

УДК 616.36-089.87-005.1-08:615.832.97

СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕРХНИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНА

Пчелинцева Е.В.¹, Уразова О.И.¹, Лызко И.А.¹, Альперович Б.И.¹, Мерзликин Н.В.¹, Новицкий В.В.^{1,2}, Байков А.Н.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В работе оценивали влияние интраоперационного холодового воздействия на показатели коагуляционного гемостаза и риск развития геморрагических осложнений после резекции печени в зависимости от исходного (до операции) функционального состояния органа и метода резекции. Было прооперировано 24 пациента в возрасте от 20 до 55 лет по поводу очаговых поражений печени. Нарушение функций печени до операции наблюдалось у 9 больных, у 15 пациентов функциональных нарушений не было. У 50% больных была выполнена резекция печени с применением криовоздействия, у остальной части пациентов – традиционная резекция. Материалом для исследования служила плазма венозной крови. Согласно полученным результатам, динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных с очаговой патологией печени после резекции органа доказывает преимущество применения криовоздействия для минимизации риска возникновения геморрагических послеоперационных осложнений. Так, в период после криорезекции печени тенденция к нормализации содержания факторов V, XI и XII в плазме крови является более выраженной, чем при использовании традиционного (без криовоздействия) метода резекции. Международное нормализованное отношение (МНО) в послеоперационном периоде превышает норму вне зависимости от метода резекции и функционального состояния печени до операции, однако у больных с исходно нарушенной функцией печени до операции МНО выше 2,0, а после операции, несмотря на снижение, сохраняется выше 1,4, что свидетельствует о значительной гипокоагуляции и высоком риске геморрагических осложнений вследствие нарушений внешнего (тканевого) пути активации свертывания крови. Активированное частичное тромбопластиновое время после операции снижается, но (как и до операции) сохраняется в пределах общепринятых референсных значений вне зависимости от функционального состояния печени и метода резекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: очаговые поражения печени, криорезекция, коагуляционный гемостаз, факторы свертывания крови.

Введение

В настоящее время отмечается значительный прогресс в области методов хирургического лечения печени. Развитие медицинских технологий, совершенствование техники выполнения оперативных вмешательств на печени, достижения современной анестезиологии и реаниматологии способствуют значительному снижению летальности после резекций печени [1, 2]. На настоящий момент данный показатель в крупных хирургических центрах мира составляет 3–8%,

при этом частота послеоперационных осложнений по-прежнему сохраняется высокой – 30–56% [3, 4]. Актуальной остается и проблема интраоперационной кровопотери, которая зачастую является причиной неудовлетворительных результатов оперативного лечения [1, 2]. Патология плазменного (коагуляционного) гемостаза и развитие геморрагического синдрома рассматриваются в качестве основных проявлений дисфункции печени в послеоперационном периоде [5, 6]. В связи с этим актуальным является внедрение в хирургическую практику современных технологий резекции печени, в частности применение криохирургических инструментов – криодеструктора и криоскаль-

✉ Уразова Ольга Ивановна, тел. 8-903-913-1483;
e-mail: urazova72@yandex.ru

пеля, что позволяет уменьшить частоту и выраженность осложнения, сократить сроки морфологической и функциональной регенерации печени и обеспечить профилактику геморрагических послеоперационных осложнений.

Цель исследования – оценить характер влияния интраоперационного холодового воздействия на показатели коагуляционного гемостаза и риск развития геморрагических осложнений после резекции печени в зависимости от исходного (до операции) функционального состояния органа.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 24 пациента (11 мужчин и 13 женщин) в возрасте 20–55 лет, перенесших резекцию печени по поводу очаговых поражений печени паразитарного и непаразитарного генеза. Все больные были разделены на две группы по функциональному состоянию печени до операции: у 9 пациентов наблюдалось нарушение функций печени, у 15 больных функциональных нарушений в дооперационном периоде не выявлено. Нарушение функций печени диагностировалось на основании биохимических показателей (повышение активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гипопропротеинемия (гипоальбуминемия)) и результатов коагулологических тестов (увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и (или) протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО)).

Пациенты находились на лечении в хирургическом отделении ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3» (г. Томск). У 50% больных обеих групп исследования резекция печени осуществлялась с применением холода (криорезекция печени или резекция печени, дополненная криодеструкцией ее культи), у остальной части пациентов – традиционным методом (без криовоздействия). 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 Томском государственном университете, г. Томск), для криорезекции печени – криовиброскальпель или криоультразвуковой скальпель (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск). Все пациенты были госпитализированы и прооперированы в плановом порядке. Иссле-

дования проводились до операции и на 1-е и 5-е сут после нее. Критериями исключения больных из исследования были: отсутствие информированного добровольного согласия, сопутствующие наследственные дефекты системы гемостаза, тромбоцитопения. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилось сходное лечение, направленное на поддержание важнейших функций организма и стабилизацию гомеостаза.

Контрольную группу составили 12 здоровых доноров (6 мужчин и 6 женщин), сопоставимых по возрасту.

Материалом для исследования служила плазма, полученная из 2 мл периферической венозной крови, стабилизированной цитратом натрия. Определение содержания фибриногена (грамм на литр), АЧТВ (секунда) и МНО проводилось с использованием полуавтоматического 4-канального коагулометра Helena C-4 (Helena Bioscience Europe, Великобритания). Концентрацию факторов V, XI и XII в плазме крови оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) по протоколам фирмы-производителя реагентов (AssayPro, США). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета регистрировали на фотометре-анализаторе Multiscan EX (Thermolabsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм. Результаты выражали в микрограммах на миллилитр.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., США). Проверку на соответствие выборочных данных закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении попарное сравнение зависимых и независимых выборок (показатели клоттинговых тестов) выполняли с использованием *t*-критерия Стьюдента. При несоответствии выборок закону нормального распределения (результаты иммуноферментного анализа) для попарного их сравнения применяли 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 и обсуждение

При анализе показателей гемостаза до операции было выявлено, что содержание в крови фибриногена (фактор I – показатель конечного этапа гемокоагуляции) у больных с исходно нарушенной функцией печени соответствовало норме (таблица), тогда как у больных с исходно нормальной функцией печени оно превышало значения нормы, что могло быть следст-

вием активации синтеза фибриногена медиаторами [7, 8].
 ответа острой фазы – цитокинами типа IL-1, IL-6 и др.

Концентрация факторов V, XI, XII ($Me(Q_1-Q_3)$) и фибриногена ($\bar{X} \pm m$) в плазме крови, величина МНО и АЧТВ ($\bar{X} \pm m$) у больных с очаговой патологией печени до и после резекции в зависимости от ее метода и исходного состояния печени

Показатель	Здоровые доноры	Больные с резекцией печени				
		Срок исследования	С нормальной функцией печени до операции (15 человек)		С нарушением функции печени до операции (9 человек)	
			Резекция с применением криовоздействия	Резекция без криовоздействия	Резекция с применением криовоздействия	Резекция без криовоздействия
Фактор V, мкг/мл	9,08 (8,80–9,76)	До операции	38,32 (28,80–45,76) $p < 0,001$		36,16 (25,28–51,36) $p < 0,001$	
		1-е сут после операции	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) $p = 0,004$ $p_{\kappa} = 0,046$
		5-е сут после операции	19,40 (16,60–27,20) $p < 0,001$ $p_{0,5} = 0,018$	24,24 (17,80–31,92) $p < 0,001$	9,52 (9,28–10,64) $p_{0,5} = 0,043$	27,04 (15,68–40,08) $p = 0,004$ $p_{\kappa} = 0,047$
Фактор XI, мкг/мл	4,35 (3,94–5,00)	До операции	1,50 (0,43–2,09) $p < 0,001$		0,500 (0,240–0,620) $p < 0,001$	
		1-е сут после операции	3,85 (1,52–6,78) $p_{0,1} = 0,036$	0,43 (0,32–1,49) $p < 0,001$ $p_{\kappa} = 0,021$	1,54 (1,49–2,00) $p = 0,002$ $p_{0,1} = 0,043$	1,40 (0,46–2,29) $p = 0,004$ $p_{0,1} = 0,068$
		5-е сут после операции	1,15 (0,33–5,30)	0,53 (0,27–0,77) $p < 0,001$	3,72 (1,51–4,22) $p_{0,5} = 0,043$	0,25 (0,20–0,29) $p = 0,004$ $p_{\kappa} = 0,014$
Фактор XII, мкг/мл	12,63 (11,13–20,62)	До операции	9,93 (7,97–11,17) $p = 0,005$		9,73 (7,63–12,05) $p = 0,033$	
		1-е сут после операции	13,40 (8,10–27,10)	9,26 (7,58–9,44) $p = 0,001$	10,46 (6,73–11,84)	7,535 (5,70–9,79) $p = 0,011$
		5-е сут после операции	9,54 (7,92–14,52)	9,54 (8,55–10,63) $p = 0,011$	6,64 (6,60–7,81) $p = 0,002$ $p_{0,5} = 0,043$	8,20 (7,22–10,01) $p = 0,015$
Фибриноген, г/л	2,97 ± 0,39	До операции	3,99 ± 0,92 $p = 0,012$		3,04 ± 1,14	
		1-е сут после операции	3,32 ± 0,56	3,44 ± 0,82	4,16 ± 1,07 $p = 0,005$	2,725 ± 0,99
		5-е сут после операции	3,15 ± 0,82 $p_{0,5} < 0,001$	3,057 ± 0,707 $p_{0,5} = 0,048$	3,560 ± 0,351	4,100 ± 0,979 $p = 0,014$
МНО	1,01 ± 0,10	До операции	0,970 ± 0,147		2,054 ± 0,349 $p < 0,001$	
		1-е сут после операции	1,13 ± 0,13 $p_{0,1} = 0,005$	1,34 ± 0,31 $p = 0,010$ $p_{0,1} = 0,006$	1,94 ± 0,05 $p < 0,001$	1,77 ± 0,25 $p < 0,001$ $p_{0,1} = 0,038$
		5-е сут после операции	1,54 ± 0,10 $p < 0,001$ $p_{0,5} < 0,001$	1,48 ± 0,41 $p = 0,006$ $p_{0,5} = 0,036$	1,90 ± 0,27 $p < 0,001$	1,58 ± 0,31 $p = 0,006$ $p_{0,5} = 0,023$
АЧТВ, с	35,58 ± 2,61	До операции	34,73 ± 2,76		35,00 ± 2,65	
		1-е сут после операции	33,00 ± 3,12 $p_{0,1} = 0,001$	33,29 ± 3,90	33,60 ± 1,34	34,00 ± 2,16 $p_{0,1} = 0,003$
		5-е сут после операции	31,63 ± 1,92 $p = 0,003$ $p_{0,5} < 0,001$	32,13 ± 2,23 $p = 0,006$ $p_{0,5} = 0,001$	33,60 ± 2,07	32,25 ± 1,26 $p_{0,5} = 0,028$

Примечание. Уровень статистической значимости различий показателей: p – по сравнению с группой здоровых доноров (контроль); $p_{0,1}$ – до операции и в 1-е сут после операции; $p_{0,5}$ – до операции и на 5-е сут после операции; p_k – по сравнению с группой больных после резекции печени с применением криовоздействия.

В то же время в группе больных с нарушением функции печени до операции выявлено практически двукратное увеличение МНО (см. таблицу), что свидетельствует о дефиците синтезируемых в печени факторов протромбинового комплекса (факторы VII, X, V, II) [9, 10]. Вместе с тем содержание фактора V в плазме крови у больных обеих групп исследования до операции было выше, чем в контрольной группе (см. таблицу).

Дооперационный уровень АЧТВ в обеих группах исследования не отличался от нормы (см. таблицу). АЧТВ, как известно, отражает состояние внутреннего пути коагуляционного гемостаза и характеризуется наибольшей чувствительностью к дефициту факторов свертывания XII, XI, IX, VIII. Наряду с этим установлено, что АЧТВ проявляет чувствительность к дефициту факторов XII и XI только при уровне их активности не более 20% (при норме 70–130%) [11, 12].

Что касается факторов XII и XI, то их содержание в плазме крови у больных с очаговой патологией печени вне зависимости от функционального состояния органа в дооперационном периоде было статистически значимо ниже, чем у здоровых доноров (см. таблицу), однако такого рода понижение, по-видимому, явилось недостаточным для увеличения АЧТВ.

После резекции концентрация фибриногена в крови у больных с исходно нормальной функцией печени нормализовалась, в то время как во второй группе она повышалась – на 1-е сут после резекции с криовоздействием и на 5-е сут – после резекции традиционным методом (см. таблицу).

Также после операции у больных с исходной нормальной функцией печени регистрировалось увеличение МНО в сравнении с периодом до операции и значениями этого показателя в группе здоровых доноров, но на 1-е сут после криорезекции оно не превышало верхней границы варибельности референсных значений (от 0,85 до 1,25) [11]. В то же время у пациентов с исходной нарушенной функцией печени изначально увеличенное МНО (более 2,0) снижалось, но по-прежнему оставалось выше средних значений контрольной группы и границ референсного диапазона (в том числе предельно допустимого значения – 1,4), что соответствует состоянию гипокоагуляции. При этом понижение было наиболее значимым на 5-е сут после операции вне зависимости от метода резекции – с применением криовоздействия или без такового (см. таблицу).

Активированное частичное тромбопластиновое время претерпело обратную динамику (в большей степени выраженную у больных с исходно нормальной функцией печени) с максимальным его понижением у больных обеих групп на 5-е сут после операции независимо от метода резекции печени (см. таблицу), что свидетельствует о послеоперационных изменениях содержания плазменных факторов контакт-зависимого пути активации свертывания крови.

Известно, что основным местом синтеза исследованных в работе факторов свертывания – фибриногена (фактор I), проакцелерина (фактор V), плазменного предшественника тромбопластина (фактор XI) и фактора Хагемана (фактор XII) – является печень [9, 10].

У больных обеих групп исследования после резекции печени отмечалось снижение плазменной концентрации фактора V относительно его дооперационных значений. 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 сут после криорезекции у пациентов с исходной нарушенной функцией печени содержание фактора V было статистически значимо ниже, чем у больных, перенесших резекцию печени без криовоздействия, при полном восстановлении показателя до значений нормы на 5-е сут послеоперационного периода (см. таблицу).

Полученные результаты отражают положительный эффект холодового воздействия. Оно облегчает проведение резекции печени, так как способствует гемостазу в области мелких сосудов по плоскости пересечения, создает оптимальные условия для лигирования крупных сосудов, существенно уменьшает кровопотерю и предупреждает развитие печеночной недостаточности [1, 2].

После криорезекции печени нормализация фактора XI у больных с исходно нормальной функцией печени определялась уже на 1-е сут, а у пациентов с исходной нарушенной функцией органа – на 5-е сут после операции (см. таблицу). 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 (см. таблицу). У последних оно сохранялось ниже нормы (см. таблицу).

При недостаточности активной формы фактора XI, как известно, риск послеоперационных кровотечений существенно увеличивается вследствие нарушения активации фактора IX, что подтверждает преиму-

щество метода криорезекции в отношении профилактики геморрагических послеоперационных осложнений, связанных с нарушением гемостатической функции печени [9, 12].

Плазменная концентрация фактора XII у больных с исходной нормальной функцией печени, перенесших криорезекцию, на 1-е сут после операции нормализовалась и на 5-е сут в 1-й группе сохранялась в пределах нормы, в то время как у пациентов с исходно нарушенной функцией печени этот показатель снижался в еще большей степени, нежели до операции (см. таблицу). У больных, перенесших резекцию печени традиционным методом, содержание фактора XII в плазме крови не изменялось в сравнении с периодом до операции, сохраняясь ниже, чем у здоровых доноров (см. таблицу).

При недостаточности фактора XII склонность к кровоточивости, как правило, отсутствует ввиду того, что он инициирует не только внутренний (контактный) путь активации свертывания крови, но и систему фибринолиза (или плазминовую систему). Аминокислотная последовательность С-концевого каталитического домена фактора XII гомологична соответствующим структурам трипсина, тканевого активатора плазминогена и, особенно, плазмина [13]. Это объясняет факт возникновения склонности к тромбозам при дефиците фактора XII. Вместе с тем доказано, что при резко выраженной гипокоагуляции уровень фактора XII в плазме не превышает 2%, при умеренной – варьирует от 3 до 9% [9, 10, 12]. Еще одно важное свойство фактора XII – стимулировать пролиферацию клеток печени [14]. В его составе содержатся домены, подобные эпидермальному фактору роста [9]. В этой связи послеоперационная нормализация содержания фактора XII в плазме крови при применении криовоздействия может рассматриваться как фактор репаративной регенерации печени и показатель благоприятного прогноза.

Заключение

Динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных с очаговой патологией печени после ее резекции с применением криовоздействия и без него (традиционный метод резекции печени) доказывает преимущество использования криотехнологий в ходе оперативного вмешательства для минимизации риска возникновения геморрагических послеоперационных осложнений. В период после криорезекции печени 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. При этом уровень МНО в послеопе-

рационном периоде превышает норму вне зависимости от метода резекции и функционального состояния печени до операции, но у больных с исходно нару-

шенной функцией печени он до и после операции сохраняется выше предельно допустимого значения – 1,4, что свидетельствует о значительной гипокоагуляции и высоком риске геморрагических осложнений вследствие нарушений внешнего (тканевого) пути активации свертывания крови. АЧТВ после операции снижается, т.е. претерпевает обратную динамику, но сохраняется в пределах общепринятых референсных значений (30–42 с) [11] вне зависимости от функционального состояния печени до операции и метода резекции.

Литература

1. Альперович Б.И. Крихирургия заболеваний печени // Бюл. сиб. медицины. 2006. Т. 2, № 1. С. 9–15.
2. Hata S., Sugawara Y., Kishi Y., Nijya T., Kaneko J., Sano K., Imamura H., Kokudo N., Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation // *Liver Transpl.* 2004. V. 10, № 1. P. 65–70.
3. Dimick J.B., Wainess R.M., Cowan J.A., Upchurch G.R. Jr., Knol J.A., Colletti L.M. National trends in the use and outcomes of hepatic resection // *J. Am. Coll. Surg.* 2004. V. 199, № 1. P. 31–38.
4. Nagino M., Kamiya J., Arai T., Nishio H., Ebata T., Nimura Y. One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome // *Surgery.* 2005. V. 137, № 2. P. 148–155.
5. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с.
6. Мерзликин Н.В., Альперович Б.И., Бражникова Н.А., Цхай В.Ф., Сотников А.А., Комкова Т.Б., Авдеев С.В., Гюнтер В.Э., Марына М.Е., Ярошкина Т.Н., Толкаева М.В., Клиновицкий И.Ю. Руководство по хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени / под ред. Н.В. Мерзликина. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2014. 468 с.
7. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. II. Цитокины и коагуляционный гемостаз // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2013. Т. 51, № 3. С. 9–29.
8. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine // *Arthritis Res. Ther.* 2006. V. 8, № 2. P. 2–14.
9. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭН, 2000. 364 с.
10. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
12. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 264 с.
13. Schousboe I., Feddersen K., Rojkaer R. Factor XIIa is a kinetically favorable plasminogen activator // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 82, № 3. P. 1041–1046.
14. Schmeidler-Sapiro K.T., Ratnoff O.D., Gordon E.M. Mitogenic effects of coagulation factor XII and factor XIIa on HepG₂ cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. V. 88, № 10. P. 4382–4385.

Поступила в редакцию 31.12.2014 г.

Утверждена к печати 15.04.2015 г.

Пчелинцева Екатерина Владимировна – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Уразова Ольга Ивановна (✉) – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Лызко Илья Анатольевич – канд. мед. наук, докторант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

Альперович Борис Ильич – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

Мерзликин Николай Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

Новицкий Вячеслав Викторович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ, старший научный сотрудник лаборатории моделирования физических процессов в биологии и медицине физического факультета НИ ТГУ (г. Томск).

Байков Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

✉ **Уразова Ольга Ивановна**, тел. 8-903-913-1483; e-mail: urazova72@yandex.ru

EFFECT OF INTRAOPERATIVE USE OF ULTRALOW TEMPERATURES ON THE COAGULATION HEMOSTASIS STATE AFTER HEPATIC RESECTION, DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATUS OF LIVER

Pchelintseva Ye.V.¹, Urazova O.I.¹, Lyzko I.A.¹, Al'perovich B.I.¹, Merzlikin N.V.¹, Novitsky V.V.^{1,2}, Baikov A.N.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The work has evaluated the impact of intraoperative cryotherapy on the coagulation indicators and the risk of hemorrhagic complications development after liver resection, depending on the original (preoperative) functional state of the organ and the resection method. 24 patients with liver lesions, aged 20–55, have been operated; of them 9 patients had liver disorders prior to the surgery and 15 patients had no disorders. Half of the patients have undergone liver resection with cryotherapy, the remaining part of the patients have been exposed to conventional resection. The material for the research was venous plasma. According to the research findings, the post-operative dynamics of the coagulation indicators in the patients with liver lesions proves the advantage of using cryotherapy for minimizing the risk of hemorrhagic complications emergence. Thus, a tendency towards normalization of factors V, XI and XII content in blood plasma is more prominent after cryoresection of the liver, than after the conventional resection method (without cryotherapy). The international normalized ratio (INR) in the post-operative period exceeds the norm, regardless of the resection method and the functional state of the liver prior to the surgery. However, among the patients who had original liver disorder, INR is more than 2.0 before the surgery, whereas after the operation, despite the decrease, it remains above 1.4, which indicates significant hypocoagulation and high risk of hemorrhagic complications following the deficiency of the extrinsic coagulation pathway. Activated partial thromboplastin time after the surgery goes down, however, like before the surgery, it remains within the range of the commonly accepted reference values, regardless of the functional liver state and the resection method.

KEY WORDS: focal lesion of the liver, cryoresection, coagulation hemostasis, coagulation factors.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 35–41

References

1. Al'perovich B.I., Potapov A.V., Salo V.N. [Cryosurgery of liver diseases]. *Bulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian medicine*, 2006, vol. 5, no. 1, pp. 9–15 (in Russian).
2. Hata S., Sugawara Y., Kishi Y., Niiya T., Kaneko J., Sano K., Imamura H., Kokudo N., Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transpl.*, 2004, vol. 10, no. 1, pp. 65–70.
3. Dimick J.B., Wainess R.M., Cowan J.A., Upchurch G.R. Jr., Knol J.A., Colletti L.M. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J. Am. Coll. Surg.*, 2004, vol. 199, no. 1, pp. 31–38.
4. Nagino M., Kamiya J., Arai T., Nishio H., Ebata T., Nimura Y. One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. *Surgery*, 2005, vol. 137, no. 2, pp. 148–155.
5. Al'perovich B.I. *Hirurgija pecheni* [Liver surgery]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 352 p. (in Russian).
6. Merzlikin N.V., Al'perovich B.I., Brazhnikova N.A., Tskhai V.F., Sotnikov A.A., Komkova T.B., Avdeyev S.V., Gunther V.E., Mar'ina M.E., Iaroshkina T.N., Tolkayeva M.V., Klinovitsky I.J. *Rukovodstvo po hirurgii ochagovykh parazitarnykh zabolevaniy pecheni* [Guide to surgery focal parasitic diseases of the liver]. Ed. N.V. Merzlikin. Tomsk, Print Manufacture Publ., 2014. 468 p. (in Russian).
7. Kuznik B.I. Cytokines and hemostasis. II. Cytokines and coagulation hemostasis. *Tromboz, gemostaz i reologiya – Thrombosis, Hemostasis, Rheology*, 2013, vol. 51, no. 3, pp. 9–29 (in Russian).
8. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, vol. 8, no. 2, pp. 2–14.
9. Zubairov D.M. *Molekuljarnye osnovy svjertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya* [Molecular basis of coagulation and thromb formation]. Kazan, FEN Publ., 2000. 364 p. (in Russian).
10. Kuznik B.I. *Kletochnye i molekuljarny mehanizmy reguljaccii sistemy gemostaza v norme i patologii* [Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease]. Chita, Ekspres-izdatel'stvo Publ., 2010. 832 p. (in Russian).
11. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaja*

- terapija narushenij gemostaza* [Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disturbances]. Moscow, Newdiamed Publ., 2001. 296 p. (in Russian).
12. Mamaev A.N. *Koagulopatii: rukovodstvo* [Coagulopathies: a guide]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012. 264 p. (in Russian).
13. Schousboe I., Feddersen K., Rojkaer R. Factor XIIa is a kinetically favorable plasminogen activator. *Thromb. Haemost.*, 1999, vol. 82, no. 3, pp. 1041–1046.
14. Schmeidler-Sapiro K.T., Ratnoff O.D., Gordon E.M. Mitogenic effects of coagulation factor XII and factor XIIa on HepG₂ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, no. 10, pp. 4382–4385.

Pchelintseva Yekaterina V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Urazova Olga I. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Lyzko Iliya A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Al'perovich Boris I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Merzlikin Nikolay V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Novitsky Vyacheslav V., Siberian State Medical University, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

Baikov Aleksandr N., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Urazova Olga I.**, Ph. +7-903-913-1483; e-mail: urazova72@yandex.ru