

УДК 616.36-002.951-089

А.Дж.Собиров, Ф.И.Махмадов, А.Д.Гулахмадов,

член-корреспондент АН Республики Таджикистан К.М.Курбонов

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ  
С ПОДДИАФРАГМАЛЬНЫМ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ***Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино*

*Представлен анализ результатов хирургического лечения 76 пациентов с поддиафрагмальным эхинококкозом печени (ПЭП). Результаты исследования показали, что ЭП сопровождается значительным разрушением гепатоцитов, нарушением показателей уровня провоспалительных цитокинов и оксида азота, особенно при осложнённом и поддиафрагмальной локализации, что указывает на нарушение функции печени и лёгких. При этом по мере увеличения объёма ЭК в поддиафрагмальном пространстве и длительности заболевания в значительной степени нарушается вентиляционная и газообменная функция лёгких. Больным с ПЭП в предоперационном периоде рекомендуется проведение патогенетически обоснованной антигипоксической терапии, в значительной степени улучшающей функциональное состояние печени и лёгких.*

**Ключевые слова:** поддиафрагмальный эхинококкоз печени – индикаторные ферменты печени – провоспалительные цитокины – оксид азота – вентиляционная и газообменная функции лёгких.

Несмотря на улучшение уровня жизни, в целом отмечается неуклонный рост заболеваемости эхинококкозом с расширением географических границ болезни. Сложившаяся тенденция обусловлена рядом факторов, к которым, прежде всего, следует отнести увеличивающуюся миграцию населения, ухудшение санитарно-эпидемиологической ситуации, в первую очередь в регионах, эндемичных по эхинококкозу, и прекращение диспансеризации населения, в том числе в группах риска [1,2]. Интерес к эхинококкозу обусловлен не только увеличением числа больных, но и тем, что последний вызывает глубокие функциональные изменения в печени, приводящие к местным и общим осложнениям, связанным с недостаточностью её работы, что влечёт за собой нарушения жизнедеятельности организма в целом [3]. Одной из часто встречаемых локализаций эхинококковых кист (ЭК) являются VII, VIII и II сегменты печени, что во время вмешательств создает свои технические трудности. Кроме того, поддиафрагмальный эхинококкоз печени (ПЭП) заслуживает особого внимания, ввиду возникновения таких грозных осложнений, как прорыв в плевральную полость с развитием гнойного плеврита или формированием плевро-бронхиального свища, прорыв в жёлчевыводящие пути и нагноение [3,4].

Целью настоящей работы явилось улучшение результатов лечения поддиафрагмального эхинококкоза печени и её осложнений.

*Адрес для корреспонденции:* Махмадов Фарух Исроилович. 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139, Таджикский государственный медицинский университет. E-mail: fmahmadov@mail.ru

### Методы исследования

Настоящее исследование основано на анализе лечения 76 пациентов с эхинококкозом печени поддиафрагмального расположения. Подавляющее большинство больных составили лица старше 40 лет, при этом мужчин было 33 (43.4%), женщин - 43 (56.6%). Следует отметить, что осложнённые формы эхинококкоза в виде нагноения (n=27), прорыва в жёлчные пути (n=21) наблюдались у 63.1% (n=48) больных (рис.1).

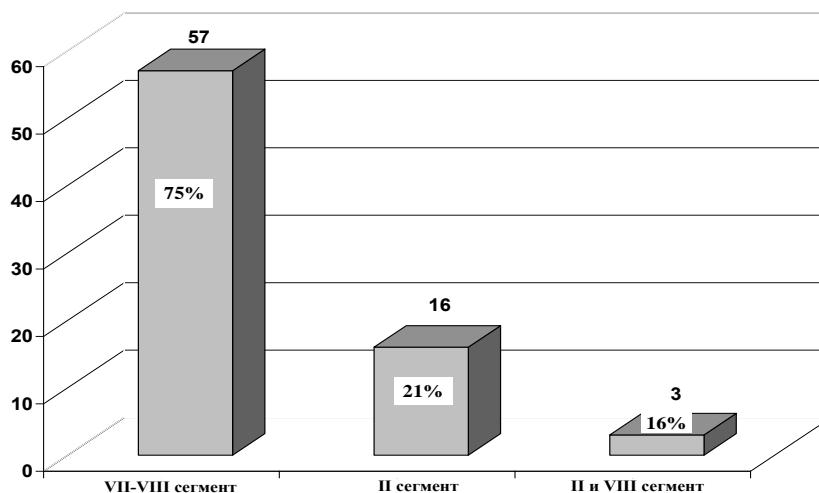


Рис. 1. Расположение ПЭП по сегментам.

Клиническое обследование проводилось по общепринятым стандартам, включая биохимические анализы крови, коагулограмму, определяли оксид азота (NO), продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). Из инструментальных методов исследования проведены УЗИ с доплерографией, спирография и КТ.

При оценке полученных результатов проводилась статистическая обработка материала общепринятыми методами вариационной статистики. Для характеристики вариационного ряда были использованы статистические показатели: средняя арифметическая, среднее квадратичное отклонение, ошибка средней арифметической.

### Результаты и их обсуждение

Для оценки глубины функциональных нарушений печени, нами было определено содержание индикаторных ферментов (АсАТ и АлАТ) непосредственно в ткани печени (табл.1). Для этого во время операции или до операции пункционным методом брали кусочки печени вблизи от фиброзной капсулы паразита и из отдалённого от кисты участка.

Таблица 1

Уровень АсАТ и АлАТ в перикистозном и в отдаленных участках печени

Фермент мкм/мг	ПЭП		Контроль (n=13)
	Перикистозная ткань (n=19)	Ткань из отдалённого участка (n=29)	
АсАТ	0.06±0.003*	0.07±0.008	0.11±0.02
АлАТ	0.10±0.01***	0.13±0.01***°	0.31±0.02

Примечание здесь и далее: \* - P < 0.05; \*\* - P < 0.01; \*\*\* - P < 0.001 – достоверность различия показателей по сравнению с таковым в контрольной группе. ° - P < 0.05 – достоверность различий показателей в зависимости от участка ткани.

Как следует из табл. 1, вблизи фиброзной капсулы ПЭП наблюдается статистически достоверное снижение концентрации АсАТ и АлАТ по сравнению с содержанием их в отдалённой от кисты зоне, а также достоверно ниже, чем в контрольной группе. Происходящие в ткани печени выраженные структурные изменения в виде атрофии гепатоцитов, их гидропической дистрофии, цитолиза, то есть ускоренного развития апоптоза, уменьшения массы печёночной паренхимы, вероятно, влекут за собой нарушение функции гепатоцитов, приводящее к снижению содержания индикаторных ферментов в печени.

При сопоставлении данных содержания АсАТ и АлАТ в сыворотке крови и в ткани различных участков печени больных ПЭП можно отметить, что в крови концентрация этих ферментов достоверно выше, чем в ткани печени ( $P < 0.05$ ), что объясняется, по-видимому, «вымыванием» АсАТ и АлАТ в крови при поражении печёночных клеток (табл. 2).

Таблица 2

Содержание АсАТ и АлАТ в ткани печени и в сыворотке крови при ПЭП

Печень		
Фермент мкм/мг 30 мин	Перикистозная ткань (n=14)	Ткань из отдалённого участка (n=14)
АсАТ	0.06 ± 0.03***	0.07 ± 0.007***
АлАТ	0.11 ± 0.01***	0.13 ± 0.01***
Сыворотка крови (n=19)		
АсАТ, мкм/мл.ч	0.47 ± 0.04	
АлАТ, мкм/мл.ч	0.76 ± 0.05	

Таким образом, концентрация индикаторных ферментов в ткани печени у больных с ПЭП достоверно ниже, чем в печёночной ткани контрольной группы. На содержание АсАТ и АлАТ в ткани печени не влияет длительность заболевания. Наблюдающийся при ПЭП цитолиз гепатоцитов приводит, вероятно, к выходу из них аминотрансфераз в кровеносное русло, что сказывается на повышении их содержания в сыворотке крови.

Из данных литературы известно, что оксид азота продуцируется эндотелиальной NO-синтазой и в норме практически не обнаруживается в клетках. Однако синтез NO-синтазы индуцируется под действием провоспалительных цитокинов (Проскураев С.Я. и др. 2004), то есть ткани, поражённые воспалением, образуют повышенные количества супероксидного радикала и оксида азота, которые играют значительную роль в развитии и патогенезе различных патологий. Они становятся медиаторами воспаления, модифицируют белки и повреждают нуклеиновые кислоты.

В связи с этим нами были изучены сравнительные показатели уровня оксида азота в зависимости от характера осложнений ПЭП (рис. 2.)

Как видно из рис. 2, показатели оксида азота значительно повышены при осложнённых формах ПЭП, то есть если при неосложнённых формах ПЭП показатель оксид азота достигает 56.4 мкмоль/л, то при нагноениях ЭК он повышается до 64.3 мкмоль/л. Последнее ещё раз подтверждает, что при нагноении активированными цитокинами и бактериальными эндотоксинами макрофаги в печени усиливают синтез оксида азота, что приведёт к повреждению гепатоцитов.

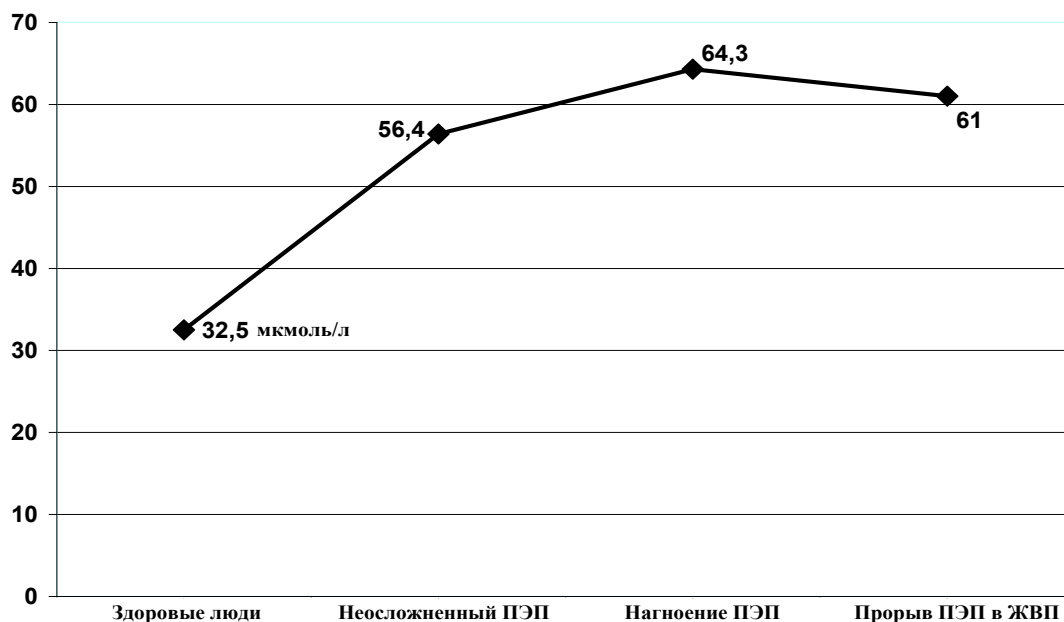


Рис 2. Сравнительные показатели оксида азота в зависимости от осложнений ПЭП.

В этой связи считали целесообразным изучить сравнительные показатели оксида азота и уровня цитокинов у пациентов с ПЭП (n=27), как неосложнённой формы (n=12), так и осложнённых (нагноение, прорыв в ЖВП), а также в до- и послеоперационном периоде (третьи, шестые и девятые сутки). В качестве донора были взяты здоровые люди (n=15).

Таблица 3

Содержание оксида азота и цитокинов в сыворотке крови больных ПЭП до и после операции

	контроль	до операции	3-й день после операции	6-й день после операции	9-й день после операции
TNF-а	10.6±1.4	42±2.9*	47±4.8**	53±4.9**	48±4.0**
IL-8	11.2±2.8	52.3±5.1**	60.7±5.9**	61.1±5.2	60.9±5.1
IL-6	24.7±3.9	38.8±4.3*	172.6±14.4**	135.9±11.1	55.9±4.1**
NO, мкмоль/л	29.7±1,3	54.7±3.4	46.1±3.8**	39.4±0.6	34.3±3.0**

Как показали результаты исследований, у больных ПЭП наблюдается повышенный уровень содержания оксида азота в сыворотке крови, как до операции, так и на третьи сутки после операции, по сравнению с показателями сыворотки крови доноров (табл.3). На девятые сутки эти показатели снижаются с тенденцией к нормализации.

Содержание в крови цитокинов (TNF-а, IL-8, IL-6) до операции и на третьи сутки после операции превышало контрольные величины соответственно в 4.2, 4.6 и 7.1 раза во всех случаях (P<0.05). Были выявлены индивидуальные колебания указанных параметров в зависимости от времени суток и степени тяжести. При больших эхинококковых кистах и осложнённом течении ПЭП, особенно нагноении кисты сильно возрастал уровень ИЛ-6 (172.6±14.4 пг/мл напротив 24.7±3.9 пг/мл в контрольной группе).

Таким образом, характер изменений концентрации цитокинов крови при ПЭП имеет чёткую тенденцию увеличения от начальной к конечной стадии заболевания, от меньшего размера ЭК к

большому и от неосложнённого течения заболевания к осложнённому, что определяет значимую роль цитокин-опосредованных механизмов в патогенезе ПЭП.

Таким образом, использование доступных методов лабораторной диагностики позволяет не только диагностировать ПЭП, но и прогнозировать темпы его прогрессирования. В результате комплексной оценки лабораторных показателей мы выделили сочетание наиболее информативных среди них, которые могут быть использованы для оценки тяжести печёночной недостаточности при ПЭП, а также для прогноза темпа прогрессирования процесса. Данные показатели могут применяться как дополнительные критерии оценки тяжести ПЭП в лабораторном мониторинге заболевания и, в частности, в ранней диагностике осложнений и прогнозировании.

Немаловажное значение в поддержании высокой концентрации цитокинов в крови при ПЭП имеют изменения функции внешнего дыхания (ФВД). Большинство авторов считают, что они связаны с увеличением объёма ЭК, поднятием диафрагмы и поджатием лёгких, что повышает внутригрудное давление. Как известно, нарушение движения диафрагмы при огромных ПЭП приводит к уменьшению глубины дыхательных движений, минутного объёма дыхания и жизненной ёмкости легких. При этом ведущим звеном в патогенезе расстройств дыхания при ПЭП является уменьшение дыхательной поверхности лёгких и нарушение диффузии кислорода, которое в свою очередь способствует прогрессированию воспалительных изменений в печени и повышению уровня синтеза цитокинов в печени.

В связи с этим нами были изучены спирографические показатели у пациентов ПЭП в зависимости от размера ЭК (табл.4).

Таблица 4

Показатели вентиляционной функции лёгких при ПЭП  
в зависимости от размера эхинококковой кисты

Показатели	Размер эхинококковых кист, см					
	до 8.0 (n=31)		8.0-12.0 (n=28)		более 12.0 (n=17)	
	Абс, л/мин.	% отн. к должной	Абс, л/мин.	% отн. к должной	Абс, л/мин.	% отн. к должной
ЖЕЛ	3.80±0.2	94.5 ± 4.2	3.6±0.4	84.4 ± 3.6	3.3 ± 0.1*	78.2 ± 2.2*
ФЖЕЛ	3.68±0.2	88.1 ± 3.3	3.3 ± 0.7	78.9 ± 3.8	2.9 ± 0.1	74.1 ± 3.4*
ОФВ <sub>1</sub>	3.60±0.4	83.3 ± 3.2	3.2 ± 0.2	76.8 ± 3.7	3.0 ± 0.2	75.1 ± 3.5
Индекс Тиффно	88.4±3.0	-	78.1±3.9	-	76.8±1.2*	-
ПОС	7.41±0.9	81.5±1.4	7.3 ± 0.3	80.0 ± 0.6	7.0±0.9*	78.3±1.6
МОС <sub>25</sub>	7.43±0.8	82.2 ± 0.9	7.3±0.2	80.6 ± 0.8	7.1 ± 0.1	78.4 ± 1.2
МОС <sub>50</sub>	4.7 ± 0.3	88.3 ± 4.3	4.2 ± 0.8	77.5±2.3	4.1 ± 0.9*	76.2 ± 2.1*
МОС <sub>75</sub>	2.3 ± 0.1	83.9±0.1	2.1 ± 0.2	82.1±3.1	1.9 ± 0.6*	79.0 ± 1.1*
PaCO <sub>2</sub> (кПа)	5.6±0.4	-	6.13±0,1	-	6.15±0,2	-
PvCO <sub>2</sub>	6.0±0.3	-	7.33±0,1	-	7.34±0,1	-
PaO <sub>2</sub> (кПа)	11.8±1.0	-	11.6±0.1	-	11.3±0.1	-
PvO <sub>2</sub>	5.2±0.1	-	5.0±0.1	-	4.9±0.1	-

У пациентов с размерами ЭК 8.0-12.0 см и более 12.0 см наблюдалось снижение большинства показателей по сравнению с больными с размерами ЭК до 8.0 см. Причём у двух последних групп изменения ВФД становились более значимыми и наблюдалось достоверное (P<0.05) сравнительное снижение значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, а также соответственно отмеча-

лось повышение парциального давления углекислого газа и снижение парциального кислорода в крови.

В связи с тем, что процессы ремоделирования растянуты во времени и связаны с увеличением объёма ЭК, была исследована зависимость уровня ФВД от размера ЭК. Было показано, что у больных с ЭП до 8.0 см величина ФВД почти не отличалась от контрольной группы. По мере увеличения объёма кисты этот показатель возрастал и достигал максимальных значений у лиц с ЭК свыше 12.0 см.

Снижение ЖЕЛ (в норме она колеблется от 3.5 до 5 л) в основном характеризуется увеличением размеров ЭК, что препятствуют свободной экскурсии грудной клетки.

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать заключение, что у больных с ПЭП на фоне существенных нарушений печёночного кровотока, наблюдаются изменения ФВД. Данные изменения обнаруживаются уже на этапе хронического процесса, но приобретают клинико-диагностическое значение у больных ПЭП. Причём по мере нарастания объёма ЭК указанные нарушения прогрессируют, что у части больных могут сопровождаться развитием лёгочной гипертензии. С другой стороны, гипоксия, обусловленная снижением функции лёгких при ПЭП, поддерживает имеющиеся нарушения в показателях цитокинового профиля и синтеза оксида азота.

#### В ы в о д ы

Эхинококкоз печени сопровождается значительным разрушением гепатоцитов, нарушением показателей уровня провоспалительных цитокинов и оксида азота, особенно при осложнённом и поддиафрагмальном локализации, что указывает на нарушение функции печени и лёгких.

По мере увеличения объёма эхинококковых кист в поддиафрагмальном пространстве и длительности заболевания в значительной степени нарушается вентиляционная и газообменная функция лёгких.

Больным с ПЭП целесообразно в предоперационном периоде проведение патогенетически обоснованной антигипоксической терапии, в значительной степени улучшающей функциональное состояние печени и лёгких.

При выполнении оперативных вмешательств по поводу осложнённого ПЭП целесообразно выполнять органощадящие методы, направленные на декомпрессию лёгких и снижение внутригрудного давления.

*Поступило 07.01.2014 г.*

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зангинян А.В. Исследование свободнорадикальных процессов и содержание цитокинов при эхинококкозе печени. – Инфекция и иммунитет, СПб., 2012, т.2, №3, с. 661-664.
2. Абдуллаев А.Б. Усовершенствование диагностики эхинококкоза печени. – Мат-лы XX-го юбилейного международного конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. – Донецк, 2013, с.7.
3. Назаров Ш.К. Диагностика и хирургическое лечение эхинококкоза печени и органов брюшной полости: Автореф. дис.... д.м.н. – М., 2005, 10-11 с.
4. Arkun R. Musculooskeletal system involmentnin hidatid disease. – European Radiology, 2006, 594 p.

А.Ҷ.Собиров, Ф.И.Махмадов, А.Д.Гулахмадов, К.М.Курбонов

## ТАҒИРОТҶОИ ФУНКЦИОНАЛИ ҶИГАР ВА ШУШҶО ДАР БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ ЭХИНОКОККОЗИ ЗЕРИ ДИАФРАГМАВИИ ҶИГАР

*Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино*

Дар мақолаи зерин натиҷаи табобати 76 бемори гирифтори эхинококкози зери диафрагмавии ҷигар оварда шудааст. Натиҷаи таҳхис нишон дод, ки эхинококкози ҷигар бо вайроншавии гарони гепатоцитҳо, вайроншавии нишондодҳои ситокинҳои илтиҳобӣ ва оксиди азот, алалхусус ҳангоми эхинококкози авориздор ва зери диафрагмавӣ, ки вайроншавии вазифаи ҷигар ва шушҷоро нишон медиҳад. Дар ин ҳангом бо калоншавии ҳаҷми кистаи эхинококкӣ дар зери диафрагма ва давомнокии беморӣ, ҳамзамон вазифаи вентилятсионӣ ва мубодилаи газии шушҷо дигаргун мешаванд. Ҳангоми бемории эхинококкози зери диафрагмавӣ гузаронидани табобати патогенетикӣ асосноки пеш аз ҷарроҳии муқобили гипоксияро тавсия дода мешавад, ки ба дараҷаи муайян ҳолати функционалии ҷигар ва шушҷоро беҳтар мегардонад.

**Калимаҳои калидӣ:** эхинококкози зеридиафрагмавии ҷигар – нишондиҳандаи ферментҳои ҷигар – ситокинҳои ҳамрадифи илтиҳобӣ – оксиди азот – вазифаи вентилятсионӣ ва мубодилаи газии шушҷо.

A.J.Sobirov, F.I.Makhmadov, A.D.Gulahmadov, K.M.Kurbonov

## FUNCTIONAL DISORDERS OF THE LIVER AND LUNGS IN PATIENTS WITH HEPATIC ECHINOCOCCOSIS SUBDIAPHRAGMATIC

*Abuali ibn Sino Tajik State Medical University*

An analysis of results of surgical treatment of 76 patients with hepatic echinococcosis subdiaphragmatic are presents. Results of the study showed that hydatid disease of the liver accompanied by considerable destruction of hepatocytes, impaired performance of proinflammatory cytokines and nitric oxide, especially in complicated and subdiaphragmatic localization, indicating that the liver and lungs. At the same time as the increase in EC subdiaphragmatic space and duration of the disease is largely disturbed ventilation and gas exchange function of the lungs. The authors recommend that patients with PEP advisable preoperatively of pathogenesis based antigipoksicheskoy therapy, largely improving the functional state of the liver and lungs.

**Key words:** subdiaphragmatic hydatid disease of the liver – liver enzymes indicator – proinflammatory cytokines – nitric oxide – ventilation and gazobmennaya lung function.