | 66 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.3. Биохимические исследования..... | 67 |
| 2.3.4. Статистическая обработка результатов..... | 68 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 69 |
| 3.1. Показатели гемостаза у больных с очаговыми поражениями печени до операции..... | 69 |
| 3.2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных с очаговыми поражениями печени до операции..... | 71 |
| 3.3. Биохимические показатели повреждения и функционального состояния печени у больных с очаговыми поражениями органа до операции..... | 73 |
| 3.4. Динамика показателей гемостаза у больных с очаговыми поражениями печени в послеоперационном периоде..... | 76 |
| 3.4.1. В зависимости от этиологии заболевания..... | 76 |
| 3.4.2. В зависимости от функционального состояния печени в дооперационном периоде..... | 79 |
| 3.5. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных с очаговыми поражениями печени в послеоперационном периоде | 83 |
| 3.5.1. В зависимости от этиологии заболевания..... | 83 |
| 3.5.2. В зависимости от функционального состояния печени в дооперационном периоде..... | 86 |
| 3.6. Динамика биохимических показателей повреждения и функционального состояния печени у больных с очаговыми поражениями органа в послеоперационном периоде..... | 88 |
| 3.6.1. В зависимости от этиологии заболевания..... | 88 |
| 3.6.2. В зависимости от функционального состояния печени в дооперационном периоде..... | 93 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 99 |
| 4.1. Динамика показателей коагуляционного гемостаза после резекции в зависимости от этиологического варианта патологии печени..... | 100 |
| 4.2. Динамика показателей коагуляционного гемостаза после резекции в зависимости от исходного функционального состояния печени..... | 106 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3. Содержание цитокинов в крови после резекции в зависимости от этиологического варианта патологии печени..... | 111 |
| 4.4. Содержание цитокинов в крови после резекции в зависимости от исходного функционального состояния печени..... | 117 |
| 4.5. Динамика биохимических показателей после резекции в зависимости от этиологического варианта патологии печени..... | 121 |
| 4.6. Динамика биохимических показателей после резекции в зависимости от исходного функционального состояния печени..... | 124 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 129 |
| ВЫВОДЫ | 132 |
| Список литературы | 134 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное/парциальное тромбoplastиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМК – высокомолекулярный кининоген

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МНО – международное нормализованное отношение

ОБ – общий билирубин

ПБ – прямой билирубин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ППК – плазменный прекалликреин

ППН – пострезекционная/послеоперационная печеночная недостаточность

ПТИ – протромбиновый индекс

СВО – системный воспалительный ответ

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ – С-реактивный белок

ТМБ – тетраметил-бензидин

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

CSF – колониестимулирующие факторы

EGF – эпидермальный фактор роста

IFN – интерферон

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IL – интерлейкин

FI – фактор I, фибриноген

FV – фактор V, проакцелерин

FXI – фактор XI

FXII – фактор XII, фактор Хагемана

GCF – хемотактильный фактор гранулоцитов

GF – фактор роста

HGF – фактор роста гепатоцитов

NAF – фактор активации нейтрофилов

NAP-1 – активирующий нейтрофилы пептид-1

NCF – хемотактильный фактор нейтрофилов

NF-κB – ядерный фактор каппа В

STAT 3 – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипционного протеина 3

TGF-β – трансформирующий фактор роста-бета

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последние годы отмечается значительное увеличение заболеваемости очаговыми образованиями и паразитарными инфекциями печени (Верри Т. 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 В. 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 коагуляционных 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 β , IL-6, IL-8 и TNF- α 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 β , IL-6, IL-8 и TNF- α в сыворотке крови – на противовоспалительный эффект криовоздействия. Увеличение концентрации аргиназы-I и (у больных с исходно нормальной функцией печени) α -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 β , IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови, факторов свертывания крови V, XI, XII и печеночных ферментов α -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) α -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 β , IL-6, IL-8, TNF- α) 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.2. Очаговые заболевания печени

Очаговыми образованиями печени называют группу различных по этиологии и течению заболеваний, объединяющим признаком которых является истинное замещение функционирующей печёночной паренхимы единичными или множественными патологическими образованиями. Е. Г. Спиридоновым в 2007 г. предложено выделять следующие основные группы очаговых образований печени:

- непаразитарные кисты печени (одиночная киста печени, множественные кисты печени, поликистоз печени, послеоперационные и посттравматические кисты печени);
- паразитарные кисты печени (эхинококкоз, альвеококкоз);
- доброкачественные опухоли печени (аденома, гемангиома, узелковая гиперплазия печени);
- злокачественные опухоли печени (рак печени, гепатома, метастазы опухолей) (Спиридонов Е. Г., Пироженко П. А., 2007).

1.2.1. Непаразитарные поражения печени

Клиническая картина кистозных и опухолевидных образований печени очень схожа и не отличается большим разнообразием симптомов (Shankar S. R. et. al., 2001; Альперович Б. И., 2010).

Аденома печени – достаточно редкое заболевание. Согласно классификации доброкачественных объемных образований печени, предложенной А. Г. Абдулаевым (1990), аденома относится к незлокачественным паренхиматозным эпителиальным опухолям печени. По классификации С. Д. Подымова (1998), аденома – опухоль паренхиматозного происхождения,

встречающаяся в 0,3-3,6% случаев среди всех доброкачественных опухолей печени (Малов А. А. и соавт., 2008; Тащев Р. К., 2007).

Аденомы печени обычно протекают бессимптомно (Горлеку Ф. Н., 2008; Han J. K. et al., 2008; Захараш М. П., Усова Е. В., 2010). Клинические проявления возникают лишь при опухолях больших размеров. Некоторые больные ощущают слабость, боль, чувство тяжести и давления, когда опухоль достаточно велика (5-10 см). Боль может локализоваться в эпигастральной или правой подреберной областях, возникает периодически при определенно согнутом положении тела. В редких случаях боль резкая, с развитием картины «острого живота». Около 25% пациентов предъявляют жалобы на диффузную боль в брюшной полости, которая возникает в результате кровоизлияния в опухоль и последующего некроза (Горлеку Ф. Н., 2008; Захараш М. П., Усова Е. В., 2010; Ягудина Р. И. и соавт., 2010).

Следует отметить, что существует риск злокачественного перерождения аденом, составляющий около 10% (Малов А. А. и соавт., 2008; Laumonier H. et al., 2008; Захараш М. П., Усова Е. В., 2010). При крупных (более 10 см) и множественных аденомах риск их злокачественного перерождения возрастает. Следует указать, что описаны аденомы с отсутствием гистологических изменений, но с наличием метастазов, в том числе отдаленных (Lopes A. G., Duarte A. C., 2010). В связи с этим при обнаружении аденом печени следует обращать внимание на признаки озлокачествления: инвазия капсул, прорастание в сосуды, клеточный атипизм и полиморфизм, некрозы и кровоизлияния (Laumonier H. et al., 2008).

Показаниями к оперативному лечению больных доброкачественными солидными образованиями печени являются наличие выраженных клинических признаков заболевания, тенденция этих опухолей к росту, неустановленный диагноз по данным биопсии или подозрение на злокачественный характер образований. Кроме того, более активная хирургическая тактика показана при наличии печеночно-клеточной аденомы, вследствие риска развития осложнений при больших размерах новообразования – разрыва опухоли

с внутрибрюшным кровотечением, а также при редко встречающейся, но доказанной злокачественной трансформации этих опухолей (Soper R. et al., 2002).

Первичный рак печени является одним из наиболее тяжелых заболеваний, который встречается в пределах от 1,08 до 50,60% всех злокачественных новообразований в мире (Caballero T., 1985; Soper R. et al., 2002; Спицына М. Ю., 2014). Гепатоцеллюлярный рак по частоте составляет около 85% всех злокачественных опухолей печени. Примерно 5-10% первичного рака печени приходится на холангиоцеллюлярный рак, а оставшаяся часть – на более редкие новообразования: гемангиосаркому, гепатобластому и мезенхимальные опухоли. В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости и смертности от первичного рака печени. В России ежегодно регистрируется более 7000 случаев первичного рака печени. Гепатоцеллюлярный рак более чем в 80% случаев возникает на фоне цирроза печени (Патютко Ю. И. и соавт., 2008; Спицына М. Ю., 2014).

В отличие от доброкачественных образований злокачественные опухоли печени являются прямым показанием к оперативному лечению даже при их малых размерах и отсутствии клинической симптоматики. В настоящее время именно резекция служит наиболее распространенным методом лечения злокачественных опухолей печени. Объем резекции зависит от размера опухоли и ее локализации (Джантуханова С. В. и соавт., 2009; Спицына М. Ю., 2014; Сидоров Д. В. и соавт., 2015).

1.2.2. Паразитарные поражения печени

Эхинококкоз – заболевание, вызываемое проникновением в организм и развитием в нем личиночной стадии ленточного червя *Echinococcus granulosus*. Является тяжелым хроническим заболеванием, характеризующимся развитием паразитарных кист преимущественно в печени, а также в других органах и тканях.

Эхинококкоз может осложняться разрывом кисты и развитием анафилактического шока (Лысенко А. Я. и соавт., 2002).

Среди случаев эхинококкоза различных органов и тканей частота поражения печени составляет 44-84% (Ахмедов Р. М. и соавт., 2002; Мовчун А. А. и соавт., 2004).

Заболевание имеет выраженный природно-очаговый характер и распространено в основном в местностях, где население занимается скотоводством. Биология и морфология паразита достаточно хорошо изучены, однако, к сожалению, хирургический метод пока является единственным способом эффективного лечения. Подход к хирургическому лечению дифференцированный и зависит как от размеров паразитарной кисты, ее локализации, количества кист, так и от наличия осложнений. После проведения хирургического лечения вероятность рецидива заболевания достаточно высокая (Альперович Б. И., 2010; Ахмедов С. М. и соавт., 2014). Трудности эффективного хирургического лечения обусловлены отсутствием общепризнанного оптимального его варианта в зависимости от локализации кисты, состояния фиброзной капсулы и отсутствием единого взгляда на методики обработки фиброзного ложа после удаления кисты (Агаев Р. М., 2001; Журавлев В. А., 2004; Ахмедов С. М. и соавт., 2014).

Альвеококкоз – редко встречающееся природно-очаговое заболевание, которое вызывается гельминтом *Alveococcus multilocularis* (Альперович Б. И. и соавт., 2005).

Альвеококкоз печени имеет черты злокачественной опухоли. Он обладает инфильтративным ростом. Ларвоцисты, размножаясь, внедряются в ткань печени, разрушают и замещают ее. Точно также они распространяются на любую окружающую печень ткань. Альвеококкоз в печени метастазирует гематогенным и лимфогенным путем. Поэтому нередко находят метастазы альвеококка в лимфатических узлах ворот печени и печеночно-двенадцатиперстной связки. Альвеококкоз может рецидивировать. При макроскопически полном удалении паразитарного узла может наступить рецидив заболевания из ларвоцисты или

сколекса, оставшихся незамеченными, чему способствует инфильтративный рост. В настоящее время, по сути дела, излечение больного от альвеококкоза возможно лишь при полном удалении паразитарного узла (Веронский Г. И., 1997).

1.3. Резекции печени по поводу очаговых поражений органа

1.3.1. Техника резекций печени

Основным вмешательством на печени при очаговых поражениях этого органа является резекция печени. Показанием к операции при очаговых поражениях печени является сам факт наличия подобного заболевания, так как в этом случае больному рано или поздно угрожает гибель или развитие осложнений, опасных для жизни. Поэтому во время вмешательства хирург должен стремиться к осуществлению радикальной операции резекции печени, то есть к удалению части печени с патологическим очагом в пределах здоровых тканей. До сих пор существуют различные взгляды даже на терминологическое обозначение тех или иных резекций печени в европейской и американской терминологии. В своей работе мы пользовались классификацией резекции печени, принятой в 2000 году в г. Brisbane (Австралия). Основу классификации составила теория сегментарного строения печени С. Couinaud (Couinaud С., 1954; Ахмедзянов Ф. Ш., Идрисов М. Н., 2015).

С развитием хирургии печени все резекции этого органа большинство исследователей стали делить на типичные (анатомические, управляемые) и атипичные. При этом разные авторы вкладывают в понятие типичные и атипичные резекции различный смысл. Сторонники типичных резекций определяют эти операции как вмешательства, осуществляемые в пределах одного или нескольких сосудисто-секреторных отделов печени (Э. И. Гальперин, 1986). Они производятся с предварительным гемостазом в виде перевязки сосудов в воротах органа или ножках доли (В. С. Шапкин, 1967). Атипичные резекции

определяются как осуществляемые без учета внутриорганной архитектоники сосудов (В. С. Шапкин, 1967; Г. И. Веронский, 1983).

Б. И. Альперович (2011) делит все резекции на типичные и атипичные, подразумевая, что первые, типичные, производятся с предварительной перевязкой сосудов и протоков удаляемой части печени (сегмента, доли, половины органа); вторые, атипичные, также предусматривают удаление автономных по кровоснабжению и желчевыделению участков печени, но осуществляются не после предварительного лигирования сосудисто-секреторных ножек долей, половин печени, а путем использования печеночного шва или другого метода предварительного гемостаза с изолированной лигатурой сосудов и протоков в плоскости разреза ткани печени (Альперович Б. И. и соавт., 2011). Промежуточное положение занимают методики, предусматривающие только лигатуру трубчатых образований по линии рассечения печени без наложения печеночных швов (Lin T. Y. et al., 1979). По мнению Б. И. Альперовича, они стоят ближе к атипичным резекциям, поскольку при производстве их не осуществляется предварительной лигатуры сосудисто-секреторных ножек долей или половин печени (Альперович Б. И. и соавт., 2011).

1.3.2. Традиционные методы резекции очаговых поражений печени

Несмотря на то, что первая резекция печени была осуществлена Eschner еще в 1886 г., а в России Н. В. Склифосовским в 1889 г., разработка больших вмешательств на этом органе стала возможной только в последние 30 лет. Причиной этому послужили три фактора: разработка сегментарной анатомии печени (Couinoud, Gans, Reifferscheid, Healey, В. С. Шапкин), совершенствование методов диагностики (ультразвуковое исследование, ангиография, компьютерная томография) и появление современных методов общего обезболивания, дающее возможность осуществления крупных оперативных вмешательств. При очаговых поражениях печени единственно радикальным вмешательством является резекция печени (Альперович Б. И., 2010).

Согласно А. А. Ашрафову, три основных метода резекции печени включают наложение гемостатических швов, методы коагуляции и сепарации (Ашрафов А. А., 2000).

Существует ряд оперативных доступов, применяемых для резекций печени. После осуществления доступа производятся ревизия и мобилизация печени путем рассечения ее связок (А. В. Мельников). Далее приступают к резекции пораженных отделов печени. Резекция должна осуществляться в пределах сосудисто-секреторных зон (сегментов, долей или половин) печени так, чтобы не пострадало кровоснабжение остающихся отделов органа. Существенным является дренирование, особенно после обширных резекций печени. Разработанная методика достаточно проста и позволяет осуществлять резекции печени любого объема. Так, 75% сделанных оперативных вмешательств составили большие и сверхбольшие резекции печени (удаление долей, половин органа и расширенные гемигепатэктомии). Кроме того, разработанная методика позволила впервые успешно осуществить одномоментные резекции патологических очагов из правой и левой половин печени. Впервые подобное вмешательство сделано и опубликовано в 1957 г. (Альперович Б. И., 1972).

Непосредственные результаты резекции печени при очаговых поражениях достаточно хороши. Наиболее высока она после операций по поводу злокачественных опухолей. Из 38 больных, которым осуществлены резекции печени при раке, погибли 6 человек (15,7%). После 106 резекций печени при доброкачественных опухолях – гемангиомах и аденомах – погибли 2 больных (1,88%). После 155 резекций печени при альвеококкозе умерли 10 человек (6,45%), а после 29 резекций при эхинококкозе – 2 больных (6,8%) (Альперович Б. И., 2002).

1.3.3. Резекция печени с помощью криохирургических инструментов

Истинными родоначальниками криохирургии в России в современном ее понимании были два ученых — профессор Э. И. Кандель и крупнейший физик академик А. И. Шальников. Экспериментальные исследования Э. И. Канделя показали, что при криодеструкции в печени происходит развитие очагов крионекроза (Федоров В. Д., Дульцев Е. В., 1983).

Из экспериментальных исследований О. Б. Милонова (1975) известно, что критическая температура для опухолевых клеток печени составляет -39°C , для паразитарной ткани альвеококка -80°C (Кандель Э. И., 1974). В клинике кафедры хирургических болезней педиатрического факультета Сибирского Государственного Медицинского Университета (СибГМУ) изучение криохирургических воздействий при заболеваниях печени в эксперименте и в клинике осуществляется с 1972 г. При воздействии сверхнизкими температурами при очаговых и диффузных поражениях ткани печени внутрицеллюлярно и за пределами клетки образуются кристаллы льда, которые вызывают механическое повреждение и разрыв ткани печени, через 45 суток в месте криодеструкции образуются элементы соединительной ткани. Применение криоультразвукового скальпеля во время резекции печени в эксперименте снижает величину кровопотери в 1,26 раза по сравнению с традиционными методами. Разработанная в клинике криохирургическая техника позволяет во время оперативных вмешательств значительно снизить кровопотерю, устранить паренхиматозное кровотечение и предотвратить рецидивы (Вишневский В. А. и соавт., 2003).

Преимуществами холодового воздействия на ткани живого организма являются возможность разрушения патологических очагов в любых участках организма, ограниченность участка замораживания, минимальная общая реакция организма на криовоздействие (Веронский Г. И., 1983).

Можно предположить, что минимальная деструкция ткани печени и соответственно минимальная реакция ткани на криовоздействие оказывают

влияние на регенераторные способности органа и, возможно, приводят к слабовыраженным изменениям синтетической и гемостатической функций печени (Вишневский В. А. и соавт., 2003; Альперович Б. И. и соавт., 2011).

Разрушение патологических очагов в печени происходит достаточно надежно, и в сроки до 60 суток после криовоздействия осуществляется рубцевание разрушенных участков в асептических условиях. В основе процесса, как показали электронно-микроскопические исследования В. Н. Сало, лежит образование микрокристаллов льда, разрушающих клеточные мембраны (Веронский Г. И., 1983). При использовании криоультразвукового скальпеля и криовиброскальпеля разрушение ткани печени по линии разреза происходит на глубину до 500 мкм с гемостазом сосудов диаметром до 2 мм.

Анализируя работы J. Cooper (1964), I. Bellows (1967), J. Fraser (1967), М. П. Сироткиной (1970), Т. Я. Арьева (1973), А. С. Долецкого (1975), А. И. Пачеса (1978), можно сформулировать преимущества криохирургического воздействия:

- 1) метод позволяет полностью разрушить заданный объем ткани как на поверхности тела, так и в глубине органа;
- 2) очаг криодеструкции четко отграничен от окружающих тканей и обладает «биологической инертностью», вызывая лишь минимальную перифокальную реакцию;
- 3) снижение температуры ткани, в первую очередь нервной, позволяет создать временную обратимую блокаду нервной проводимости;
- 4) благодаря раннему разрушению чувствительных нервных окончаний метод является малоболезненным и, как правило, не требует предварительного обезболивания, что важно для ослабленных больных, амбулаторного применения и способствует сокращению времени операции;
- 5) гемостатический эффект метода заключается в возможности бескровно производить разрезы в зоне замораживания, а также предупреждать диссеминацию злокачественных клеток;

- 6) возможна антииммунная реакция организма против выживших или рецидивных злокачественных клеток;
- 7) метод можно сочетать с лучевой терапией и обычными хирургическими вмешательствами;
- 8) криодеструкция не вызывает грубых рубцовых процессов в очаге;
- 9) возможно проведение многократных повторных циклов воздействия;
- 10) криохирургический метод безопасен и прост в исполнении.

Все изложенное делает метод весьма перспективным для использования в клинике (Альперович Б. И. и соавт., 2006).

Применение криохирургических методов при резекциях печени у больных с очаговыми заболеваниями органа оптимизирует результаты лечения: уменьшаются интраоперационные кровотечения в 1,26 раза по сравнению с простым скальпелем, обеспечивается надежный гемостаз из сосудов до 1,5 мм в диаметре, улучшается визуализация сосудисто-протоковых структур, что позволяет проводить самые сложные оперативные вмешательства; у онкологических больных применение криодеструкции позволяет повысить радикальность операции. Летальность снижается в 5,6 раза (Арьев Т. Я. и соавт., 1973).

Таким образом, применение криотехники (криодеструктор, криоскальпель) позволяет уменьшить кровопотерю, предотвратить диссеминацию клеток опухоли или паразита, предупредить рецидивы в послеоперационном периоде, значительно снизить послеоперационную летальность (Веронский Г. И., 1983; Альперович Б. И. и соавт., 2011).

1.4. Осложнения после резекции печени. Острая послеоперационная печеночная недостаточность

Оперативное вмешательство на печени чревато развитием серьезных и порой опасных для жизни больного осложнений. Они зависят как от технических дефектов производившегося вмешательства, так и от особенностей

патологического процесса (Альперович Б. И. и соавт., 2011; Хубутя М. Ш. и соавт., 2014).

До начала 90-х годов XX века выполнение обширных резекций печени сопровождалось чрезвычайно высокими показателями послеоперационной летальности и числа ранних послеоперационных осложнений. Так, в начале 80-х годов летальность по данным зарубежных статистик колебалась от 20 до 33% (Lee N. W. et al., 1982; Delva E. et al., 1984; Nagao T. et al., 1985; Lai E. et al., 1995) и определялась, главным образом, массивностью интраоперационной кровопотери и высокой частотой случаев тяжелой послеоперационной печеночно-почечной недостаточности. Прогресс в технике и технологическом обеспечении операций на печени привел к снижению объемов интраоперационной кровопотери, к возможности выполнения операций без пережатия гепатодуоденальной связки и устранению фактора ишемического повреждения печени, что имело следствием значительное улучшение непосредственных результатов оперативного лечения. К началу 90-х годов летальность после обширных резекций печени снизилась до 4,4-13,3% (Tsuzuki T. et al., 1990; Nagasue N. et al., 1993; Segawa T. et al., 1993). По данным отечественных авторов летальность после обширных резекций печени составляет 4,1-9,5 % (Готье С. В., 1998; Патютко Ю. И. и соавт., 1999; Вишневский В. А. и соавт., 2003; Патютко Ю. И., 2005; Хубутя М. Ш. и соавт., 2014), а при радикальных операциях по поводу альвеококкоза печени достигает 16,2% (Журавлев В. А. 2004).

За период активного развития хирургической гепатологии проблемы реабилитации пациентов, перенесших обширную резекцию печени, были освещены весьма подробно. Благодаря этим и последующим исследованиям в области хирургии печени стало очевидно, что функциональное состояние культи после обширной резекции печени зависит от ряда конкретных обстоятельств, основными из которых являются: исходное состояние паренхимы органа перед операцией; степень ишемического повреждения печени – как следствие выключения ее из кровообращения при выполнении операции,

или других факторов, обуславливающих гипоксию (кровопотеря, артериальная гипотония и т. д.) (Готье С. В., 1998; Вишневский В. А. и соавт., 2013; Хубутя М. Ш. и соавт., 2014).

Острая послеоперационная печеночная недостаточность – одно из наиболее тяжелых осложнений резекции, проявляющееся различными симптомами и синдромами, что связано с многообразием функций печени: синтезом, хранением и превращением различных эндо- и экзогенных веществ, регуляцией энергетического гомеостаза и обмена питательных субстанций. Гепатоциты осуществляют рецепцию и инактивацию гормонов и метаболитов, секрецию транспортных белков, образование факторов свертывания крови, желчных кислот, гликогена, лецитина и холестерина, синтез аммиака и мочевины. Купферовские клетки печени выполняют фагоцитоз чужеродных субстанций, переводят антигены в неактивную форму или продукты, стимулирующие Т-лимфоциты, осуществляют расщепление липопротеинов (Плеханов А. Н., Соболева Н. И., 2007; Плеханов А. Н., 2012; Исмаилов У. С. и соавт., 2014).

Как правило, в раннем периоде отмечается та или иная степень дисфункции печени, выражающаяся в транзиторной билирубинемии, снижении синтеза альбумина, факторов свертывания крови (фибриногена, протромбина и др.). Однако, если признаки печеночной недостаточности по истечении 5-8 дней, необходимых для интенсивной регенерации клеток печени, не разрешаются, можно думать о развитии прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, основные причины которой состоят в низком дооперационном функциональном резерве печени или недостаточном объеме оставшейся после резекции паренхимы. Способствовать развитию данного осложнения могут массивная интраоперационная кровопотеря, длительный период тепловой ишемии печени, а также продолжительный период артериальной гипотензии (Вишневский В. А. и соавт., 2013; Исмаилов У. С. и соавт., 2014; Краснов А. О. и соавт., 2014).

Н. А. Назаренко (2005) различает три варианта послеоперационной печеночной недостаточности (ППН), в зависимости от причин, ее вызвавших:

- 1) обусловленную недостаточным объемом и функциональной неполноценностью остающейся части печени;
- 2) возникшую в результате длительной ишемии органа из-за массивного кровотечения (гипотонии, гипоксии) во время резекции печени;
- 3) представляющую собой вторичное проявление глубоких нарушений гомеостаза при перитоните, сепсисе, тромбозе воротной вены.

Классификационная система Child-Pugh (1973) является наиболее легкой и часто используемой методикой количественной оценки степени печеночной недостаточности, где учитываются несколько параметров: количество общего билирубина в крови, наличие асцита и его выраженность, неврологические нарушения и уровень их проявлений, состояние питания пациента (Sen S. et al., 2004). Однако эту классификацию нельзя признать полной и корректной. Так, уровень концентрации билирубина может зависеть не только от функционального состояния печени, но и от наличия механической желтухи; на уровень протромбина оказывает влияние нарушение всасывания в кишечнике витамина К; оценка степени энцефалопатии может быть субъективной. В целом же, эта методика является ориентировочной и позволяет выявить и исключить из числа кандидата на резекцию печени больных с запущенным циррозом (Memon M. A., Beckingham I. J., 2001; Вишнеvский В. А. и соавт., 2013).

Система оценки степени печеночной недостаточности французских авторов (Kawarda Y., Mizumoto R., 1984), с нашей точки зрения, является более полной, так как в ней, помимо клинических и лабораторных данных учитывается также процент удаляемого объема функционирующей паренхимы печени.

ППН проявляется нарушением синтетической, желчевыделительной и детоксикационной функций остающейся части печени. Кроме того, у большинства пациентов с ППН проявляются признаки системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. По данным различных авторов, основными клиническими проявлениями дисфункции культи печени являются желтуха, асцит, тенденция к геморрагическому синдрому и энцефалопатия различной степени выраженности (Ringe B. et al., 1991; Ferenci P.

et al., 2002; Sass D. A., Shakil A. O., 2005; Kimura F. et al., 2006; Пасечник И. Н., Кутепов Д. Е., 2009; Краснов О. А. и соавт., 2014). По мнению R. Mizumoto и T. Noguchi, сохранение этих явлений более одного месяца свидетельствует о тяжелой печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу более чем в 50% случаев (Scherlock S., 1985).

Также существует множество факторов во время операции, которые могут оказаться патогенетическими в развитии ППН. Прежде всего, это отек паренхимы печени, ишемически-реперфузионное повреждение и уменьшение активности фагоцитоза (Jaeschke H., 2003; Schindl M. J. et al., 2006; Краснов О. А. и соавт., 2014).

Резекция печени приводит к относительному увеличению синусоидальной перфузии, что, в свою очередь, ведет к сосудистому и паренхиматозному повреждению (Palmes D. et al., 2005). Кроме этого, неадекватный венозный дренаж культи печени вызывает венозное полнокровие и частичную функциональную потерю паренхимы (Hemming A. M. et al., 2002).

Число резецированных сегментов печени достоверно коррелирует с частотой осложнений после операции (Jarnagin W. R. et al., 2002; Краснов О. А. и соавт., 2014). Остающийся объем печени, определяемый как отношение удаленного функционирующего объема паренхимы к дооперационному ее объему, многими исследователями был расценен как надежный параметр прогнозирования печеночной недостаточности и летального исхода, даже более надежный, чем анатомический объем резекции (Schroeder R. A. et al., 2006; Краснов О. А. и соавт., 2014; Краснов О. А. и соавт., 2015). Однако точное количество остаточной массы печени, требующейся для сохранения достаточной ее функции, остается неизвестным. Считается, что минимальная масса печени, необходимая для поддержания ее функции, должна составлять 20-25% у пациентов с нормальной структурой паренхимы органа. При наличии стеатоза, фиброза или цирроза остающийся объем печени должен составлять не менее 40% (Schindl M. J. et al., 2005; Schroeder R. A. et al., 2006).

На сегодняшний день частота ППН составляет 0,7-9,1%. Неадекватное количество или качество остаточной массы печени – главная причина ее развития (van der Broek M. A. et al., 2008; Исмаилов У. С. и соавт., 2014; Краснов О. А. и соавт., 2014; Краснов О. А. и соавт., 2015).

1.5. Регенерация печени

Одним из уникальных свойств печени является ее способность регулировать свой собственный размер и рост (Усов Д. В. и соавт., 1968; Chari R. S. et al., 1996). Это свойство определяется основной ролью печени в метаболической регуляции и поддержании гомеостаза. Для реализации этих функций ткань печени отвечает на воздействия извне, а также на сигналы и метаболические команды, переданные посредством гормонов, цитокинов, факторов роста и нервной регуляции (Чикотеев С. П. и соавт., 2001).

Функциональный дефицит, обусловленный уменьшением количества ткани печени или гибелью ее клеток, вызывает пролиферативные процессы, которые в конечном счете приводят к восстановлению печеночных функций и архитектоники (Монголов Х. П., Плеханов А. Н., 2009).

Отмечено, что после резекции 60-70% ткани печени происходит ее компенсаторная регенерация с образованием новых клеточных элементов за счет митотического деления оставшихся клеток (Arias I. M. et al., 1994; Chijiwa K. et al., 1996; de Jong K. P. et al., 1998). Таким образом, регенерация печени – это процесс компенсаторного роста, в котором резецированная доля не вырастает, а увеличивается масса оставшихся долей как следствие пролиферации клеток. Уровень пролиферативной активности гепатоцитов в определенной степени зависит от объема резекции: чем больше удаленная во время операции часть печени, тем выше пролиферативный пул клеток. Однако хирургам-гепатологам хорошо известен предел резекции массы паренхимы печени, превышение которого приводит к необратимым изменениям функционального состояния органа и (затем) гибели организма. В условиях резекции 80-95% массы печени

происходит десинхронизация вступления клеток в митоз, а при удалении 90% массы органа большая часть гепатоцитов оставшейся части печени уже неспособна синтезировать ДНК и делиться митозом (Rabes H. M. et al., 1976).

В. С. Шапкин сообщает об удачной резекции печени у больных с объемными образованиями и отмечает, что высокая способность паренхимы печени к регенерации позволяет без осложнений удалить 80-90% органа. Однако удаление менее 40% ткани сопровождается малым синтезом ДНК, что заставляет высказать предположение о недостаточности пускового эффекта удаления малого количества ткани (возможно, при этих обстоятельствах функциональный дефицит не развивается) (Arias I. M. et al., 1994).

Известно, что после резекции 60-70% ткани печени оставшаяся часть испытывает значительный энергетический недостаток, сохраняющийся в течение первых суток. В дальнейшем происходит повышение энергетического статуса и приближение его к исходным величинам через 5-7 суток. Изменение энергетического состояния оставшейся части печени коррелирует во времени с митотической активностью гепатоцитов, которая отсутствует в первые сутки и проявляется на 2-3-е сутки после операции (Sato Y. et al., 1999). После резекции 80-85% ткани печени отмечается уменьшение периода между моментом операции и максимальной митотической активностью гепатоцитов (Романова Л. К., Грушetskая О. О., 1979).

Детальным образом регенерация печени после ее резекции изучена в экспериментальных условиях. В то же время имеется ограниченное число работ, представляющих данные по регенерации резецированной печени человека, а также при выполнении криорезекции.

G. T. Pask et al. (1982) при выполнении у 4 больных повторных операций после расширенной правосторонней гемигепатэктомии обнаружили значительное увеличение в размерах остатка печени. Через 2,5 месяца после операции латеральные сегменты левой доли были увеличены в размерах вдвое по сравнению с нормой. Через 21 и 24 месяца было выявлено увеличение размеров латеральных сегментов до объема целой печени. Гистологическое исследование

печени в последних двух случаях продемонстрировало нормальную ее структуру с признаками значительной пролиферации желчных протоков.

М. F. Chen et al. (1991), изучив с помощью метода компьютерной томографии регенерацию печени после обширных резекций, пришли к выводу, что у больных с нормальной паренхимой полная регенерация и восстановление дооперационного объема регистрируются через 1 год после операции. Чем большая часть печени была резецирована, тем выше была ее восстановительная способность. При циррозе печени также были отмечены признаки пострезекционной регенерации, но менее выраженные, чем в группе больных с нормальной паренхимой. Наличие отчетливой регенерации печени после резекции у больных с циррозом отметили также N. Yamanaка et al. (1993), однако более медленной и неполной.

Таким образом, клинические исследования пострезекционной регенерации печени немногочисленны и основаны в большинстве случаев на незначительном числе наблюдений, что не дает возможности представить достаточно полную картину происходящих после резекции, и в особенности – криорезекции печени, компенсаторно-восстановительных процессов.

Радикальная операция – резекция печени – пока практически единственное вмешательство, которое может излечить больного с очаговым поражением во всех случаях опухолей и паразитарных заболеваний этого органа. Несмотря на сложности, определенную опасность и ряд возможных осложнений, она является операцией выбора в большинстве случаев. Усовершенствование различных аспектов этого вмешательства и внедрение инновационных технических подходов (криохирургия, аргон-усиленная электрокоагуляция, лазерная техника, различные биологические клеевые композиции типа тисуккола) дает возможность повысить эффективность резекций печени.

1.6. Роль цитокинов в регенерации печени

В последние годы важная роль в патогенезе различных форм патологии отводится нарушениям цитокинового статуса. Цитокины – семейство полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих индивидуальное развитие, физиологические функции и защитные реакции организма. Цитокины представлены многочисленными и разнообразными молекулами, разделенными на группы по структурно-функциональным критериям. Цитокины объединены в отдельную систему регуляции функций на основании наличия ряда общих биохимических и функциональных характеристик, отличающих их от других классов регуляторных молекул. Среди них важнейшими считаются следующие: характерные биохимические свойства, проявление биологической активности в наномолярных концентрациях и ниже, отсутствие тканевой и антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, формирование цитокиновой сети (Телетаева Г. М., 2007; Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008; Жевак Т. Н. и соавт., 2011; Попков В. М. и соавт., 2011).

Система цитокинов обладает значительной устойчивостью благодаря взаимозаменяемости, дублированию медиаторов, их многообразию, наличию синергистов и антагонистов, каскадному характеру их образования и т.д. Семейство цитокинов включает в себя интерлейкины – IL (лимфокины и монокины), интерфероны – IFN, колониестимулирующие факторы – CSF, факторы роста – GF, факторы некроза опухоли – TNF, хемокины (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008; Симбирцев А. С., Тоголян А. А., 2015).

Действие цитокинов происходит чаще всего местно – там, где формируется иммунный ответ или в месте проникновения патогена. В норме цитокины, образующиеся при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровь. Только при патологии содержание цитокинов в сыворотке крови повышается. Течение, тяжесть и исход заболевания во многом зависят от участия

цитокинов. Особая роль в индукции воспаления отводится провоспалительным (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- α , IFN- γ) и противовоспалительным (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) цитокинам. Провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF- α и др.) опосредуют многие общие гематологические и метаболические сдвиги, характерные для ответа организма на инфекцию: лихорадку, нейтрофилию, синтез острофазных белков и глюкокортикоидов, усиление процессов коагуляции, повышение проницаемости сосудов, снижение массы тела. Вместе с тем, они эффективно стимулируют механизмы врожденного и специфического иммунитета и активируют репаративные процессы в поврежденных тканях (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008; Железникова Г. Ф. и соавт., 2013; Симбирцев А. С., Тоголян А. А., 2015).

В литературе имеются сообщения о том, что при очаговых поражениях печени различного генеза нарушается цитокиновая регуляция иммунореактивности и в крови пациентов повышается содержание основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α). Оказалось, что путем измерения сывороточной концентрации этих цитокинов может осуществляться диагностика наличия нарушений функций печени, причём точность этой диагностики значительно более высокая, чем по биохимическим маркерам воспаления печеночной паренхимы (Радченко В. Г. и соавт., 2005). Считается, также, что перечисленные цитокины могут участвовать в процессах альтерации тканей, в частности усиливать прогрессирование фиброза и воспаления в области портальных трактов у больных в послеоперационном периоде (Козлов В. К. и соавт., 2002; Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008).

TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8, взаимодействуя между собой, ингибируют или стимулируют процессы регенерации, действуя через паракринные или аутокринные механизмы (Kam I. et al., 1987; Broelsch C. et al., 1990; Симбирцев А. С., Тоголян А. А., 2015).

Некоторые цитокины могут выступать по отношению друг к другу по ряду позиций как антагонисты. Например, TNF- α стимулирует выброс простагландинов, а IL-6 подавляет продукцию TNF- α . Параллелизм

в концентрациях этих цитокинов, вероятно, связан с необходимостью поддержания оптимального динамического равновесия между различными биохимическими звеньями (Воскресенский С. Л., Федорков А. Ч., 2007).

IL-1 служит медиатором осуществления защитных реакций и восстановления нарушенного гомеостаза. В связи с этим наиболее привлекательной в терапевтическом отношении может рассматриваться способность IL-1 стимулировать подавленное в результате действия радиации и химиопрепаратов кроветворение и повышать иммунологическую реактивность при вторичных иммунодефицитных состояниях на фоне инфекционных заболеваний, местных гнойно-воспалительных процессов и при нарушениях регенерации (Симбирцев А. С., 2013).

По спектру биологического действия IL-1 β является полифункциональным медиатором с плейотропной активностью, затрагивающей клетки многих органов и тканей организма человека. Несмотря на такое разнонаправленное действие, все его проявления связаны с достижением одной главной цели – мобилизации защитных сил организма на борьбу с внедрившимся патогеном и на восстановление структуры поврежденных тканей, поэтому IL-1 β является ключевым медиатором противoinфекционного иммунитета (Бисенков Л. Н. и соавт., 2010; Симбирцев А. С., 2011).

IL-8 – низкомолекулярный цитокин воспаления, принадлежащий к семейству хемокинов. Продуцируется при воздействии бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом TNF- α и IL-1. Он известен как NAP-1 (активирующий нейтрофилы пептид-1), NAF (фактор активации нейтрофилов), GCF (хемотактильный фактор гранулоцитов) и NCF (хемотактильный фактор нейтрофилов). Активирует нейтрофилы, в меньшей мере – другие гранулоциты, вызывает их хемотаксис в очаг воспаления. Точно такой же эффект IL-8 оказывает на моноциты. Повышенный уровень IL-8 в крови ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными процессами и коррелирует с инфильтрацией тканей нейтрофилами при ряде аутоиммунных

заболеваний (ревматоидный артрит, псориаз, язвенный колит и др.) (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008).

При большинстве злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, печени, желудка и простаты, обнаруживают высокий уровень IL-8 в крови. При раке толстого кишечника повышение сывороточной концентрации IL-8 связывают с процессом метастазирования в легкие или печень. Поскольку хроническое воспаление является фактором риска для возникновения колоректальной неоплазии, группа ученых из Италии выдвинула гипотезу о том, что определенные генотипы полиморфных генов провоспалительных цитокинов, в том числе IL-8, положительно коррелируют с колоректальной аденомой, предшествующей раку толстого кишечника. Они пришли к выводу, что носительство генотипа *AA* полиморфизма *A-251T* гена *IL8* увеличивает риск развития аденомы в 2,7 раза, в то время как наличие одного аллеля *A* – только в 1,5 раза (Gunter M. J. et al., 2006; Pan D. et al., 2015). Kaouther et al. показали, что генотип *AA* данного полиморфизма связан с агрессивной формой рака груди, т. е. с большим размером опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и гистологической гетерогенностью (Snoussi K. et al., 2006). M. A. Gordon et al. также обнаружили взаимосвязь полиморфизма *A-251T* гена *IL8* с возникновением рецидива при колоректальном раке (Gordon M. A. et al., 2006). Однако, по данным S. Landi et al., проводивших подобное исследование на большей выборке, аллель *A* полиморфизма *A-251T* гена *IL8* не оказывает существенного влияния на развитие рака толстого кишечника (Landi S. et al., 2003).

IL-8 и многие другие провоспалительные цитокины принимают непосредственное участие в патохимической стадии аллергии. Они опосредуют активацию и эмиграцию нейтрофилов, а также инициируют воспалительный процесс, вызванный попаданием в организм чужеродного белка – аллергена (Puthothu B. et al., 2006).

Исследования по изучению роли цитокинов в повреждении, поддержании активности воспалительного процесса и регенерации измененной печени немногочисленны. Наибольшее освещение получило влияние TNF- α на

активность воспалительного процесса в печени. Выявлено, что уровень TNF- α имеет положительную корреляцию с концентрацией аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. Биоптаты печени больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени с высокими показателями АЛТ синтезировали большее количество TNF- α , чем печеночная ткань с незначительной выраженностью цитолиза. При хронических вирусных гепатитах и циррозе печени TNF- α отводят особую роль в тканевом повреждении. Показано, что источником этого цитокина при хронических вирусных гепатитах являются не только клетки воспалительного инфильтрата, но и сами гепатоциты (Черных Е. Р. и соавт., 2006).

TNF- α – ключевой провоспалительный цитокин системного действия (Сенников С. В. и соавт., 2003; Царегородцева Т. М., Серова Т. И., 2003). TNF- α структурно отличается от IL-1, но по своим биологическим свойствам очень близок к нему (Casey M. L. et al., 1989). Наибольшее значение в индукции синтеза TNF- α макрофагами имеют бактериальные эндотоксины, окислительный стресс, IFN, IL-1 β , IL-2 и др. TNF- α проявляет избирательную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток, активирует гранулоциты, макрофаги, стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, Т-лимфоцитов. После взаимодействия цитокинов с рецепторами на поверхности клеток сигнал через внутриклеточные молекулы-посредники передается в ядро, где активируются соответствующие гены, под влиянием которых в клетке синтезируются белки, регулирующие клеточные процессы. IL-1 β продуцируется преимущественно макрофагами, в меньшей степени – дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами. TNF- α участвует в защитных реакциях, в процессах деструкции и репарации, сопряженных с воспалением. TNF- α , как и IL-1 β , проявляет биологические эффекты классического провоспалительного цитокина (Маянский А. Н. и соавт., 1997; Ивашкин В. Т. и соавт., 2000).

Рассматривая TNF- α в аспекте участия в патогенезе опухолевых заболеваний, он, судя по данным литературы, обладает преимущественно антиканцерогенным действием за счет избирательной цитотоксичности в

отношении опухолевых клеток. Кроме того, он способствует развитию геморрагического некроза в зоне неоплазии, обусловленного усилением экспрессии под влиянием цитокина эндотелиальных адгезивных белков и, соответственно, адгезией тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, развитием явлений тромбоза, эмболии, нарушением трофики, васкуляризации и оксигенации опухоли (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008). Известно также, что TNF- α вызывает активацию системы фибринолиза, что является одним из факторов повышения инвазивности опухолевых клеток и, соответственно, способствует метастазированию (Попков В. М. и соавт., 2011).

IL-6 – один из основных провоспалительных цитокинов, главный индуктор конечного этапа дифференцировки В-клеток и макрофагов, мощный стимулятор продукции белков острой фазы клетками печени. По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия IL-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Одна из основных функций IL-6 – стимуляция продукции антител *in vivo* и *in vitro* (Симбирцев А. С., 2002). IL-6 секретируется активированными моноцитами и макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, Т-клетками и др. Некоторые эффекты, вызываемые IL-6, аналогичны таковым при действии IL-1 и TNF- α (Kishimoto T. K. et al., 1989).

Образующиеся в клетках Купфера IL-1, IL-6, TNF- α и простагландины способны воздействовать на клетки печени в острую фазу ответа на повреждение и играют существенную роль в их пролиферации и дифференцировке. Экспериментально установлено, что в первые часы после частичной гепатэктомии продукция цитокинов клетками Купфера повышается, и под их влиянием на поверхности гепатоцитов, эндотелиальных клеток синусоидов и купферовских клеток происходит адгезия нейтрофилов. Нейтрофилы выделяют цитокины и активируют синусоидальные клетки печени (в том числе звездчатые клетки Ито в субэндотелиальном пространстве Диссе). По мнению ряда авторов, данный механизм может служить пусковым толчком к регенерации печени (Гарбузенко Д. В. и соавт., 2001; Tachibana S. et al., 2014).

Таким образом, увеличение продукции острофазных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) необходимо лишь на короткий период, чтобы инициировать рост клеток. Бесконтрольность процесса приводит к стадии острофазового ответа со стимуляцией выработки амилоидных пептидов, угнетению синтеза белка гепатоцитами, ингибированию глюконеогенеза, нарушению митохондриального дыхания и индукции гепатоцеллюлярного апоптоза. Более того, стойкое увеличение продукции провоспалительных цитокинов может приводить к прогрессированию течения цирроза печени и конвертированию звездчатых клеток в коллаген-продуцирующие клетки (Diehl A. M., 2000; Гарбузенко Д. В., 2008; Маевская М. В., Буеверов А. О., 2009; Sheng T. et al., 2015).

Несмотря на большое количество исследований, посвященных морфологическим аспектам регенерации печени, проблема регуляции регенерации еще далека от разрешения. Связано это в первую очередь с недостатком сведений о глубинных механизмах регенерации в физиологических условиях и при патологии. Успехи последних десятилетий в области молекулярной биологии и фундаментальной иммунологии дали мощный толчок в изучении регуляции регенерации на молекулярном уровне. В первую очередь это относится к цитокинам (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008).

Участие цитокинов в регуляции регенерации изучено в основном на моделях частичной резекции здоровой печеночной ткани. Выявлена роль в регуляторных механизмах регенерации печени таких медиаторов, как TNF- α , IL-6, HGF (фактор роста гепатоцитов), EGF (эпидермальный фактор роста), IGF (инсулиноподобный фактор роста). Определена роль TNF- α и IL-6 в запуске ранних механизмов регенерации печени в ответ на ее повреждение (Taub R., 2004; Гарбузенко Д. В., 2008; Tachibana S. et al., 2014).

Молекулярные исследования идентифицировали серию непосредственно ранних генов, таких как протоонкогены c-fos, c-myc, c-jun и jun B, которые индуцируются через несколько минут после частичной гепатэктомии и не требуют для активации синтеза новых биомолекул-посредников. Их активируют транскрипционные факторы, уже существующие в клетках печени (Gnainsky Y. et

al., 2006). В сравнительно недавних исследованиях они были идентифицированы – это ядерный фактор каппа В (NF-κB), а также сигнальный трансдуктор и активатор транскрипционного протеина 3 (STAT 3), индукция которых происходит как часть первичной реакции на гепатэктомию. Индуктором активации NF-κB является TNF-α, уровень которого повышается за счет его продукции активированными резидентными макрофагами и эндотелиальными клетками. В свою очередь NF-κB индуцирует продукцию IL-6, который активирует STAT 3. Изучение регенераторного процесса у мышей с дефицитом IL-6 выявило ключевую роль цитокина в этом процессе. Так, введение рекомбинантного IL-6 этим мышам полностью восстанавливало активность STAT 3 и пролиферацию гепатоцитов. Показано, что эти первые шаги запускают каскад событий, которые включают клеточный цикл с переводом гепатоцита из фазы покоя G₀ в фазу G₁ и далее – в фазы S (синтез ДНК), G₂, M (митоз) (Taub R., 2004; Luedde T., Trautwein C., 2006; Terui K., Ozaki M., 2006; Diessen U. et al., 2008; Kremer M. et al., 2014; Tachibana S. et al., 2014; Wen Y. et al., 2015).

Обнаружено, что нарушение регуляторной системы, контролирующей G₁-фазу клеточного цикла, является основой для развития гепатокарциногенеза. Показано, что острая потеря печеночной ткани вызывает повышение уровня эндотоксинов в портальной вене, что активирует клетки Купфера и эндотелиальные клетки. Стимулированные непаренхиматозные клетки высвобождают TNF-α, который активирует NF-κB с последующим высвобождением IL-6. Последний, воздействуя на близлежащие гепатоциты, трансактивирует непосредственно-ранние гены через связывание STAT 3 с последующей пролиферацией гепатоцитов (Taub R., 2004; Luedde T., Trautwein C., 2006; Terui K., Ozaki M., 2006; Diessen U. et al., 2008; Kremer M. et al., 2014; Wen Y. et al., 2015).

Выявлено, что защитная роль провоспалительных цитокинов значительно снижается при повреждении уже морфологически измененной печени. Сравнение печени здоровых крыс и крыс, повергнутых воздействию этанола, выявило у последних уязвимость к летальным сигналам, которые запускаются активацией

рецепторов TNF- α I типа. Опосредуемое TNF- α усиление продукции гепатоцитами радикалов кислорода приводит к повреждению клеток (Diehl A. M., 2000; Гарбузенко Д. В., 2008).

Доказано, что чем больше выражено снижение ее показателей портальной гемодинамики, тем выше вероятность развития печеночной недостаточности. Кроме того, отмечено, что с увеличением диаметра очаговых образований печени происходит снижение основных показателей гемодинамики в воротной вене. Информативным является определение уровня провоспалительных цитокинов, выступающих не только индикатором тканевого повреждения, но и значимым прогностическим критерием (Плеханов А. Н. и соавт., 2006).

Увеличение выработки цитокинов происходит как ответная реакция организма на воспаление, повреждение, операционную травму и другие воздействия с целью поддержки и восстановления гомеостаза, посредником которой является иммунная система, включая моноциты и макрофаги (Вахеванис С. N. et al., 1994; Царегородцева Т. М. и соавт., 2003).

Однако, как свидетельствуют исследования, проведенные А. Ф. Блюгером (1975), независимо от причин, вызывавших заболевание, реакция органа на повреждение во многом однотипна. Объясняется это не только универсальностью механизмов нарушения гомеостаза, но и процессов, реализующих системный ответ на снижение функциональной активности органа.

1.7. Изменение параметров гемостаза при патологии печени

Термином «гемостаз» обозначается каскад реакций, обеспечивающих, с одной стороны, прекращение кровотечения в случаях повреждения тканей и стенки сосудов, с другой, – поддержание жидкого состояния крови, необходимого для выполнения ею своих жизненно важных функций и непрерывной циркуляции. Жидкое состояние крови поддерживается в результате баланса систем свертывания, антикоагулянтов и фибринолиза. В норме клетки крови и эндотелий сосудистой стенки имеют отрицательный поверхностный заряд и между собой не

взаимодействуют. Непрерывное движение крови препятствует факторам свертывания достигать критического повышения концентрации и образовывать кровяные сгустки в отдаленных от места повреждения участках сосудистой системы. Образовавшиеся в сосудистом русле микроагрегаты клеток крови и микросгустки разрушаются ферментами системы фибринолиза (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999; Ивашкин В. Т., 2008; Мамаев Н. Н., 2008).

Внутрисосудистому свертыванию крови препятствует также эндотелий сосудов, который предотвращает активацию фактора XII (фактора Хагемана) и агрегацию тромбоцитов. На поверхности эндотелия сосудистой стенки находится слой растворимого фибрина, который адсорбирует факторы свертывания. Активируют процесс свертывания крови эмоционально-болевым стресс, внутрисосудистое разрушение форменных элементов крови и эндотелия сосудов, повреждение тканей (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999; Ивашкин В. Т., 2008).

Плазменный (коагуляционный) гемостаз подразделяют по типу активации на внешний и внутренний пути свертывания. Протромбиновое время с определением международного нормализованного отношения (МНО) – показатель, характеризующий активность факторов внешнего и общего путей свертывания крови, таких как протромбин (II), фактор Стюарта (X), проакцелерин (V), проконвертин (VII). Протромбиновый тест является одним из базовых тестов для оценки коагуляционной активности крови и контроля эффективности лечения ее нарушений. Уменьшение МНО указывает на риск развития тромбозов. Увеличение МНО может быть связано с действием антикоагулянтов, заболеваниями печени, дефицитом витамина К, наследственным дефицитом факторов свертывания крови, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) (Мамаев Н. Н., 2008; Иванов Г. К., Елькин Д. Е., 2010; Войцеховский В. В. и соавт., 2014).

Поскольку синтез факторов протромбинового комплекса в клетках печени уменьшается при ее заболеваниях, протромбиновое время (или МНО) в определенной степени может служить показателем функционального состояния печени. Увеличение МНО отмечается при острых и хронических гепатитах,

циррозах печени, подострой дистрофии печени и других поражениях паренхимы органа и является признаком неблагоприятного прогноза. Причиной увеличения МНО может быть также уменьшение поступления желчи в кишечник и нарушение всасывания жирорастворимого витамина К, который необходим для синтеза факторов протромбинового комплекса (Войцеховский В. В. и соавт., 2014).

Наиболее адекватным тестом для обнаружения нарушений свертывания крови у больных с поражением печени и желчных путей является исследование протромбинового времени до и после внутримышечного введения 10 мг витамина К. Информативным показателем функционального состояния печени является также определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

АЧТВ – тест, чувствительный к дефициту факторов свертывания крови XII, XI, IX и VIII. Главная функция этого теста – скрининг нарушений внутреннего (контактного) механизма активации свертывания крови. При тяжелом поражении печени АЧТВ может увеличиваться. Удлинение АЧТВ может быть связано также с ДВС-синдромом, гемотрансфузиями, введением гепарина, дефицитом витамина К, гемофилиями (А, В и С), присутствием в крови антител-ингибиторов факторов свертывания VIII и IX или волчаночного антикоагулянта. Укорочение АЧТВ свидетельствует о гиперкоагуляции и опасности возникновения тромбозов (Мамаев Н. Н., 2008; Козлов А. А. и соавт., 2012).

Болезни печени могут сопровождаться образованием структурно и функционально неполноценных белков и факторов свертывания. Особенно часто при циррозе, хроническом гепатите и острой печеночной недостаточности обнаруживается дисфибриногенемия (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999; Богусевич С. А., Чуйкова К. И., 2009).

Фибриноген – плазменный фактор I свертывания крови, в процессе протеолиза и последующей полимеризации образует нерастворимый биополимер фибрин, являющийся основным структурно-механическим компонентом тромба. Синтезируется, подобно большинству факторов свертывания, в печени.

Концентрация фибриногена возрастает с возрастом, при ожирении, у больных атеросклерозом, сахарным диабетом, нефрозом, при инфаркте миокарда, острых воспалительных и иммунновоспалительных процессах и травмах, онкологических заболеваниях (является положительным острофазовым показателем), а также у курящих (Мамаев Н. Н., 2008; Козлов А. А. и соавт., 2012).

Фибриноген может содержать избыток остатков сиаловой кислоты. Считается, что последние приводят к нарушению полимеризации фибриновых мономеров. Может также выявляться фибриноген с низкой молекулярной массой. Аномалии фибриногена у многих больных с заболеваниями печени вызывают увеличение протромбинового времени. Их также можно заподозрить при удлинении АЧТВ в сочетании с нормальным содержанием фибриногена и при отсутствии нарастания продуктов его распада (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Наряду с этим, у больных с патологией печени обнаруживается усиление фибринолитической активности. В 1914 г. Гудпасчер впервые описал ускоренный лизис сгустка крови у больных циррозом печени (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Поскольку фибриноген относится к белкам острой фазы, его концентрация в плазме повышается при инфекции, воспалении, травме и стрессе. Это повышение, как правило, имеет транзиторный характер. По неизвестным причинам поврежденная печень может синтезировать повышенное количество фибриногена, а также других белков, которые называют белками острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин и трансферрин). Синтез фибриногена стимулируют гормоны (инсулин, прогестерон), жирные кислоты. Тем не менее, основным стимулятором синтеза фибриногена является секреция IL-6 макрофагами и моноцитами. С повышением концентрации фибриногена увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний (Мамаев Н. Н., 2008; Козлов А. А. и соавт., 2012).

При наличии злокачественных новообразований в печени возможно нарушение функций свёртывающей системы крови. Фибринолитическая активность снижается. Это обусловлено выделением опухолью в сосудистое

русло ингибиторов фибринолиза. Возможно, именно этим объясняется повышение уровня фибриногена в сыворотке крови при раке печени (Сомонова О. В. и соавт., 2008).

Печень играет первостепенную роль в синтезе большинства идентифицированных факторов свертывания и многих ингибиторов активации каскада коагуляции. В печени синтезируется витамин К-зависимый комплекс факторов свертывания (II, VII, IX, X), лабильный фактор V, фактор VIII, контактные факторы XI и XII, фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII. Период полураспада этих субстанций очень короткий, поэтому при остром некрозе гепатоцитов снижение их уровня может происходить очень быстро. При циррозе имеются множественные дефекты в системе гемостаза, конечным результатом которых является гипокоагуляция (Сливончик Н. Н., 2001; Fausto N. et al., 2006; Козлов А. А. и соавт., 2012).

Коагулопатия при болезнях печени ассоциируется с кровоточивостью, в ряде случаев – тяжелой. Она возникает в результате множественных нарушений гемостаза. Нарушенный синтез витамин К-зависимых факторов в данном случае может быть опосредован внутripеченочным холеста́зом, ухудшением утилизации витамина К, снижением его всасывания, нарушениями диеты. Снижение синтеза других факторов, не зависящих от витамина К (факторы V, XI, XII и XIII, фибриноген), также способствует возникновению кровоточивости. Кроме того, в некоторых случаях у пациентов с болезнями печени отмечается хроническая активация свертывания крови и фибринолитической системы; регуляторные механизмы (естественные ингибиторы) последней нарушаются. При хронических заболеваниях печени активация свертывания крови, вероятно, является результатом выделения тканевого фактора (фактора III) некротизированными клетками, а также нарушения клиренса активированных факторов свертывания и снижения синтеза основных регуляторных белков. Полагают, что причиной этого является также высвобождение некротизированными клетками и других прокоагулянтов, а также интерлейкинов (TNF, IL-1), эндотоксинов и аккумуляция активированных факторов коагуляции в расширенной портальной системе

с низкой скоростью кровотока. Это способствует тромбозу сосудов микроциркуляторного русла и тяжелому нарушению гемостаза, так называемому синдрому ДВС (Абдулкадыров К. М., 2004; Кишкун А. А., 2013; Козлов А. А. и соавт., 2014).

Фактор V (FV, проакцелерин, лабильный фактор, или Ас-глобулин) образуется в печени, но, в отличие от других печеночных факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX и X), его синтез не зависит от витамина K (Абдулкадыров К. М., 2004; Козлов А. А. и соавт., 2012). Он необходим для образования внутренней протромбиназы, при этом заметно активирует фактор X. Данный фактор требуется также для превращения протромбина в тромбин, когда в комплекс включаются фактор Ха, ионы Ca^{2+} и фосфолипиды (Кузник Б. И., 2000). Во время свертывания крови фактор потребляется, как и фактор II, поэтому в сыворотке не обнаруживается. Дефицит фактора V в коагулограмме выражается, прежде всего, удлинением протромбинового времени, нарушением теста генерации тромбопластина, каолин-кефалинового и аутокоагуляционного тестов. После добавления $BaSO_4$ -плазмы здорового человека, содержащей фактор V, эти изменения корригируются, и результаты названных выше тестов нормализуются. Тромбиновое время и АЧТВ остаются, как правило, в пределах референсных величин (Кишкун А. А., 2013; Козлов А. А. и соавт., 2014).

Активность фактора V заметно снижается при тяжелых формах острого вирусного гепатита и при переходе острого гепатита в хронический, при циррозе печени. При неосложненной механической желтухе активность фактора V снижается незначительно (Богушевич С. А., Чуйкова К. И., 2009).

Минимальный гемостатический уровень активности фактора V в крови для выполнения операций составляет 25%, при более низком ее значении риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный уровень активности фактора V в крови для остановки кровотечения – 5-15%, при более низком ее уровне остановка кровотечения без введения больному фактора V невозможна (Демидова Н. Ю. и соавт., 2007).

Уровень фактора V является прогностическим критерием у больных с фульминантной печеночной недостаточностью. У больных с печеночной недостаточностью, вызванной интоксикацией парацетамолом, падение уровня фактора V ниже 10% свидетельствует о плохом прогнозе (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Фактор XI (FXI) вырабатывается в печени и циркулирует как гомодимер в неактивной форме. Его активация с образованием фактора XIa происходит с помощью фактора XIIa и тромбина, а также может быть аутокаталитической. Фактор XI является участником контактного пути свертывания крови, который запускается фактором XIIa в комплексе с высокомолекулярным кининогеном (ВМК) и плазменным прекалликреином (ППК). Фактор XIa активирует фактор IX. Фактор IXa, в свою очередь, активирует фактор X (Абдулкадыров К. М., 2004).

При дефиците фактора XI в коагулограмме удлиняются время свертывания крови и АЧТВ. В клинической практике определение активности данного фактора используется, главным образом, для диагностики гемофилии C и для того, чтобы дифференцировать дефициты факторов XI и XII (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999). Минимальный гемостатический уровень активности фактора XI в крови для выполнения операций – 15-25% (Демидова Н. Ю. и соавт., 2007).

Фактор XII (FXII) – фактор контактной активации гемокоагуляции, который синтезируется в печени и вырабатывается в неактивном состоянии. Активируется он при соприкосновении с поверхностью кварца, стекла, целлита, асбеста, карбоната бария, а в организме – при контакте с кожей, волокнами коллагена, хондроитинсерной кислотой, мицеллами насыщенных жирных кислот. Активаторами фактора XII являются также фактор Флетчера (прекалликреин), фактор XIa и плазмин (Абдулкадыров К. М., 2004; Воробьев А. И., 2005; Вавилова Т. В., Добровольский А. Б., 2007; Первушин Ю. В. и соавт., 2009; Козлов А. А. и соавт., 2012).

Фактор Хагемана участвует во внутреннем механизме формирования протромбиназы. По внутреннему (контактному) пути свертывание крови инициируется без участия тканевого тромбопластина; в нем принимают участие

плазменные факторы XII, XI, IX, VIII, X, калликреин-кининовая система и тромбоциты (Воробьев А. И., 2005; Шиффман Ф. Дж., 2007; Первушин Ю. В. и соавт., 2009).

Процесс внутреннего свертывания начинается с активации «факторов контакта»: FXII, VMK и ППК, которые связываются с коллагеном базальной мембраны сосудистой стенки или с отрицательно заряженной чужеродной поверхностью, образуют комплекс и взаимно активируют друг друга, что выражается в изменении молекулярной структуры каждого из них. При этом прекалликреин под влиянием своего кофактора (VMK) превращается в калликреин, неактивный фактор Хагемана – в XIIa, который в свою очередь активирует FXI и запускает процесс свертывания крови по общему пути (Бокарев И. Н. и соавт., 2007; Шиффман Ф. Дж., 2007; Первушин Ю. В. и соавт., 2009).

Таким образом, физиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени, паренхиматозные клетки которой вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем. Кроме того, печень производит тромбопоэтин, который отвечает за созревание мегакариоцитов и отшнуровку тромбоцитов от их цитоплазмы. Следовательно, острые и хронические заболевания печени часто имеют глубокое влияние на систему гемостаза (Lisman T. et al., 2002). При печеночной недостаточности сбалансированное уменьшение содержания большинства про- и антикоагулянтных белков, производимых в печени, довольно долго не изменяет гемостазиологические тесты. Однако компенсаторные способности системы свертывания крови постепенно ослабляются болезнью печени. В конечном итоге это приводит к кровотечению или тромбозу (Monroe D. M., Hoffman M., 2009).

1.8. Биохимические показатели повреждения и регенерации печени

Как и многие другие органы, печень имеет функциональный резерв: за счет его мобилизации у многих лиц с обширными повреждениями печени ряд

функциональных ее показателей некоторое время сохраняются в норме. В этом случае патология может обнаруживаться только при выявлении специфической для каждого заболевания комбинации маркеров, выделяемых гепатоцитами при повреждении. Часто это повреждение связано с фиброзом и хроническим воспалением печени. В таких случаях маркеры фиброза отражают степень повреждения. Печень продуцирует также большие количества некоторых белков при регенерации и неопластических процессах, что позволяет оценить пролиферацию гепатоцитов (Романова Л. К., Грушetskая О. О., 1979; Альперович Б. И., 2010).

В организме действию экзогенных повреждающих факторов противостоит работа системы биотрансформации ксенобиотиков (Josephy P. D., 2010; Корчагина Р. П. и соавт., 2011). В метаболизме ксенобиотиков участвуют около 30 ферментов. В нем различают две фазы: I фаза – модификация соединений, создающая или освобождающая функциональные группы; II фаза – конъюгация – заключается в присоединении к последним других групп или молекул (Meyer U. A., Zanger U. M., 1997). Наиболее часто метаболизм происходит именно в такой последовательности, но при наличии в молекуле ксенобиотика функциональных групп он может сразу же подвергаться конъюгации. Обычно обе фазы приводят к увеличению гидрофильности, к снижению активности и токсичности молекулы ксенобиотика. Третьей фазой можно считать связывание и выведение непосредственно самих ксенобиотиков и их метаболитов из клетки, а затем из организма (Парк Д. Б., 1973; Арчаков А. И., 1975).

Чрезвычайно важна роль ферментов семейства глутатион-S-трансфераз (GST) в метаболизме ксенобиотиков и ряда эндогенных веществ. Об этом свидетельствует чрезвычайно широкая их распространенность. Впервые глутатион-трансферазы начали изучаться у животных в 60-е годы XX века в связи с их влиянием на метаболизм лекарств (Wilce M. C., Parker M. W., 1994; Смирнова Е.Ю., Шевцова А.О., 2011), в 70-е – у растений как фактор устойчивости к гербицидам, и с тех пор были обнаружены у всех видов

животных, растений и грибов (Sheehan D. et al., 2001; Смирнова Е. Ю., Шевцова А. О., 2011).

Ферменты суперсемейства GST играют ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению липидов (ПОЛ), свободным радикалам, алкилированию белков, в формировании резистентности к лекарственным средствам и предотвращении поломок ДНК (Josephy P. D., 2010; Корчагина Р. П. и соавт., 2011).

Несмотря на большое количество оригинальных статей и обзоров, посвященных семейству GST (Hayes J. D., Pulford D. J., 1997; Dixon D. P. et al., 2002; Ouaisi A. et al., 2002; Owuor E. D., Kong A. N., 2002; Murakami M. et al., 2002; Rinaldi R. et al., 2002; Coles B. F., Kadlubar E. E., 2003; Townsend D., Tew K., 2003), вопросы классификации и номенклатуры данных ферментов продолжают обсуждаться (Sheehan D. et al., 2001; Nebert D. W., Vasiliou V., 2004). К настоящему моменту у человека известен 21 фермент, в той или иной мере проявляющий глутатион-трансферазную активность. Объединение их на основании исключительно этого признака условно, так как их происхождение, функции, клеточная локализация и особенности кинетики во многом индивидуальны (Josephy P. D., 2010; Смирнова Е. Ю., Шевцова А. О., 2011).

К истинным цитозольным глутатион-S-трансферазам, составляющим семейство GST, относятся лишь 16 ферментов, сгруппированных в 6 подсемейств (классов): альфа, мю, омега, пи, тета и дзета. Другие 5 ферментов связаны с клеточными мембранами и эволюционно не относятся к семейству GST (Josephy P. D., 2010; Смирнова Е. Ю., Шевцова А. О., 2011).

Четких и однозначных критериев, разграничивающих классы GST, до настоящего времени не существует. Считается, что в пределах одного класса GST схожи по первичной структуре не менее чем на 60% (Hayes J. D., Pulford D. J., 1997; Rowe J. D. et al., 1998), перекрестно связываются поликлональными антителами при иммуноблоттинге (Hayes J. D., Mantle T. J., 1986), субъединицы гибридизируются в димеры (Hayes J. D., Pulford D. J., 1997), имеют близкие характеристики кинетики катализа (Mannervik B. et al., 1985;

Mannervik B., Danielson U. H., 1988) и кодируются кластером генов в пределах одного участка хромосомы (Nebert D. W., Vasiliou V., 2004).

Наиболее широко ферменты представлены в печени. В печени именно GST класса альфа являются основными глутатион-трансферазами. В печени α GST локализована в гепатоцитах, тогда как PiGST (π GST) находится в клетках желчных протоков. Гетерогенность распределения субклассов GST предполагает, что изоферменты обладают *in vivo* уникальными биологическими функциями в различных отделах печени, и что определение уровня субклассов GST в биологических жидкостях могло бы быть очень полезным для контроля целостности определенных структур печени (Knapen M. F. et al., 2000; Смирнова Е. Ю., Шевцова А. О., 2011). Сейчас повреждение гепатоцитов контролируют с помощью измерения активности ферментов, например, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Недостатком этих маркеров является то обстоятельство, что они распределены в печени неравномерно: их концентрация в перипортальной зоне выше, чем в центре долек. Напротив, α GST присутствует в высокой концентрации и в центре долек, и в перипортальной зоне. Так как центральная зона долек очень чувствительна к повреждению при различной патологии, включая отторжение трансплантата, вирусный гепатит, хронический активный гепатит и гепатотоксичность, α GST является более чувствительным индикатором острого повреждения гепатоцитов по сравнению с традиционными маркерами (Knapen M. F. et al., 2000; Камышников В. С., 2013).

К особенностям биохимии α GST относятся наличие у них глутатион-пероксидазной активности и более высокая активность в отношении продуктов ПОЛ по сравнению с другими классами глутатион-трансфераз. α GST являются важным компонентом антиоксидантной системы (Board P. G., 1998; Coles V. F. et al., 2001), доказано их участие в обмене стероидных гормонов, билирубина и гема (Pettersson P. L. et al., 2002).

Полиморфизм генов *GSTA* рядом авторов связывается с предрасположенностью к определенным заболеваниям. Опытами M. B. Engle et al.

(2004) установлено, что мыши с искусственно выключенными генами *GSTA* имеют более короткий срок жизни и в большой степени подвержены бактериальным инфекциям. Учитывая участие α GST в метаболизме канцерогенов в печени, В. F. Coles высказал предположение о возможной роли полиморфизма ее генов в развитии рака (Coles V. F. et al., 2001). Исследования Y. Komiya et al. выявили ассоциацию генотипов *GSTA1* *A/*B и *B/*B с предрасположенностью к раку простаты (Komiya Y. et al., 2005, P. 55-59) и уротелиальному раку (Komiya Y. et al., 2005, P. 238-242) у японцев.

Аргиназа (L-аргининаминогидролаза) – фермент, гидролизующий L-аргинин до L-орнитина и мочевины. Аргинин – аминокислота, особенно востребованная в период максимального роста, тяжелого стресса и при повреждении. Аргинин стимулирует синтез гормона роста, является донором и естественным переносчиком азота, участвует в цикле переаминирования и выведения из организма конечного азота, т.е. продукта распада отработанных белков. От мощности работы цикла «орнитин-цитруллиноаргинин» зависит способность организма синтезировать мочевины и очищаться от белковых шлаков. Орнитин является предшественником пролина – аминокислоты, необходимой для синтеза коллагена и полиаминов, ключевых компонентов клеточного роста и дифференцировки. Поскольку нарушение синтеза мочевины ведет к повышению количества аммиака в тканях, общепринято мнение, что уровень активности аргиназы отражает степень детоксицирующей функции печени. Кроме того, имеются данные, что в клинических исследованиях определение аргиназы в сыворотке крови может использоваться как специфический маркер, позволяющий выявить повреждение печени на более раннем этапе, чем при исследовании аминотрансфераз, что немаловажно для проведения корректной терапии заболеваний печени, в том числе хронических гепатитов (Хочаков П. Н., 1977; Гречанина Е. Я., 2003; Chrzanowska A. et al., 2009).

Существуют две формы аргиназы: I и II, которые закодированы отдельными генами, расположенными на различных хромосомах и имеющими независимую

регуляцию. Аргиназа-I синтезируется главным образом в печени, но обнаруживается также в эритроцитах, в ткани молочной железы в период лактации и в почках. Аргиназа участвует в детоксикации аммония через уреазный цикл, в опосредованной макрофагами цитотоксичности. Высокая активность фермента регистрируется в растущих тканях, в заживающих ранах, пролиферирующих лимфоцитах и в опухолях. Известно, что аргиназа модулирует иммунный ответ (Hayashi T. et al., 2006; Ryoo S. et al., 2006; Durante W. et al., 2007; Morris M., 2009; Ryoo S. et al., 2011).

Уровень аргиназы-I используют не только в качестве маркера ранних стадий повреждения печени, но и маркера раннего окончания процесса повреждения, например, у больных, которым сделана частичная резекция печени. Повышение уровня аргиназы после операции свидетельствует о восстановлении функции печени, причем он является более ранним и чувствительным маркером по сравнению с активностью аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Кроме того, уровень аргиназы-I повышается при многих воспалительных и аллергических процессах (например, бронхиальной астме). Аргиназа-I принимает участие в аутоиммунном воспалении нервных тканей (энцефаломиелит) (Durante W. et al., 2007; Zhang W. et al., 2009; Lahiri A. et al., 2010; Сергеевич А. В., Литвяков А. М., 2013; Chrzanowska A. et al., 2014).

В ряде работ показано, что аргиназа угнетает рост опухолевых тканей. Так, аргиназа печени крыс ингибирует рост гепатомы, а аргиназа печени быка подавляет рост лимфосаркомы мыши *in vitro*. Противоопухолевой активностью обладает также аргиназа макрофагов перитонеального экссудата мышей, аргиназа печени акулы и т.д. Задержка роста опухолей при введении аргиназы, возможно, объясняется удалением из среды аргинина, который в большом количестве необходим для злокачественного роста. Сравнительное исследование цитотоксичности аргиназы печени быка и крысы, проведенное на клеточных линиях рака человека, показало, что существует определенная специфичность во влиянии на рост и развитие клеточных культур аргиназ из разных объектов

(Carulli N. et al., 1968; Mohanachari V. et al., 1980; Геворкян М. Л., 1984; Geramizadeh B., Seirfar N., 2015).

Существует так называемый «печеночный» комплекс анализов (печеночные пробы) – часть биохимического анализа, характеризующего состояние печени. В этот комплекс анализов входит определение активности АЛТ, АСТ, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, липазы, содержания общего билирубина и его фракций, холестерина, липопротеинов, триацилглицеролов, альбумина и т.п. При различных заболеваниях печени и желчевыводящих путей, а также при заболеваниях других органов и систем эти показатели могут изменяться (Бакштановская И. В., Степанова Т. Ф., 2005; Широкова Е. Н., 2008; Краснов О. А. и соавт., 2014).

Цитолиз – один из основных показателей активности патологического процесса в печени, возникает вследствие нарушения целостности плазматических мембран гепатоцитов и их органелл с выходом внутриклеточных ферментов в кровяное русло. Основными индикаторами синдрома цитолиза выступают ферменты, которые составляют 70-80 % всех белков печени. Для диагностики синдрома цитолиза наиболее широко используют определение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ и ее изоферментов, ГГТ (Кишкун А. А., 2013).

1. Аминотрансферазы (трансаминазы) – АЛТ, АСТ. Увеличение активности этих ферментов в крови свидетельствует о поражении клеток печени, сердечной мышцы, скелетных мышц, мозга. Это может происходить при остром инфекционном гепатите, циррозе печени, при метастазах или первичной опухоли в печени, при заболеваниях поджелудочной железы, при хроническом алкоголизме. При заболеваниях печени чаще возрастает активность обоих ферментов, однако, в большей степени АЛТ. Снижение этих показателей имеет место при гиповитаминозах В₆ (в том числе у беременных женщин), при почечной недостаточности и др. (Решетняк В. И., 2005; Ву А. Г. Б., 2013; Натальский А. А. и соавт., 2014).

АЛТ катализирует перенос аминогруппы с аланина на α -кетоглутаровую кислоту. АЛТ содержится в скелетной мускулатуре, печени, сердце.

Также обнаруживается в поджелудочной железе, селезенке, легких, но в меньших количествах. Самых больших концентраций АЛТ достигает в печени. АЛТ находится в цитоплазме гепатоцитов; повышение ее активности свидетельствует о повреждении цитоплазматической мембраны печеночных клеток (Ву А. Г. Б., 2013; Кишкун А. А., 2013).

АСТ – митохондриально-цитоплазматический фермент, катализирующий перенос аминогруппы с аспарагиновой кислоты на α -кетоглутаровую кислоту. Продукты этой реакции – глутаминовая аминокислота и оксалоацетат; она является частью обмена аминокислот во всех метаболически активных клетках. Наиболее богатыми источниками АСТ являются миокард, печень и скелетные мышцы (Ву А. Г. Б., 2013; Кишкун А. А., 2013).

Для оценки повреждения гепатоцитов используется соотношение активности АСТ/АЛТ – коэффициент Де Ритиса. Этот показатель при воспалительном типе изменений в гепатоцитах обычно ≤ 1 , при некротическом ≥ 1 (Ву А. Г. Б., 2013; Кишкун А. А., 2013).

2. Билирубин (общий, прямой и непрямой). Непрямой билирубин образуется при распаде гемоглобина и после превращения в печени в прямой билирубин выводится с желчью. Содержание непрямого билирубина в крови повышается при патологическом гемолизе, а также при наследственных и приобретенных формах патологий связанных с нарушением метаболизма билирубина в печени. Повышение содержания прямого билирубина в крови – признак нарушения проходимости или врожденной патологии желчевыводящих путей, нарушения экскреторной функции гепатоцитов и ферментных систем печени (при острых и хронических гепатитах и др.) (Решетняк В. И., 2005; Ву А. Г. Б., 2013; Натальский А. А. и соавт., 2014). Концентрация прямого и непрямого билирубина в крови увеличивается также при отравлении лекарственными препаратами, химическими веществами, токсинами (Широкова Е. Н., 2008; Ву А. Г. Б., 2013).

3. Щелочная фосфатаза (ЩФ) катализирует отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений, является экскреторным ферментом.

Фермент расположен на клеточной мембране и принимает участие в транспорте фосфора. ЩФ в высокой концентрации присутствует в растущих костях у детей, желчи и в плаценте. С возрастом ее активность в сыворотке крови снижается. Повышаться этот показатель может при закупорке желчевыводящих протоков (внутри- и внепеченочными камнями, спайками, опухолью); при заболеваниях печени, вызванных лекарствами (хлорпромазином, метилтестостероном и др.); при заболеваниях щитовидной железы и некоторых заболеваниях костей (Широкова Е. Н., 2008; Ву А. Г. Б., 2013; Кишкун А. А., 2013).

4. Альбумин – это основной белок крови, вырабатываемый в печени человека. Альбумины выделяют в отдельную группу белков – так называемые белковые фракции. Изменение соотношения отдельных белковых фракций в крови зачастую дает врачу более точную и значимую информацию, нежели просто определение содержания общего белка. Определение уровня альбумина используется для диагностики заболеваний печени и почек, ревматических, а также онкологических заболеваний (Пыков М. И. и соавт., 2011; Курбонов К. М. и соавт., 2014).

Альбумин составляет большую часть белков плазмы; печень синтезирует примерно 12,00 г альбумина в сутки. Содержание альбумина в крови отражает скорость его синтеза, разрушения и распределения в организме. Синтез альбумина регулируется в зависимости от изменений пищевого статуса, осмотического давления, наличия системных воспалительных процессов, приема кортикостероидов. Содержание альбумина в сыворотке крови не изменяется при острых вирусных гепатитах, лекарственном поражении печени, обструкции желчных путей. Более того, гипоальбуминемия характерна не только для заболеваний печени, так как может наступать при белковом голодании, хронических воспалительных процессах, энтеропатиях, сопровождающихся потерей белка, при нефротическом синдроме. Тем не менее, в оценке патологии печени содержание альбумина в крови менее 30,00 г/л свидетельствует о хронизации заболевания (Пыков М. И. и соавт., 2011; Еремина Е. Ю., 2014; Курбонов К. М. и соавт., 2014).

Анализ альбумина, показывающий снижение содержания белка в крови, может сигнализировать о хронических гепатитах, циррозе и опухолях печени, заболеваниях кишечника, ревматизме, некоторых инфекционных заболеваниях, злокачественных опухолях внепеченочной локализации, а также о сердечной недостаточности (Ву А. Г. Б., 2013).

У пациентов с первичным билиарным циррозом могут повышаться активность АЛТ и АСТ. Однако наиболее ранним признаком болезни является значительное увеличение активности щелочной фосфатазы и ГГТ. При прогрессировании цирроза печени повышается содержание общего билирубина, снижается концентрация альбумина в крови. Кроме того, обнаруживается снижение содержания общего белка и увеличение концентрации глюкозы. При остром воспалительном процессе и циррозе печени отмечается повышение содержания белков острой фазы (Тарасова Л. В., Федорова С. Д., 2009; Сурков А. Н., 2015).

При злокачественных опухолях печени биохимические изменения могут не отличаться от таковых при циррозе печени. Значительно повышается активность щелочной фосфатазы и сывороточных трансаминаз, снижается антитоксическая функция печени. Содержание остаточного азота, мочевины, креатинина повышается в терминальных стадиях болезни. Вместе с тем, у небольшого числа больных со злокачественными опухолями печени может не отмечаться никаких отклонений биохимических показателей от нормальных величин (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999) .

В зависимости от факта наличия описанных обстоятельств, течение послеоперационного периода может характеризоваться нарушениями печеночной функции различной степени выраженности. Лабораторными показателями, позволяющими судить о состоянии культи печени, являются: уровень билирубина, активность aminотрансфераз (АЛТ, АСТ), ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, ГГТ), содержание холестерина, фибриногена, протромбиновое время (Elias D., 1998; Gores G. J., 2002). Принято считать, что уровень aminотрансфераз в основном отражает степень ишемического

повреждения и при нормальном течении послеоперационного периода быстро возвращается к норме (Hanazaki K. et al., 2000). G. Nuzzo et al. (2001), проведя серию из резекций с кратковременным (до 40 мин) пережатием печеночно-двенадцатиперстной связки, наблюдали нормализацию показателей АСТ, билирубина и протромбинового времени в течение недели после операции, в то время как трехкратное повышение активности АЛТ сохранялось до выписки больного из стационара.

Исследования динамики биохимических показателей функции печени после ее резекции направлены на поиск наиболее эффективных методов прогнозирования и своевременной диагностики печеночной недостаточности. Большинство авторов рассматривают острую печеночную недостаточность как клиничко-лабораторное понятие, так как на ранних этапах она не имеет специфических клинических признаков, а на поздних ее стадиях эффективность лечения крайне мала. В связи с этим начальные и скрытые проявления печеночной недостаточности не всегда поддаются своевременной диагностике (Решетняк В. И., 2005; Натальский А. А. и соавт., 2014).

Хирургия печени до настоящего времени сопряжена с риском развития острой ППН, которая определяет в основном уровень летальности в ближайшем послеоперационном периоде. Некоторые авторы считают, что рутинный биохимический анализ крови для прогнозирования ППН достаточно информативен, другие отмечают его относительность (Патютко Ю. И., 2005; Balzan S., 2005; Ефанов М. Г., 2010). В частности S. Balzan et al. (1992) и B. Suc et al. (2005) показали значимое повышение содержания билирубина и снижение протромбинового индекса (ПТИ) на 5-е сутки послеоперационного периода перед их нормализацией на 7-й послеоперационный день. Однако если на 5-й день после операции ПТИ снижался менее 50%, а концентрация билирубина в сыворотке крови превышала 50 мкмоль/л, риск послеоперационной летальности увеличивался значительно (Balzan S. et al., 2005).

Все изложенное диктует необходимость разработки более точных прогностических тестов развития печеночной недостаточности с помощью

современных биохимических и инструментальных методов исследования функционального состояния печени с количественной оценкой их результатов (Morris-Stiff G. et al., 2009).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп 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 (гипербилирубинемия в сочетании с повышением активности аспартатной и аланиновой аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) и щелочной фосфатазы; снижение содержания белка, гипоальбуминемия) и результатов клоттинговых гемостазиологических тестов (удлинение АЧТВ и МНО).

У 13 больных из всех групп исследования резекция печени осуществлялась с применением холода (криорезекция печени или резекция печени, дополненная криодеструкцией ее культи), у 11 пациентов – традиционным методом (без криотехники). У всех больных, участвовавших в исследовании, была выполнена резекция правой либо левой доли печени (в зависимости от локализации патологического очага). Для холодового воздействия при резекции печени, дополненной криодеструкцией, использовались криоинструменты на основе пористого никелида титана (НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Национальным исследовательским Томском государственном университете,

г. Томск). Все пациенты были госпитализированы и прооперированы в плановом порядке. Исследования проводились до операции и на 1-й и 5-й день после нее.

Общая характеристика обследованных больных с очаговой патологией печени в зависимости от вида резекции, этиологии поражения органа и функционального состояния печени представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных с заболеваниями печени в зависимости от этиологии, функционального состояния органа и вида хирургического вмешательства

| Группы исследования | | Резекция с применением криотехники | Традиционный метод резекции | Всего | |
|-------------------------------------------------|--------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------|----|
| С нормальной функцией печени до операции | | | | | |
| Паразитарные заболевания | Эхинококкоз | 2 | 2 | 7 | 15 |
| | Альвеококкоз | 2 | 1 | | |
| Непаразитарные заболевания | Аденомы | 2 | 2 | 8 | |
| | Кисты | 2 | 2 | | |
| | Рак | - | - | | |
| С нарушением функции печени до операции | | | | | |
| Паразитарные заболевания | Эхинококкоз | 2 | - | 5 | 9 |
| | Альвеококкоз | 1 | 2 | | |
| Непаразитарные заболевания | Аденомы | - | - | 4 | |
| | Кисты | - | - | | |
| | Рак | 2 | 2 | | |
| Всего | | 13 | 11 | 24 | |

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.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилось сходное лечение, направленное на поддержание важнейших функций организма и стабилизацию гомеостаза:

- 1) инфузионная терапия – раствор Рингер-Локка, полиионная смесь, 5% глюкоза с соответствующей дозой инсулина;
- 2) реополиглюкин или полиглюкин в дозе до 500 мл в сутки;

- 3) белковые препараты в виде одногруппной свежемороженой плазмы либо альбумина;
- 4) преднизолон до 200 мг/сутки;
- 5) наркотические анальгетики.

Контрольную группу составили 12 здоровых доноров (6 мужчин и 6 женщин) сопоставимого возраста.

2.2. Материал исследования

Материалом для исследования служила сыворотка и плазма крови пациентов с очаговыми поражениями печени и здоровых людей.

Для получения плазмы, стабилизированной цитратом натрия, забор крови проводился утром натощак из локтевой вены в количестве 1,8 мл в пластиковую пробирку (вакутейнер с голубой крышкой), содержащую 0,109 М цитрата натрия (3,2%). Соотношение объемов крови и цитрата натрия – 9:1. Плазму (бедную тромбоцитами) получали путем однократного центрифугирования цитратной крови при 3000 об/мин (2000 g) в течение 15 мин. Полученный материал отбирали в эппендорфы не позднее чем через 2 ч и замораживали при -80°C .

Для получения плазмы, стабилизированной ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой), проводился забор венозной крови натощак в количестве 2 мл в вакутейнер с фиолетовой крышкой (на стенки нанесена ЭДТА в концентрации 1,2-2,0 мг сухого реагента на 1 мл крови). По истечении 15 мин центрифугирования при 3000 об/мин (2000 g) получали необходимую для исследования плазму, которую замораживали при -80°C в подписанных эппендорфах.

Для получения сыворотки проводился забор 2 мл крови утром натощак из локтевой вены в вакутейнер с красной крышкой (с сухим активатором свертывания SiO – оксидом кремния, для ускорения образования сгустка крови). Сыворотку, полученную после центрифугирования крови при 2700 об/мин (1500 g) в течение 8 мин, отбирали в эппендорфы и подвергали шоковой

заморозке при -80°C .

Кровь забиралась до операции, затем на 1-е и 5-е сутки после операции.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ основывается на специфической реакции «антиген-антитело». Методом твердофазного иммуноферментного «сэндвичевого» анализа (ELISA) проводили определение концентрации иммуноцитоклинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови, а также содержания ферментов α -глутатион-S-трансферазы, аргиназы-I и факторов свертывания крови V (проакцелерин), XI (фактор Розенталя), XII (фактор Хагемана) в плазме крови. Исследования проводились в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии при кафедре патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

2.3.1.1. Количественное определение IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови

Принцип метода: на первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах цитокин (IL-1 β , IL-6, IL-8 или TNF- α) связывается с иммобилизованными антителами и далее взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к IL-1 β , IL-6, IL-8 или TNF- α человека с биотином). На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина (ТМБ). Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна количеству

содержащегося в образце исследуемого цитокина (IL-1 β , IL-6, IL-8 или TNF- α). После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация IL-1 β , IL-6, IL-8 или TNF- α в анализируемых образцах.

Для анализа содержания IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови обследуемых использовали наборы Интерлейкин-1бета – ИФА – БЕСТ, Интерлейкин-6 – ИФА – БЕСТ, Интерлейкин-8 – ИФА – БЕСТ, альфа-ФНО – ИФА – БЕСТ соответственно («Вектор-БЕСТ», Новосибирск).

Ход работы: перед работой прогревали все компоненты набора при температуре от 18 до 25°C не менее 30 мин и готовили необходимые реагенты. Далее во все лунки вносили по 100 мкл раствора для разведения образцов. В лунки А-1, В-1, С-1, D-1, Е-1, F-1, G-1 добавляли по 100 мкл калибровочных №0-5 и контрольного образцов, в остальные – по 100 мкл сыворотки. Инкубировали 2 ч при 37°C в термостатируемом шейкере с частотой 700 об/мин. За 10 мин до окончания инкубации готовили рабочий раствор конъюгата №1. По окончании инкубации после 5-кратной промывки в каждую лунку вносили по 100 мкл рабочего раствора конъюгата №1 (антитела к IL-1 β , IL-6, IL-8 или TNF- α человека с биотином) и инкубировали при 37°C 1 ч в термостатируемом шейкере с частотой 700 об/мин. За 10 мин до окончания инкубации готовили рабочий раствор конъюгата №2. Несвязавшийся конъюгат №1 удаляем 5-кратной промывкой. Далее в каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл рабочего раствора конъюгата №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена) и инкубировали в течение 30 мин при 37°C на шейкере с частотой 700 об/мин. После удаления промывкой несвязавшегося конъюгата №2 во все лунки вносили по 100 мкл рабочего раствора ТМБ и оставляли при комнатной температуре на 25 мин в темном месте. Реакцию останавливали путем добавления во все лунки раствора стоп-реагента по 100 мкл. Оптическую плотность содержимого ячеек планшета регистрировали на фотометре-анализаторе «Multiscan EX» («Thermolabsystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α вычисляли по калибровочной кривой, результаты выражали в пг/мл.

2.3.1.2. Количественное определение факторов V, XI, XII в плазме крови

Принцип метода: для определения факторов V (FV), XI (FXI) и XII (FXII) дно лунок микропланшета покрыто поликлональными антителами, специфичными к FV, FXI или FXII. Факторы (FV, FXI или FXII) в стандартах и образцах фиксируются между иммобилизованными антителами и биотинилированными поликлональными антителами, специфичными к анализируемому фактору, которые распознаются стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой хрена. Все несвязанные компоненты удаляются при промывке, затем в лунки вносят ферментный субстрат для пероксидазы хрена. Субстратная реакция приводит к изменению окрашивания жидкости в лунках, интенсивность которого зависит от количества FV, FXI или FXII в образце.

Для анализа содержания FV, FXI и FXII в плазме крови использовали наборы Assay Max Human Factor V (FV) ELISA kit, Assay Max Human Factor XI (FXI) ELISA kit, Assay Max Human Factor XII (FXII) ELISA kit соответственно («AssayPro», США).

Ход работы: процедура выполнения иммуноферментного анализа проводилась по инструкции, предлагаемой производителем тест-систем. Для этого проводили предварительное разведение сыворотки в пробирках 1:800 для определения содержания фактора V, 1:600 – фактора XI и 1:1000 – фактора XII.

Перед началом анализа прогревали все компоненты набора при температуре от 20 до 30°C не менее 30 мин и готовили необходимые реагенты. После подготовки стандартного раствора проводили стандартное разбавление по схеме, представленной в наборе. В соответствующие лунки вносили по 50 мкл приготовленных стандартов необходимой концентрации и разведенных

тестируемых образцов. Инкубировали 2 ч при комнатной температуре. Далее промывали лунки микропланшета 5 раз буфером для промывки и вносили в каждую лунку по 50 мкл биотинового конъюгата антител и инкубировали в течение 1 ч. После 5-кратной промывки в каждую лунку планшета добавляли по 50 мкл конъюгата стрептавидин-пероксидазы и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. После удаления промывкой несвязавшегося конъюгата во все лунки вносили по 50 мкл хромогенного субстрата и инкубировали при комнатной температуре 12 мин, аккуратно покачивая планшет. Останавливали реакцию путем добавления во все лунки по 50 мкл раствора стоп-реагента. Сразу после внесения стоп-реагента измеряли оптическую плотность содержимого ячеек планшета на фотометре-анализаторе «Multiscan EX» («Thermolabsystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию факторов V, XI и XII вычисляли по калибровочной кривой, учитывая разведение исследуемой плазмы. Результаты выражали в мкг/мл.

2.3.1.3. Количественное определение α -глутатион-S-трансферазы в плазме крови

Принцип метода: количественный иммуноферментный анализ. Процедура анализа основана на последовательном добавлении образца, конъюгата «антитело-фермент» и субстрата в лунки микропланшета, покрытые анти- α GST IgG. Интенсивность окраски пропорциональна количеству α GST, присутствующей в образце.

Для анализа α GST в плазме крови использовали набор Alpha GST EIA («Argutus Medical», Ирландия).

Ход работы: после того, как все компоненты набора достигали комнатной температуры, готовили необходимые реактивы и калибратор (80 мкг/л). Далее проводили разбавление калибратора по схеме (A – 80; B – 40; C – 20; D – 10; E – 5; F – 2,5; G – 0 мкг/л). Затем проводили предварительное разведение сыворотки в 5 раз буфером для разведения образцов из расчета 50 мкл образца на

200 мкл разводящего буфера. В соответствующие лунки микропланшета вносили по 100 мкл калибраторов, контрольного материала и предварительно разведенных образцов и инкубировали 1 ч при комнатной температуре на шейкере с частотой 350 об/мин. Затем после 4-кратной промывки во все лунки вносили по 100 мкл конъюгата (антитела класса G к α GST, меченные пероксидазой хрена) и инкубировали в течение 30 мин при необходимых условиях. Несвязавшиеся антитела удаляли с помощью промывки и добавляли по 100 мкл субстрата (стабилизированный раствор ТМБ). Оставляли при комнатной температуре в темном месте на 15 мин. Фаза инкубации завершалась добавлением во все лунки стоп-раствора (0,5 М серная кислота). Оптическую плотность измеряли на фотометре-анализаторе «Multiscan EX» («Thermolabsystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию α GST вычисляли по калибровочной кривой, учитывая разведение исследуемых образцов. Результаты выражали в мкг/л.

2.3.1.4. Количественное определение концентрации аргиназы-I в плазме крови

Принцип метода: количественный иммуноферментный анализ. Исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами к человеческой аргиназе-I. После последовательного добавления конъюгата антител к связавшейся аргиназе-I, стрептавидин-пероксидазы, субстрата и хромогена измеряется интенсивность желтого окрашивания, которая пропорциональна количеству содержащейся в образце аргиназы-I.

Для анализа аргиназы-I в плазме крови использовали набор Human Arginase-I ELISA kit («Hycult biotech», Нидерланды).

Ход работы: перед проведением анализа прогревали все составляющие набора при комнатной температуре. Далее проводили разведение исследуемой плазмы в 2 раза буфером для разбавления образцов и готовили необходимые

реактивы и стандарт (100 нг/мл). Далее производили стандартное разведение по схеме (А – 100; В – 40; С – 16; D – 6,4; Е – 2,6; F – 1,0; G – 0,4; H – 0 нг/мл). Затем в соответствующие лунки микропланшета вносили по 100 мкл стандартов, образцов и инкубировали 1 ч при комнатной температуре. После этого проводили 4-кратную промывку промывочным буфером. Затем во все лунки вносили по 100 мкл антител, меченных биотином, и оставляли на 1 ч при комнатной температуре. Несвязавшиеся антитела удаляли с помощью промывки, добавляли по 100 мкл конъюгата стрептавидин-пероксидазы и инкубировали при комнатной температуре 1 ч. После 4-кратной промывки в каждую лунку добавляли по 100 мкл ТМБ субстрата и оставляли в темном месте на 30 мин. Останавливали реакцию добавлением во все лунки стоп-раствора (2,0 М лимонная кислота). Оптическую плотность измеряли через 30 мин после остановки реакции на фотометре-анализаторе «Multiscan EX» («Thermolabsystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Концентрацию аргиназы-I вычисляли по калибровочной кривой с учетом разведения, результаты выражали в нг/мл.

2.3.2. Коагулологические методы исследования

(клоттиновые тесты)

Определение содержания фибриногена (г/л), активированного частичного (парциального) 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.

Helena C-4 – высокочувствительный 4-канальный фотометр. Хорошая оптика обеспечивает точность результатов даже в иктеричных и липиемичных образцах. Полученный сигнал в нем детектируется и преобразуется в электрический. Принцип детекции: плазма, смешанная с реагентом, поглощает проходящий свет. Остаточный свет достигает детектора, который посылает сигнал на микроконтроллер. Последний перерабатывает сигнал и посылает данные на дисплей.

2.3.3. Биохимические исследования

Для исследования биохимических показателей использовали сыворотку, полученную из 2 мл периферической венозной крови. Определение содержания общего и прямого билирубина (мкмоль/л), альбумина (г/л), активности аланинаминотрансферазы (АЛТ, Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, Ед/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ, Ед/л) проводили с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» («Токуо Воекилд», Япония) с использованием адаптированных наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Автоматический биохимический анализатор «Sapphire 400» предназначен для работы как основной прибор в больших и средних медицинских учреждениях. Имеет высокую отказоустойчивость и обеспечивают точность результатов в условиях большого потока исследований. Для исследований используются специальные (из специального просветленного твердого пластика с пониженными по сравнению со стеклом адгезионными свойствами) долговечные кюветы, которые автоматически промываются в процессе измерений.

Для перемешивания образцов и реагентов в кюветах используется патентованное бесконтактное пневматическое перемешивание. После внесения реакционных компонентов в кювету смесь тщательно перемешивается в четыре стадии. Еще одно дополнительное перемешивание производится непосредственно перед измерением. Этим достигается высокая повторяемость и точность

результатов и при этом практически полностью исключается кросс-контаминация между кюветами.

2.3.4. Статистическая обработка результатов

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 иммуноферментного анализа) 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 (Q₁-Q₃)).

Оценка степени взаимосвязи между показателями проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), т.к. не все данные имеют нормальное распределение.

Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Показатели гемостаза у больных с очаговыми поражениями печени до операции

В результате проведенного исследования у пациентов с очаговой патологией печени вне зависимости от ее этиологии (паразитарная или непаразитарная) было зарегистрировано увеличение в плазме крови концентрации фактора V по сравнению с таковой у здоровых доноров (в среднем в 4 раза, $p < 0,001$). Концентрация фибриногена (фактора I – FI) в крови у больных с паразитарными заболеваниями печени соответствовала норме (Таблица 2). В то же время у больных с непаразитарной очаговой патологией печени она была повышенной ($4,358 \pm 0,683$ г/л, $p < 0,001$), в том числе по сравнению с общепринятыми референсными значениями (2,000-4,000 г/л) (Таблица 2).

Таблица 2

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 с очаговой патологией печени до операции в зависимости от этиологии заболевания

| Показатели | Здоровые доноры | Больные с паразитарными поражениями | Больные с непаразитарными поражениями |
|---------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| МНО | $1,013 \pm 0,103$ | $1,445 \pm 0,673$ | $1,308 \pm 0,504$ |
| АЧТВ (с) | $35,58 \pm 2,610$ | $36,17 \pm 2,130$ | $33,50 \pm 2,541$ |
| FI (г/л) | $2,967 \pm 0,394$ | $2,908 \pm 0,937$ | $4,358 \pm 0,683$ $p < 0,001$ |
| FV (мкг/мл) | 9,080 (8,800-9,760) | 40,64 (29,92-52,52) $p < 0,001$ | 35,24 (22,60-41,60) $p < 0,001$ |
| FXI (мкг/мл) | 4,353 (3,939-5,004) | 0,415 (0,230-0,985) $p < 0,001$ | 1,125 (0,495-1,605) $p < 0,001$ |
| FXII (мкг/мл) | 12,63 (11,13-20,62) | 8,975 (7,005-10,15) $p = 0,001$ | 10,71 (8,635-12,53) |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров.

Одновременно с этим отмечалось снижение плазменной концентрации факторов контакт-зависимого (внутреннего) механизма активации коагуляционного гемостаза: XI – в обеих группах исследования независимо от этиологии поражения печени (у больных с паразитарными заболеваниями печени – 0,415 мкг/мл, с непаразитарными заболеваниями – 1,125 мкг/мл) и XII – только в группе больных с паразитарными заболеваниями печени (8,975 (7,005-10,15) мкг/мл, $p=0,001$) (Таблица 2).

Показатели АЧТВ и МНО до операции в обеих группах исследования (с паразитарными и непаразитарными заболеваниями печени) не претерпевали статистически значимых отклонений от нормы (Таблица 2).

При анализе показателей гемостаза у больных в зависимости от функционального состояния печени до операции было выявлено, что концентрация фибриногена в крови у больных с исходно нарушенной функцией печени соответствовала норме, тогда как у больных с исходно нормальной функцией печени она ($3,987 \pm 0,924$ г/л, $p=0,012$) оказалась выше, чем у здоровых доноров (Таблица 3).

В то же время в группе больных с нарушением функции печени до операции было выявлено практически 2-кратное увеличение МНО ($p<0,001$), тогда как в группе сравнения значения МНО колебались в пределах нормы (Таблица 3). Вместе с тем, концентрация фактора V (FV) в плазме крови у больных обеих групп исследования до операции была выше, чем в контрольной группе здоровых доноров ($p<0,001$) (Таблица 3).

Дооперационный уровень АЧТВ в обеих группах исследования не отличался от нормы (Таблица 3).

Что касается факторов XII и XI (FXII и FXI), то их концентрация в плазме крови у больных с очаговой патологией печени вне зависимости от функционального состояния органа в дооперационном периоде была значимо ниже, чем у здоровых доноров (Таблица 3).

Таблица 3

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 с очаговой патологией печени до операции в зависимости от функционального состояния органа

| Показатели | Здоровые доноры | Больные с нормальной функцией печени | Больные с нарушением функции печени |
|---------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| МНО | 1,013 ± 0,103 | 0,970 ± 0,147 | 2,054 ± 0,349 p<0,001 |
| АЧТВ (с) | 35,58 ± 2,610 | 34,73 ± 2,760 | 35,00 ± 2,650 |
| FI (г/л) | 2,967 ± 0,394 | 3,987 ± 0,924 p=0,012 | 3,044 ± 1,143 |
| FV (мкг/мл) | 9,080 (8,800-9,760) | 38,32 (28,80-45,76) p<0,001 | 36,16 (25,28-51,36) p<0,001 |
| FXI (мкг/мл) | 4,353 (3,939-5,004) | 1,500 (0,430-2,090) p<0,001 | 0,500 (0,240-0,620) p<0,001 |
| FXII (мкг/мл) | 12,63 (11,13-20,62) | 9,930 (7,975-11,18) p=0,005 | 9,730 (7,630-12,05) p=0,033 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров.

3.2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных с очаговыми поражениями печени до операции

В результате проведенного исследования у пациентов как с паразитарной, так и с непаразитарной очаговой патологией печени до операции было зарегистрировано увеличение концентрации TNF- α в сыворотке крови (p<0,001). Концентрация IL-6 в обеих группах больных, несмотря на ее увеличение, существенно не различалась по сравнению с группой здоровых доноров (Таблица 4).

Помимо этого у пациентов с очаговой паразитарной патологией печени до операции было зарегистрировано увеличение (по сравнению с группой

здоровых доноров) концентрации других провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – IL-1 β (0,950 (0,65-1,500) пг/мл, p=0,009) и IL-8 (83,99 (12,77-166,4) пг/мл, p=0,033), а в группе пациентов с непаразитарной патологией – увеличение концентрации только IL-1 β (1,752 (0,800-11,05) пг/мл, p=0,001) (Таблица 4).

Таблица 4

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных с очаговыми поражениями печени до операции в зависимости от этиологии заболевания, Me (Q1-Q3)

| Показатели | Здоровые доноры | Больные с паразитарными поражениями | Больные с непаразитарными поражениями |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| IL-1 β (пг/мл) | 0,350 (0,300-0,751) | 0,950 (0,65-1,500) p=0,009 | 1,752 (0,800-11,05) p=0,001 |
| IL-6 (пг/мл) | 6,209 (5,835-6,735) | 15,50 (5,615-19,40) | 10,25 (4,440-24,35) |
| IL-8 (пг/мл) | 12,65 (8,201-18,90) | 83,99 (12,77-166,4) p=0,033 | 15,46 (8,600-181,9) |
| TNF- α (пг/мл) | 0,400 (0,300-0,452) | 10,15 (0,653-35,75) p<0,001 | 17,65 (0,601-72,05) p<0,001 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров.

При анализе содержания цитокинов в сыворотке крови у больных с очаговыми поражениями печени в зависимости от функционального состояния органа в дооперационном периоде выявлено, что в обеих группах исследования (как у больных с нормальной функцией печени, так и с ее нарушением) концентрация IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови была достоверно выше, чем в группе здоровых доноров (Таблица 5).

Вместе с этим, значимое увеличение сывороточной концентрации IL-6 (18,13 (16,04-27,78) пг/мл, p=0,003) и IL-8 (158,1 (144,8-172,4) пг/мл, p=0,002) в дооперационном периоде выявлялось только у пациентов с нарушением функции печени, когда у больных с нормальной ее функцией содержание данных интерлейкинов не отличалось от нормы (Таблица 5).

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных с очаговыми поражениями печени до операции в зависимости от функционального состояния органа, Me (Q1-Q3)

| Показатели | Здоровые доноры | Больные с нормальной функцией печени | Больные с нарушением функции печени |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| IL-1 β (пг/мл) | 0,350 (0,300-0,751) | 1,000 (0,700-1,751) p=0,002 | 2,000 (0,900-7,503) p=0,004 |
| IL-6 (пг/мл) | 6,209 (5,835-6,735) | 6,060 (4,070-15,24) | 18,13 (16,04-27,78) p=0,003 |
| IL-8 (пг/мл) | 12,65 (8,201-18,90) | 12,98 (7,380-111,8) | 158,1 (144,8-172,4) p=0,002 |
| TNF- α (пг/мл) | 0,400 (0,300-0,452) | 3,400 (0,550-24,90) p<0,001 | 41,60 (10,70-84,10) p<0,001 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров.

3.3. Биохимические показатели повреждения и функционального состояния печени у больных с очаговыми поражениями органа до операции

При исследовании концентрации маркеров повреждения печени в дооперационном периоде значимых различий по содержанию аргиназы-I, альбумина и α -глутатион-S-трансферазы (α -GST) между больными с паразитарной или непаразитарной очаговой патологией печени и группой здоровых доноров выявлено не было, несмотря на некоторое снижение последнего у обследуемых пациентов обеих групп исследования (Таблица 6).

В то же время концентрация общего билирубина и конъюгированной его фракции (прямого билирубина) у больных обеих групп исследования вне зависимости от этиологии заболевания значительно превышала их уровень в контрольной группе ($p \leq 0,001$). Однако содержание общего билирубина у пациентов с непаразитарными поражениями печени ($19,08 \pm 5,977$ мкмоль/л)

не превышало верхней границы референсного значения (до 20,50 мкмоль/л). При этом концентрация прямого билирубина у больных первой группы (с паразитарными поражениями печени) была в 2,1 раза больше, чем у больных второй группы (с непаразитарными поражениями органа) (Таблица 6).

Таблица 6

Концентрация аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы (α -GST) в плазме крови (Ме (Q1-Q3)) и общерекомендованных биохимических показателей крови ($\bar{X} \pm m$) у больных с очаговыми поражениями органа до операции в зависимости от этиологии заболевания

| Показатели | Здоровые доноры | Больные с паразитарными поражениями | Больные с непаразитарными поражениями |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Аргиназа-I (нг/мл) | 11,11 (10,21-12,57) | 9,990 (8,610-12,31) | 12,66 (9,050-15,58) |
| α -GST (мкг/л) | 10,23 (2,150-10,63) | 4,625 (3,600-15,85) | 5,275 (2,750-24,68) |
| АЛТ (Ед/л) | 14,08 \pm 5,931 | 43,00 \pm 12,81 p<0,001 | 39,58 \pm 11,39 p<0,001 |
| АСТ (Ед/л) | 13,17 \pm 7,837 | 26,50 \pm 13,042 p=0,033 | 27,08 \pm 14,48 p=0,025 |
| Альбумин (г/л) | 48,92 \pm 0,793 | 48,83 \pm 0,835 | 48,83 \pm 0,937 |
| Общий билирубин (мкмоль/л) | 9,670 \pm 3,627 | 33,50 \pm 3,873 p<0,001 | 19,08 \pm 5,977 p<0,001 |
| Билирубин прямой (мкмоль/л) | 3,630 \pm 0,591 | 15,34 \pm 3,030 p<0,001 | 7,430 \pm 2,503 p=0,001 |
| Щелочная фосфатаза (Ед/л) | 180,4 \pm 34,78 | 435,2 \pm 71,53 p<0,001 | 461,9 \pm 89,71 p<0,001 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Анализ печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы) показал, что их активность у всех больных как с паразитарной, так и с непаразитарной патологией печени была увеличенной по сравнению с таковой у здоровых доноров, но при этом активность АСТ оставалась в пределах референсных значений (у мужчин: до 38,00 Ед/л; у женщин: до 31,00 Ед/л; в среднем до 34,50 Ед/л) (Таблица 6).

При изучении содержания биохимических маркеров в плазме крови у больных, распределенных в группы в зависимости от функционального состояния печени до операции, у пациентов с его нарушением выявлялось увеличение концентрации α -GST (22,25 (3,600-23,95) мкг/мл), однако различия не были достоверными (Таблица 7).

Таблица 7

Концентрация аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы (α -GST) в плазме крови (Me (Q1-Q3)) и общерекомендованных биохимических показателей крови ($\bar{X} \pm m$) у больных с очаговыми поражениями органа до операции в зависимости от функционального состояния печени

| Показатели | Здоровые доноры | Больные с нормальной функцией печени | Больные с нарушением функции печени |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Аргиназа-I (нг/мл) | 11,11 (10,21-12,57) | 10,14 (8,180-13,13) | 10,38 (9,900-16,70) |
| α -GST (мкг/л) | 10,23 (2,150-10,63) | 4,350 (2,750-8,550) | 22,25 (3,600-23,95) |
| АЛТ (Ед/л) | 14,08 \pm 5,931 | 26,33 \pm 12,38 | 99,11 \pm 9,280 p<0,001 |
| АСТ (Ед/л) | 13,17 \pm 7,837 | 21,20 \pm 10,79 | 78,89 \pm 18,63 p<0,001 |
| Альбумин (г/л) | 48,92 \pm 0,793 | 49,07 \pm 0,884 | 33,91 \pm 0,509 p<0,001 |
| Общий билирубин (мкмоль/л) | 9,670 \pm 3,627 | 16,07 \pm 8,242 | 36,67 \pm 10,32 p<0,001 |
| Билирубин прямой (мкмоль/л) | 3,630 \pm 0,591 | 5,031 \pm 1,939 | 13,19 \pm 5,692 p<0,001 |
| Щелочная фосфатаза (Ед/л) | 180,4 \pm 34,78 | 236,07 \pm 37,73 | 636,0 \pm 89,80 p<0,001 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Плазменная концентрация аргиназы-I у больных вне зависимости от функционального состояния печени не отличалась от таковой у здоровых доноров (Таблица 7).

У больных первой группы до операции содержание альбумина, билирубина (общего и прямого) и сывороточная активность АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы были в пределах нормы (Таблица 7). В то же время во второй группе

(с нарушением функции органа) данные показатели достоверно отличались от таковых у здоровых доноров ($p < 0,001$): отмечалось увеличение активности АЛТ (в 7 раз), АСТ (практически в 6 раз) и щелочной фосфатазы (в 3,5 раза); повышение содержания общего и прямого билирубина (в 3,8 и 3,6 раза соответственно) и снижение концентрации альбумина в сыворотке крови (в 1,4 раза) (Таблица 7). Кроме того, данные показатели отличались от референсных значений: активность АСТ превышала верхнюю границу общепринятой нормы (см. выше) в 2,3 раза, активность АЛТ – в 2,8 раза (99,11 Ед/л против 35,50 Ед/л (у мужчин: до 40,00 Ед/л, у женщин: до 31,00 Ед/л)) и щелочной фосфатазы – в 2,4 раза (636,0 Ед/л против 270,0 Ед/л), в то время как содержание альбумина в сыворотке крови было ниже минимальной границы референсного интервала (35,00-52,00 г/л) (Таблица 7).

Сывороточная концентрация общего и прямого билирубина у больных с нарушением функционального состояния печени превышала верхнюю границу общепринятой нормы (для общего билирубина: до 20,50 мкмоль/л, для прямого билирубина: до 5,100 мкмоль/л) (Таблица 7).

3.4. Динамика показателей гемостаза у больных с очаговыми поражениями печени в послеоперационном периоде

3.4.1. В зависимости от этиологии заболевания

После операции (на 1-е и 5-е сутки) у больных с паразитарными и непаразитарными поражениями печени регистрировалось увеличение МНО в сравнении с нормой ($p < 0,05$). Наиболее значимым оно оказалось на 5-е сутки после резекции вне зависимости от ее метода – с применением холода или без криовоздействия (Таблица 8).

АЧТВ при этом претерпевало обратную динамику с максимальным его снижением ($p < 0,05$) у больных с паразитарной очаговой патологией печени также на 5-е сутки – как после резекции с применением сверхнизких температур,

так и после традиционной резекции органа, оставаясь при этом в пределах референсных значений (25,00-38,00 с) (Таблица 8).

У больных с непаразитарным поражением печени снижение АЧТВ отмечалось на 5-е сутки после резекции традиционным методом (до $31,50 \pm 1,520$ с, $p=0,006$, $p_{0,5}=0,025$) и на 1-е и 5-е сутки после резекции с применением сверхнизких температур (до $31,50 \pm 2,070$ с, $p=0,006$ и $32,33 \pm 2,580$ с, $p=0,042$ соответственно) (Таблица 8).

Концентрация фибриногена (FI) в крови у больных с паразитарными заболеваниями печени после традиционной резекции не претерпевала выраженных изменений и сохранялась в пределах нормы (Таблица 8).

После криооперации содержание фибриногена у больных с паразитарной патологией печени повышалось на 1-е сутки ($3,829 \pm 1,090$ г/л, $p=0,042$) по сравнению с таковым в группе контроля, но оставалось в пределах общепринятых референсных значений (2,000-4,000 г/л). В то же время у больных с непаразитарной патологией органа исходно повышенная концентрация фактора I нормализовалась на 1-е сутки и сохранялась таковой на 5-е сутки послеоперационного периода вне зависимости от техники оперативного вмешательства (Таблица 8).

Содержание фактора V (FV) после операции у больных с резекцией печени снижалось относительно его дооперационных значений с более выраженной тенденцией к нормализации у больных с паразитарными заболеваниями печени, чем у пациентов с очаговой непаразитарной патологией органа (Таблица 8). Достоверных различий по содержанию фактора V в плазме крови в зависимости от вида хирургического вмешательства зарегистрировано не было, однако в среднем у больных после резекции печени с применением криотехники оно оказалось несколько ниже, чем в группе сравнения (Таблица 8).

Таблица 8

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 | Сроки исследования, 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-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 _{0,5} =0,048 | 1,704 ± 0,496 p<0,001 | 1,690 ± 0,141 p<0,001 | 1,370 ± 0,186 p=0,031 p _к =0,007 |
| АЧТВ (с) | 1-е | 34,71 ± 1,892 p _{0,1} =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 _{0,5} =0,001 | 32,40 ± 2,074 p=0,048 p _{0,5} =0,004 | 32,33 ± 2,580 p=0,042 | 31,50 ± 1,520 p=0,006 p _{0,5} =0,025 |
| FII (г/л) | 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) | 1-е | 16,32 (14,92-22,40) p<0,001 p _{0,1} =0,018 | 25,04 (23,52-27,92) p=0,002 p _{0,1} =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 _{0,5} =0,018 | 18,16 (15,20-33,84) p=0,002 p _{0,5} =0,043 | 22,20 (9,520-27,52) p=0,035 | 27,12 (19,12-35,92) p=0,001 p _{0,5} =0,046 |
| FXI (мкг/мл) | 1-е | 1,540 (1,520-1,920) p<0,001 | 0,430 (0,400-0,520) p=0,002 p _к =0,004 | 5,915 (1,490-7,590) p _{0,1} =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 _к =0,025 |
| FXII (мкг/мл) | 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 _{0,5} =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: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p_к – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p_{0,1} – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p_{0,5} – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции).

В то же время содержание фактора XI (FXI) в послеоперационном периоде проявляло более выраженную тенденцию к нормализации у больных после криохирургического вмешательства с полным восстановлением значений показателя у пациентов с непаразитарными заболеваниями печени уже на 1-е сутки после операции (Таблица 8).

При резекции с применением холода вне зависимости от этиологии заболевания печени на соответствующем этапе исследования оно было выше, чем у больных, прооперированных традиционным методом. Так, были выявлены значимые различия в содержании показателя в зависимости от вида резекции у пациентов с паразитарной патологией на 1-е сутки ($p_k=0,004$) и в группе больных с непаразитарной патологией печени – на 5-е сутки ($p_k=0,025$) после операции (Таблица 8).

Плазменная концентрация фактора XII в послеоперационном периоде у больных с паразитарными заболеваниями печени независимо от метода хирургического лечения существенно не изменялась и оставалась ниже таковой у здоровых доноров (Таблица 8).

Вместе с этим, у больных с непаразитарными заболеваниями печени после резекции без применения криовоздействия содержание фактора XII в плазме крови (исходно соответствующее норме) снижалось ($p<0,05$), в то время как в случае резекции печени с применением холода, напротив, восстанавливалось до контрольных значений (Таблица 8).

3.4.2. В зависимости от функционального состояния печени в дооперационном периоде

После резекции концентрация фибриногена (FI) в плазме крови у больных с исходно нормальной функцией печени нормализовалась, в то время как в группе сравнения (с нарушенным функционированием печени в период до операции) она оказалась повышенной – на 1-е сутки после резекции с криовоздействием

(до $4,160 \pm 1,069$ г/л, $p=0,005$ с нормализацией на 5-е сутки) и на 5-е сутки – после резекции традиционным методом ($4,100 \pm 0,979$ г/л, $p=0,014$) (Таблица 9).

После операции у больных с исходной нормальной функцией печени также регистрировалось увеличение МНО по сравнению с таковым до операции и у здоровых доноров, но на 1-е сутки после криооперации оно не превышало верхней границы референсных значений (от 0,850 до 1,150) (Таблица 9).

В то же время у пациентов с исходно нарушенной функцией печени изначально увеличенное МНО (более 2,000) снижалось (в большей степени на 5-е сутки вне зависимости от метода резекции), но, оставаясь, тем не менее, по-прежнему выше средних значений в группе контроля и границ референсного диапазона (в том числе предельно допустимого значения – 1,150) (Таблица 9).

АЧТВ после операции имело тенденцию к снижению (Таблица 9). Так, у больных с исходно нормальной функцией печени (вне зависимости от метода резекции) и у больных с нарушением ее функционального состояния (после традиционной резекции печени) обнаруживалось достоверное снижение АЧТВ в сравнении с дооперационным уровнем на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода. Кроме того, у больных с исходно нормальной функцией печени регистрировалось значимое снижение этого показателя (по сравнению с группой здоровых доноров) на 5-е сутки после операции с применением холода и без криовоздействия (Таблица 9).

Таблица 9

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 функционального состояния печени до операции

| Показатели | Сроки исследования, 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 |
| МНО | 1-е | 1,129 ± 0,129 p _{0,1} =0,005 | 1,344 ± 0,308 p=0,010 p _{0,1} =0,006 | 1,940 ± 0,050 p<0,001 | 1,773 ± 0,248 p<0,001 p _{0,1} =0,038 |
| | 5-е | 1,539 ± 0,098 p<0,001 p _{0,5} <0,001 | 1,478 ± 0,406 p=0,006 p _{0,5} =0,036 | 1,902 ± 0,268 p<0,001 | 1,583 ± 0,311 p=0,006 p _{0,5} =0,023 |
| АЧТВ (с) | 1-е | 33,00 ± 3,120 p _{0,1} =0,001 | 33,29 ± 3,904 | 33,60 ± 1,340 | 34,00 ± 2,162 p _{0,1} =0,003 |
| | 5-е | 31,63 ± 1,921 p=0,003 p _{0,5} <0,001 | 32,13 ± 2,230 p=0,006 p _{0,5} =0,001 | 33,60 ± 2,071 | 32,25 ± 1,260 p _{0,5} =0,028 |
| FII (г/л) | 1-е | 3,325 ± 0,563 | 3,443 ± 0,818 | 4,160 ± 1,069 p=0,005 | 2,725 ± 0,991 |
| | 5-е | 3,150 ± 0,823 p _{0,5} <0,001 | 3,057 ± 0,707 p _{0,5} =0,048 | 3,560 ± 0,351 | 4,100 ± 0,979 p=0,014 |
| FV (мкг/мл) | 1-е | 16,44 (14,92-38,16) p<0,001 p _{0,1} =0,018 | 25,04 (21,24-28,40) p<0,001 | 14,56 (12,16-16,48) p=0,002 p _{0,1} =0,043 | 23,92 (18,68-36,64) p=0,004 p _к =0,046 |
| | 5-е | 19,40 (16,60-27,20) p<0,001 p _{0,5} =0,018 | 24,24 (17,80-31,92) p<0,001 | 9,520 (9,280-10,64) p _{0,5} =0,043 | 27,04 (15,68-40,08) p=0,004 p _к =0,047 |
| FXI (мкг/мл) | 1-е | 3,850 (1,520-6,780) p _{0,1} =0,036 | 0,430 (0,320-1,495) p<0,001 p _к =0,021 | 1,540 (1,490-2,000) p=0,002 p _{0,1} =0,043 | 1,405 (0,460-2,295) p=0,004 |
| | 5-е | 1,155 (0,330-5,305) | 0,530 (0,275-0,770) p<0,001 | 3,720 (1,510-4,220) p _{0,5} =0,043 | 0,250 (0,205-0,290) p=0,004 p _к =0,014 |
| FXII (мкг/мл) | 1-е | 13,40 (8,105-27,11) | 9,260 (7,580-9,445) p=0,001 | 10,46 (6,730-11,84) | 7,535 (5,705-9,790) p=0,011 |
| | 5-е | 9,545 (7,925-14,53) | 9,540 (8,550-10,64) p=0,011 | 6,640 (6,600-7,810) p=0,002 p _{0,5} =0,043 | 8,205 (7,220-10,02) p=0,015 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p_к – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p_{0,1} – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p_{0,5} – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции).

Плазменная концентрация фактора V у больных обеих групп исследования после резекции печени снижалась относительно его дооперационных значений (Таблица 9), достигая статистически значимого уровня при использовании метода резекции с применением сверхнизких температур ($p_{0,1}<0,05$, $p_{0,5}<0,05$). При этом были выявлены достоверные различия по содержанию фактора V в плазме крови в зависимости от вида хирургического вмешательства. Так, на 1-е и 5-е сутки после криооперации у пациентов с исходно нарушенной функцией печени оно было достоверно ниже, чем у больных, перенесших резекцию печени без криовоздействия ($p_k<0,05$), при полном восстановлении показателя до нормы на 5-й день послеоперационного периода (Таблица 9).

Что касается остальных факторов, то после резекции печени с использованием криотехники нормализация фактора XI (FXI) у больных с исходно нормальной функцией печени определялась уже на 1-е сутки (3,850 (1,520-6,780) мкг/мл, $p_{0,1}=0,036$), а у больных с исходно нарушенной функцией органа – на 5-е сутки после операции (3,720 (1,510-4,220) мкг/мл, $p_{0,5}=0,043$). При резекции с применением холода вне зависимости от функционального состояния печени содержание фактора XI в плазме крови было выше, чем у больных, прооперированных традиционным методом (на 1-е сутки в группе больных с исходной нормальной функцией органа, $p_k=0,021$, и на 5-е сутки – у больных с исходным нарушением функции печени, $p_k=0,014$). У пациентов после традиционной резекции оно сохранялось ниже нормы (Таблица 9).

Плазменная концентрация фактора XII у больных, перенесших резекцию с применением сверхнизких температур, нормализовалась на 1-е сутки после операции и сохранялась в пределах нормы на 5-е сутки в при исходно нормальной функции печени, в то время как при наличии исходных нарушений функции печени снижалась в еще большей степени (до 6,640 (6,600-7,810) мкг/мл, $p_{0,5}=0,043$), чем до операции (Таблица 9).

У больных, перенесших резекцию печени традиционным методом, содержание фактора XII в плазме крови не изменялось в сравнении с таковым

до операции, сохраняясь при этом ниже соответствующих значений у здоровых доноров ($p < 0,02$) (Таблица 9).

3.5. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных с очаговыми поражениями печени в послеоперационном периоде

3.5.1. В зависимости от этиологии заболевания

В послеоперационном периоде у больных с паразитарными заболеваниями печени концентрация IL-1 β в сыворотке крови оказалась еще выше сходных его значений (Таблица 10): на 5-е сутки после резекции с использованием криотехники (9,900 (6,150-14,10) пг/мл, $p_{0,5}=0,018$) и уже на 1-е сутки (2,600 (2,502-3,002) пг/мл, $p_{0,1}=0,042$) – при использовании традиционного метода резекции с сохранением его таковым (т.е. на уровне 1-х суток) на 5-е сутки после операции (2,303 (0,905-9,801) пг/мл, $p_{0,5}=0,043$).

У больных с непаразитарными заболеваниями печени, перенесших криооперацию, концентрация IL-1 β в сыворотке крови проявляла тенденцию к снижению с полным восстановлением показателя уже на 1-е сутки (0,700 (0,405-1,000) пг/мл, $p_{0,1}=0,028$) и сохранением его в пределах нормы на 5-е сутки после операции (Таблица 10). Наряду с этим у больных этой же группы на 5-е сутки после традиционной резекции печени сывороточная концентрация IL-1 β , по-прежнему, превышала соответствующие значения в контроле (Таблица 10).

Помимо этого отмечалось значимое увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови у прооперированных пациентов по сравнению с таковой у здоровых доноров независимо от метода операции ($p < 0,01$). При этом после традиционной резекции содержание цитокина было достоверно выше, чем после резекции с применением сверхнизких температур: в группе пациентов с паразитарными заболеваниями печени на 1-е сутки (23,79 (22,86-25,47) пг/мл, $p_k=0,019$), в группе больных с непаразитарными заболеваниями органа – на 5-е сутки (23,15 (17,40-31,07) пг/мл, $p_k=0,010$) (Таблица 10).

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных после резекции в зависимости от вида хирургического вмешательства и этиологического варианта патологии печени, Me (Q1-Q3)

| Показатели | Сроки исследования, сутки | С паразитарными заболеваниями печени | | С непаразитарными заболеваниями печени | |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Резекция с применением криотехники | Традиционный метод резекции | Резекция с применением криотехники | Традиционный метод резекции |
| IL-1 β (пг/мл) | 1-е | 0,801 (0,450-6,354) p=0,045 | 2,600 (2,502-3,002) p=0,001 p _{0,1} =0,042 | 0,700 (0,405-1,000) p _{0,1} =0,028 | 1,251 (0,401-3,704) |
| | 5-е | 9,900 (6,150-14,10) p<0,001 p _{0,5} =0,018 | 2,303 (0,905-9,801) p=0,012 p _{0,5} =0,043 | 0,750 (0,300-8,304) | 4,352 (0,502-10,60) p=0,049 |
| IL-6 (пг/мл) | 1-е | 12,78 (11,29-20,43) p<0,001 | 23,79 (22,86-25,47) p=0,002 p _к =0,019 | 23,93 (19,98-49,34) p=0,001 | 14,20 (4,590-22,68) |
| | 5-е | 24,54 (17,13-26,07) p<0,001 | 20,26 (6,790-21,47) p=0,006 | 13,27 (11,77-14,88) p=0,001 | 23,15 (17,40-31,07) p=0,001 p _к =0,010 |
| IL-8 (пг/мл) | 1-е | 7,600 (4,980-10,21) p=0,046 p _{0,1} =0,043 | 29,82 (19,02-167,5) p=0,019 p _к =0,004 | 13,64 (2,620-168,7) | 23,76 (16,66-184,4) p=0,048 |
| | 5-е | 17,52 (11,42-197,8) | 175,3 (174,7-182,5) p=0,002 | 10,11 (6,480-11,48) | 176,3 (167,7-200,4) p=0,003 p _к =0,004 |
| TNF- α (пг/мл) | 1-е | 0,600 (0,550-0,653) p=0,001 | 44,80 (19,30-71,90) p=0,001 p _к =0,004 p _{0,1} =0,043 | 0,551 (0,504-116,3) p=0,002 | 0,602 (0,500-96,70) p=0,002 |
| | 5-е | 3,405 (0,803-104,8) p<0,001 | 50,00 (23,60-76,40) p=0,001 | 0,500 (0,401-0,604) p=0,026 | 88,20 (61,50-114,6) p=0,001 p _к =0,004 p _{0,5} =0,049 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p_к – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p_{0,1} – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p_{0,5} – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции).

Наряду с этим, после традиционной резекции отмечалось еще более выраженное (сравнительно с нормой и исходным уровнем) увеличение концентрации TNF- α в сыворотке крови (Таблица 10) – у больных с паразитарными заболеваниями печени уже на 1-е сутки послеоперационного периода (44,80 (19,30-71,90) пг/мл, $p=0,001$, $p_{0,1}=0,043$), у больных с непаразитарными заболеваниями печени – на 5-е сутки после операции (88,20 (61,50-114,6) пг/мл, $p=0,001$, $p_{0,5}=0,049$). После резекции печени с использованием криотехнологий, напротив, было зарегистрировано незначительное снижение сывороточной концентрации данного цитокина по сравнению с его уровнем до операции, однако, она по-прежнему оставалась выше нормы ($p<0,03$) (Таблица 10).

Концентрация IL-8 в сыворотке крови после криооперации у больных с паразитарными заболеваниями печени на 5-е сутки нормализовалась, у больных с непаразитарной патологией печени – на 1-е и 5-е сутки оставалась в пределах нормы и дооперационных значений (Таблица 10). После традиционной резекции органа концентрация цитокина у больных с паразитарными заболеваниями печени сохранялась выше нормы, как и до операции, а у пациентов с непаразитарными поражениями печени – повышалась выше нормы при исходно нормальном его (до операции) содержании (Таблица 10).

При сравнительной оценке содержания цитокинов в сыворотке крови в зависимости от метода операции на печени обнаружено, что после традиционной резекции уровень TNF- α , IL-6 и IL-8 был достоверно выше, чем после резекции органа с использованием криотехники ($p_k<0,02$) – у больных с паразитарными заболеваниями печени на 1-е сутки, с непаразитарными заболеваниями органа – на 5-е сутки после операции (Таблица 10).

3.5.2. В зависимости от функционального состояния печени в дооперационном периоде

В ходе исследования выявлено, что у больных обеих групп наблюдения на 1-е сутки после криооперации печени концентрация IL-1 β в крови снижалась, приближаясь к норме, в то время как после традиционной резекции претерпевала обратную динамику (Таблица 11). Так, у больных с исходно нарушенной функцией печени после резекции с применением сверхнизких температур выявлялось достоверное снижение концентрации цитокина (0,804 (0,400-1,002) пг/мл, $p_{0,1}=0,043$) по сравнению с дооперационным уровнем (2,000 (0,900-7,503) пг/мл). Однако на 5-е сутки после резекции с применением холода содержание IL-1 β вне зависимости от функционального состояния печени вновь возрастало, равно как у больных с исходно нормальной функцией печени после традиционной резекции печени (Таблица 11). Наряду с этим, у больных с нарушением функций печени после традиционной резекции печени оно нормализовалось (0,651 (0,305-2,550) пг/мл) (Таблица 11).

Концентрация IL-6 у пациентов с исходным нарушением функции печени на 1-е и 5-е сутки после операции оставалась выше таковой в группе контроля независимо от вида операции ($p<0,02$). В группе пациентов с нормальной функцией печени в послеоперационном периоде отмечалось увеличение содержания IL-6 (Таблица 11). При этом на 5-е сутки после криооперации содержание цитокина у больных с очаговой патологией печени оказалось достоверно ниже (13,27 (11,40-23,30) пг/мл, $p_k=0,049$) такового у пациентов после традиционной резекции печени (21,47 (18,83-29,06) пг/мл), у которых его концентрация в сыворотке крови сохранялась на том же уровне, что и на 1-е сутки после операции (22,68 (11,66-24,17) пг/мл) (Таблица 11).

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

| Показатели | Сроки исследования, 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 β (пг/мл) | 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 _{0,1} =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) | 1-е | 21,24 (19,27-38,42) p<0,001 p _{0,1} =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 _к =0,049 | 19,15 (14,88-24,54) p=0,002 | 13,99 (6,790-23,15) p=0,015 |
| IL-8 (пг/мл) | 1-е | 4,980 (2,620-88,17) | 167,5 (15,47-193,3) p=0,038 p _к =0,028 | 11,48 (11,04-13,62) p _{0,1} =0,043 | 24,42 (18,27-29,91) p=0,039 p _к =0,014 p _{0,1} =0,049 |
| | 5-е | 10,74 (6,390-111,5) | 175,3 (172,1-191,7) p<0,001 p _к =0,047 | 16,00 (10,21-17,52) | 175,1 (92,91-194,1) p=0,015 p _к =0,037 |
| TNF- α (пг/мл) | 1-е | 0,650 (0,554-58,50) p<0,001 | 71,90 (3,904-104,1) p=0,001 p _к =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 _к =0,048 p _{0,5} =0,018 | 1,004 (0,505-3,401) p=0,011 | 15,35 (6,350-61,80) p=0,003 p _к =0,042 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p_к – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p_{0,1} – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p_{0,5} – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции).

У больных с исходно нормальной функцией печени после резекции с применением криотехники сывороточная концентрация IL-8 после операции также сохранялась в пределах нормы, а в случае нарушения функции печени восстанавливалась до нормы уже на 1-е сутки после криооперации (11,48 (11,04-13,62) пг/мл) и оставалась без изменений на 5-е сутки послеоперационного периода (16,00 (10,21-17,52) пг/мл) (Таблица 11). После традиционной резекции у больных с очаговой патологией печени вне зависимости от функционального состояния органа до операции концентрация IL-8 в сыворотке крови была существенно выше таковой у здоровых доноров ($p < 0,05$) и у больных, перенесших криооперацию печени ($p_k < 0,05$) (Таблица 11).

Содержание TNF- α в крови после резекции печени независимо от метода ее проведения оставалось повышенным у больных обеих сравниваемых групп ($p < 0,02$). При этом сывороточный уровень TNF- α после резекции с применением криотехники имел явно выраженную тенденцию к нормализации, в то время как у больных с нормальной функцией печени после традиционной ее резекции содержание его еще более увеличивалось ($p_k < 0,05$) (Таблица 11).

3.6. Динамика биохимических показателей повреждения и функционального состояния печени у больных с очаговыми поражениями органа в послеоперационном периоде

3.6.1. В зависимости от этиологии заболевания

В послеоперационном периоде отмечалось увеличение концентрации аргиназы-I у пациентов обеих групп наблюдения (с паразитарными и непаразитарными заболеваниями печени) на 1-е сутки после резекции с использованием криотехники по сравнению с ее уровнем до операции ($p_{0,1} < 0,005$) и нормой ($p < 0,005$). На 5-е сутки после резекции с применением холода содержание аргиназы-I несколько снижалось, оставаясь, тем не менее, по-прежнему выше такового в группе контроля ($p < 0,04$) (Таблица 12).

Таблица 12

Концентрация аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы (α -GST) в плазме крови (Me (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 | Сроки исследования, 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) | 1-е | 14,02 (13,37-15,27) p=0,002 p _{0,1} =0,018 | 9,420 (8,940-10,10) p _K =0,042 | 49,88 (14,44-85,40) p=0,003 p _{0,1} =0,028 | 9,710 (8,580-28,12) p _K =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) |
| α -GST (мкг/л) | 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) | 1-е | 46,17 \pm 7,782 p<0,001 | 65,33 \pm 10,80 p<0,001 p _K =0,005 p _{0,1} =0,002 | 36,33 \pm 7,866 p<0,001 | 48,83 \pm 10,49 p<0,001 p _K =0,042 |
| | 5-е | 23,83 \pm 9,411 p _{0,5} =0,047 | 37,00 \pm 8,579 p<0,001 p _K =0,030 | 24,00 \pm 9,529 p _{0,5} =0,033 | 32,00 \pm 8,000 p<0,001 |
| АСТ (Ед/л) | 1-е | 47,67 \pm 19,98 p<0,001 p _{0,1} =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 _K =0,011 p _{0,1} =0,004 |
| | 5-е | 29,00 \pm 5,762 p=0,001 | 44,67 \pm 17,59 p=0,001 p _K =0,048 | 23,00 \pm 8,854 | 44,17 \pm 22,81 p=0,002 p _K =0,047 |
| Альбумин (г/л) | 1-е | 42,17 \pm 3,920 p<0,001 p _{0,1} =0,018 | 44,00 \pm 1,549 p<0,001 p _{0,1} =0,001 | 43,00 \pm 3,225 p<0,001 p _{0,1} =0,011 | 39,67 \pm 3,615 p<0,001 p _{0,1} =0,001 |
| | 5-е | 44,00 \pm 2,966 p=0,046 p _{0,5} =0,010 | 32,33 \pm 6,919 p<0,001 p _K =0,004 p _{0,5} =0,001 | 50,67 \pm 6,947 | 40,67 \pm 4,367 p=0,002 p _K =0,014 p _{0,5} =0,006 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------------------------|-----|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|
| Общий билирубин (мкмоль/л) | 1-е | 22,33 ± 3,204 p<0,001 p _{0,1} =0,002 | 25,17 ± 3,656 p<0,001 p _{0,1} =0,012 | 21,00 ± 4,733 p<0,001 | 22,67 ± 1,751 p<0,001 |
| | 5-е | 15,50 ± 4,135 p=0,041 p _{0,5} =0,001 | 21,50 ± 3,391 p<0,001 p _к =0,021 p _{0,5} =0,006 | 14,00 ± 5,762 | 21,00 ± 3,406 p<0,001 p _к =0,028 |
| Билирубин прямой (мкмоль/л) | 1-е | 9,800 ± 1,661 p<0,001 p _{0,1} =0,012 | 13,62 ± 2,548 p<0,001 p _к =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 _{0,5} =0,001 | 11,88 ± 3,251 p<0,001 p _к =0,008 | 5,700 ± 1,099 p<0,001 | 7,730 ± 1,978 p=0,004 p _к =0,046 |
| Щелочная фосфатаза (Ед/л) | 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: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p_к – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p_{0,1} – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p_{0,5} – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции); АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

В то же время у пациентов после традиционной резекции концентрация аргиназы-I в плазме крови оставалась в норме (как и до операции) вне зависимости от этиологии заболевания (Таблица 12). Кроме того, на 1-е сутки после традиционной резекции она оказалась значительно ниже, чем после резекции с использованием сверхнизких температур (p_к<0,05).

Что касается α-GST, то достоверных различий по содержанию данной трансферазы у больных с паразитарными заболеваниями печени сравнительно с нормой и с ее уровнем до операции обнаружено не было. У больных с непаразитарными заболеваниями печени после операции отмечалось некоторое увеличение концентрации α-GST вне зависимости от вида проведенной резекции, но статистически значимым оно не являлось (Таблица 12).

Концентрация альбумина в сыворотке крови на 1-е сутки после операции независимо от ее метода у всех пациентов снижалась по сравнению с ее исходным уровнем (p_{0,1}<0,02) и у здоровых доноров (48,92 ± 0,793 г/л, p<0,001),

но при этом оставалась в пределах референсных значений (35,00-52,00 г/л). Уже на 5-е сутки после резекции с применением холода содержание альбумина возрастало, нормализуясь у больных с непаразитарными заболеваниями печени и приближаясь к исходным значениям у больных с паразитарной патологией органа (Таблица 12). В то же время у пациентов, перенесших традиционную резекцию, оно было значительно ниже, чем у криохирургических больных ($p_k < 0,02$), оставаясь на прежнем уровне ($40,67 \pm 4,367$ г/л у больных с непаразитарными поражениями печени), либо еще больше снижаясь ($32,33 \pm 6,919$ г/л у больных с паразитарными заболеваниями органа) (Таблица 12).

Содержание общего билирубина в сыворотке крови на 1-е сутки после резекции независимо от метода ее проведения у больных с паразитарной патологией достоверно снижалось по сравнению с дооперационными значениями ($33,50 \pm 3,873$ мкмоль/л, $p_{0,1} < 0,015$), оставаясь выше верхней границы референсных значений (до 20,50 мкмоль/л) и его уровня у здоровых доноров ($9,670 \pm 3,627$ мкмоль/л, $p < 0,001$) (Таблица 12). Напротив, у больных с патологией печени непаразитарной этиологии на 1-е сутки после операции отмечалось незначительное увеличение концентрации общего билирубина в крови по сравнению с общепринятой нормой и (еще больше, чем до операции) с соответствующими значениями в группе контроля ($p < 0,001$) (Таблица 12). Однако уже на 5-е сутки после криооперации сывороточный уровень билирубина у больных с непаразитарной патологией печени нормализовался, а у пациентов с паразитарными заболеваниями, несмотря на явную тенденцию к восстановлению, все еще оставался несколько выше, чем у здоровых доноров ($p = 0,041$). В то же время у больных, перенесших резекцию традиционным методом, содержание общего билирубина в сыворотке крови оставалось выше нормы и соответствующих значений у лиц контрольной группы ($p < 0,001$), а также достоверно выше, чем у больных после резекции с применением криотехнологий ($p_k < 0,05$) (Таблица 12).

Что касается прямого билирубина, то его концентрация в сыворотке крови у пациентов с непаразитарными заболеваниями печени несколько повышалась

на 1-е сутки после резекции органа вне зависимости от ее метода по сравнению с дооперационными значениями ($7,430 \pm 2,503$ мкмоль/л) и еще более существенно превышала соответствующие показатели у здоровых доноров ($3,630 \pm 0,591$ мкмоль/л, $p < 0,001$) (Таблица 12). У пациентов с паразитарной патологией печени, напротив, происходило снижение уровня прямого билирубина в крови, более заметное у больных, перенесших резекцию с применением холода ($9,800 \pm 1,661$ мкмоль/л, $p < 0,001$, $p_{0,1} = 0,012$). На 5-е сутки сывороточное содержание конъюгированного билирубина у больных обеих групп исследования после традиционной резекции печени было несколько сниженным, но у больных после резекции с применением холода оно уменьшалось более значительно, снижение величины этого показателя оказалось еще более выраженным и приближалось к верхней границе референсных значений ($5,100$ мкмоль/л). Также было выявлено достоверное его снижение по сравнению со сравниваемым показателем у больных, прооперированных традиционным методом ($p_k < 0,05$) (Таблица 12).

Активность ферментов АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы у всех больных вне зависимости от этиологии заболевания на 1-е сутки послеоперационного периода возрастала и значительно превышала соответствующие значения у здоровых доноров ($p < 0,001$). При этом на 1-е сутки после резекции печени с применением криотехнологий уровень АЛТ (у больных обеих групп наблюдения, $p_k < 0,05$) и АСТ (только у пациентов с непаразитарной патологией, $p_k = 0,011$) оказался значительно ниже, чем у пациентов после традиционной резекции органа (Таблица 12). На 5-е сутки после операции активность указанных ферментов снижалась у больных обеих групп наблюдения независимо от метода проведенной резекции, при этом после криооперации оно оказалось более выраженным. Так, у криохирургических пациентов активность АЛТ (вне зависимости от этиологии поражения печени) и АСТ (у больных с непаразитарной патологией органа) нормализовалась и не отличалась от соответствующих значений в контроле, активность АСТ у больных с паразитарными поражениями печени ($29,00 \pm 5,762$ Ед/л, $p = 0,001$) оставалась

выше, чем у здоровых доноров ($13,17 \pm 7,837$ Ед/л), но уже снижалась ниже верхней границы референсного интервала значений (до 34,50 Ед/л) (Таблица 12). У пациентов же, перенесших резекцию печени традиционным методом, активность аминотрансфераз превышала референсный предел, соответствующие значения в контрольной группе ($p < 0,005$) и у больных после криооперации ($p_k < 0,05$), за исключением АЛТ ($32,00 \pm 8,000$ Ед/л, $p < 0,001$) у пациентов с непаразитарной патологией печени – ее активность снижалась ниже верхнего референсного предела значений (до 34,5 Ед/л) и не имела значимых различий с таковой у пациентов, прооперированных использованием низких температур (Таблица 12).

Анализ активности щелочной фосфатазы на 5-е сутки после операции выявил более выраженную тенденцию к ее восстановлению после резекции с применением холода вне зависимости от этиологии поражения печени. При этом активность фермента оставалась выше таковой у здоровых доноров ($p < 0,001$) и превышала верхние границы референсных значений (до 270,0 Ед/л) (Таблица 12).

3.6.2. В зависимости от функционального состояния печени в дооперационном периоде

При изучении содержания маркеров повреждения печени на 1-е сутки после операции с применением криотехники у больных с нормальной функцией печени и ее нарушением выявлялось увеличение концентрации аргиназы-I в плазме крови по отношению к таковой у здоровых доноров ($p < 0,05$) и дооперационным значениям показателя (до 14,61 (13,58-31,31) нг/мл, $p_{0,1} = 0,012$ и 29,94 (13,60-85,40) нг/мл, $p_{0,1} = 0,043$ соответственно). На 5-е сутки у больных обеих групп наблюдения после резекции с применением сверхнизких температур концентрация аргиназы-I восстанавливалась до нормы (11,11 (10,21-12,57) нг/мл) (Таблица 13).

У больных с исходной нормальной функцией печени на 1-е сутки после традиционной резекции регистрировалось, напротив, снижение плазменной концентрации аргиназы-I (9,420 (8,670-10,38) нг/мл, $p_{0,1}=0,043$) с последующей ее нормализацией на 5-е сутки (Таблица 13). При этом на 1-е сутки после традиционной резекции она оказалась существенно ниже таковой после резекции с криовоздействием ($p_k=0,008$).

У пациентов с нарушенной функцией печени в дооперационном периоде на 1-е сутки после традиционной резекции достоверных изменений содержания аргиназы-I не отмечалось, однако на 5-е сутки оно значительно увеличивалось как сравнительно с нормой ($p=0,046$), так и концентрацией фермента у больных этой же группы после криооперации (25,33 (13,46-42,59) нг/мл, $p_k=0,042$) (Таблица 13).

Таблица 13

Концентрация аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы (α -GST) в плазме крови (Me (Q1-Q3)) и общерекомендованных биохимических показателей крови ($\bar{X}\pm m$) у больных после резекции в зависимости от вида хирургического вмешательства и функционального состояния печени до операции

| Показатели | Сроки исследования, 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 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Аргиназа-I (нг/мл) | 1-е | 14,61 (13,58-31,31) $p=0,001$ $p_{0,1}=0,012$ | 9,420 (8,670-10,38) $p_{0,1}=0,043$ $p_k=0,008$ | 29,94 (13,60-85,40) $p=0,006$ $p_{0,1}=0,043$ | 18,53 (7,720-36,41) |
| | 5-е | 9,880 (7,280-21,51) | 9,960 (8,610-20,09) | 11,78 (10,88-12,48) | 25,33 (13,46-42,59) $p=0,046$ $p_k=0,042$ |
| α -GST (мкг/л) | 1-е | 46,20 (6,550-104,0) $p=0,037$ $p_{0,1}=0,049$ | 23,30 (6,250-23,85) | 3,100 (1,900-3,350) $p_{0,1}=0,046$ | 4,750 (1,975-53,58) |
| | 5-е | 6,125 (3,100-10,20) | 2,350 (2,025-3,725) $p_k=0,042$ | 3,850 (2,600-23,10) | 15,53 (5,375-25,60) |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------------------------------|-----|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| АЛТ (Ед/л) | 1-е | 47,00 ± 13,17 p<0,001 | 50,43 ± 9,325 p<0,001 p _{0,1} =0,041 | 78,80 ± 27,52 p<0,001 | 127,0 ± 26,26 p<0,001 p _к =0,032 |
| | 5-е | 23,75 ± 8,137 | 35,29 ± 7,158 p<0,001 p _к =0,013 | 51,20 ± 17,37 p<0,001 p _{0,5} =0,042 | 73,00 ± 18,37 p<0,001 |
| АСТ (Ед/л) | 1-е | 34,00 ± 14,54 p=0,018 | 51,29 ± 16,58 p=0,001 p _{0,1} =0,032 | 116,4 ± 26,32 p<0,001 p _{0,1} =0,029 | 116,00 ± 26,91 p<0,001 p _{0,1} =0,037 |
| | 5-е | 30,75 ± 19,19 p=0,028 | 43,00 ± 12,70 p=0,037 p _{0,5} =0,011 | 60,00 ± 13,78 p<0,001 | 79,00 ± 24,12 p<0,001 |
| Альбумин (г/л) | 1-е | 41,88 ± 3,563 p<0,001 | 41,86 ± 4,220 p<0,001 | 30,52 ± 2,016 p<0,001 | 29,23 ± 2,090 p<0,001 |
| | 5-е | 46,63 ± 7,288 | 36,57 ± 8,223 p<0,001 p _к =0,026 p _{0,5} =0,023 | 32,76 ± 3,684 p<0,001 | 26,25 ± 3,051 p<0,001 p _к =0,025 p _{0,5} =0,031 |
| Общий билирубин (мкмоль/л) | 1-е | 18,13 ± 3,907 p<0,001 | 21,00 ± 1,826 p<0,001 | 28,75 ± 4,573 p<0,001 | 32,20 ± 1,483 p<0,001 |
| | 5-е | 11,60 ± 4,722 p _{0,5} =0,004 | 19,71 ± 3,450 p<0,001 p _к =0,041 | 17,50 ± 3,742 p=0,042 p _{0,5} =0,017 | 22,25 ± 3,594 p<0,001 p _к =0,028 |
| Билирубин прямой (мкмоль/л) | 1-е | 6,04 ± 2,201 p=0,037 | 7,11 ± 2,107 p<0,001 | 10,54 ± 1,499 p<0,001 | 12,50 ± 4,203 p<0,001 |
| | 5-е | 4,160 ± 1,006 | 6,640 ± 1,729 p=0,027 p _к =0,022 | 7,040 ± 1,381 p<0,001 p _{0,5} =0,041 | 11,33 ± 3,025 p<0,001 p _к =0,048 |
| Щелочная фосфатаза (Ед/л) | 1-е | 277,3 ± 48,66 p<0,001 | 373,57 ± 33,16 p<0,001 p _к =0,001 | 696,2 ± 84,39 p<0,001 | 714,75 ± 98,78 p<0,001 |
| | 5-е | 199,1 ± 20,16 p _{0,5} =0,048 | 272,43 ± 27,39 p<0,001 p _к =0,001 | 496,0 ± 51,80 p<0,001 | 623,5 ± 86,68 p<0,001 |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p_к – по сравнению с показателями у больных после криооперации на печени; p_{0,1} – сравнение в динамике (дни: до операции и 1-е сутки после операции); p_{0,5} – сравнение в динамике (дни: до операции и 5-е сутки после операции); АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Что касается α-GST, то у больных с исходной нормальной функцией печени отмечалось увеличение ее концентрации на 1-е сутки после операции, более выраженное у пациентов (46,20 (6,550-104,0) мкг/л, p_{0,1}=0,049), перенесших

резекцию с применением холода (Таблица 13). На 5-е сутки концентрация α -GST снижалась до нормальных значений, при этом ее содержание после резекции с применением криовоздействия (6,125 (3,100-10,20) мкг/л) оказалось выше таковой после традиционной резекции (2,350 (2,025-3,725) мкг/л, $p_k=0,042$) (Таблица 13).

У пациентов с исходной нарушенной функцией печени выявлялось снижение концентрации α -GST на 1-е сутки после резекции, достоверное по сравнению с таковой до операции у больных с применением криотехники (3,100 (1,900-3,350) мкг/л, $p_{0,1}=0,046$). Однако у всех пациентов данной группы, как после криооперации, так и после традиционной резекции, содержание фермента не отличалось от такового в группе здоровых доноров (Таблица 13).

Анализ динамики изменения активности аминотрансфераз показал, что на 1-е сутки после операции она у всех пациентов вне зависимости от исходного состояния печени и вида хирургического вмешательства превышала норму, при этом более значительно после традиционной резекции органа (Таблица 13). На 5-е сутки активность ферментов снижалась, оставаясь у больных с исходно нарушенной функцией печени выше верхней границы референсных значений (АЛТ: до 35,50 Ед/л, АСТ: до 34,50 Ед/л) и ее уровня у здоровых доноров (АЛТ: $14,08 \pm 5,931$ Ед/л, АСТ: $13,17 \pm 7,837$ Ед/л; $p < 0,001$). В то же время у больных с исходно нормальным функционированием печени после резекции с использованием криотехнологий активность АЛТ нормализовалась ($23,75 \pm 8,137$ Ед/л), а активность АСТ оставалась все еще выше, чем в контрольной группе ($30,75 \pm 19,19$ Ед/л; $p=0,028$), но уже становилась ниже верхнего референсного предела значений этого показателя (до 34,50 Ед/л).

Активность щелочной фосфатазы на 1-е сутки после резекции печени также возрастала независимо от вида операции, при этом в меньшей степени у пациентов после резекции с использованием криотехнологий (Таблица 13). Выявлялись достоверные ее различия у больных с исходно нормальной функцией печени в зависимости от вида хирургического вмешательства: как на 1-е сутки, так и на 5-е сутки после традиционной резекции печени активность фермента

была значительно выше, чем после операции с применением холода ($p_k=0,001$). После традиционной резекции органа на 5-е сутки вне зависимости от дооперационного состояния печени активность щелочной фосфатазы снижалась до исходных (до операции) значений, но оставалась выше таковой у здоровых доноров ($180,4 \pm 34,78$ Ед/л; $p<0,001$) и верхней референсной границы (до 270,0 Ед/л). У больных, перенесших резекцию с применением криотехники, активность фермента снижалась еще больше, приближаясь к верхней границе референсных значений у больных с исходным нарушением функции печени, и полностью нормализуясь у пациентов с нормальной функцией печени в дооперационном периоде (Таблица 13).

Концентрация общего билирубина и его прямой фракции на 1-е сутки после резекции печени вне зависимости от исходного состояния органа и вида хирургического вмешательства была значительно выше, чем в контрольной группе (общий билирубин: $9,670 \pm 3,627$ мкмоль/л, прямой билирубин: $3,630 \pm 0,591$ мкмоль/л), а также верхнего предела референсных значений (для общего билирубина: до 20,50 мкмоль/л, для прямого билирубина: до 5,100 мкмоль/л), за исключением больных с исходно нормальной функцией печени – уровень общего билирубина у них ($18,13 \pm 3,907$ мкмоль/л) не выходил за пределы общепринятой нормы (Таблица 13). На 5-е сутки уровень общего и прямого билирубина в крови снижался, при этом у больных после криооперации печени он был достоверно ниже, чем у больных после традиционного метода резекции ($p_k<0,05$) и дооперационных значений ($p_{0,5}<0,05$). У пациентов, прооперированных с использованием криохирургической техники, с исходно нормальной функцией печени отмечалась нормализация сывороточной концентрации общего билирубина, а у больных с исходной нарушенной функцией печени она по-прежнему превышала соответствующие значения у здоровых доноров (Таблица 13). Содержание конъюгированного (прямого) билирубина у больных, перенесших резекцию печени с применением холода, также стремилось к референсному диапазону значений, что было более выражено у больных с нормальной функцией печени в дооперационном периоде (Таблица 13).

При исследовании содержания альбумина в сыворотке крови после операции было выявлено его снижение на 1-е сутки у больных обеих групп наблюдения по сравнению с таковыми у здоровых доноров ($p < 0,001$). При этом у больных с исходной нормальной функцией печени сывороточный уровень альбумина оставался в пределах референсного интервала (35,00-52,00 г/л), тогда как у больных с исходно нарушенной функцией печени он оказался меньше его нижней границы (Таблица 13). На 5-е сутки после криооперации концентрация альбумина у больных с исходно нормальной функцией печени восстанавливалась, а у пациентов с исходным нарушением функций печени по-прежнему оставалась ниже нормы и показателя контрольной группы. У больных, перенесших резекцию печени традиционным методом, уровень альбумина в крови на 5-е сутки снижался еще больше ($p_{0,5} < 0,04$); выявлялось значимое его снижение в сравнении с таковым у пациентов после резекции органа с применением сверхнизких температур ($p_k < 0,03$) (Таблица 13).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургическое лечение очаговых поражений печени (злокачественных и доброкачественных опухолей, эхинококкоза, альвеококкоза, кист) представляет собой достаточно сложную задачу. Известно, что после резекции 60-70% ткани печени происходит ее компенсаторная регенерация с образованием новых клеточных элементов путем деления оставшихся клеток (Chijiwa K. et al., 1996; de Jong K. P. et al., 1998). Вместе с тем, оперативное вмешательство на печени чревато развитием шока, профузного кровотечения и других интра- и послеоперационных осложнений, что диктует необходимость поиска новых путей, позволяющих облегчить выполнение операции, а также улучшить ее результаты. Разработка и внедрение новых технологий дают возможность решить эту проблему (Альперович Б. И. и соавт., 2011).

Криотехнику целесообразно использовать для оперативных вмешательств при необходимости разрушения патологического очага в печени, особенно в труднодоступных зонах органа (область глиссоновых и кавальных ворот, где механическое воздействие исключается или представляет особую опасность) (Кандель Э. И., 1974).

При опухолевом поражении печени, особенно при раке, применение сверхнизких температур наиболее оправдано в силу того, что по линии резекции могут оставаться опухолевые клетки, а криодеструкция этой зоны приводит к гибели элементов опухоли (Альперович Б. И. и соавт., 2003).

Особенно перспективным является использование криотехники при лечении эхинококкоза и альвеококкоза печени. Оперативные вмешательства при эхинококкозе достаточно хорошо разработаны и широко известны. В то же время весьма велика вероятность рецидивов заболевания, частота которых колеблется от 10 до 25% (Stucke K., 1972; Долецкий А. С., 1974; Кандель Э. И., 1974).

Применение сверхнизких температур во время резекции печени в эксперименте снижает величину кровопотери в 1,26 раза по сравнению с традиционными методами оперативных вмешательств (Альперович Б. И. и соавт.,

2003). Однако применение холода обеспечивает не только профилактику кровотечений вследствие неполноценного гемостаза раневой поверхности в ближайшие сроки после операции, но и усиливает процессы репаративной регенерации, оказывает благоприятное влияние на течение воспалительного процесса (Альперович Б. И., 2006).

Оценивая в целом использование криотехники при оперативных вмешательствах по поводу очаговых поражений печени (злокачественные и доброкачественные опухоли, эхинококкоз, альвеококкоз, кисты и абсцессы), можно заключить, что применение сверхнизких температур значительно облегчает труд хирурга и позволяет улучшить возможности хирургического вмешательства и результаты лечения. Кроме того, результаты клинических исследований характеризуют преимущество метода резекции с использованием сверхнизких температур в отношении профилактики геморрагических послеоперационных осложнений (Альперович Б. И., 2006).

4.1. Динамика показателей коагуляционного гемостаза после резекции в зависимости от этиологического варианта патологии печени

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. В связи с этим неизменным этапом предоперационного обследования пациента с очаговым образованием в печени является оценка степени риска острой ППН, включающая расчет объема остающейся ткани печени и определение функционального резерва органа (Вишневецкий В. А. и соавт., 2009; Краснов О. А. и соавт., 2014; Сидоров Д. В. и соавт., 2015).

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, деструкцией и дефектом 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; Исмаилов У. С. и соавт., 2014).

В результате проведенного исследования до операции у пациентов с очаговой патологией печени вне зависимости от ее этиологии (паразитарная или непаразитарная) было зарегистрировано увеличение в плазме крови содержания фактора V (Таблица 2). Содержание фибриногена (фактора I) в крови у больных с паразитарными заболеваниями печени соответствовало норме. В то же время у больных с непаразитарной очаговой патологией печени оно было повышенным (Таблица 2), что могло быть следствием опухолевого процесса (Зубаиров Д. М., 2000; Кузник Б. И., 2010), поскольку во второй группе больных (без паразитарных заболеваний) у 8 из 12 человек были диагностированы доброкачественные и злокачественные опухолевые заболевания печени.

Одновременно с этим отмечалось снижение плазменной концентрации факторов контакт-зависимого (внутреннего) механизма активации коагуляционного гемостаза – XI и (только при паразитарных заболеваниях печени) XII (Таблица 2). Возможно, дефицит фактора XII при паразитарных заболеваниях печени связан с характерной для этой группы больных гиперсекрецией провоспалительного интерлейкина (IL) 6, который (в отличие от большинства других провоспалительных цитокинов) способен подавлять синтез фактора XII в печени (Citarella F. et al., 1997; Кузник Б. И., 2013). Действительно, по результатам проведенных нами иммунологических исследований, у обследованных в данной работе больных с эхинококкозом и альвеококкозом печени его содержание в сыворотке крови оказалось несколько выше (15,50 (5,615-19,40) пг/мл), чем у здоровых доноров (6,209 (5,835-6,735) пг/мл) и в группе сравнения (10,25 (4,440-24,35) пг/мл) (Таблица 4).

Показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) до операции у больных обеих групп наблюдения не претерпевали статистически значимых отклонений от нормы (Таблица 2), что, по-видимому, объясняется тем, что они характеризуют состояние гемокоагуляции (т.е. дефицит факторов внутреннего или внешнего ее каскадных механизмов) в целом. Тем не менее, в ходе исследования была обнаружена положительная прямая связь МНО с провоспалительными цитокинами (IL-6: $r=0,374$, $p<0,001$; IL-8: $r=0,243$, $p=0,026$; фактором некроза опухоли (TNF) α : $r=0,266$, $p=0,014$), ферментами цитолиза гепатоцитов (аланинаминотрансферазой – АЛТ: $r=0,530$, $p<0,001$; аспаратаминотрансферазой – АСТ: $r=0,679$, $p<0,001$), показателем холестаза (щелочной фосфатазой: $r=0,581$, $p<0,001$) и отрицательная связь – с содержанием альбумина в крови ($r=-0,682$, $p<0,001$). В случае АЧТВ выявлялась отрицательная связь с IL-6 ($r=-0,279$, $p=0,010$), IL-8 ($r=-0,226$, $p=0,039$), TNF- α ($r=-0,265$, $p=0,015$) и аргиназой-I печени ($r=-0,292$; $p=0,007$). Полученные данные позволяют думать о том, что с повышением МНО и укорочением АЧТВ нарастает содержание цитокинов, поддерживающих воспалительные реакции, и увеличивается риск развития послеоперационных осложнений.

После операции (на 1-е и 5-е сутки) у больных с резекцией печени регистрировалось снижение содержания фактора V относительно его дооперационных значений с более выраженной тенденцией к нормализации у больных с паразитарными заболеваниями печени, чем у пациентов с очаговой непаразитарной патологией органа. Достоверных различий по содержанию фактора V в плазме крови в зависимости от вида хирургического вмешательства зарегистрировано не было, однако в среднем у больных после криооперации печени оно было ниже, чем в группе сравнения (Таблица 8). 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.

Участие фактора V (проакцелерин) в свертывании крови, как известно, проявляется его способностью повышать скорость превращения протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa) и стабилизировать протромбиназный комплекс, образующийся на поверхности фосфолипидных мембран поврежденных клеток, активированных тромбоцитов и их везикул при связывании факторов Va и Ха в присутствии ионов кальция (Зубаиров Д. М., 2000). Основным органом синтеза проакцелерина, как и других анализируемых в работе факторов I (фибриноген), XI (плазменный предшественник тромбопластина) и XII (фактор Хагемана), – печень. Более выраженная нормализация 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 (рассчитывается на основе протромбинового времени, чувствительного к дефициту факторов протромбинового комплекса – VII, X, V и II), то его величина после гепаторезекции повышалась по сравнению с

соответствующими значениями до операции и нормой, что соответствует гипокоагуляции. Наиболее высокой величина МНО была зарегистрирована на 5-е сутки после операции вне зависимости от метода резекции (с применением холода или без криовоздействия) – около 1,700 практически во всех группах исследования, за исключением больных с непаразитарной патологией после традиционной резекции печени ($1,370 \pm 0,186$) (Таблица 8).

Выявлялась отрицательная корреляция МНО с АЧТВ: $r=-0,215$ ($p=0,049$). АЧТВ при этом претерпевало обратную динамику с максимальным его снижением у больных с паразитарной и непаразитарной очаговой патологией печени (около 32 с, т.е. в пределах референсных значений – 25,00-38,00 с) также на 5-е сутки как после резекции с применением холода, так и после традиционной резекции органа (Таблица 8).

При анализе факторов внутреннего (контактного) механизма активации свертывания крови было замечено, что содержание фактора XI в послеоперационном периоде проявляло более выраженную тенденцию к нормализации у больных с криовоздействием на печень с полным восстановлением значений показателя у больных с непаразитарными заболеваниями печени уже на 1-е сутки после операции. В целом, при резекции с применением холода вне зависимости от этиологии заболевания печени на соответствующем этапе исследования оно было выше, чем у больных, прооперированных традиционным методом (Таблица 8).

Плазменная концентрация фактора XII в послеоперационном периоде у больных с паразитарными заболеваниями печени независимо от метода хирургического лечения существенно не изменялась и оставалась ниже таковой у здоровых доноров (Таблица 8). Вместе с этим, у больных с непаразитарными заболеваниями печени после резекции без применения криовоздействия содержание фактора XII в плазме крови (исходно соответствующее норме) снижалось, в то время как в случае резекции печени с использованием криотехники сохранялось без статистически значимых отклонений (Таблица 8).

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-й день послеоперационного периода. У больных с непаразитарной патологией органа она (исходно повышенная) нормализовалась (Таблица 8).

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). Несмотря на то, что важным условием для проявления прокоагулянтной активности фактора XI является его связывание с высокомолекулярным кининогеном – ВМК (именно в связанной форме он может активироваться фактором XIIa) или тромбином, показано, что связанный активированный фактор XI (XIa) может активировать фактор IX, вызывая его ограниченный протеолиз, с той же эффективностью, что и несвязанный. Это подтверждает важную роль фактора XI (XIa) в каскаде реакций внутреннего механизма коагуляционного гемостаза (von dem Borne P. A. et al., 1994; Mauron T. et al., 2000; Зубаиров Д. М., 2000). Кроме того, при активации тромбином фактор XIIa способен отказывать тормозное влияние на фибринолиз, индуцированный тканевым активатором плазминогена (Зубаиров Д. М., 2000).

Что касается фактора XII, концентрация которого в крови у больных с паразитарной и непаразитарной очаговой патологией печени после традиционной резекции была сниженной, следует учитывать, что он играет ключевую роль в функционировании нескольких систем: калликреин-кининовой, фибринолиза и гемокоагуляции (Кузник Б. И., 2010; Мамаев А. Н., 2012). Роль фактора XII в физиологическом гемостазе долгое время подвергалась сомнению в связи

со случаями развития склонности к тромбозам при его дефиците. 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 тромбоэмболических осложнений в случае дефицита фактора XII, следует учитывать при хирургических вмешательствах.

4.2. Динамика показателей коагуляционного гемостаза после резекции в зависимости от исходного функционального состояния печени

При анализе показателей гемостаза в дооперационном периоде было выявлено, что содержание в крови фибриногена (фактора I – показателя конечного этапа гемокоагуляции) у больных с исходно нарушенной функцией печени соответствовало норме (Таблица 3), тогда как у больных с исходно нормальной функцией печени оно было повышенным, что могло быть следствием активации синтеза фибриногена (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 также было выявлено увеличение МНО – более 2,000 (Таблица 3), что свидетельствует в пользу дефицита синтезируемых в печени факторов протромбинового комплекса (факторы VII, X, V, II) (Зубаиров Д. М., 2000; Кузник Б. И., 2010).

Однако содержание фактора V в плазме крови у всех больных до операции было выше, чем у здоровых доноров (Таблица 3).

Одновременно с этим, значимых отличий от нормы дооперационных значений АЧТВ у обследованных обеих групп наблюдения обнаружено не было (Таблица 3).

Как уже указывалось выше, 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, нами было выявлено статистически достоверное снижение концентрации факторов XII и XI в плазме крови у больных с очаговой патологией печени вне зависимости от функционального состояния органа в дооперационном периоде (Таблица 3).

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.

В период после операции исходно повышенная концентрация фибриногена в крови у больных с исходно нормальной функцией печени 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 (Таблица 9).

МНО в послеоперационном периоде у больных обеих групп исследования было выше такового у здоровых доноров, за исключением величины показателя на 1-е сутки после проведения криооперации ($1,129 \pm 0,129$), которое к тому же не превышало верхней границы референсных значений (от 0,850 до 1,150) (Баркаган З. С., Момот А. П., 2001). При этом у больных с исходно нормальной

функцией печени МНО повышалось в сравнении с соответствующими значениями до операции, а у больных с нарушением функции печени – напротив, снижалось, проявляя тенденцию к нормализации, что было особенно заметным в группе больных, перенесших традиционную резекцию органа (Таблица 9). 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 (МНО от 2,000 до 3,000) до операции до низкого (МНО от 1,600 до 2,000) после резекции (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 (Таблица 9), что свидетельствует о послеоперационных изменениях содержания плазменных факторов контакт-зависимого пути активации свертывания крови. При этом у больных с нормальной функцией печени на 5-е сутки после резекции в среднем АЧТВ оказалось ниже соответствующего уровня у обследованных в работе здоровых доноров (хотя и сохранялось в пределах референсных границ – 25,00-38,00 с), а у больных с исходно нарушенной функцией печени соответствовало таковому у здоровых доноров. Во второй группе пациентов на фоне резекции с использованием криотехники АЧТВ также не имело значимых изменений относительно значений до операции, т.е. было относительно стабильным (Таблица 9).

Что касается проакцелерина (фактор V), то послеоперационное снижение его плазменной концентрации относительно значений до операции было зарегистрировано у всех больных после резекции печени. У пациентов, перенесших криооперацию, уровень фактора V оказался ниже, чем у больных после традиционной резекции органа, что характеризует более выраженную тенденцию к нормализации показателя при применении холода (Таблица 9). При этом у пациентов с исходной нарушенной функцией печени разница по

содержанию проакцелерина в плазме крови в зависимости от метода резекции была достоверной. К тому же у больных этой группы, перенесших резекцию печени с применением криотехнологий, содержание фактора V полностью нормализовалось на 5-е сутки (Таблица 9).

Вместе с этим, после традиционной резекции отмечались корреляции между содержанием фактора V и провоспалительных цитокинов в крови – IL-1 ($r=0,955$; $p=0,001$ при исходно нормальной функции печени) и IL-8 ($r=0,921$; $p=0,003$ при нарушении функции печени до операции), а также вне зависимости от метода резекции, но при наличии до операции признаков нарушений функции печени – со значениями печеночных показателей цитолиза и холестаза: аргиназы-I ($r=-0,873$; $p=0,005$), общего билирубина (ОБ) и прямого билирубина (ПБ) ($r=-0,891$, $p=0,014$ и $r=-0,857$, $p<0,019$ соответственно), щелочной фосфатазы (ЩФ) ($r=-0,884$; $p=0,036$), что отражает потенцирующее действие воспалительного процесса на образование фактора V и его связь с развивающейся ППН.

Нормализация плазменной концентрации факторов XI и XII после операции отмечалась только при применении сверхнизких температур – у больных без нарушений функции печени на 1-е и 5-е сутки; у больных с исходно нарушенной функцией печени концентрация фактора XII повышалась до нормы на 1-е сутки, содержание фактора XI – на 5-е сутки после криооперации (Таблица 9). Наряду с этим, после традиционной резекции печени у больных обеих групп наблюдения, т.е. вне зависимости от функционального состояния печени, концентрация указанных факторов в плазме крови составлялась существенно ниже, чем у здоровых доноров (Таблица 9).

Была выявлена также отрицательная корреляционная связь уровня фактора XI с концентрацией всех исследованных в данной работе провоспалительных цитокинов (IL-1: $r=-0,263$, $p=0,016$; IL-6: $r=-0,320$, $p=0,003$; IL-8: $r=-0,488$, $p<0,001$; TNF- α : $r=-0,560$, $p<0,001$) и биохимическими печеночными показателями (АЛТ: $r=-0,412$, $p<0,001$; АСТ: $r=-0,314$, $p=0,004$; ЩФ: $r=-0,387$, $p<0,001$; ОБ: $r=-0,466$, $p<0,001$; ПБ: $r=-0,554$, $p<0,001$), при наличии

положительной связи с содержанием альбумина ($r=0,317$, $p=0,003$). Примерно такая же связь была обнаружена в случае фактора Хагемана (фактора XII): с TNF- α : $r=-0,309$, $p=0,004$; с АЛТ: $r=-0,288$, $p=0,008$; с АСТ: $r=-0,400$, $p<0,001$; с ЩФ: $r=-0,269$, $p=0,013$; с ОБ: $r=-0,313$, $p=0,004$; с ПБ: $r=-0,401$, $p<0,001$; с альбумином: $r=0,320$, $p=0,003$. Это позволяет думать о том, что снижение содержания факторов XI и XII в крови после проведения традиционной резекции печени является неблагоприятным признаком, в то время как нормализация их плазменной концентрации после резекции органа с применением холода указывает на преимущество применения холода в отношении профилактики развития системного воспалительного ответа и ППН.

Сочетанное изменение концентрации факторов XI и XII в плазме крови после резекции печени связано с последовательностью их взаимодействия в процессе активации внутреннего механизма гемокоагуляции. Известно, что активация фактора XI фактором XIIa, тромбином и активированной формой самого фактора X (Xa) происходит путем расщепления двух пептидных связей в каждом из его гомодимеров с образованием двух пар полипептидных цепей. При нарушении данного процесса фактор утрачивает гемокоагуляционную активность. Снижение контакт-зависимого свертывания крови может быть также следствием дефицита фактора XI, при котором нарушается его комплексообразование с ВМК и тромбином (Van der Graaf F. et al., 1983; Зубаиров Д. М., 2000; Мамаев А. Н., 2012).

При недостаточности фактора XII склонность к кровоточивости, как уже было указано ранее, отсутствует ввиду того, что он инициирует не только внутренний (контактный) путь активации свертывания крови, но и систему фибринолиза (плазминовую систему). Аминокислотная последовательность С-концевого каталитического домена фактора XII гомологична соответствующим структурам трипсина, тканевого активатора плазминогена и, особенно, плазмина (Schousboe I. et al., 1999). Это объясняет факт возникновения склонности к тромбозам при дефиците фактора XII (Зубаиров Д. М., 2000; Кузник Б. И., 2010; Мамаев А. Н., 2012). Еще одно важное свойство фактора XII –

стимулировать пролиферацию клеток печени (Schmeidler-Sapiro K. T. et al., 1991). Это определяется тем, что в его составе содержатся домены, подобные эпидермальному фактору роста (Зубаиров Д. М., 2000). В связи с этим выявленная по итогам проведенного исследования послеоперационная нормализация содержания фактора XII в плазме крови при применении криовоздействия может рассматриваться как фактор репаративной регенерации печени и показатель благоприятного прогноза.

4.3. Содержание цитокинов в крови после резекции в зависимости от этиологического варианта патологии печени

Несмотря на большое количество работ, посвященных регенерации печени, проблема ее регуляции еще далека от разрешения. Связано это в большей степени с недостатком сведений о молекулярных факторах и механизмах регенерации печени в физиологических условиях и при патологических воздействиях. В первую очередь это относится к цитокинам.

Действие цитокинов происходит чаще всего местно, там, где формируется иммунный ответ, или в месте проникновения патогена. В норме цитокины, образующиеся при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровь, и только при патологии содержание цитокинов в сыворотке крови повышается. Провоспалительные цитокины опосредуют многие общие гематологические и метаболические сдвиги, характерные для ответа организма на повреждение, развитие лихорадки, усиление процессов коагуляции, повышение проницаемости сосудов и эмиграцию лейкоцитов в очаг воспаления (Шапиро И. Я. и соавт., 2012; Симбирцев А. С., Тотолян А. А., 2015).

Увеличение синтеза цитокинов – ответ организма на действие патогенных факторов. Повышение концентрации интерлейкинов и других клеточных медиаторов в крови в ранние сроки наблюдения и в разгар заболевания обуславливает не только увеличение адгезивной, хемотаксической и цитотоксической активности клеток воспаления – лейкоцитов, синтеза ими

биологически активных веществ, белков острой фазы и свободных радикалов, но и опосредует нарушение микроциркуляции, гиперемии, отек и явления некробиоза в месте развития воспалительного процесса (Nishida J. et al., 1999; Потанцев М. П., 1995).

Диагностическая значимость определения сывороточной концентрации цитокинов заключается не в диагностике отдельных заболеваний, а в выявлении общих закономерностей возникновения и эволюции патологического процесса. Как правило, повышенная концентрация цитокинов в сыворотке крови свидетельствует о выраженной активности воспалительной реакции, низкая концентрация характеризует высокую цитокин-связывающую активность клеток-мишеней в очаге повреждения или истощение цитокин-секреторной функции клеток-продуцентов при длительной антигенной их стимуляции или действии на них различных лекарственных средств, таких как антибиотики, кортикостероиды и др. (Царегородцева Т. М., Серова Т. И., 2003).

Оптимальное функционирование иммунной системы обеспечивается только в условиях баланса продукции и акцепции цитокинов, образующих так называемую цитокиновую сеть, регулирующую интенсивность воспалительной реакции и иммунного ответа (Гусев Е. Ю. и соавт., 2007).

Первоначально цитокины регулируют развитие местных защитных реакций путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими местными проявлениями («классическое воспаление») и реализуют механизмы естественной противомикробной резистентности (Гусев Е. Ю. и соавт., 2007). В случае недостаточности или несостоятельности местных защитных реакций секреция противовоспалительных цитокинов увеличивается, что ведет к поступлению последних в системную циркуляцию, и реализации их длинно-дистантных эффектов. Появление цитокинов и других медиаторов воспаления в крови обеспечивает на уровне организма связь между различными органами и системами в организации и регуляции единого защитного механизма и восстановления организменного гомеостаза (Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., 2000; Афанасьева А. Н., Евтушенко В. А., 2006; Гусев Е. Ю. и соавт., 2007).

Реализация механизмов системной реактивности рассматривается в настоящее время с позиций системного воспалительного ответа (СВО) (Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., 2000; Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., 2001; Авдеева М. Г., Шубич М. Т., 2003; Афанасьева А. Н., Евтушенко В. А., 2006; Гусев Е. Ю. и соавт., 2007). Ключевые медиаторы СВО, взаимодействуя друг с другом, создают гуморальный фон, определяющий выраженность воспалительной реакции и клинико-лабораторную картину. Концентрация отдельных провоспалительных цитокинов, в норме не превышая 5-20 пг/мл, при развитии СВО увеличивается в 5-10 раз и более. Мишенями флоготенных цитокинов в крови в первую очередь оказываются эндотелиальные клетки, которые при физиологических концентрациях цитокинов, обозначаемых отдельными авторами как «норма патологии» (Абакумов М. М. и соавт., 2007), активируются, синтезируя и экспрессируя молекулярные факторы воспаления и гемостаза. В случае превышения физиологических концентраций цитокинов развивается системное повреждение сосудистого эндотелия, прежде всего на микроциркуляторном уровне, с развитием системного внутрисосудистого воспаления (Фрейдлин И. С., Шейкин Ю. А., 2001; Ступин В. А., Румянцева А. С., 2005).

Показано, что при операциях на печени содержание в крови IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α 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 (Плеханов А. Н. и соавт., 2006; Kornasiewicz O. et al., 2015).

Как показали результаты проведенного исследования у пациентов вне зависимости от этиологии (паразитарная или непаразитарная) поражения печени до операции регистрировалось увеличение содержания TNF- α и IL-1 β в сыворотке крови (Рисунок 1). Концентрация IL-6 в крови у всех пациентов была несколько повышенной, но достоверных различий с величиной этого показателя у здоровых

доноров выявлено не было (Таблица 4). Увеличение содержания IL-8 в сыворотке крови обнаруживалось только у пациентов с очаговой паразитарной патологией печени; у пациентов с непаразитарной патологией оно было нормальным (Таблица 4).



Рисунок 1. Патогенетические факторы повреждения печени в результате ее очаговых поражений (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).

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).

В послеоперационном периоде содержание IL-6 в крови возрастало и превышало норму у больных в обеих групп наблюдения (с паразитарными и непаразитарными заболеваниями печени) независимо от метода операции

(Таблица 10). После традиционной резекции повышался также уровень TNF- α 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 (Таблица 10). При этом у больных, перенесших традиционную резекцию органа, концентрация IL-6 и TNF- α в сыворотке крови оказалась выше, чем после резекции органа с использованием криотехнологий – у больных с паразитарной очаговой патологией печени на 1-е сутки после операции, в группе сравнения – на 5-е сутки послеоперационного периода (Таблица 10).

TNF- α – один из основных провоспалительных цитокинов, секретируемый тканевыми макрофагами на начальном этапе развития местной воспалительной реакции. В высокой концентрации TNF- α 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- α потенцирует синтез IL-6, который (как и IL-8) является мощным хематтрактантом для нейтрофилов. При развитии раннего инициального ответа активность и характер воспаления во многом определяются продукцией IL-6 эндотелиальными и гладкомышечными клетками, фибробластами, моноцитами/макрофагами и активированными Т-лимфоцитами. 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 (в частности с TNF- α и IL-1 β) IL-6 – это главный фактор активации синтеза белков острой фазы в печени (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). Повышение его концентрации, 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 10). При этом в последнем случае отмечалась положительная корреляция уровня IL-8 с другими провоспалительными цитокинами – с IL-1 ($r=0,900$, $p=0,037$) и TNF- α ($r=0,900$, $p=0,030$) при паразитарной патологии и с IL-1 ($r=0,928$, $p=0,008$) и IL-6 ($r=0,829$, $p=0,042$) при непаразитарных заболеваниях печени, концентрация которых, как было указано выше, после традиционной резекции органа у больных обеих групп возрастала, в особенности к 5-м суткам послеоперационного периода.

IL-8 – один из первых идентифицированных хемокинов; он опосредует активацию хемотаксиса и дегрануляцию лейкоцитов, в первую очередь, нейтрофилов. Повышение концентрации IL-8 в крови – признак активации его синтеза нейтрофилами, моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками. В гранулах нейтрофилов и эндотелиоцитов он может находиться в преформированной форме и высвобождаться из них при активации клеток, в том числе под действием других провоспалительных цитокинов, что приводит к стимуляции синтеза IL-8 *de novo*. 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 наши наблюдения, содержание IL-1 β в сыворотке крови у больных с очаговыми паразитарными заболеваниями печени после операции также превышало его исходный уровень. У больных с непаразитарными заболеваниями печени, перенесших резекцию органа с применением криотехнологий, концентрация IL-1 β в сыворотке крови проявляла тенденцию к снижению (Таблица 10). 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 β 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).

4.4. Содержание цитокинов в крови после резекции в зависимости от исходного функционального состояния печени

В дооперационном периоде у всех больных вне зависимости от функционального состояния печени содержание IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови было достоверно выше, чем у здоровых доноров (Таблица 5, Рисунок 1). Вместе с этим, значимое увеличение концентрации IL-6 и IL-8 в сыворотке крови в дооперационном периоде выявлялось только у пациентов с нарушением функции печени (Таблица 5).

Как уже отмечалось, IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α относятся к провоспалительным цитокинам. При этом IL-1 – главный медиатор воспаления. Основными клетками-продуцентами и источником цитокина являются моноциты и макрофаги, в том числе клетки Купфера в печени, а также нейтрофилы. Неотъемлемой частью его биологического действия является стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани, регуляция функций эндотелия и системы свертывания крови (Симбирцев А. С., 2002; Grellner W., 2002; Хаитов Р. М., 2006).

После резекции печени у больных с исходным нарушением функции печени концентрация IL-1 β нормализовалась – после криооперации на 1-е сутки, после традиционной резекции – только на 5-е сутки. У больных с нормальной функцией печени содержание цитокина, напротив, увеличивалось – в наибольшей степени на 5-е сутки послеоперационного периода вне зависимости от метода резекции (Таблица 11).

Учитывая, что IL-1 обладает не только иммуностимулирующим, но и ранозаживляющим действием (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008), можно полагать, что у больных с исходной (до операции) ненарушенной функцией печени активность процессов регенерации после резекции выше, чем в группе сравнения. Однако значимых корреляций IL-1 β с биохимическими маркерами структурно-функционального состояния печени у этой группы пациентов обнаружено не было.

Содержание IL-6 у пациентов с исходным нарушением функции печени на 1-е и 5-е сутки после операции оставалось выше по сравнению с контролем независимо от техники операции. В то же время у пациентов с нормальной функцией печени в послеоперационном периоде отмечалось увеличение концентрации IL-6. При этом на 5-е сутки после резекции с использованием криотехники уровень цитокина оказался достоверно ниже такового после традиционной резекции (Таблица 11).

Полученные данные косвенно подтверждают преимущество использования холодового воздействия на ткань во время резекции печени. Показано, что длительное увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, влечет за собой развитие острофазового ответа со стимуляцией выработки амилоидных пептидов, угнетением синтеза белка гепатоцитами, ингибированием глюконеогенеза, нарушением митохондриального дыхания и индукцией гепатоцеллюлярного апоптоза (Roberts R. A. et al., 2007; Гарбузенко Д. В., 2008).

Это же подтверждается результатами оценки содержания IL-8 в крови. Так, в случае применения криохирургического метода у больных с очаговой патологией печени обеих групп наблюдения уровень IL-8 после операции не отличался от нормы. В то же время после традиционной резекции у всех обследованных больных вне зависимости от функционального состояния органа до операции концентрация IL-8 в сыворотке крови была существенно выше, чем у здоровых доноров и у больных, перенесших резекцию печени с использованием сверхнизких температур (Таблица 11).

Как уже подчеркивалось ранее, 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- α . Кроме того, продукция IL-8 может быть индуцирована внутрисосудистым свертыванием крови в области повреждения тканей (Симбирцев А. С., 1999; Симбирцев А. С., 2002; Хайтов Р. М., 2006). Действительно, после традиционной резекции вне зависимости от функционального состояния печени выявлялась положительная корреляция между содержанием IL-8 и TNF- α в сыворотке крови с наибольшей силой связи в группе больных с исходно нормальным состоянием органа: $r=0,857$, $p=0,014$ на 1-е сутки и $r=0,775$, $p=0,041$ на 5-е сутки после операции. Кроме того (см. выше – в разделе 4.2), 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 ($r=0,921$, $p=0,003$).

Что касается еще одного участника воспалительных реакций – TNF- α (Симбирцев А. С., 2002; Симбирцев А. С., Тотолян А. А., 2015), то его содержание в крови у всех больных после резекции печени независимо от метода ее проведения оставалось выше, чем у здоровых доноров. Однако уровень TNF- α после криооперации проявлял выраженную тенденцию к нормализации (Таблица 11), что в очередной раз подтверждает положительный эффект применения холодового воздействия.

Как уже указывалось выше, IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α образуются, в основном, моноцитами и макрофагами. К числу последних относятся специализированные фиксированные макрофаги печени – клетки Купфера, способные воздействовать на гепатоциты в острую фазу ответа на повреждение и стимулировать их пролиферацию и дифференцировку (Kmiec Z., 2001; Roberts R. A. et al., 2007), регулируя тем самым морфогенетическую функцию

печени и обеспечивая паракринные механизмы регенерации не только паренхиматозных, но и непаренхиматозных клеток органа (Онищенко Н. А. и соавт., 2011). Однако не только макрофаги печени, но и клетки других функциональных систем, прежде всего мигрирующие клетки системы крови и иммунной системы, осуществляют контроль за структурным и функциональным состоянием печени и ее клеток путем продукции регуляторных пептидов и контактного взаимодействия (Онищенко Н. А. и соавт., 1994). В экспериментах *in vivo* доказано, что в первые часы после частичной гепатэктомии продукция цитокинов (интерлейкинов, хемокинов, ростовых факторов и др.) клетками Купфера значительно повышается. Под их влиянием на поверхности гепатоцитов, эндотелиальных клеток синусоидов и купферовских клеток происходит адгезия нейтрофилов. Нейтрофилы, как и клетки Купфера, способны выделять цитокины, активирующие синусоидальные клетки печени (прежде всего, звездчатые клетки Ито), что может служить пусковым толчком к регенерации органа (Schemmer P. et al., 2001; Roberts R. A. et al., 2007; Онищенко Н. А. и соавт., 2011). Установлено, что простагландин E2 и TNF- α активируют процессы метаболизма в гепатоцитах (Schemmer P. et al., 2001). Наряду с этим, TNF- α и IL-6 стимулируют детоксикационную функцию клеток Купфера (New K. J. et al., 2001). Таким образом, формируется неспецифическая реакция гепатоцитов на повреждение. При этом IL-6 может не только выполнять провоспалительную функцию и роль медиатора защитных процессов при повреждении тканей, но и подавлять синтез флогенных цитокинов (IL-1 и TNF- α) и, тем самым, контролировать их цитодеструктивный эффект. IL-6 считают важнейшим медиатором острой фазы воспаления, поскольку он оказывает прямое стимулирующее действие на синтез белков острой фазы в печени, в то время как IL-1 и TNF- α стимулируют их синтез опосредованно (Kishimoto T., 2006).

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- α 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 данные цитокины участвуют в развитии не только местного и системного воспаления, но и ППН.

4.5. Динамика биохимических показателей после резекции в зависимости от этиологического варианта патологии печени

В дооперационном периоде значимых различий по содержанию аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы (α GST) между больными с паразитарными и непаразитарными поражениями печени и пациентами контрольной группой выявлено не было. Однако плазменный уровень α GST у всех больных был в среднем несколько ниже, чем у здоровых доноров (Таблица 6).

α GST – цитоплазматический фермент, использующий восстановленный глутатион (GSH) для конъюгации с гидрофобными соединениями и восстановления органических пероксидов. Системе глутатиона и связанных с ним ферментов отводится уникальная роль в формировании устойчивости организма к различным стрессорным воздействиям (химическим, физическим и др.). Глутатион-S-трансферазы защищают клетки от ксенобиотиков и продуктов перекисного окисления липидов посредством их восстановления, глутатионилирования и нуклеофильного замещения гидрофобных групп (Меньщикова Е. Б. и соавт., 2006; Josephy P. D., 2010; Корчагина Р. П. и соавт., 2011). Глутатион и глутатион-S-трансферазы обладают также защитным действием в отношении репликативной системы клетки. Так, глутатион-S-трансферазы, восстанавливая гидроперекиси мононуклеотидов и ДНК, участвуют в процессах ДНК-репарации. Кроме того, посредством этой группы ферментов восстанавливаются гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов мембраны. Таким образом, снижение активности α GST – фактор нарушений репарации не только ДНК, но и биологических мембран, а значит

регенерации клетки в целом, что опосредует снижение резистентности организма к действию болезнетворных факторов (Жердева А. И. и соавт., 2007; Kulich W. et al., 2007).

Показано, что при поражениях печени (паразитарные заболевания, доброкачественные и злокачественные опухоли, кисты) повышается активность и других ферментов, таких как АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (Рисунок 1). Активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (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). Происходящие в ткани печени выраженные структурные изменения в виде атрофии гепатоцитов, их гидропической дистрофии, апоптоза и цитолиза (некроза) влекут за собой уменьшение массы печёночной паренхимы и (из-за повреждения гепатоцитов) высвобождение индикаторных ферментов в циркуляцию (Даминова Н. М., Махмадов Ф. И., 2010).

Согласно результатам проведенного исследования, у всех больных с очаговыми поражениями печени независимо от этиологии заболевания до операции выявлялось увеличение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы по сравнению с таковыми у здоровых доноров (Таблица 6, Рисунок 1).

Кроме того, о деструкции гепатоцитов и развитии холестаза, наряду с увеличением активности щелочной фосфатазы, свидетельствовало повышение концентрации в сыворотке крови общего билирубина (ОБ) и связанной его формы (прямого билирубина – ПБ) у больных обеих групп наблюдения (Таблица 6). При этом содержание ПБ у больных с паразитарными поражениями печени было в 2,1 раза больше, чем у больных с поражениями органа непаразитарной этиологии, что характерно для альвеококкоза и эхинококкоза печени (увеличение билирубина за счет прямой его фракции) (Альперович Б. И., 2010; Ву А. Г. Б., 2013).

Исследование белкового обмена – наиболее ценный из лабораторных методов при заболеваниях печени. Обычно исследуют общий белок сыворотки

крови, белковые фракции и осадочные реакции, которые до известной степени характеризуют белковосинтетическую функцию печени (Бакштановская И. В., Степанова Т. Ф., 2005; Альперович Б. И., 2010; Пыков М. И. и соавт., 2011). Однако у обследованных нами больных с паразитарной и непаразитарной патологией печени до операции значимых различий по содержанию альбумина в крови в сравнении со здоровыми донорами выявлено не было (Таблица 6).

После резекции печени с применением криотехнологий уже на 1-е сутки было зарегистрировано достоверное увеличение концентрации аргиназы-I в крови у больных обеих групп наблюдения вне зависимости от этиологии заболевания, тогда как уровень данного фермента у пациентов после традиционной резекции практически не изменялся и оставался в пределах нормы (Таблица 6).

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).

У больных обеих групп наблюдения в течение первых суток после операции независимо от метода ее выполнения отмечалось также снижение концентрации альбумина при повышении (преимущественно после традиционной резекции) активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) и щелочной фосфатазы (Таблица 12), что свидетельствует о нарастании признаков цитолиза и печеночной недостаточности (Котельникова Л.П. и соавт., 2011). При этом уровень ОБ и ПБ у больных с паразитарными заболеваниями печени снижался в сравнении с исходными их значениями, но оставался выше, чем у здоровых доноров, а в группе сравнения – фактически не отличался от такового до операции (Таблица 12). В целом же после резекции печени с применением криотехнологий уровень аминотрансфераз был значительно ниже, чем у пациентов после традиционной резекции органа (Таблица 12).

На 5-е сутки после операции тенденция к восстановлению активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), сывороточного содержания альбумина и билирубина (общего и прямого) была более выраженной после резекции с применением холода вне зависимости от этиологии поражения печени (Таблица 12). У больных после традиционной резекции признаки цитолиза, холестаза и нарушений белковосинтетической функции печени сохранялись более значимыми (Таблица 12), что характеризует положительный эффект применения холода во время операции для минимизации послеоперационных осложнений, в частности ППН.

В ходе исследования у больных с непаразитарными заболеваниями печени после резекции органа отмечалась также тенденция к увеличению содержания α GST в крови (в особенности после резекции с применением сверхнизких температур), в то время как у пациентов с паразитарными заболеваниями печени таких изменений не выявлялось (Таблица 12).

4.6. Динамика биохимических показателей после резекции в зависимости от исходного функционального состояния печени

В дооперационном периоде статистически значимых различий по содержанию аргиназы-I и α 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 α GST у больных с нарушением функционального состояния печени оказалась выше, чем у здоровых доноров и у пациентов группы сравнения (Таблица 7), при том, что она является более чувствительным и специфичным маркером повреждения гепатоцитов, чем изменения АЛТ и АСТ (Knapen M. F. et al., 2000; Камышников В. С., 2013).

Другие общепринятые биохимические показатели (содержание альбумина, активность АСТ, АЛТ и ЩФ, содержание ОБ и ПБ в сыворотке крови) у больных первой группы были в пределах нормы (что и было основанием при разделении

больных на группы в зависимости от функционального состояния печени), в то время как у больных с нарушением функции печени в дооперационном периоде отмечалось увеличение содержания билирубина в крови и активности указанных ферментов при снижении сывороточной концентрации альбумина по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров и референсными значениями (Таблица 7).

Определение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы, содержания билирубина и белка в сыворотке крови называют функциональными печеночными пробами. Такие пробы позволяют оценить имеющиеся нарушения и приблизительно оценить синтетическую функцию печени. Активность ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), как и концентрация общего и прямого билирубина, повышается при заболеваниях паренхимы печени и повреждении гепатоцитов (Альперович Б. И., 2010; Ву А. Г. Б., 2013).

При ряде очаговых заболеваний печени изменяется как уровень общего белка, так и соотношение белковых фракций сыворотки крови (Бондарь З. А., 1970). При опухолях и гнойных процессах уровень общего белка снижается. При альвеококкозе, по мнению большинства исследователей, он возрастает до весьма высоких значений (Альперович Б. И., 2010; Ву А. Г. Б., 2013). В. Петтинари (Pettinari V., 1960) утверждает, что при всех очаговых поражениях печени изменения белковых фракций носят однотипный характер вследствие выраженной гипоальбуминемии.

Белки (в частности альбумин) крови – чрезвычайно существенный показатель функционального состояния печени и гомеостаза. Они образуют важнейшую буферную систему и поддерживают рН крови; выполняют транспортную функцию; определяют вязкость крови и гемодинамические показатели и др. Диспротеинемии регистрируются при многих заболеваниях (не только печени), однако их интерпретация часто имеет относительную диагностическую ценность (Ву А. Г. Б., 2013; Краснов О. А. и соавт., 2014).

На 1-е сутки послеоперационного периода было отмечено снижение концентрации альбумина в крови независимо от функционального состояния

печени и вида хирургического вмешательства, более выраженное у больных с исходной нарушенной функцией печени. При этом на 5-е сутки после криохирургии у больных обеих групп наблюдения уровень альбумина был выше, чем после резекции традиционным методом, при которой содержание этого белка оказалось еще ниже, чем до операции (Таблица 13).

Наращение изменений белкового спектра сыворотки крови является плохим прогностическим признаком, а его нормализация (у больных первой группы после резекции с применением критехнологий) – положительным, свидетельствующим о восстановлении белковосинтетической 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 и щелочной фосфатазы, в большей степени после традиционной резекции органа. На 5-е сутки после операции более выраженная тенденция к восстановлению активности ферментов выявлялась после резекции с применением холода вне зависимости от дооперационного функционального состояния печени. При этом у больных с исходным нарушением функции органа и у пациентов первой группы после традиционной резекции активность ферментов, по-прежнему, оставалась выше референсных значений (АЛТ: до 35,50 Ед/л, АСТ: до 34,50 Ед/л, ЩФ: до 270 Ед/л) (Таблица 13).

Полученные данные отражают преимущество использования холода во время резекции печени для снижения риска послеоперационной печеночной недостаточности, которая является наиболее частым и тяжелым осложнением гепатэктомии (Котельникова Л. П. и соавт., 2011).

Это же подтверждается и при анализе содержания билирубина в крови. Так, было выявлено, что концентрация как общего, так и прямого билирубина на 1-е сутки после резекции печени у больных обеих групп наблюдения независимо от исходного состояния органа была выше, чем в у здоровых доноров. На 5-е сутки содержание показателей пигментного обмена снижалось более значительно после криооперации, чем у больных после традиционной резекции

печени (Таблица 13). При этом у пациентов с исходной нормальной функцией печени после резекции с применением криотехнологий уровень общего и прямого билирубина полностью нормализовался, что отражает более активное протекание процессов восстановления органа, чем в случае традиционного метода резекции.

Плазменный уровень аргиназы-I у больных через сутки после резекции печени с применением холода вне зависимости от 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 второй группы (Таблица 13).

Высокая активность аргиназы-I наблюдается в пролиферирующих клетках, растущих тканях и заживающих ранах. Известно, что аргиназа модулирует иммунный ответ. Как уже отмечалось выше, увеличение концентрации аргиназы-I используют в качестве маркера раннего окончания процесса повреждения и начала регенерации (Chrzanowska A. et al., 2009). Аргиназа – фермент, гидролизующий L-аргинин (до L-орнитина и мочевины), который особенно востребован в период максимального роста, тяжелого стресса и при повреждении (Morris M., 2009). Аргиназа-I в большом количестве экспрессирована в печени и катализирует последний этап цикла синтеза мочевины (Durante W. et al., 2007; Lahiri A. et al., 2010; Ryoo S. et al., 2011). Поскольку нарушение синтеза мочевины ведет к повышению количества аммиака в тканях, принята точка зрения, что уровень активности аргиназы-I отражает силу детоксицирующей функции печени (Гречанина Е. Я., 2003).

Что касается α GST, то ее концентрация на 1-е сутки независимо от метода резекции у больных с исходно нормальным функциональным состоянием печени увеличивалась в сравнении с таковой до операции и у здоровых доноров, что было более заметным у пациентов после криооперации. На 5-е сутки активность α GST во всех группах исследования была в норме, но у больных первой группы после традиционной резекции – существенно ниже, чем после резекции с использованием сверхнизких температур (Таблица 13).

Как уже было отмечено, глутатион-S-трансферазы опосредуют формирование устойчивости организма к различным стрессорным воздействиям (Josephy P. D., 2010; Корчагина Р. П. и соавт., 2011). Фермент α 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 (Кнарел М. F. et al., 2000). Было показано, что при холодовом воздействии на организм активность α 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных с очаговой патологией печени после резекции органа с применением криовоздействия и без него (традиционный метод резекции печени) доказывает преимущество применения криотехнологий в ходе оперативного вмешательства для минимизации риска возникновения геморрагических послеоперационных осложнений. В период после криооперации тенденция к нормализации содержания факторов свертывания крови V, XI и XII, отражающая состояние гемостатической функции органа, является более выраженной, чем при использовании традиционного метода резекции (Рисунок 2). При этом уровень МНО в послеоперационном периоде превышает норму вне зависимости от метода операции, этиологии поражения печени и функционального состояния органа до операции, но у больных с исходно нарушенной функцией печени и у больных с паразитарными поражениями органа он до и после операции сохраняется выше предельно допустимого значения – 1,150, что свидетельствует о значительной гипокоагуляции и высоком риске геморрагических осложнений вследствие нарушений внешнего (тканевого) пути активации свертывания крови. АЧТВ после операции сокращается, т.е. претерпевает обратную динамику, но сохраняется в пределах общепринятых референсных значений (25,00-38,00 с) вне зависимости от функционального состояния печени, этиологии заболевания и метода оперативного вмешательства.

Увеличение содержания $\text{IL-1}\beta$ в сыворотке крови как у больных с исходно нормальной функцией печени, так и у пациентов с паразитарными заболеваниями органа после резекции независимо от метода ее проведения (традиционная или с применением холода), по всей видимости, связано с более высокой активностью продуцирующих его клеток (в том числе макрофагов печени) и отражает не только активность воспалительной реакции (в совокупности с повышением концентрации фибриногена в крови при паразитарной патологии печени на 1-е сутки после криооперации), но может иметь и позитивное значение в связи

со способностью цитокина активировать процессы репаративной регенерации (Рисунок 2).

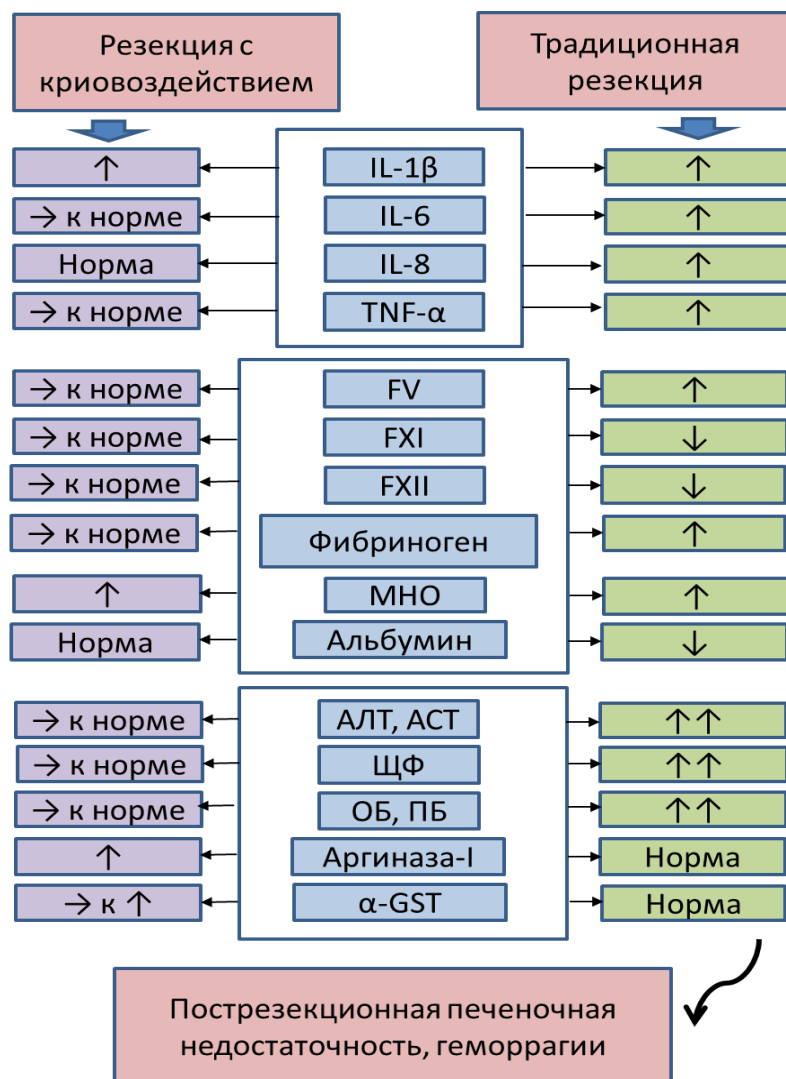


Рисунок 2. Динамика показателей цитокиновой системы и структурно-функционального состояния печени после резекции с применением сверхнизких температур и традиционной резекции (по результатам собственных исследований).

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).

Содержание провоспалительного IL-8 в крови после резекции с применением сверхнизких температур у больных с очаговой патологией печени соответствует норме, а после резекции традиционным способом превышает ее значения (Рисунок 2). При этом концентрация IL-6 (при исходно нормальной функции печени и у больных с непаразитарной патологией органа) и TNF- α

(независимо от функционального состояния печени до операции и этиологии заболевания) после резекции с криовоздействием остается повышенной, но она значительно ниже, чем у пациентов после традиционной резекции печени (Рисунок 2), что, учитывая способность цитокинов активировать в печени не только процессы регенерации, но и воспаления, характеризует преимущество применения холодового воздействия в аспекте снижения риска послеоперационных воспалительных осложнений.

У больных с очаговой патологией печени непаразитарного генеза, а также у пациентов с исходной нормальной функцией органа на 5-е сутки после криооперации отмечается нормализация биохимических показателей (содержание альбумина, общего билирубина, активность АЛТ), чего не выявляется у больных, перенесших традиционную резекцию, у которых они остаются достоверно выше, чем у здоровых доноров (Рисунок 2). В целом, после резекции с применением криотехники тенденция к нормализации индикаторных показателей цитолиза, холестаза и синтетической функции печени у больных с паразитарной и непаразитарной патологией органа является более выраженной, чем в случае традиционной резекции. На 1-е сутки после резекции с применением криотехники независимо от этиологии поражения печени и ее исходного функционального состояния также обнаруживается увеличение концентрации аргиназы-I в плазме крови (Рисунок 2).

Выявленные изменения указывают на положительное влияние сверхнизких температур на пострезекционное состояние печени, свидетельствуют об уменьшении интраоперационного повреждения органа и снижении риска возникновения послеоперационной печеночной недостаточности, а также о потенцирующем влиянии криовоздействия на процессы регенерации печени.

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 β и TNF- α (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 β (у больных с непаразитарными заболеваниями и исходным нарушением функции печени) и IL-8 в сыворотке крови. Концентрация TNF- α 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 α -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) α -глутатион-S-трансферазы в плазме крови указывает на восстановление функции печени и инициацию процессов регенерации.

Список литературы

1. Авдеева, М. Г. Патогенетические механизмы синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) [Текст] / М. Г. Авдеева, М. Т. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-10
2. Агаев, Р. М. Хирургическое лечение эхинококкоза печени и его осложнений [Текст] / Р. М. Агаев // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 32-36
3. Альперович, Б. И. Альвеококкоз печени и его лечение [Текст] / Б. И. Альперович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1972. – 271 с.
4. Альперович, Б. И. Криохирurgia заболеваний печени [Текст] / Б. И. Альперович // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 1. – С. 36-39
5. Альперович, Б. И. Криохирurgia печени в эксперименте и клинике [Текст] / Б. И. Альперович, А. В. Потапов, В. Н. Сало // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 56-60
6. Альперович, Б. И. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы [Текст] / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, Т. Б. Комкова. – Томск: Печатная мануфактура, 2006. – 232 с.
7. Альперович, Б. И. Хирургия очаговых поражений печени [Текст] / Б. И. Альперович // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 1. – С. 20-25
8. Альперович, Б. И. Хирургия печени [Текст] / Б. И. Альперович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 356 с.
9. Арчаков, А. И. Микросомальное окисление [Текст] / А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1975. – 327 с.
10. Апоптоз: начало будущего [Текст] / А. Н. Маянский, Н. А. Маянский, М. А. Абаджиди, М. И. Заславская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1997. – № 2. – С. 88-94
11. Афанасьева, А. Н. Лабораторная диагностика системного воспаления у больных раком желудка [Текст] / А. Н. Афанасьева, В. А. Евтушенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №9. – С. 31-32

12. Ахметзянов, Ф. Ш. Способы резекции печени [Текст] / Ф. Ш. Ахмедзянов, М. Н. Идрисов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 563-567
13. Ашрафов, А. А. Современные методы рассечения паренхимы печени [Текст] / А. А. Ашрафов // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 54-60
14. Бакштановская, И. В. Анализ комплекса биохимических показателей функций печени при хроническом описторхозе [Текст] / И. В. Бакштановская, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 4. – С. 18-21
15. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Изд-во «Ньюдиамед», 2001. – 296 с.
16. Богусевич, С. А. Клинико-лабораторные проявления и характеристика свертывающей системы крови у пациентов с циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D [Текст] / С. А. Богусевич, К. И. Чуйкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 4-2. – С. 33-38
17. Бокарев, И. Н. Лабораторная диагностика системы гемокоагуляции [Текст] / И. Н. Бокарев, Т. В. Козлова, Л. В. Попова // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. – 2007. – №7. – С. 53-56
18. Бондарь, З. А. Клиническая гепатология [Текст] / З. А. Бондарь. – М., 1970. – 408 с.
19. Вавилова, Т. В. Рекомендации по лабораторным методам исследования системы гемостаза [Текст] / Т. В. Вавилова, А. Б. Добровольский // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. – 2007. – № 7. – С. 49-52
20. Веронский, Г. И. Анатомо-физиологические аспекты резекции печени [Текст] / Г. И. Веронский. – Новосибирск: Наука, 1983. – 185 с.

21. Веронский, Г. И. Хирургическое лечение альвеококкоза печени [Текст] / Г. И. Веронский // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1997. – Т. 2, № 11. – С. 15-19.
22. Вишневский, В. А. Операции на печени [Текст] / В. А. Вишневский, В. А. Кубышкин, А. В. Чжао. – М.: Медиа, 2003. – 155 с.
23. Вишневский, В. А. Практические аспекты современной хирургии печени [Текст] / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, Р. З. Икрамов // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2009. – № 2. – С. 28-34
24. Влияние лектина *Raenibacillus Polymuxa* на активность глутатион-S-трансферазы в крови крыс при стрессе [Текст] / Н. Н. Неверова, Т. П. Кикалова, М. Д. Сметанина, Л. В. Карпунина // *Вестник ОГУ*. – 2008. – № 80. – С. 117-120
25. Воскресенский, С. Л. Уровни цитокинов TNF α и IL-6 в цервикальной слизи во время беременности и родов [Текст] / С. Л. Воскресенский, А. Ч. Федорков // *Материалы 9-го Всеросс. науч. форума «Мать и дитя»*. – М., 2007. – С. 43
26. Ву, А. Г. Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам [Текст] / под ред. А. Г. Б. Ву; пер. с англ. В.В. Меньшикова. – 4-е изд. – М.: Лабора, 2013. – 1280 с.
27. Гальперин, Э. И. Пальцевое чреспеченочное выделение сосудисто-секреторных ножек долей и сегментов при анатомических резекциях печени [Текст] / Э. И. Гальперин // *Хирургия*. – 1986. – Т. 7. – С. 3-9
28. Гарбузенко, Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение [Текст] / Д. В. Гарбузенко // *РЖГГК*. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 14-21
29. Гарбузенко, Д. В. Механизмы регуляции регенерации печени [Текст] / Д. В. Гарбузенко, Г. К. Попов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2001. – Т. 11, № 1. – С. 21-25
30. Геворкян, М. Л. О структурных особенностях и функциональной роли отдельных аминокислотных остатков аргиназы [Текст] : дис. ... канд. биол. наук : 03:00:04 / Геворкян Маргарита Леоновна. – Ереван, 1984. – 158 с.

31. Гематология: Новейший справочник [Текст] / Под ред. К. М. Абдулкадырова. – М.: Изд-во Эксмо, 2004. – 928 с.
32. Геморрагический синдром в клинической практике [Текст] / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, С. С. Целуйко, Т. В. Заболотских. – Благовещенск: ООО «ПК Одеон», 2014. – 254 с.
33. Горлеку, Ф. Н. Ультразвуковая диагностика доброкачественных неопластических поражений печени [Текст] / Ф. Н. Горлеку // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 98-101
34. Готье, С. В. Хирургическая гепатология: трансплантация печени, обширные резекции [Текст] / С. В. Готье // Хирургия. – 1998. – № 6. – С. 33-37
35. Гречанина, Е. Я. Наследственные нарушения метаболизма (продолжение) [Текст] / Е. Я. Гречанина // Здоровье Украины. – 2003. – № 82. – С. 4-5
36. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление позиции теории типового патологического процесса [Текст] / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9-21
37. Даминова, Н. М. Осложнения после эхинококкэктомии печени [Текст] / Н. М. Даминова, Ф. И. Махмадов // Здравоохранение Таджикистана. – 2010. – № 3. – С. 24-29
38. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза в периоперационном периоде в хирургии печени [Текст] / Н. Ю. Демидова, Е. В. Григорьев, А. С. Разумов [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 22-27
39. Диагностика поражений желчных протоков при эхинококкозе печени [Текст] / А. А. Мовчун, А. Г. Абдуллаев, Р. М. Агаев, В. А. Мовчун // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 28-32
40. Джантуханова, С. В. Лапароскопические резекции печени [Текст] / С. В. Джантуханова, Ю. Г. Старков, К. В. Шишин // Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2009. – № 12. – С. 63-67
41. Долецкий, А. С. Экспериментальное исследование криохирургического метода и возможности его в детской хирургии (Экспериментальное

- исследование) [Текст]: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Долецкий Андрей Станиславович. – М., 1975. – 224 с.
42. Еремина, Е. Ю. Лекарственные поражения печени [Текст] / Е. Ю. Еремина // Практическая медицина. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 20-29
43. Ефанов, М. Г. Сегментарные резекции при очаговых образованиях печени [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Ефанов Михаил Германович. – М., 2010. – 333 с.
44. Журавлев, В. А. Актуальные, спорные и нерешенные вопросы хирургии печени [Текст] / В. А. Журавлев. – Киров, 2008. – 281 с.
45. Журавлев, В. А. Гидатидный эхинококкоз печени. Вопросы хирургического лечения [Текст] / В. А. Журавлев // Хирургия.– 2004. – № 4. – С. 51-54
46. Закономерности изменения цитокинового профиля крови при хроническом лимфолейкозе различной степени тяжести [Текст] / Т. Н. Жевак, Н. П. Чеснокова, Т. В. Шелехова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 65-69
47. Захараш, М. П. Лапароскопическая резекция печени при доброкачественных очаговых заболеваниях [Текст] / М. П. Захараш, Е. В. Усова // Хірургія України. – 2010. – № 1. – С. 104-111
48. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования [Текст] / Д. М. Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2000. – 364 с.
49. Иванов, Г. К. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [Текст] / Г. К. Иванов, Д. Е. Елькин // Здоровоохранение Чувашии. – 2010. – № 2. – С. 68-73
50. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации [Текст] / В. Т. Ивашкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
51. Изменение показателей интерлейкина-1-альфа и фактора некроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом В [Текст] / С. В. Сенников, Д. Х. Курамшин, Н. П. Толокнянская, В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 10-13

52. Изменение уровней цитокинов в крови при развитии печеночной недостаточности после операций на печени [Текст] / А. Н. Плеханов, С. П. Чикотеев, А. И. Товаршинов, Н. И. Соболева // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 61-66
53. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1-бета. Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под действием интерлейкина-1-бета [Текст] / Л. Н. Бисенков, А. С. Симбирцев, А. В. Саламатов [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 18-21
54. Исмаилов, У. С. Печеночная недостаточность при резекции печени у больных с очаговыми образованиями печени [Текст] / У. С. Исмаилов, К. А. Мадатов, В. Г. Лим // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 5. – С. 57
55. Камышников, В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени [Текст] / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.
56. Кандель, Э. И. Криохирurgia [Текст] / Э. И. Кандель. – М.: Медицина, 1974. – 301 с.
57. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты [Текст] / Под ред. В. М. Попкова, Н. П. Чесноковой, В. Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. – 600 с.
58. Кетлинский, С. А. Цитокины [Текст] / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
59. Кетлинский, С. А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета [Текст] / С. А. Кетлицкий, Н. М. Калинина // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30-44
60. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие [Текст] / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
61. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики: учебное пособие [Текст] / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 756 с.

62. Клиническая оценка параметров иммунитета у хирургических больных с синдромом системного воспалительного ответа [Текст] / М. М. Абакумов, Г. В. Булова, М. В. Боровкова, В. Б. Хватов // Хирургия. – 2007. – № 8. – С. 24-28
63. Клиническая паразитология: руководство [Текст] / А. Я. Лысенко. – Женева: ВОЗ, 2002. – 752с.
64. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов и общего иммуноглобулина Е при сальмонеллезе у детей разного возраста [Текст] / Г. Ф. Железникова, М. К. Бехтерева, О. А. Волохова, Н. Е. Монахова // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 279-284
65. Козлов, В. К. Дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека: клиническая и иммунологическая эффективность. Использование в медицинской практике [Текст] / В. К. Козлов, М. Ф. Лебедев, М. Н. Смирнов. // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии, Т. 3 / Под ред. А. В. Караулова. – М.: Изд-во «Региональное отделение РАЕН», 2002. – С. 280-300
66. Котельникова, Л. П. Паразитарные заболевания печени у жителей Пермского края [Текст] / Л. П. Котельникова, И. С. Мухамадеев, И. М. Будянская // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию профессора В. А. Журавлева. – Киров, 2011. – С. 12-13
67. Краснов, О. А. Клиническая и прогностическая значимость критериев оценки функциональных резервов печени при заболеваниях печени и выполнении ее резекции [Текст] / О. А. Краснов, В. В. Павленко, А. О. Краснов // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 66-77
68. Криогенная техника и ее применение в клинической медицине [Текст] / Т. Я. Арьев, В. Д. Драгомирский, В. В. Ларин [и др.] // Материалы XII пленума Всесоюзного общества хирургов. – Калининград, 1973. – С. 233-235

69. Криохирургия очаговых поражений печени [Текст] / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. Н. Сало [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 143-150
70. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии [Текст] / Б. И. Кузник. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
71. Кузник, Б. И. Система гемостаза [Текст] // Физиология человека / Под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. – М.: Медицина, 2000. – Т. 1. – С. 313-325. – 448 с.
72. Кузник, Б. И. Цитокины и система гемостаза. II. Цитокины и коагуляционный гемостаз [Текст] / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – Т. 51, № 3. – С. 9-29
73. Лечение эхинококкоза печени [Текст] / Р. М. Ахмедов, У. Б. Очилов, И. А. Мирходжаев, В. Ю. Маклиев // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 35-38
74. Маевская, М. В. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии [Текст] / М. В. Маевская, А. О. Буеверов // РЖГТК. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 14-19
75. Малов, А. А. Печеночная недостаточность: основные аспекты патогенеза, диагностики и терапии [Текст] / А. А. Малов, Т. В. Мухоедова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – № 3. – С. 58-63
76. Мамаев, А. Н. Коагулопатии: руководство [Текст] / А. Н. Мамаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
77. Мамаев, Н. Н. Гематология: руководство для врачей [Текст] / Н. Н. Мамаев. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 543 с.
78. Место и роль серологических маркеров фиброза в диагностике и лечении хронической HCV-инфекции [Текст] / А. И. Жердева, А. В. Кузнецова, Н. А. Горovenko [и др.] // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – № 3. – С. 35-39

79. Методы диагностики рака мочевого пузыря [Текст] / В. М. Попков, В. В. Зуев, М. Л. Чехонацкая [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 200-204
80. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы [Текст] / Д. В. Сидоров, Н. А. Рубцова, А. В. Леонтьев [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 13-20
81. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах [Текст] / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, А. О. Буеверов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000 – Т. 10, № 5. – С. 7-13
82. Минимально инвазивные хирургические вмешательства при доброкачественных очаговых поражениях печени [Текст] / А. А. Малов, С. В. Акуленко, В. А. Овчинников [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 241
83. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики [Текст] / А. П. Момот. – С-Пб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
84. Монголов, Х. П. Взаимосвязь апоптоза и регенерации печени при печеночной недостаточности после частичной гепатэктомии в эксперименте [Текст] / Х. П. Монголов, А. Н. Плеханов // Экспериментальные исследования в биологии и медицине. – 2009. – № 3. – С. 203-205
85. Назаренко, Н. А. Обширные резекции печени [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Назаренко Нина Александровна. – Москва, 2005. – 248 с.
86. Обширные резекции печени у больных с высоким хирургическим риском [Текст] / В. А. Вишневский, Н. А. Назаренко, Р. З. Икрамов [и др.] // Хирургия. – 2003. – Т. 8. – С. 11-18
87. Онищенко, Н. А. Регуляция восстановительных процессов в печени в норме и при патологии [Текст] // Лечение печеночной недостаточности методами

- трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей / Под ред. В. И. Шумаковой, Н. А. Онищенко. – М.: ВИНТИ, 1994. – С. 76-141
88. Онищенко, Н. А. Синусоидальные клетки печени и клетки костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени [Текст] / Н. А. Онищенко, А. В. Люндул, Р. В. Деев [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 78-92
89. Осипова, Н. Ю. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в дифференциальной диагностике заболеваний желчных путей и выборе тактики хирургического лечения [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Осипова Наталья Юрьевна. – М., 2007. – 154 с.
90. Основы гепатологии [Текст] / Под ред. проф. А. Ф. Блюгера. – Рига: Звайгзне, 1975. – 470 с.
91. Парк, Д. Б. Биохимия чужеродных соединений [Текст] / Д. Б. Парк. – М.: Медицина, 1973. – 288 с.
92. Пасечник, И. Н. Печеночная недостаточность – современные методы лечения [Текст] / И. Н. Пасечник, Д. Е. Кутепов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 234 с.
93. Патютко, Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени [Текст] / Ю. И. Патютко. – М.: Практическая медицина, 2005. – 312 с.
94. Первушин, Ю. В. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностика нарушений системы гемокоагуляции [Текст]: учебное пособие / Ю. В. Первушин, С. Ш. Рогова, Н. И. Ковалевич. – Ставрополь-Москва, 2009. – 60 с.
95. Печеночная недостаточность после операций на печени [Текст] / М. Ш. Хубутя, С. В. Журавель, Н. К. Кузнецова, А. С. Верещагин // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 27-32
96. Плеханов, А. Н. Новые подходы к исследованию иммунологического дисбаланса при печеночной недостаточности [Текст] / А. Н. Плеханов, Н. И. Соболева // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 563-568

97. Плеханов, А. Н. Острая печеночная недостаточность – проблемы и перспективы их решения [Текст] / А. Н. Плеханов // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 87, № 5-2. – С. 150-159
98. Повторные резекции печени при первичном и метастатическом раке [Текст] / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников, А. О. Туманян // Хирургия. – 1999. – № 3. – Р. 4-6
99. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяции коренных этносов у русских северной Сибири [Текст] / Р. П. Корчагина, Л. П. Осипова, Н. А. Вавилова [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 448-461
100. Поражение печени лекарственного генеза у детей [Текст] / М. И. Пыков, И. Н. Захарова, З. В. Калоева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 46-50
101. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза: Факторы свертывания крови [Текст] / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, Н. Д. Качалова [и др.] – М.: Москва, 2012. – 28 с.
102. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения [Текст] / В. А. Вишневский, Ю. А. Коваленко, О. И. Андрейцева [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 172-182
103. Потанцев, М. П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении [Текст] / М. П. Потанцев // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 34-41
104. Принципы клинико-лабораторной диагностики нарушений гемостаза [Текст] / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, А. Л. Мелкумян, Т. М. Простакова. – М.: Принт, 2014. – 44 с.

105. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы [Текст] / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2005. – 864 с.
106. Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы [Текст] / А. И. Хазанов, С. В. Плюсин, А. П. Васильев [и др.] // РЖГГК. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 18-27
107. Резекция печени и перицистэктомия после нерадикальных операций по поводу эхинококкоза [Текст] / К. М. Курбонов, Д. Е. Давлатов, М. И. Рамазан [и др.] // Вестник Авиценны. – 2014. – Т. 61, № 4. – С. 28-31
108. Резекция печени при эхинококкозе / С. М. Ахмедов, Н. К. Иброхимов, Б. Д. Сафаров [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 49-54
109. Результаты анализа прогнозирования печеночной недостаточности при выполнении обширных резекций печени [Текст] / А. О. Краснов, О. А. Краснов, В. В. Павленко, К. А. Краснов // Хирургическая практика. – 2015. – № 2. – С. 13-18
110. Решетняк, В. И. Печеночно-клеточная недостаточность [Текст] / В. И. Решетняк // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 68-79
111. Романова, Л. К. Особенности пролиферации гепатоцитов при регенерации печени после субтотальной резекции. Способы регенерации и клеточного деления: материалы симпозиума [Текст] / Л. К. Романова, О. О. Грушетская. – М.: Медицина, 1979. – С. 54-58
112. Руководство по гематологии [Текст] / Под ред. А. И. Воробьева. – М.: Издательство «Ньюдиамед». – 2005. – Т. 3. – С. 9-147
113. Руководство по хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени [Текст] / Н. В. Мерзликин, Б. И. Альперович, Н. А. Бражникова [и др.] // Под ред. Н. В. Мерзликина. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура». – 2013. – 468 с.

114. Сергеевич, А. В. Сравнительный анализ сывороточного уровня аргиназы у пациентов с псориазом и псориатическим артритом [Текст] / А. В. Сергеевич, А. М. Литвяков // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 55-63
115. Силивончик, Н. Н. Цирроз печени [Текст] / Н. Н. Силивончик. – Минск: Технопринт, 2001. – 224 с.
116. Симбирцев, А. С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике [Текст] / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 7-22
117. Симбирцев, А. С. Интерлейкин-1. Физиология, патология, клиника [Текст] / А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2011. – 480 с.
118. Симбирцев, А. С. Интерлейкин-8 и другие хемокины [Текст] / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 9-14
119. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-16
120. Симбирцев, А. С. Цитокины в лабораторной диагностике [Текст] / А. С. Симбирцев, А. А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 82-98
121. Смирнова, Е. Ю. Использование глутатион-S-трансферазы как маркера окислительного стресса в токсикологических исследованиях [Электронный ресурс] / Е. Ю. Смирнова, А. О. Шевцова // Молодежь и наука: Сборник материалов VII Всероссийской научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных, посвященной 50-летию первого полета человека в космос. – Красноярск: Сибирский федеральный ун-т, 2011. – Режим доступа: <http://conf.sfu-kras.ru/sites/mn2011/section14.html>
122. Современные методы оценки функционального резерва печени в резекционной хирургии органа [Текст] / О. А. Краснов, В. В. Павленко, К. А. Краснов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6. – С. 37

123. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии [Текст] / А. А. Натальский, С. В. Тарасенко, О. В. Зайцев, О. Д. Песков // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2014. – № 4. – С. 138-147
124. Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями [Текст] / О. В. Соменова, А. В. Маджуга, А. Л. Елизарова, Г. Н. Зубрихина // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 266-272
125. Спиридонов, Е. Г. Очаговые образования печени: определение понятия. Непаразитарные кисты [Текст] / Е. Г. Спиридонов, П. А. Пироженко // Клиника ВолГМУ. – 2007. – № 1. – С. 56-57
126. Спицына, М. Ю. Анатомические особенности расположения злокачественных опухолей печени и тактика их оперативного лечения [Текст] / М. Ю. Спицына // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 819
127. Ступин, В. А. Критические состояния в хирургии (очерки патологической физиологии) [Текст] / В. А. Ступин, А. С. Румянцева. – М.: 2005. – 225 с.
128. Сурков, А. Н. Современные возможности диагностики и лечения цирроза печени у детей [Текст] / А. Н. Сурков // Фарматека. – 2015. – Т. 294, № 1. – С. 6-15
129. Тарасова, Л. В. Возможности диагностики наиболее распространенных по этиологии циррозов печени в Чувашии [Текст] / Л. В. Тарасова, С. Д. Федорова // Здравоохранение Чувашии. – 2009. – № 3. – С. 81-86
130. Тациев, Р. К. Современное состояние диагностики новообразований печени [Текст] / Р. К. Тациев // Хірургія України. – 2007. – № 3. – С. 23-24
131. Телетаева, Г. М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет [Текст] / Г. М. Телетаева // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 211-218
132. Усов, Д. В. О механизмах регенерации печени и ее стимуляции. Регенерация и клеточное деление [Текст] : Материалы 5-й конференции / Д. В. Усов, Л. Н. Медентьева, М. С. Надобина. – М., 1968 – С. 430-435

133. Фармако-экономическое исследование применения различных контрастных средств для лучевой диагностики очаговых поражений печени [Текст] / Р. И. Ягудина, И. Ю. Куликов, А. Ю. Зинчук [и др.] // Медицинская визуализация. – 2010. – № 3. – С. 118-128
134. Федоров, В. Д. Проктология [Текст] / В. Д. Федоров, Ю. В. Дульцев. – М.: Медицина, 1983. – 383 с.
135. Фрейдлин, И. С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов [Текст] / И. С. Фрейдлин, Ю. А. Шейкин // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 499-514
136. Хаитов, Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64
137. Хирургическое лечение первичного рака печени [Текст] / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Д. Чучуев [и др.] // Практическая онкология. – 2008. – № 4. – С. 197-200
138. Хочаков, П. Н. Стратегия биохимической адаптации [Текст] / П. Н. Хочаков. – М.: «Мир», 1977. – 250 с.
139. Черешнев, В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов [Текст] / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368
140. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии [Текст] / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – М.: Анахарсис. – 2003. – 96 с.
141. Цитокиновый профиль у больных хроническими вирусными гепатитами с фиброзом и циррозом печени [Текст] / Е. Р. Черных, Н. М. Старостина, О. Ю. Леплина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 539-546
142. Чикотеев, С. П. Современные взгляды на регенерацию печени [Текст] / С. П. Чикотеев, А. Н. Плеханов, Н. Г. Корнилов // Хирургия. – 2001. – № 6 – С. 59-62
143. Шапиро, И. Я. Роль цитокинов в регенерации печени [Электронный ресурс] / И. Я. Шапиро, А. И. Фролов // Фармакология и медицина. – 2013. – Режим доступа: http://www.f-med.ru/scient/nt_regen_pecheni.php

144. Шапкин, В. С. Резекция печени [Текст] / В. С. Шапкин. – М.: Медицина, 1967. – 299 с.
145. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей [Текст] / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЭОТАР, 1999. – 924 с.
146. Широкова, Е. Н. Современные подходы к диагностике и лечению холестаза [Текст] / Е. Н. Широкова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 4. – С. 33-39
147. Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови [Текст] / Ф. Дж. Шиффман. – М.: Издательство БИНОМ, 2007. – 446 с.
148. A marker for hepatocellular damage [Text] / M. F. Knapen, W. H. Peters, T. P. Mulder, E. A. Steegers // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1463-1464
149. Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery [Text] / C. N. Baxevanis, K. Papilas, G. V. Dedoussis [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1994. – Vol. 71. – P. 82-88
150. Activated Kupffer cells cause a hypermetabolic state after gentle in situ manipulation of liver in rats [Text] / P. Schemmer, N. Enomoto, B. U. Bradford [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 6. – P. 1076-1082
151. Analysis of cell cycle compartments of hepatocytes after partial hepatectomy [Text] / H. M. Rabes, R. Winching, H. V. Tuzcek, G. Iseler // *Cell Tissue Kinet.* – 1976. – Vol. 6, № 9. – P. 517-532
152. Applications of reduced-size liver transplants as split graft, auxiliary orthotopic graft, and living-related segmental transplants [Text] / C. Broelsch, J. Emond, P. Whittington [et al.] // *Ann. Surgery.* – 1990. – Vol. 212. – P. 368-375
153. Arginase activity mediates retinal inflammation in endotoxin-induced uveitis [Text] / W. Zhang, B. Baban, M. Rojas [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 175, № 2. – P. 891-902
154. Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFkB1, and peroxisome proliferator-activated

- receptor gamma with colorectal cancer [Text] / S. Landi, V. Moreno, L. Gioia-Patricola [et al.] // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, № 13. – P. 3560-3566
155. Board, P. G. Identification of cDNAs encoding two human alpha class glutathione transferases (GSTA3 and GSTA4) and the heterologous expression of GSTA4-4 [Text] / P. G. Board // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 330. – P. 827-831
156. Caballero, T. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical and ultrastructural study [Text] / T. Caballero // *Histopathology.* – 1985. – Vol. 9. – P. 445-456
157. Cachectin tumor necrosis factor alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection induced preterm labor [Text] / M. L. Casey, S. M. Cox, B. Beutler [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1989 – Vol. 83, № 2. – P. 430-436
158. Carulli, N. Radioisotopic assay of arginase activity [Text] / N. Carulli, S. Kaihara, H. N. Jr. Wagner // *Anal. Biochem.* – 1968. – Vol. 24, № 3. – P. 515-522
159. Chari, R. S. Regeneration of a transplanted liver after right hepatic lobectomy [Text] / R. S. Chari, M. E. Baker, S. R. M. Sue // *Liver Transpl. Surg.* – 1996. – Vol. 3, № 2. – P. 233-234
160. Chen, M. F. Human liver regeneration after major hepatectomy [Text] / M. F. Chen, T. S. Hwang, C. F. Hung // *Ann. Surg.* – 1991. – Vol. 213, № 3. – P. 227-229
161. Chrzanowska, A. Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver [Text] / A. Chrzanowska, B. Gajewska, A. Baranczyk-Kuzma // *Acta. Biochim. Pol.* – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 465-469
162. Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection [Text] / F. Kimura, H. Shimizu, H. Yoshidome [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2006. – Vol. 133. – P. 102-112
163. Coles, B. F. Detoxification of electrophilic compounds by glutathione-S-transferase catalysis: Determinants of individual response to chemical carcinogens and chemotherapeutic drugs? [Text] / B. F. Coles, E. E. Kadlubar // *Biofactors.* – 2003. – Vol. 17. – P. 115-130
164. Couinaud, C. Lobes de segments hepaticques: notes sur architecture anatomique at chirurgicale du foie [Text] / C. Couinaud // *Presse. Med.* – 1954. – Vol. 62 – P. 709

165. Defective Initiation of Liver Regeneration in Osteopontin-Deficient Mice after Partial Hepatectomy due to Insufficient Activation of IL-6/Stat3 Pathway [Text] / Y. Wen, D. Feng, H. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 11, № 10. – P. 1236-1247
166. Detrimental effect of sinusoidal overperfusion after liver resection and partial liver transplantation [Text] / D. Palmes, T. B. Budny, K. H. Dietl [et al.] // *Transpl. Int.* – 2005 – Vol. 17, № 12. – P. 862-871
167. Diehl, A. M. Cytokine regulation of liver injury and repair [Text] / A. M. Diehl // *Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 174. – P. 160-171
168. Dixon, D. P. Plant glutathione transferases [Text] / D. P. Dixon, A. Laphorn, R. Edwards // *Genome Biol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 3004-3010
169. Durante, W. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function [Text] / W. Durante, F. K. Johnson, R. A. Johnson // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol 34, № 9. – P. 906-911
170. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function [Text] / N. Yamanaka, E. Okamoto, E. Kawamura [et al.] // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 18, № 1. – P. 79-85
171. Effect of lipopolysaccharide and cytokines on oxidative metabolism in neonatal rat hepatocytes [Text] / K. J. New, S. Eaton, K. R. Elliott [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2001. – Vol. 36, № 2. – P. 338-340
172. Effect of polymorphism in the human glutathione S-transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression [Text] / B. F. Coles, F. Morel, C. Rauch [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2001. – Vol. 11, № 8. – P. 663-669
173. Elias, D. Impact of tumor doubling time on the therapeutic strategy: application to so-called synchronous metastases of colorectal cancers [Text] / D. Elias // *Ann. Chir.* – 1998. – Vol. 52, № 5. – P. 413-420
174. Evidence that host size determines liver size: studies in dogs receiving orthotopic liver transplants [Text] / I. Kam, S. Lynch, G. Svanas [et al.] // *Hepatology.* – 1987. – № 7. – P. 362-366

175. Fausto, N. Liver regeneration [Text] / N. Fausto, J. S. Campbell, K. J. Riehle // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 45-53
176. Fraser, J. Cryosurgery [Text] / J. Fraser, W. Gill // *J. R. Coll. Surg. Edinb.* – 1967. – Vol. 12, № 3. – P. 207-216
177. Genetic variation in IL-8 associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma [Text] / K. Snoussi, W. Mahfoudh, N. Bouaouina [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2006. – Vol. 67, № 1-2. – P. 13-21
178. Genomic profiling associated with recurrence in patients with rectal cancer treated with chemoradiation [Text] / M. A. Gordon, J. Gil, B. Lu [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 67-88
179. Geramizadeh, B. Diagnostic Value of Arginase-1 and Glypican-3 in Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma and Metastatic Carcinoma of Liver [Text] / B. Geramizadeh, N. Seirfar // *Hepat. Mon.* – 2015. – Vol. 15, № 7. – P. 30336
180. Gores, G. J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid [Text] / G. J. Gores // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 32. – P. 11-13
181. Grellner, W. Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds [Text] / W. Grellner // *Forensic. Sci. Int.* – 2002. – Vol. 130, № 2-3. – P. 90-96
182. Habig, W. H. Assays for differentiation of glutathione-S-transferases [Text] / W. H. Habig, W. B. Jacoby // *Methods in Enzymol.* – 1981. – Vol. 77. – P. 398-402
183. Han, J. K. Imaging findings of hepatic adenoma [Text] / J. K. Han, H. W. Eun, S. H. Kim // *Korean J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 405-410
184. Hayes, J. D. The glutathione-S-transferase gene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance [Text] / J. D. Hayes, D. J. Pulford // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 445-600
185. Hayes, J. D. Use of immunoblot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their

- distribution in extra-hepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferases in the rat [Text] / J. D. Hayes, T. J. Mantle // *Biochem. J.* – 1986. – Vol. 233. – P. 779-788
186. Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion [Text] / E. Delva, J. P. Barberousse, B. Nordlinger [et al.] // *Surgery.* – 1984. – Vol. 95. – P. 309-318
187. Hepatic bile acid synthesis and DNA synthetic rate after partial hepatectomy [Text] / K. Chijiwa, N. Kozaki, T. Naito [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83, № 4. – P. 482-485
188. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 [Text] / P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 716-721
189. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma [Text] / E. Lai, Sh-T. Fan, K-M. Chu [et al.] // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221, № 3. – P. 291-298
190. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma [Text] / T. Tsuzuki, A. Sugioka, M. Ueda // *Surgery.* – 1990. – Vol. 107, № 5. – P. 511-518
191. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors [Text] / A. W. Hemming, A. I. Reed, M. R. Langham [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235, № 6. – P. 850-858
192. Human glutation-S-transferase A1 polimorfism and susceptibility to urothelial cancer in the Japanese population [Text] / Y. Komiya, H. Tsukino, H. Nakao [et al.] // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 221, № 1. – P. 55-59
193. Human glutation-S-transferase A1, T1, M1 and P1 polimorfisms and susceptibility to prostate cancer in the Japanese population [Text] / Y. Komiya, H. Tsukino, H. Nakao [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 131, № 4. – P. 238-242
194. Identification of three classes of cytosolic glutathione transferases common to several mammalian species: Correlation between structural data and enzymatic

- properties [Text] / B. Mannervik, P. Alin, C. Guthenberg [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1985. – Vol. 82. – P. 7202-7206
195. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections [Text] / B. Puthothu, M. Krueger, J. Heinze [et al.] // Clin. Mol. Allergy. – 2006. – Vol. 4. – P. 2
196. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection [Text] / W. R. Jarnagin, M. Gonen, Y. Fong [et al.] // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 236, № 4. – P. 397-407
197. In vivo and electron microscopic observations of the responses of the hepatic sinusoid to interleukin-1 [Text] / J. Nishida, D. McDonnell, M. K. McCuskey [et al.] // Bull. Tokyo Dent. Coll. – 1999. – Vol. 40, № 3. – P. 139-148
198. Inflammation-related gene polymorphisms and colorectal adenoma [Text] / M. J. Gunter, F. Canzian, S. Landi [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 1126-1131
199. Inhibition of sheep liver arginase by malation [Text] / V. Mohanachari, P. Neeraja, K. Indira, K. S. Swami // Bull. Environ. Contaim. Toxicol. – 1980. – Vol. 24, № 6. – P. 875-878
200. Interleukin-6 downregulates factor XII production by human hepatoma cell line [Text] / F. Citarella, A. Felici, M. Brouwer [et al.] // Blood. – 1997. – Vol. 90, № 4. – P. 1501-1507
201. Interleukin-6 is required for cell cycle arrest and activation of DNA repair enzymes after partial hepatectomy in mice [Text] / S. Tachibana, X. Zhang, K. Ito [et al.] // Cell Biosci. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 6
202. Involvement of the tyrosine phosphatase early gene of liver regeneration (PRL-1) in cell cycle and in liver regeneration and fibrosis effect of halofuginone [Text] / Y. Gnainsky, G. Spira, M. Paizi [et al.] // Cell Tissue Res. – 2006. – Vol. 324, № 3. – P. 385-394
203. Isolation and functional characterization of the active light chain of activated human coagulation factor XI [Text] / F. van der Graaf, J. S. Greengard, B. N. Bouma [et al.] // J. Biol. Chem. – 1983. – Vol. 258, № 16. – P. 9669-9675

204. Jaeschke, H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning [Text] / H. Jaeschke // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 1. – P. 15-26
205. Josephy, P. D. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology [Text] / P. D. Josephy // *Hum. Genomics Proteomics.* – 2010. – № 2. – P. 1-14
206. Kawarada, Y. Cholangiocellular carcinoma of the liver [Text] / Y. Kawarada, R. Mizumoto // *Am. J. Surg.* – 1984. – Vol. 147, № 3. – P. 354-359
207. Kishimoto, T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine [Text] / T. Kishimoto // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, № 2. – P. 2-14
208. Kmiec, Z. Cooperation of liver cells in health and disease [Text] / Z. Kmiec // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 161, № 3-8. – P. 1-151
209. Kulich, W. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutathione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee [Text] / W. Kulich, N. Fagerer, H. Schwann // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23, № 8. – P. 1981-1986
210. Lahiri, A. Exploitation of a multifunctional enzyme arginase by pathogens [Text] / A. Lahiri, P. Das, D. Chakravorty // *Virulence.* – 2010. – Vol. 1. – P. 563-565
211. Laumonier, H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification [Text] / H. Laumonier, P. Bioulac-Sage, C. Laurent // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48, № 3. – P. 808-818
212. Lee, N. W. The surgical management of primary carcinoma of the liver [Text] / N. W. Lee, J. Wong, G. B. Ong // *World. J. Surg.* – 1982. – Vol. 6. – P. 66-75
213. Lisman, T. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease [Text] / T. Lisman, F. W. Leebeek, P. G. de Groot // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 37, № 2. – P. 280-287
214. Liver cell proliferation after partial hepatectomy in rats with liver metastases [Text] / K. P. de Jong, M. A. Brouwers, G. A. Huls, A. Dam // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 1998. – Vol. 20, № 1. – P. 59-68

215. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment [Text] / M. A. van der Broek, S. W. Olde Damink, C. H. Dejong [et al.] // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 26, № 8. – P. 767-780
216. Liver resection for hepatocellular carcinoma: results of 229 consecutive patients during 11 years [Text] / N. Nagasue, H. Kohno, Y. C. Chang [et al.] // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 217. – P. 375-384
217. Liver resections with or without pedicle clamping [Text] / G. Nuzzo, F. Giuliante, I. Giovannini [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 181, № 3. – P. 238-246
218. Lopes, A. G. Clinical presentation and management of liver adenoma hemmorrhagic complications [Text] / A. G. Lopes, A. C. Duarte // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76, № 6. – P. 654-655
219. Luedde, T. Intracellular survival pathways in the liver [Text] / T. Luedde, C. Trautwein // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 1163-1174
220. Mannervik, B. Glutathione transferases – structure and catalytic activity [Text] / B. Mannervik, U. H. Danielson // *CRC Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 1988. – Vol. 23. – P. 283-337
221. Mauron, T. High molecular weight kininogen is cleaved by FXIa at three sites: Arg409-Arg410, Lys502-Thr503 and Lys325-Lys326 [Text] / T. Mauron, B. Lammle, W. A. Wuillemin // *Thromb. Hemost.* – 2000. – Vol. 83, № 5. – P. 709-714
222. Memon, M. A. Surgical resection or colorectal liver metastases [Text] / M. A. Memon, I. J. Beckingham // *Colorectal Dis.* – 2001. – Vol. 3, № 6. – P. 361-373
223. Meyer, U. A. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism [Text] / U. A. Meyer, U. M. Zanger // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 269-296
224. Modulating role of estradiol on arginase II expression in hyperlipidemic rabbits as an atheroprotective mechanism [Text] / T. Hayashi, T. Esaki, D. Sumi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, № 27. – P. 10485–10490

225. Molecular dissection of gp130-dependent pathways in hepatocytes during liver regeneration [Text] / U. Dierssen, N. Beraza, H. H. Lutz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 15. – P. 9886-9895
226. Monroe, D. M. The coagulation cascade in cirrhosis [Text] / D. M. Monroe, M. Hoffman // *Clin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 1-9
227. Morris, M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases [Text] / M. Morris // *British Journal of Pharmacology.* – 2009. – Vol. 157. – P. 922-930
228. Morris-Stiff, G. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon [Text] / G. Morris-Stiff, D. Gomes, R. Prasad // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 374-385
229. «Natural history» of hepatectomy [Text] / B. Suc, Y. Panis, J. Belghiti, F. Fekete // *Br. J. Surg.* – 1992. – Vol. 79, № 1. – P. 39-42
230. Nebert, D. W. Analysis of the glutathione-S-transferase (GST) gene family [Text] / D.W. Nebert, V. Vasiliou // *Hum. Genomics.* – 2004. – Vol. 1, № 6. – P. 460-464
231. One hundred hepatic resection [Text] / T. Nagao, S. Inoue, T. Mizuta [et al.] // *Ann. Surg.* – 1985. – Vol. 202. – P. 42-49
232. Operative mortality after hepatic resection: are literature - based rates broadly applicable? [Text] / B. Asianbola, D. Chang, A. L. Gleisner [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 842-851
233. Operative results in 143 patients with .hepatocellular carcinoma [Text] / T. Segawa, R. Tsuchiya, J. Furui [et al.] // *World J. Surg.* – 1993. – № 17. – P. 663-668
234. Ouaiissi, A. Glutathione-S-transferases and related proteins from pathogenic human parasites behave as immunomodulatory factors [Text] / A. Ouaiissi, M. Ouaiissi, D. Sereno // *Immunol. Lett.* – 2002. – Vol. 81. – P. 159-164
235. Owuor, E. D. Antioxidants- and oxidants-regulated signal transduction pathway [Text] / E. D. Owuor, A. N. Kong // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 64. – P. 765-770

236. Oxidized low-density lipoprotein-dependent endothelial arginase II activation contributes to impaired nitric oxide signaling [Text] / S. Ryoo, C. A. Lemmon, K. G. Soucy [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99, № 9. – P. 951-960
237. Pathology of hepatocellular carcinoma and its precursors using proton magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy [Text] / R. Soper, U. Himmelreich, D. Painter [et al.] // *Pathology.* – 2002. – Vol. 34, № 5. – P.417-422
238. Pettersson, P. L. Transmutation of human glutathione transferase A2-2 with peroxidase activity into an efficient steroid isomerase [Text] / P. L. Pettersson, A. S. Johansson, B. Mannervik // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 30019-30022
239. Pettinari, V. On liver resections [Text] / V. Pettinari // *Klin. Med. Osterr. Z. Wiss. Prakt. Med.* – 1960. – № 15. – P. 543-545
240. Physiological role of mGSTA4-4, a glutathione-S-transferase metabolizing 4-hydroxynonenal: generation and analysis of mGSTA4 null mouse [Text] / M. R. Engle, S. P. Singh, P. J. Czernik [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 194, № 3. – P. 296-308
241. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection [Text] / R. A. Schroeder, C. E. Marroquin, B. P. Bute [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, № 3. – P. 373-379
242. Prostaglandin E synthase [Text] / M. Murakami, Y. Nakatani, T. Tanioka, I. Kudo // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* – 2002. – Vol. 68-69. – P. 383-399
243. Radio-frequency ablation (RFA) assisted endoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma [Text] / T. Beppu, T. Ishiko, S. Sugiyama [et al.] // *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* – 2004. – Vol. 31, № 11. – P. 1740-1742
244. Rationale for reclassification of a distinctive subdivision of mammalian class Mu glutathione-S-transferases that are primarily expressed in testis [Text] / J. D. Rowe, Y. V. Patskovsky, L. N. Patskovska [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 16. – P. 9593-9601
245. Reactive intermediates and the dynamics of glutathione transferases [Text] / R. Rinaldi, E. Eliasson, S. Swedmark, R. Morgenstern // *Drug Metab. Dispos.* – 2002. – Vol. 30. – P.1053-1058

246. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy [Text] / T. Y. Lin, C. S. Lee, C. C. Chen [et al.] // *Ann. Surg.* – 1979. – Vol. 190, № 1. – P. 48-53
247. Regeneration of human liver after major hepatectomy [Text] / G. T. Pack, A. H. Islami, J. C. Hubbard, R. D. Brasfield // *Surgery.* – 1982. – Vol. 52. – P. 617-623
248. Role of cytokine gene polymorphisms on prognosis in hepatocellular carcinoma after radical surgery resection [Text] / D. Pan, X. Zeng, H. Yu [et al.] // *Gene.* – 2014. – Vol. 544, № 1. – P. 32-40
249. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis [Text] / R. A. Roberts, P. E. Ganey, C. Ju [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2007. – Vol. 96, № 1. – P. 2-15
250. Ryoo S. Endothelial arginase II and atherosclerosis [Text] / S. Ryoo, D. E. Berkowitz, H. K. Lim // *Korean J. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 61, № 1. – P. 3-11
251. Sass, D. A. Fulminant hepatic failure [Text] / D. A. Sass, A. O. Shakil // *Liver Transpl.* – 2005. – Vol. 11. – P. 594-605
252. Sato, Y. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy [Text] / Y. Sato, K. Tsukada, K. Hatakeyama // *Surg. Today.* – 1999. – Vol. 29, № 1. – P. 1-9
253. Schmeidler-Sapiro, K. T. Mitogenic effects of coagulation factor XII and factor XIIa on HepG2 cells [Text] / K. T. Schmeidler-Sapiro, O. D. Ratnoff, E. M. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, № 10. – P. 4382-4385
254. Schousboe, I. Factor XIIa is a kinetically favorable plasminogen activator [Text] / I. Schousboe, K. Feddersen, R. Røjkjaer // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 82, № 3. – P. 1041-1046
255. Serum levels of HGF, IL-6, and TGF- α after benign liver tumor resection [Text] / O. Kornasiewicz, M. Grąt, K. Dudek [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 60, № 1. – P. 173-177
256. Shankar, S. R. An antenatally diagnosed solitary, non-parasitic hepatic cyst with duodenal obstruction [Text] / S. R. Shankar, S. V. Parelkar, S. A. Das // *Pediatr. Surg. Int.* – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 214-215

257. Sherlock, S. Acute and chronic viral hepatitis revisited [Text] / S. Sherlock // Aust. N. Z. J. Med. – 1985 – Vol. 15, № 1. – P. 88-92
258. Significance of arginase determination in body fluids of patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis before and after surgical treatment [Text] / A. Chrzanowska, W. Graboń, M. Mielczarek-Puta, A. Barańczyk-Kuźma // Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 47, № 12. – P. 1056-1059
259. Smad3 signaling in the regenerating liver: implications for the regulation of IL-6 expression [Text] / M. Kremer, G. Son, K. Zhang [et al.] // Transpl. Int. – 2014. – Vol. 27, № 7. – P. 748-758
260. SOFA score and its lack of early improvement accurately predicts mortality in patients with acute- on-chronic liver failure [Text] / S. Sen, S. Mohseni, L. M. Cheshire [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 498.
261. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily [Text] / D. Sheehan, G. Meade, V. M. Foley, C. A. Dowd // Biochem. J. – 2001. – Vol. 360. – P. 1-16
262. Stucke, K. Cryogenic surgery of the liver [Text] / K. Strucke // Bull. Soc. Int. Chir. – 1972. – Vol. 31, № 1. – P. 32-38
263. Surface independent factor XI activation by thrombin in the presence of high molecular weight kininogen [Text] / P. A. von dem Borne, S. J. Koppelman, B. N. Bouma, J. C. Meijers // Thromb. Haemost. – 1994. – Vol. 72, № 3. – P. 397-402
264. Surgical outcome in cirrhotic patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma [Text] / K. Hanazaki, M. Wakabayashi, H. Sodeyama [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol. 47, № 31. – P. 204-210
265. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients [Text] / B. Ringe, R. Pichlmayr, C. Wittekind, G. Tusch // World J. Surg. – 1991. – Vol. 15, № 2. – P. 270-285
266. Taub, R. Liver regeneration: from myth to mechanism [Text] / R. Taub // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2004. – Vol. 5, № 10. – P. 836-847

267. Terui, K. The role of STAT3 in liver regeneration [Text] / K. Terui, M. Ozaki // *Drugs Today. (Barc).* – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 461-469
268. The «50-50 criteria» on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy [Text] / S. Balzan, J. Belghiti, O. Farges [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 242, № 6. – P. 824-829
269. The adaptive response of the reticuloendothelial system to major liver resection in humans [Text] / M. J. Schindl, A. M. Millar, D. N. Redhead [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, № 4. – P. 507-514
270. The leukocyte integrins [Text] / T. K. Kishimoto, R. S. Larson, A. L. Corbi [et al.] // *Adv. Immunol.* – 1989. – № 2. – P. 46-149
271. *The Liver: Biology and Pathobiology* [Text] / I. M. Arias, J. L. Boyer, N. Fausto [et al.] – New York: Raven Press, 1994. – 1628 p.
272. The Relationship Between Serum Interleukin-6 and the Recurrence of Hepatitis B Virus Related Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection [Text] / T. Sheng, B. Wang, S.Y. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 24. – P. 941
273. Townsend, D. Cancer drugs, genetic variation, and the glutathione-S-transferase gene family [Text] / D. Townsend, K. Tew // *Am. J. Pharmacogenomics.* – 2003. – Vol. 3. – P. 157-172
274. Wilce, M. C. Structure and function of glutathione S-transferases [Text] / M. C. Wilce, M. W. Parker // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1994. – Vol. 1205, № 1. – P. 1-18