

## Морфофункциональная характеристика печени после гемостаза неравновесной плазмой на отдаленные сроки в условиях эксперимента

*Бородин О.Ю.<sup>1,2,3</sup>, Семичев Е.В.<sup>1</sup>, Дамбаев Г.Ц.<sup>1</sup>, Байков А.Н.<sup>1</sup>, Бессонов А.М.<sup>1</sup>, Белянин М.Л.<sup>2</sup>, Филимонов В.Д.<sup>2</sup>, Усов В.Ю.<sup>3</sup>, Геренг Е.А.<sup>1</sup>, Кощевец Е.С.<sup>1</sup>, Санников М.Ю.<sup>1</sup>, Бушланов П.С.<sup>1</sup>, Алейник А.Н.<sup>2</sup>, Денеко О.И.<sup>2</sup>*

## Morphofunctional property of liver in late period after surgery with cold plasma hemostasis in experimental conditions

*Borodin O.Yu., Semichev Ye.V., Dambayev G.Ts., Baikov A.N., Bessonov A.M., Belyanin M.L., Filimonov V.D., Ussov V.Yu., Gereng Ye.A., Koshevets Ye.S., Sannikov M.Yu., Bushlanov P.S., Aleinik A.N., Deneko O.I.*

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

<sup>3</sup> НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Бородин О.Ю., Семичев Е.В., Дамбаев Г.Ц. и др.

Изучены морфофункциональные параметры, отражающие выраженность повреждений печени при гемостазе неравновесной плазмой. Оперативное вмешательство заключалось в атипичной резекции левой доли печени с гемостазом холодной плазмой и выполнялось на белых крысах. В отдаленные сроки проводили биохимическое исследование крови, гистологическое исследование и магнитно-резонансную томографию. В результате описаны морфофункциональные изменения на 90-е и 180-е сут.

**Ключевые слова:** гемостаз паренхиматозных органов, холодная плазма, хирургия паренхиматозных органов, печень, магнитно-резонансная томография.

Research of morphofunctional properties that indicate intensity of liver injury when performing cold plasma hemostasis. The operation is an atypical resection of liver left lobe with cold plasma hemostasis. It is performed on white rats. There are a biochemical blood analysis, histological study and MRI-scanning in late period. Morphofunctional changes on the 90th and 180th day are described in the issue.

**Key words:** hemostasis of parenchymatous organs, cold plasma, surgery of parenchymatous organs, liver.

УДК 616-005.1-089.811:612.359.08

### Введение

Ранения и травмы паренхиматозных органов являются одним из наиболее тяжелых видов хирургической патологии как в мирное, так и в военное время. Самым крупным и наиболее травмоопасным паренхиматозным органом человеческого организма является печень. При ранениях и закрытых травмах живота повреждения печени встречаются в 16—37% случаев (для сравнения: селезенка травмируется в 7—26%

случаев). По ходу неотложных вмешательств на этом органе до 85% операционного времени хирурги затрачивают на остановку кровотечения [1]. В настоящее время разработано множество манипуляций для остановки кровотечения из печени, однако идеального способа не найдено.

При осуществлении гемостаза печени важно учитывать факторы, способствующие длительному кровотечению: плохая сократительная способность паренхимы печени, отсутствие клапанного аппарата в

венах органа, неспадающийся просвет сосудов, местные расстройства свертывающей системы крови, обусловленные истечением желчи на раневую поверхность печени, так как желчь сильно тормозит свертывание крови, обладая высокой фибринолитической активностью [5, 19].

Одной из инновационных разработок являются аппараты, способные комплексно воздействовать на паренхиматозные органы с гемостатическим и антимикробным эффектом, приборы, генерирующие плазму. В зависимости от энергетического состояния плазму можно разделить на два вида: равновесную (тепловую) и неравновесную (холодную). В последней ионы и нейтральные частицы имеют очень малую энергию, поэтому температура ее не превышает 45 °С. На кафедре прикладной физики Томского политехнического университета был разработан макет источника холодной плазмы для исследования ее взаимодействия с живыми организмами. Здесь плазма формируется с помощью барьерного разряда и содержит большое количество активных составляющих, таких как O<sub>3</sub>, NO, HO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и др. [6, 13]. Данная технология применялась в исследовании при операциях на печени с целью реализации гемостатического эффекта.

Работ, позволяющих неинвазивно оценивать степень травматического воздействия такого вида гемостаза (комплексное воздействие физических и химических факторов) при операциях на печени в отдаленном послеоперационном периоде, в доступной литературе не обнаружено [1—5, 14—16, 21, 23, 28, 29, 32, 36].

Цель исследования — изучить морфологические и функциональные параметры, отражающие выраженность повреждений печени при гемостазе неравновесной плазмой с использованием метода контрастированной магнитно-резонансной томографии (МРТ) в динамике. Исследуемый метод МРТ обладает высоким мягкотканым контрастом при отсутствии фактора ионизирующего излучения, поэтому представляется наиболее перспективным тестом неинвазивной диагностики морфологических и функциональных изменений, развивающихся в гепатобилиарной системе.

## **Материал и методы**

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом Сибирского государственного ме-

дицинского университета (г. Томск) (протокол № 2029 от 20 июня 2011 г.).

Эксперимент проводили на 30 лабораторных крысах-самцах линии Вистар массой тела 200—220 г, полученных из вивария НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) [12]. В 1-ю группу (контрольную) вошли интактные животные без оперативного вмешательства; во 2-ю группу — через 90 сут после оперативного вмешательства и в 3-ю группу — в отдаленный период после оперативного вмешательства через 180 сут. В группах было по 10 животных. Оперативное вмешательство заключалось в частичном удалении левой доли печени. Анестезию осуществляли однократным внутримышечным введением раствора Zoletil-100 (Virbac, Франция) из расчета 2 мг на 1 кг массы тела экспериментального животного. Доступ к печени осуществляли верхнесрединной лапаротомией с удалением участка паренхимы левой доли печени размером 1,3 × 0,7 см скальпелем. Гемостаз производили с использованием неравновесной плазмы. Придерживая печень в ране, начинали обработку плазменным коагулятором, в котором барьерный разряд возникает на расстоянии 1—2 мм от обрабатываемой поверхности [6, 13]. Одновременно с началом обработки засекали время обработки на стандартном секундомере. Для полноценной остановки кровотечения время обработки составило 30—45 с. После остановки кровотечения осуществляли контроль гемостаза, погружали печень в брюшную полость, рану послойно зашивали нитью Vicryl 5/0 на атравматической игле (Ethicon, Шотландия), затем накладывали асептическую повязку.

Магнитно-резонансную томографию выполняли на высокопольном магнитно-резонансном томографе Toshiba Excelart Vantage 1.5T (Япония) со скоростью изменения напряженности магнитного поля 50 мТл/(м·мс) и амплитудой градиентной системы 30 мТл/м. Для обеспечения неподвижности выполняли анестезию однократным внутримышечным введением раствора Zoletil-50 (Virbac, Франция) из расчета 2 мг/кг массы тела экспериментального животного в сочетании с препаратом Xylavet (производство Венгрия) из

расчета 1 мг/кг массы тела. Далее животных фиксировали по трое на специальной немагнитной доске и укладывали поперек катушки. В исследовании использовали катушку для позвоночника с охватом поля зрения всех трех животных одновременно.

Контрастное магнитно-резонансное исследование выполняли в динамическом режиме с получением изображений до введения парамагнетика и на фоне болюсного введения гадолинийсодержащего гепатоспецифического парамагнетика в течение 45—55 мин. Для удобства введения парамагнетика в бедренную вену устанавливали периферический катетер размером 24G. В качестве парамагнетика использовали известный и разрешенный для клинического применения гепатоспецифический контрастный препарат «Примовист» в концентрации 0,25 ммоль/мл в рекомендованной дозе 0,025 ммоль/кг массы тела (около 0,02 мл) с промывкой системы 0,9%-м раствором натрия хлорида в объеме 0,2 мл, достаточной для досылки парамагнетика в магистральные сосуды животного.

Протокол магнитно-резонансного исследования включал в себя выполнение динамического МР-ангиографического протокола с использованием техники 3D FFE: TR = 10 мс, TE = 2,7 мс, FA = 20, ST = 2/–1 мм, FOV = 157 × 188 мм, MX = 192 × 160 в корональной проекции длительностью одного сканирования TAc = 23 с. Кроме того, быстрые последовательности чередовали с 3D FFE протоколами высокого разрешения с параметрами последовательности: TR = 34 мс, TE = 4,0 мс, FA = 20, ST = 2,8/–1,4 мм, FOV = 263 × 280 мм, MX = 432 × 400 в корональной проекции длительностью одного сканирования TAc = 3 мин 25 с. Общая продолжительность сканирования составила от 40 до 60 мин. У всех животных выход из наркоза был с полным возвратом к активности через 3—4 ч.

Постпроцессорная обработка полученных динамических МР-ангиограмм включала в себя МПР-реформации МР-ангиограмм всего тела животного. Для оценки контрастирующего эффекта использовался коэффициент контраст — шум (Contrast to Noise Ratio), рассчитываемый как отношение разницы интенсивности области интереса  $S_n$  и области мышечной ткани  $S_m$ , отнесенной к дисперсии от шума, т.е. дисперсии от воздуха  $D_{возд}$ :  $CNR = (S_n - S_m) / D_{возд}$ . Кроме того, оценивали такие показатели, как время достижения максимального значения CNR  $t_{max}$  и само достигаемое значение  $CNR_{max}$ .

С целью анализа тканевых и клеточных изменений производили взятие гистологического материала на 90-е и 180-е сут с фиксацией в жидкости Карнуа и последующей проводкой по спиртам и заливкой в парафин по стандартной методике [21]. Обзорную микроскопию выполняли на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а выраженность фиброза оценивали на препаратах, окрашенных пикрофуксином по ван Гизону. Биохимический контроль выполнен путем исследования крови у экспериментальных животных на 90-е и 180-е сут (глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий и прямой, щелочная фосфатаза, общий белок, тимоловая проба, С-реактивный белок) [16, 18].

Статистический анализ количественных данных выполняли в программе SPSS и Statistica 6.0 с использованием критерия Краскала—Уоллиса и Манна—Уитни при пороговом уровне значимости  $p < 0,05$  [11]. Документацию материала осуществляли протоколированием, фотографированием макроскопических и микроскопических препаратов.

## Результаты

После оперативного вмешательства с использованием холодно-плазменной коагуляции крысы были активны, начинали питаться на следующие сутки после операции, животные не погибали ни в ранние, ни в отдаленные сроки.

При анализе биохимических показателей крови не выявлено статистически значимых различий (при уровне значимости  $p < 0,05$ ) для большинства показателей. Во 2-й и 3-й группах животных определялось значимое ( $p < 0,05$ ) снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови. Такие показатели, как прямой билирубин и С-реактивный белок, во всех группах были отрицательными.

На 90-е сут в группе с остановкой кровотока при помощи неравновесной плазмы в паренхиме печени сохранялись сосудистые изменения, проявляющиеся увеличением центральных и междольковых вен, незначительным расширением синусоидов и умеренными признаками отека (рис. 1).

В некоторых участках определялись гепатоциты с выраженными признаками белковой и жировой дистрофии с наличием единичных круглоклеточных инфильтратов (рис. 2). Визуализируется незначительный

перибиллиарный и перипортальный фиброз, коллагеновая структура разволокнена, набухшая (рис. 3).

Таблица 1

**Биохимические показатели крови экспериментальных животных в отдаленные сроки после гемостаза неравновесной плазмой при операциях на печени (Ме  $Q_{0,25}$ — $Q_{0,75}$ )**

Показатель	Группа контроля (1-я группа)	Обработка неравновесной плазмой, 90-е сут (2-я группа)	Обработка неравновесной плазмой, 180-е сут (3-я группа)
Глюкоза, ммоль/л	6,1 (5,5—6,2)	4,2 (3,8—4,3)*^	3,3 (2,9—3,8)*^
Билирубин общий, мкмоль/л	8,0 (7,90—8,5)	7,0 (7,0—8,8)	7,9 (7,2—3,8)
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,0 (0,0—0,0)	0,0 (0,0—0,0)	0,0 (0,0—0,0)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	380,0 (303,0—413,0)	270,0 (210,0—360,0)	220,0 (220,0—270,0)
АЛТ, Ед/л	3,60 (3,20—4,00)	3,80 (3,00—4,00)	4,40 (3,80—4,60)
АСТ, Ед/л	3,60 (3,00—4,10)	3,50 (2,60—4,80)	3,10 (3,00—3,10)
Тимоловая проба, усл. ед.	1,33 (1,33—1,56)	0,67 (0,44—1,68)	1,11 (0,67—1,68)
Общий белок, г/л	71,0 (69,0—72,0)	76,3 (75,8—85,8)	85,5 (67,0; 90,3)
С-реактивный белок	0,0 (0,0—0,0)	0,00 (0,0—0,0)	0,0 (0,0—0,0)

\* Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении исследуемых показателей с контролем (1-я группа).

^ Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении параметров со 2-й группой.

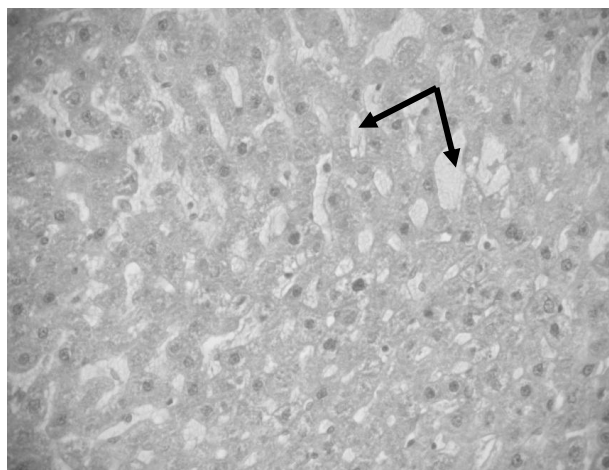


Рис. 1. Гистологический препарат паренхимы печени крысы на 90-е сут после гемостаза с помощью холодной плазмы. Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками показаны расширенные синусоиды. Ув. 600

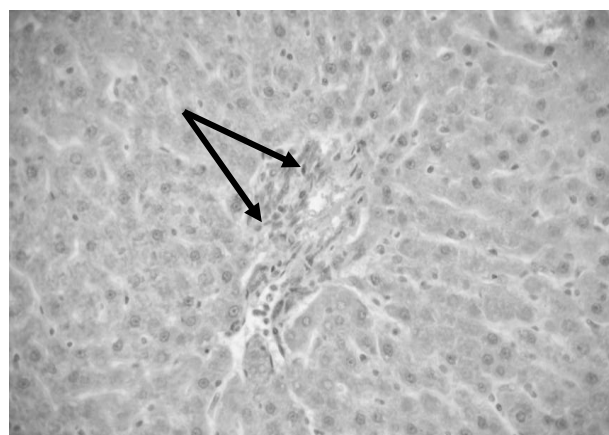


Рис. 2. Гистологический препарат паренхимы печени крысы на 90-е сут после гемостаза с помощью холодной плазмы. Окраска гематоксилином и эозином. Стрелкой показана инфильтрация. Ув. 450

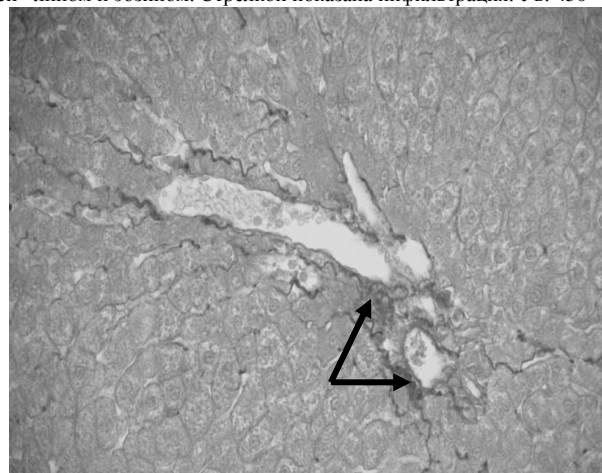


Рис. 3. Гистологический препарат паренхимы печени крысы на 90-е сут после гемостаза с помощью холодной плазмы. Окраска по Ван Гизону. Стрелками показан фиброз. Ув. 400

На 180-е сут в группе животных с остановкой кровотечения неравновесной плазмой гистология железы соответствует обычному строению и представлена печеночными дольками, разделенными небольшими прослойками соединительной ткани (рис. 4).

Каждая печеночная долька состоит из печеночных пластинок (балок), печеночных триад (междольковая артерия, междольковая вена и желчный проток), синусоидных капилляров и центральной вены. Печеночные пластинки представлены двумя

слоями гепатоцитов, между которыми находится желчный капилляр. Сами гепатоциты имеют полигональную форму с центрально расположенным ядром и неоднородной окраской цитоплазмы. Структура хроматина в ядре сетчатая, мелкодисперсная. Ядерная мембрана сохранена и имеет четкие контуры. Цитоплазма гепатоцитов однородна, окрашена с мелкой, пылевидной зернистостью.

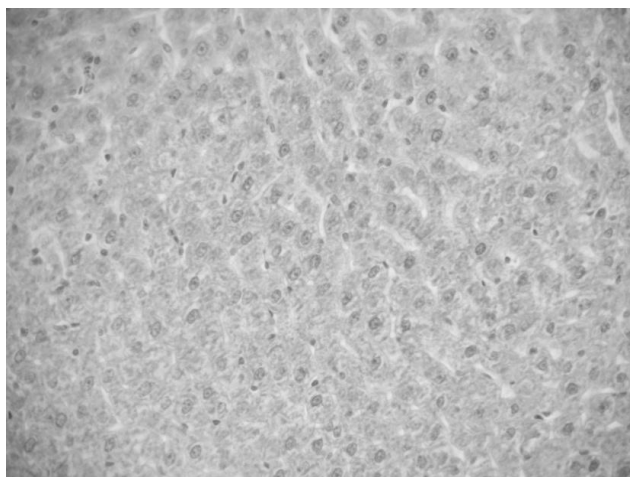


Рис. 4. Гистологический препарат паренхимы печени на 180-е сут после гемостаза с помощью холодной плазмы. Окраска гематоксилином и эозином. Обычное гистологическое строение печеночных долек. Ув. 450

При МРТ на 90-е сут после оперативного удаления одной левой доли с гемостазом неравновесной плазмой выявлено заметное снижение накопления препарата «Примовист» в печени (рис. 5). На представленном фрагменте показана 12-я мин от начала введения парамагнетика до оперативного вмешательства. Хорошо

видно выраженное накопление препарата «Примовист» в области печени и частичный выход парамагнетика в полость тонкого кишечника. Контрастный эффект от области почек менее выражен, и едва определяется контрастное усиление полости мочевого пузыря.

К 90-м сут после оперативного вмешательства наблюдается незначительное снижение контрастного эффекта от области печени, что сочетается с повышением контрастности от области почек и с достаточно интенсивным контрастным усилением полости мочевого пузыря. Также отсутствует контрастное усиление полости тонкого кишечника.

На 180-е сут после оперативного удаления участка левой доли с гемостазом неравновесной плазмой при введении препарата «Примовист» на 12-й мин заметно усилился контрастный эффект от области почек при сохраняющемся достаточно интенсивном контрастном усилении полости мочевого пузыря (рис. 6).

Данные для статистической оценки значимости выявленных изменений при магнитно-резонансном исследовании представлены в табл. 2.

При статистическом анализе данных МРТ (табл. 2, рис. 7) выявлены значимые различия ( $p < 0,05$ ). По результатам критерия Краскала—Уоллиса можно сказать, что все три группы неоднородны и имеют статистически значимые различия по значению CNR на 26-й мин ( $p < 0,05$ ).

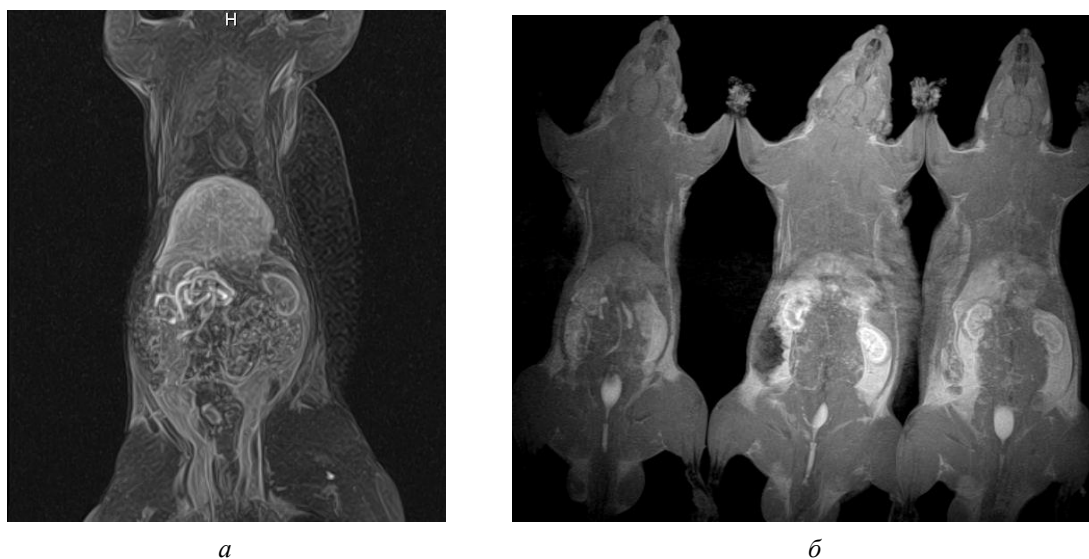


Рис. 5. Фрагмент магнитно-резонансного исследования оперированных крыс с гемостазом неравновесной плазмы: *а* — реформация проекций максимальных интенсивностей FFE 3D накопления Gd-EOB-DTPA на 12-й мин после введения препарата до оперативного вмешательства; *б* — исходные 3D FFE изображения на 90-е сут после оперативного вмешательства на 12-й мин после введения препарата

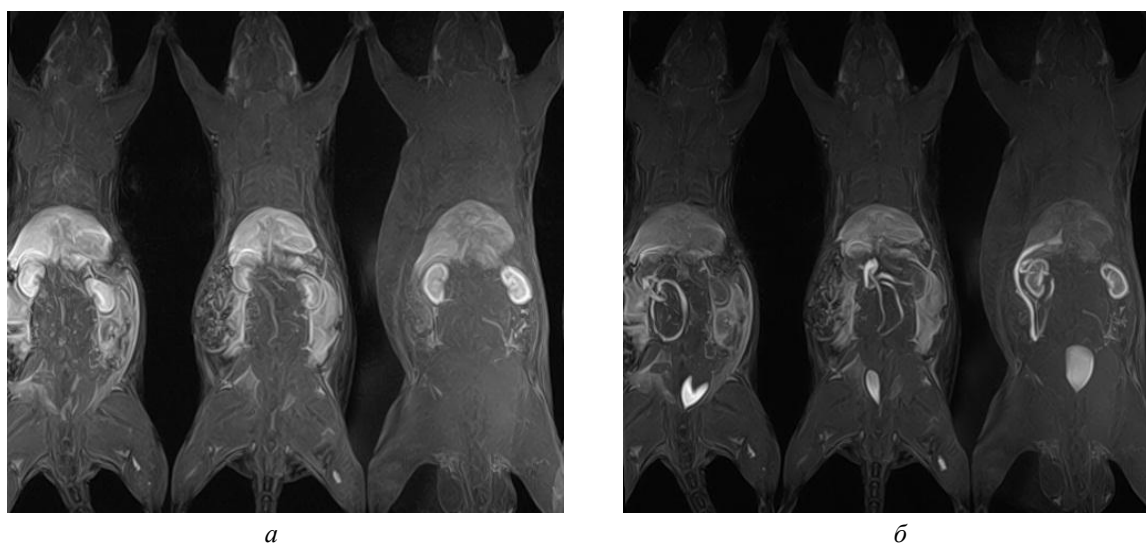


Рис. 6. МРТ крыс на 180-е сут после оперативного вмешательства на печени. Реформация проекций максимальных интенсивностей FFE 3D накопления Gd-EOB-DTPA: *а* — на 5-й мин после введения препарата; *б* — на 12-й мин

Таблица 2  
**Коэффициенты Contrast to Noise Ratio от области печени при динамическом контрастном МР-исследовании оперированных крыс с гемостазом неравновесной плазмы при внутривенном болюсном введении гадокетовой кислоты (Gd-EOB-DTPA, примовист, Bayer-Schering)**

n	Месяц	CNR_0	CNR_1	CNR_12	CNR_21	CNR_26	CNR_28
1	0	7,1	13,8	16,3	13,3	13,3	13,0
2	0	3,7	22,0	28,5	19,2	8,2	8,1
3	0	15,4	16,3	48,8	34,1	25,0	22,8
4	0	0,4	43,8	72,6	42,6	39,9	36,7
5	0	3,1	27,5	47,1	21,2	15,7	18,7

6	3	6,3	11,9	12,2	4,2	20,6	6,0
7	3	2,9	6,3	13,8	7,2	13,0	8,5
8	3	12,1	28,8	33,4	33,0	31,4	30,3
9	3	11,7	27,1	31,2	28,5	24,9	24,7
10	3	22,0	31,7	37,7	44,3	22,4	44,1
11	6	9,7	28,1	34,5	40,8	27,3	18,7
12	6	5,4	31,2	48,6	44,7	38,8	21,5
13	6	1,4	29,22	37,2	32,4	32,7	16,9
14	6	28,9	105,7	93,7	66,1	98,7	47,7
15	6	16,9	98,0	92,9	72,6	106,9	46,0

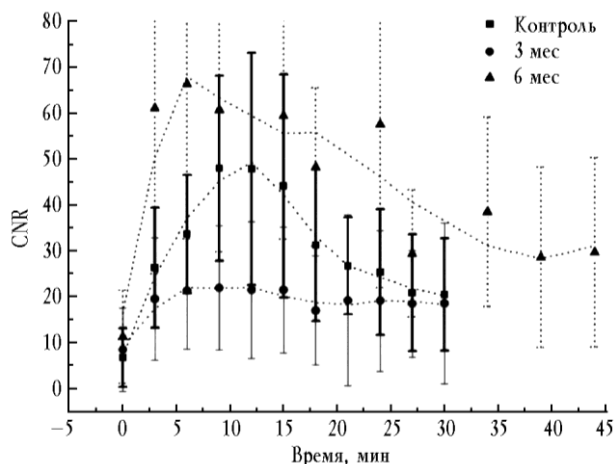


Рис. 7. Зависимость коэффициента контраст — шум (CNR) от времени при динамическом магнитно-резонансном исследовании оперированных крыс с гемостазом неравновесной плазмы с использованием в качестве контраста препарата «Примовист» (в дозе 0,025 ммоль/кг массы тела)

По результатам парных анализов (критерий Манна—Уитни) был сделан вывод, что на уровне значимости  $p < 0,05$  различаются значения CNR в группе контроля и крыс на 180-е сут после операции на 1, 21 и 26-й мин. Также имеются различия между группами крыс после операции на 90-е и 180-е сут по значению CNR на 12, 21 и 26-й мин.

### Обсуждение

Наиболее известным и признанным методом функционального исследования печени является радиоизотопный. Для скинтиграфии печени используются меченные  $^{99m}\text{Tc}$  производные иминодиацетиловой кислоты (IDA) — органические анионы, которые функционируют как бифункциональные хелатные комплексы с высоким печеночным клиренсом более 80%. По данным скинтиграфии гепатобилиарной области определяется время максимального накопления  $T_{\max}$  и время полувыведения  $T_{1/2}$  для печени и желчных протоков. По соотношению этих показателей проводится дифференциальный диагноз первичных и вторичных поражений печени, и к настоящему моменту возможности гепатоскинтиграфии изучены весьма детально при широком круге патологических процессов гепатодуоденальной зоны [20].

В случае МРТ как относительно более молодого метода диагностики методики функционального исследования печени не существует. Как правило, магнитно-резонансная диагностика заболеваний печени за счет своего высокого мягкотканного контраста базируется на выявлении, с одной стороны, анатомических внутренних изменений органа, а с другой

стороны, на основе анализа данных динамической трехфазной томографии и постконтрастных изображений с использованием неспецифических гадолинийсодержащих контрастных препаратов на основе Gd-DTPA. Появление в клинической практике гепатоспецифического препарата гадоксетовой кислоты (Gd-ЕОВ-DTPA, примовист, Bayer-Schering) наконец позволило получать изображения печени в гепатоспецифическую фазу на 20-й мин, что, безусловно, повысило чувствительность и специфичность в выявлении первичных и вторичных объемных процессов печени [33, 34, 37, 41].

К сожалению, отсутствуют методические основы использования гадоксетовой кислоты для диагностики диффузных заболеваний печени. Поэтому в рамках данной работы смоделировано повреждение печени оперативным путем с гемостазом неравновесной плазмы и исследованы особенности контрастного эффекта при МРТ печени с примовистом в контроле и послеоперационном периоде на 90-е и 180-е сут от дня операции.

Биохимические показатели крови выявили значимые различия в исследуемых группах только по показателю глюкозы ( $p < 0,05$ ), остальные показатели (АЛТ, АСТ, билирубин общий, билирубин прямой, щелочная фосфатаза, общий белок, тимоловая проба, СРБ) во всех группах исследования оставались без изменений. Снижение уровня глюкозы в крови животных после частичной гепатэктомии может быть обусловлено рядом причин. Например, уменьшением количества гликогена, когда в восстанавливающейся печени увеличивается масса оставшихся долей как

следствие пролиферации клеток — репаративного восстановления органа после травмы [10, 25], однако функциональная активность может оставаться сниженной, поскольку процесс регенерации заключается во взаимодействии между клетками печени, факторами роста, гормонами, биологически активными веществами, наличием энергетических субстратов [24]. В литературе не удалось найти данных о работе ферментативной системы обмена глюкозы в отдаленный послеоперационный период (через 3—6 мес), однако ряд авторов отмечают, что после частичной гепатэктомии активность ключевых ферментов обмена глюкозы снижается, что ведет к угнетению процессов гликолиза и активации пентозомонофосфатного шунта [38]. Вероятно, основным источником энергии в оставшейся части печени после ее резекции является  $\beta$ -окисление жирных кислот [30], в то время как в норме у взрослых животных преобладает окисление глюкозы [8]. Авторы предполагают, что возрастание активности изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) может указывать на окисление повышенного количества ацетилкоэнзима А, образуемого при  $\beta$ -окислении жирных кислот и использовании организмом других субстратов образования глюкозы. Можно предположить, что увеличение пролиферативной активности гепатоцитов еще не свидетельствует о полноте восстановления функциональной активности органа, в частности обмена глюкозы.

При морфологическом исследовании в послеоперационном периоде на 90-е сут отмечались сосудистые нарушения, проявляющиеся в расширении центральных и междольковых вен, а также незначительное увеличение синусоидов и умеренные признаки отека. В некоторых участках определялись гепатоциты с выраженными признаками белковой и жировой дистрофии, наличием единичных круглоклеточных инфильтратов, визуализировался незначительный перипортальный и перипортальный фиброз. При контрастном исследовании с примовистом это проявилось прежде всего снижением контрастного эффекта от области печени со значимым смещением времени максимума  $t_{max}$  влево с 10—12 мин на 5—7 мин. Значимых различий между достигаемыми показателями максимального контрастного эффекта  $CNR_{max}$  не было выявлено по отношению к контролю, хотя визуально нельзя этого не отметить. К 180-м сут повысился контрастный эффект от области печени по сравне-

нию с 90-ми сут, а значимых отличий по отношению к контролю не выявлено. Данная динамика изменений магнитно-резонансной картины печени в сочетании с полным восстановлением морфологической структуры паренхимы печени к 180-м сут свидетельствует о нормализации внутреннего кровотока и свертывающей системы крови.

## Выводы

1. Метод динамической магнитно-резонансной томографии с гепатоспецифическим контрастным средством позволяет выявить диффузные изменения в ткани печени и оценить их динамику по выраженности контрастирующего эффекта.

2. Использование гемостаза неравновесной плазмы у оперированных крыс на печени на 90-е сут сопровождается патологическими изменениями во всей ткани печени по типу микрососудистого тромбоза и периваскулярного фиброза с восстановлением к 180-м сут морфологии паренхимы печени и нормализации внутреннего кровотока при сохранности почти всех биохимических показателей крови, за исключением глюкозы.

3. Микрососудистый тромбоз и периваскулярный фиброз в печени изменяют клиренс примовиста в сторону почечного, а при восстановлении нормального кровотока клиренс смещается обратно в сторону печеночного.

4. Биохимический контроль состояния печени после частичной резекции левой доли с гемостазом неравновесной плазмой выявил, что глюкоза крови к 180-м сут достоверно снижается, что, вероятно, свидетельствует о неполном восстановлении функциональной активности гепатоцитов.

## Практические рекомендации

1. Оперативные вмешательства на печени необходимо выполнять с особой аккуратностью, гемостаз заслуживает пристального внимания и тщательности выполнения, а также необходимо понимать, что, именно причиняя меньше повреждений органу (как при манипуляциях, так и при гемостазе на нем), регенеративное и функциональное восстановление пройдет в кратчайшие сроки, что позволит уменьшить количество послеоперационных осложнений.



2. Обследование в послеоперационном периоде необходимо осуществлять в определенные контрольные точки. Обследования пациентов после операции на печени (при различных вариантах резекции, травмах с разрывами и повреждениями капсулы, паренхимы, при выполнении гемостаза различными коагуляторами, обработке паренхимы органа деструкторами и т.д.) рекомендуется производить ежемесячно до полугода. Схема обследования пациентов должна быть комплексной и включать МРТ-исследование (раз в полгода), УЗИ печени (ежемесячно), расширенный биохимический контроль крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, щелочная фосфатаза, гамма-ГТ, общий белок и его фракции, альбумин, протромбиновый индекс, мочевины крови, СРБ). Дальнейший контроль необходимо осуществлять раз в полгода до 3 лет либо при нормализации клинических и параклинических данных возможно наблюдать пациентов раз в год.

#### Литература

1. Альперович Б.И. Хирургия печени и желчных путей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1997. 605 с.
2. Андреев А.Л., Рыбин Е.П., Учваткин В.Г. и др. Первый опыт применения плазменного скальпеля при лапароскопических операциях // Материалы VIII Всерос. съезда хирургов (тез. докладов). Краснодар. 1995. С. 322—323.
3. Андрианов Н.Г. Экспериментальное обоснование и клиническое применение термокоагуляции для остановки паренхиматозного кровотечения при операциях на печени: дис. ... канд. мед. наук. М., 1974. 124 с.
4. Асоян Г.А., Белоусов О.С. Местный гемостаз в хирургической практике // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1984. Т. 132, № 4. С. 14—19.
5. Бунатян А.Г., Завенян З.С., Бамет Н.Н. Проблема гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции // Хирургия. 2003. № 9. С. 18—23.
6. Виноградова О.И., Телицкий С.Ю., Шукина Е.В., Алейник А.Н. Применение неравновесной плазмы в медицине и биологии // Научная сессия МИФИ-2009: аннотации докладов. М., 2009. С. 128.
7. Вишневецкий В.А. Операции на печени: руководство для хирургов. М.: МИКЛОШ, 2003. 164 с.
8. Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Шоно Г.Р. и др. Зависимость продукции гепатотропного фактора роста и туморнекротического фактора-альфа от энергетического состояния печени после ее массивной резекции // Анналы хирург. гепатологии. 1998. Т. 3, № 2. С. 39—45.
9. Гарбузенко Д.В., Попов Г.К. Механизмы регуляции регенерации печени. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. XI, № 1. С. 21—25.
10. Гурьев Д.В. Особенности регенерации печени человека и животных при лучевом воздействии: дис. ... канд. биол. наук. М.: 2003. 164 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 447 с.
12. Дамбаев Г.Ц., Байков А.Н., Семичев Е.В. и др. Интраоперационные способы гемостаза при операциях на печени // Бюл. сиб. медицины. 2011. Т. 10, № 4. С. 89—93.
13. Денек О.И., Алейник А.Н., Жданова О.И., Семичев Е.В. Исследование разработанного источника неравновесной плазмы с целью внедрения его в медицину // Известия вузов. Физика. 2010. № 11. С. 157—160.
14. Ефименко Н.А., Хрупкин В.И., Марахонич Л.А. и др. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия — новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений (Экспериментально-клиническое обоснование) // Воен.-мед. журн. 2005. Т. 326, № 5. С. 51—54.
15. Зайцев В.М., Антонив В.Ф. Сравнительная оценка эффективности лечения хронических гнойных мезотимпанитов сеансами NO-терапии в сочетании с ультразвуковым орошением мирамистином и монотерапией ультразвуком // Рос. оториноларингология. 2003. Т. 4, № 1. С. 58—59.
16. Канская Н.В., Жаворонок Т.В. Интерпретация результатов основных лабораторных методов исследования в клинической практике: учебное пособие по клинической биохимии для студентов медицинских вузов: 2-е изд., перераб. и доп. Томск, 2004. 159 с.
17. Калиш Ю.И., Мадартов К.М., Хусаинов Б.Р. Принципы комбинированного использования лазеров в профилактике гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии // Мат. VIII Всероссийского съезда хирургов: Тезисы докладов. Краснодар, 1995. С. 490—491.
18. Кандрашева Е.А., Островский А.Ю., Юрасов В.В. Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика. М.: МедИздат, 2009. 560 с.
19. Литвин А.А. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки // Хирургия. 2000. № 4. С. 74—76.
20. Лишманов Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2004. С. 235—252.
21. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. Л.: Медицина, 1997.
22. Петровский Б.В. Остановка кровотечений в процессе операций // Хирургия. 1983. № 3. С. 3—7.
23. Решетов И.В., Кабисов Р.К., Шехтер А.Б. и др. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» в режимах коагуляции и NO-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2000. № 4. С. 24—39.

24. Сетков Н.А., Еремеев А.В. Ингибиторы биосинтеза белка могут стимулировать пролиферацию гепатоцитов мыши *in vitro* // Изв. РАН. Серия биологическая. 2003. № 3. С. 266—74.
25. Чикотеев С.П., Корнилов Н.Г., Плеханов А.Н. Современные взгляды на регенерацию печени // Хирургия. 2001. № 6. С. 59—62.
26. Шехтер А.Б., Кабисов Р.К., Пекиев А.В. и др. Экспериментально-клиническое обоснование плазмодинамической терапии ран оксидом азота // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1998. № 8. С. 210—215.
27. Шулуток А.М., Антропова Н.В., Крюгер Ю.А. NO-терапия у больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей // Хирургия. 2004. № 12. С. 43—46.
28. Balasubramanian M., Fridman G., Brooks Ari D. et al. Comparison of Direct and Indirect Effects of Non-Thermal Atmospheric-Pressure Plasma on Bacteria // Plasma Processes and Polymers. 2007. V. 4. P. 370—375.
29. Balasubramanian M., Sebastian A., Peddinghaus M. et al. Dielectric Barrier Discharge Plasma in Coagulation and Sterilization // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006. V. 108. abstr. 4043.
30. Brinkmann A., Katz N., Sasse D. et al. Increase of the gluconeogenic and decrease of the glycolytic capacity of rat liver with a change of the metabolic zonation after partial hepatectomy // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1978. Bd. 359. № II. S. 1561—1571.
31. Fridman G. et al. Use of non—thermal atmospheric pressure plasma discharge for coagulation and sterilization of surface wounds // 17<sup>th</sup> international Symposium on plasma chemistry. Toronto, 2005.
32. Fridman G., Peddinghaus M., Balasubramanian M. et al. Blood Coagulation and Living Tissue Sterilization by Floating-Electrode Dielectric Barrier Discharge in Air // Plasma Chem. Plasma Process. 2006. V. 26. P. 425—442.
33. Goshima S., Kanematsu M., Watanabe H. et al. Hepatic hemangioma and metastasis: differentiation with gadoxetate disodium-enhanced 3-T MRI // AJR Am. J. Roentgenol. 2010. № 195 (4). P. 941—946.
34. Hecht E.M., Holland A.E., Israel G.M. et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis // Radiology. 2006. № 239 (2). P. 438—47.
35. Kalghatgi S. et al. Mechanism of blood coagulation by non-thermal dielectric barrier discharge plasma. In: Drexel University Ninth Annual research innovation scholarship and creativity day. Philadelphia, USA. 2007.
36. Kalghatgi S.U., Fridman G., Balasubramanian M. et al. Mechanism of Blood Coagulation by Non-Thermal Atmospheric Pressure Dielectric Barrier Discharge // Plasma Science. 2007. ICOPS 2007. IEEE 34th International Conference. 2007. P. 674.
37. Martino M.Di., Marin D., Guerrisi A. et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Radiology. 2010. № 256 (3). P. 806—816.
38. Nakatani T., Ozawa K., Asano M. et al. Change in predominant energy substrate after hepatectomy // Life Sciences. 1981. V. 28, № 3. P. 257—264.
39. Seeger W. Pneumology — from phthiisology to regenerative medicine // Die deutsche medizinische Wochenschrift. 2005. V. 130. P. 1543—1546.
40. Shekhter A.B., Rudenko T.G., Serezhnikov V.A. et al. Beneficial effect of gaseous nitric oxide on the healing of skin wounds // Nitric Oxide. 2005. V. 12. P. 210—219.
41. Sun H.Y., Lee J.M., Shin C.I. et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (<or=2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging // Invest. Radiol. 2010. № 45 (2). P. 96—103.

Поступила в редакцию 25.04.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2012 г.

#### Сведения об авторах

**О.Ю. Бородин** — канд. мед. наук, зав. кабинетом МРТ госпитальных клиник СибГМУ (г. Томск).

**Е.В. Семичев** — канд. мед. наук, науч. сотрудник ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

**Г.Ц. Дамбаев** — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой госпитальной хирургии СибГМУ (г. Томск).

**А.Н. Байков** — д-р мед. наук, профессор, зав. ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

**А.М. Бессонов** — врач-рентгенолог кабинета МРТ клиник СибГМУ (г. Томск).

**М.Л. Белянин** — канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии и органического синтеза НИ ТПУ (г. Томск).

**В.Д. Филимонов** — д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой биотехнологии и органического синтеза НИ ТПУ (г. Томск).

**В.Ю. Усов** — д-р мед. наук, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**Е.А. Геренг** — канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

*Экспериментальные и клинические исследования*

*Е.С. Коцвец* — канд. биол. наук, врач-лаборант ЦКДЛ госпитальных клиник СибГМУ (г. Томск).

*М.Ю. Санников* — студент VI курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

*П.С. Бушланов* — студент V курса лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

*А.Н. Алейник* — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник кафедры прикладной физики ФТИ НИ ТПУ (г. Томск).

*О.И. Денко* — очный аспирант кафедры прикладной физики ФТИ НИ ТПУ (г. Томск).

**Для корреспонденции**

*Семичев Евгений Васильевич*, тел.: 8 (3822) 52-97-04, 8-923-401-8160; e-mail: EVSemichev@yandex.ru