

УДК 61

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ В КРОВИ ПОСЛЕ КРИОРЕЗЕКЦИИ ПО ПОВОДУ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНА

Пчелинцева Екатерина Вадимовна

аспирант

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

author@apriori-journal.ru

Аннотация. Проведен сравнительный анализ содержания аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы в крови у 24 больных с очаговой патологией печени после криорезекции и традиционной резекции в зависимости от функционального состояния органа до операции. Концентрацию ферментов в сыворотке крови оценивали с использованием иммуноферментного анализа до операции и на 1-й и 5-й день после резекции. У всех больных на 1-е сутки после резекции органа с применением криотехнологий выявлено увеличение уровня аргиназы-I в плазме крови, что свидетельствует о более активном протекании процессов регенерации печени.

Ключевые слова: очаговые поражения печени; криорезекция; маркеры повреждения печени.

THE DYNAMICS OF MARKERS OF LIVER DAMAGE IN BLOOD AFTER CRYORESECTION ABOUT FOCAL LESIONS

Pchelinceva Ekaterina Vadimovna

post-graduate student
Siberian State Medical University, Tomsk

Abstract. The comparative analysis of the content of arginase-I and α -glutathion-S-transferase in blood of 24 patients with focal liver disease after cryoresection and conventional resection has been performed, depending on the functional state of the liver before surgery. The enzyme concentration in serum was assessed by ELISA before surgery and on the 1st and 5th day after resection. In all patients on 1st day after liver resection using cryotechnology revealed increased levels of arginase-I plasma levels indicating a more active the processes of liver regeneration.

Key words: focal lesion of the liver; cryoresection; markers of liver damage.

Актуальность: В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных с очаговыми образованиями печени. Резекция печени на настоящий момент широко используется в хирургической гепатологии и является радикальным методом лечения очаговых образований опухолевой и паразитарной этиологии [1]. Выполнение обширных резекций печени сопряжено с высоким риском развития кровотечений и послеоперационной печеночной недостаточности [1-3]. В связи с этим актуальным является совершенствование техники резекций и внедрение современных технологий, в том числе использование криохирургических

инструментов, с целью минимизации осложнений и сокращения сроков морфологической и функциональной регенерации печени в послеоперационном периоде.

Цель работы: Оценить содержание аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы в крови больных с очаговой патологией печени после криорезекции органа.

Материалы и методы: В программу исследования вошли 24 пациента с очаговыми паразитарными (эхинококкоз, альвеококкоз) и непаразитарными заболеваниями печени (гемангиомы, аденомы, кисты, рак) в возрасте 20-55 лет, перенесших резекцию органа. Все больные были разделены на группы по функциональному состоянию печени до операции: у 9 – наблюдалось нарушение функций печени и у 15 – функциональных нарушений выявлено не было. Нарушение функций печени диагностировалось на основании биохимических показателей крови (увеличение билирубина в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в 3 раза; снижение содержания белка, гипоальбуминемия) и значениях коагулологических тестов (удлинение АЧТВ и МНО). Все больные находились на лечении в хирургическом отделении ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3» (г. Томск). У половины больных первой и второй групп исследования резекция печени осуществлялась с применением криовоздействия, у остальной части пациентов – традиционным методом. Все пациенты были госпитализированы и прооперированы в плановом порядке. Исследования проводились до операции и на 1-й и 5-й день после нее. В контрольную группу вошли 12 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования служила плазма, полученная из 2 мл периферической крови, стабилизированной ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой). Определение содержания аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы оценивали с помощью твердофазного им-

муноферментного метода (наборы Human Arginase-I ELISA kit и Alpha GST EIA соответственно), согласно протоколу фирмы-производителя реагентов («Hycultbiotech», The Netherlands и «Argutus Medical», Ireland). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета регистрировали на фотометре-анализаторе «Multiscan EX» («Thermolabsystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Результаты выражали в нг/мл (концентрация аргиназы-I) и в мкг/л (концентрация α -глутатион-S-трансферазы).

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (Version 17) («SPSS Inc.», США). Проверка на соответствие выборочных данных нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Вилка. Для попарного сравнения выборок, несоответствующих нормальному закону распределения, применялись непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали достоверными при уровне значимости 0,05. Результаты представляли в виде медианы и квартилей (25 %, 75 %) – Me (Q₁-Q₃).

Результаты и обсуждение: В дооперационном периоде значимых различий по содержанию аргиназы-I и α -глутатион-S-трансферазы (α GST) не выявлено в всех группах исследования, хотя концентрация последнего фермента была несколько повышена в группе больных с нарушенным функциональным состоянием печени (табл. 1).

На 1-е сутки после операции отмечается достоверное увеличение концентрации аргиназы-I ($p < 0,05$) у всех больных после криорезекции печени вне зависимости от функционального состояния органа до операции. Напротив содержание фермента у пациентов после традиционной резекции практически не изменяется и остается в пределах нормальных значений (табл. 1). Уровень аргиназы-1 используют не только в качестве маркера ранних стадий повреждения печени, но и маркера раннего окончания процесса повреждения. Повышение уровня аргиназы

после операции говорит о восстановлении функции печени, причем аргиназа является более ранним и чувствительным маркером по сравнению с аминотрансферазами [4].

На 5-е сутки после операции содержание аргиназы-I во всех группах выравнивается: у больных после традиционной резекции как и на 1-е, так и на 5-е сутки колеблется в пределах дооперационного уровня, а у больных после резекции с применением криотехнологий повышенный уровень фермента (в 1-е сутки после операции) снижается на 5-е сутки до нормальных значений. Не обнаружено значимых различий концентрации аргиназы-I между опытными группами исследования и контрольной группой здоровых доноров (табл. 1). Аргиназа-I в большом количестве экспрессирована в печени и катализирует последний шаг цикла мочевины и ограничено в нескольких других тканях [5-7]. Поскольку нарушение синтеза мочевины ведет к повышению количества аммиака в тканях, общепринято мнение, что уровень активности аргиназы отражает степень детоксицирующей функции печени [8].

Что касается второго фермента – α GST, то его концентрация на 1-е сутки после резекции независимо от ее метода в группе больных с исходно нормальным функциональным состоянием печени увеличивается в сравнении с дооперационным уровнем и группой здоровых доноров, что более заметно у больных после криорезекции ($p_{0,1} = 0,049$ и $p = 0,037$ соответственно). Известно, что в формировании устойчивости организма к различным стрессорным воздействиям уникальную роль играет система глутатиона, важным компонентом которой являются мультифункциональные белки – глутатион-S-трансферазы [9-10]. В печени α GST локализована в гепатоцитах [11]. Было показано, что при холодовом воздействии на организм снижается активность α -глутатион-S-трансферазы [12], в связи с чем, зарегистрированное увеличение ее содержания у криохирургических пациентов после операции, возможно, является компенсаторной реакцией в ответ на сниженную активность фермента.

Концентрация маркеров повреждения печени у больных до и после резекции в зависимости от вида хирургического вмешательства и исходного (до операции) функционального состояния органа, Me (Q1-Q3)

Показатели	Здоровые доноры	Больные с резекцией печени				
		Сроки исследования	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
Arginase-I (нг/мл)	11,11 (10,21-12,57)	До операции	10,14 (8,180-13,13)		10,38 (9,900-16,70)	
		1 сутки	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 сутки	9,880 (7,280-21,51)	9,960 (8,610-20,09)	11,78 (10,88-12,48)	25,33 (13,46-42,59)
α -GST (мкг/л)	10,23 (2,15-10,63)	До операции	4,350 (2,750-8,550)		22,25 (3,600-23,95)	
		1 сутки	46,20 (6,550-104,0) $p = 0,037$ $p_{0,1} = 0,049$	23,30 (6,250-23,85)	3,100 (1,900-3,35) $p_{0,1} = 0,046$	4,750 (1,975-53,58)
		5 сутки	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)

Примечание: p – межгрупповой уровень значимости (при сравнении опытных групп с группой здоровых доноров); p_k – по сравнению с группой больных после криорезекции печени; $p_{0,1}$ – сравнение внутри подгрупп (дни: до операции и 1 сутки после операции); $p_{0,5}$ – сравнение внутри подгрупп (дни: до операции и 5 сутки после операции).

Во второй группе больных (с нарушением функций печени до операции) на 1-е сутки после резекции с применением криотехнологий уровень α GST значительно снижался по сравнению с исходным дооперационным уровнем ($p_{0,1} = 0,046$). По всей видимости, низкое содержание фермента у данной группы больных в сравнении с криохирургическими больными первой группы (с нормальной функцией печени) связано с недостаточным функционированием печени.

На 5-е сутки после операции независимо от метода резекции (с применением криотехнологий или безхолодового воздействия) и ис-

ходного дооперационного функционального состояния печени уровень α GST не отличался от такового в контрольной группе здоровых доноров.

Выводы: У больных с очаговой патологией печени на 1-е сутки после резекции органа с применением криотехнологий выявлено увеличение уровня аргиназы-I в плазме крови независимо от функций печени в дооперационном периоде, что свидетельствует о более активном протекании процессов регенерации печени. Также на 1-е сутки после криорезекции отмечено повышение содержания α -глутатион-S-трансферазы у больных с исходным нормальным функционированием печени, которое, вероятно, отражает компенсаторную реакцию на холодное воздействие.

Список использованных источников

1. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 459 с.
2. Альперович Б.И., Потапов А.В., Сало В.Н. Криохирургия печени в эксперименте и клинике // Бюллетень сибирской медицины. 2008. № 3. С. 56-61.
3. Рузавин В. С. Функционально-структурные изменения печени после резекции в раннем послеоперационном периоде: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 107 с.
4. Chrzanowska A., Gajewska B., Baranczyk-Kuzma A. Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver // Acta. Biochim. Pol. 2009. V. 56. № 3. P. 465-469.
5. Durante W., Johnson F.K., Johnson R.A. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. V. 34. № 9. P. 906-911.
6. Ryoo S., Berkowitz D.E., Lim H.K. Endothelial arginase II and atherosclerosis // Korean J. Anesthesiol. 2011. V. 61. № 1. P. 3-11.
7. Lahiri A., Das P., Chakravorty D. New tricks new ways: exploitation of a multifunctional enzyme arginase by pathogens // Virulence. 2010. V. 1. № 6. P. 563-565.

8. Гречанина Е.Я. Наследственные нарушения метаболизма (продолжение) // Здоровье Украины. 2003. № 82. С. 4-5.
9. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяции коренных этносов у русских северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15. № 3. С. 448-461.
10. Josephy P.D. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology // Hum. Genomics Proteomics. 2010. №. 2. P. 1-14.
11. Knapen M.F., Peters W.H., Mulder T.P., Steegers E.A. A marker for hepatocellular damage // Lancet. 2000. V. 355. № 9213. P. 1463-1464.
12. Неверова Н.Н., Кикалова Т.П., Сметанина М.Д., Карпунина Л.В. Влияние лектина Paenibacillus Polymyxa на активность глутатион-S-трансферазы в крови крыс при стрессе // Вестник ОГУ. 2008. № 80. С. 117-120.