

*Рафиков С.Р., \*Махмадов Ф.И., \*Курбонов К.М., \*Рахимов А.Р.*

## ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ С ПОДДИАФРАГМАЛЬНЫМ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ

Кафедра хирургии ГОУ ИПОвСЗ РТ

\*Кафедра хирургических болезней №1 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино

*Rafikov S.R., \*Mahmadov F.I., \*Kurbanov K.M., \*Rahimov A.R.*

## DIAGNOSIS AND CORRECTION OF FUNCTIONAL DISORDERS OF LIVER AND LUNG IN PATIENTS WITH SUBDIAPHRAGMATIC LIVER ECHINOCOCCOSIS

Department of Surgical Diseases of the State Education Establishment “Institute of Postgraduate Education in Health Sphere of Republic of Tajikistan”

\*Department of Surgical Diseases №1 of the Tajik Medical State University named after Abuali-ibn-Sino

---

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения поддиафрагмального эхинококкоза печени и его осложнений.

**Материал и методы.** Настоящее исследование основано на анализе и лечении 76 пациентов с эхинококкозом печени поддиафрагмального расположения. Подавляющее большинство составили лица старше 40 лет, мужчин было 33 (43,4%), женщин - 43 (56,6%). Осложнённые формы эхинококкоза наблюдалось у 63,1% (n=48) больных (нагноение - 27, прорыв в жёлчные пути - 21).

**Результаты.** Эхинококкоз печени сопровождается значительным разрушением гепатоцитов, нарушением показателей уровня провоспалительных цитокинов и оксида азота, особенно при осложнённом течении и поддиафрагмальной локализации, что указывает на нарушение функции печени и лёгких. По мере увеличения объема эхинококковой кисты в поддиафрагмальном пространстве и при длительном течении заболевания нарушаются вентиляционная и газообменная функция лёгких.

**Заключение.** Больным с эхинококкозом печени поддиафрагмальной локализации целесообразно проведение в предоперационном периоде 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 легких

**Aim.** Improvement of results of treatment of subdiaphragmatic echinococcosis of liver and its complications.

**Materials and methods.** The present research is based on the analysis and treatment of 76 patients with hepatic echinococcosis of subdiaphragmatic location. The vast majority were persons older than 40 years. There were 33 males (43,4%) and 43 women (56,6%). Complicated forms of echinococcosis was observed in 63,1% (n=48) patients (abscess - 27, a breakthrough in the bile way - 21).

**Results.** Echinococcosis of the liver accompanied by significant destruction of hepatocytes, a violation of indicators of the level of proinflammatory cytokines and nitric oxide, especially in the complicated course and subdi-

aphragmatic location, indicating that altered functions of liver and lungs. With the growth of volume of hydatid cysts in the subdiaphragmatic space and in long-term course of the disease violated ventilation and gas exchange function of the lungs.

**Conclusion.** To patients with hepatic echinococcosis subdiaphragmatic localization advisable to conduct in the preoperative period antihypoxic therapy to significantly improve functional state of the liver and lungs.

**Key words:** subdiaphragmatic hydatid disease of the liver, indicator of liver enzymes, proinflammatory cytokines, nitric oxide, ventilation and gas exchange in the lung function

### Актуальность

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]. 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 влечет за собой нарушения жизнедеятельности организма в целом. Одним из часто встречаемых локализаций эхинококковых кист (ЭК) являются VII,

VIII и II сегменты печени, что ввиду локализации во время вмешательств создает свои технические трудности. Кроме того, поддиафрагмальный эхинококкоз печени (ПЭП) заслуживает особого внимания из-за возникновения грозных осложнений, таких как прорыв в плевральную полость с развитием гнойного плеврита или формированием плевро-бронхиального свища, прорыв в желчевыводящие пути и нагноение [2, 3].

### Материал и методы исследования

Настоящее исследование основано на анализе и лечении 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 желчные пути (n=21) наблюдались у 63,1% (n=48) больных.

Расположение кист по сегментам отражено на рисунке 1.

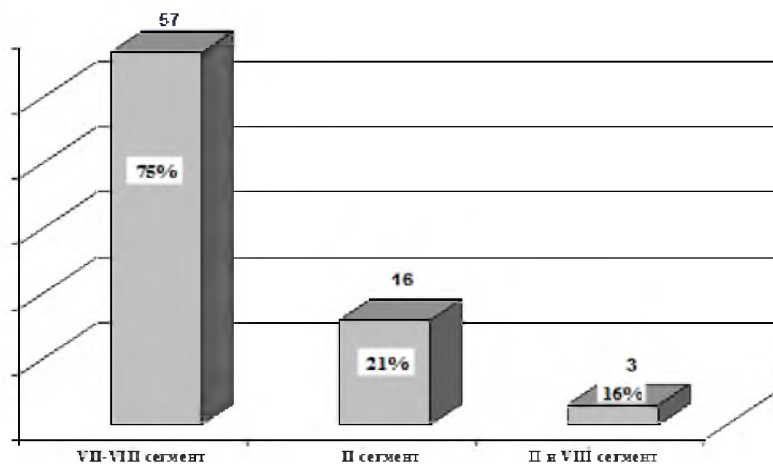


Рис. 1. Расположение ПЭП по сегментам

Клиническое обследование проводилось по общепринятым стандартам, включая биохимические анализы крови, коагулограмму, определение оксида азота (NO), продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Из инструментальных методов исследования проведено УЗИ с доплерографией, спирометрия 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. Для этого во время операции или до операции пункционным методом брали

кусочки печени вблизи от фиброзной капсулы паразита и из отдалённого от кисты участка.

Уровни АсАТ и АлАТ в перикистозной ткани печени и в отдалённом участке у больных ПЭП и в контрольной группе отражены в таблице 1.

Таблица 1

*Уровни АсАТ и АлАТ в перикистозном и в отдалённых 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:* \* –  $P < 0,05$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  – достоверность различия показателей по сравнению с таковым в контрольной группе. ° –  $P < 0,05$  – достоверность различий показателей в зависимости от участка ткани.

Как следует из таблицы 1, вблизи фиброзной капсулы ПЭП наблюдается статистически достоверное снижение концентрации АсАТ и АлАТ, по сравнению с содержанием их в отдалённой от кисты зоне, 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, уменьшение массы печёночной паренхимы, вероятно, влекут за собой нару-

шения функции гепатоцитов, приводящие к снижению содержания индикаторных ферментов в печени.

При сопоставлении данных содержания АсАТ и АлАТ в сыворотке крови и в тканях 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 кровь при поражении печёночных клеток (табл. 2).

Таблица 2

*Содержание АсАТ и АлАТ в тканях 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	

*Примечание:* \*\*\* –  $P < 0,001$  – достоверность различия показателей по сравнению с таковым в контрольной группе.

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 литературных данных 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, то есть ткани, поражённые воспалением, образуют повышенные количества супероксидных радикалов и оксида азота, которые играют значительную роль в развитии и патогенезе различных патологий. Они стано-

вятся медиаторами воспаления, модифицируют белки и повреждают нуклеиновые кислоты.

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

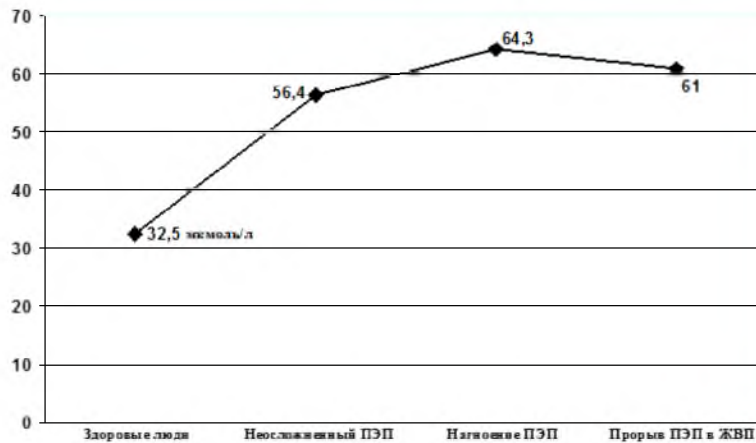


Рис. 2. Сравнительные показатели содержания оксида азота в зависимости от осложнений ПЭП

Как видно из рисунка 2, содержание оксида азота значительно повышено при осложнённых формах ПЭП, то есть, если при неосложнённых формах ПЭП содержание оксида азота достигает 56,4 мкмоль/л, то при нагноениях ЭК оно повышается до 64,3 мкмоль/л. Последнее ещё раз подтверждает, что при нагноении активированные цитокинами и бактериальными эндотоксинами макрофаги в печени усиливают синтез оксида азота, что

приводит к повреждению гепатоцитов.

В этой связи мы сочли целесообразным изучить сравнительные показатели уровней оксида азота и цитокинов у пациентов ПЭП (n=27) как с неосложнёнными (n=12), так и с осложнёнными формами (нагноение, прорыв в ЖВП), а также в до- и послеоперационном периодах (третьи, шестые и девятые сутки). В качестве сравнения использованы аналогичные показатели здоровых доноров (n=15).

Таблица 3

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

	Контроль	до операции	3-й день n/o	6-й день n/o	9-й день n/o
TNF-a	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**

Примечание: \* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001 – достоверность различия показателей по сравнению с таковым в контрольной группе.

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 неё, по сравнению с показателями сыворотки крови доноров (табл. 3). На девятые сутки эти показатели снижаются с тенденцией к нормализации.

Содержание в крови цитокинов (TNF-a, 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 эхинокок-

ковых кистах и осложнённом течении ПЭП, особенно нагноении кисты, сильно возрос уровень ИЛ-6 ( $172,6 \pm 14,4$  пг/мл против  $24,7 \pm 3,9$  пг/мл, по сравнению с контрольной группой).

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

терии оценки тяжести ПЭП в лабораторном мониторинге заболевания и, в частности, в ранней диагностике осложнений и прогнозирования.

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 объема 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 объема 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 спирометрические 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
<b>ЖЕЛ</b>	3,8±0,2	94,5±4,2	3,6±0,4	84,4±3,6	3,3±0,1*	78,2±2,2*
<b>ФЖЕЛ</b>	3,68±0,2	88,1±3,3	3,3±0,7	78,9±3,8	2,9±0,1	74,1±3,4*
<b>ОФВ<sub>1</sub></b>	3,60±0,4	83,3±3,2	3,2±0,2	76,8±3,7	3,0±0,2	75,1±3,5
<b>Индекс Тиффно</b>	88,4±3,0	–	78,1±3,9	–	76,8±1,2*	–
<b>ПОС</b>	7,41±0,9	81,5±1,4	7,3±0,3	80,0±0,6	7,0±0,9*	78,3±1,6
<b>МОС<sub>25</sub></b>	7,43±0,8	82,2±0,9	7,3±0,2	80,6±0,8	7,1±0,1	78,4±1,2
<b>МОС<sub>50</sub></b>	4,7±0,3	88,3±4,3	4,2±0,8	77,5±2,3	4,1±0,9*	76,2±2,1*
<b>МОС<sub>75</sub></b>	2,3±0,1	83,9±0,1	2,1±0,2	82,1±3,1	1,9±0,6*	79,0±1,1*
<b>PaCO<sub>2</sub> (кПа)</b>	5,6±0,4	–	6,13±0,1	–	6,15±0,2	–
<b>PvCO<sub>2</sub></b>	6,0±0,3	–	7,33±0,1	–	7,34±0,1	–
<b>PaO<sub>2</sub> (кПа)</b>	11,8±1,0	–	11,6±0,1	–	11,3±0,1	–
<b>PvO<sub>2</sub></b>	5,2±0,1	–	5,0±0,1	–	4,9±0,1	–

*Примечание:* \* –  $P < 0,05$  – достоверность различия показателей по сравнению с таковым в контрольной группе.

У пациентов с размерами ЭК 8,0-12,0 см и более 12,0 см наблюдалось снижение боль-

шинства показателей, по сравнению с размерами ЭК до 8,0 см. Причем у двух последних



групп изменения ВФД становились более значимыми и наблюдалось достоверное ( $P < 0,05$ ) сравнительное снижение значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно, МОС50, МОС75, а также, соответственно, отмечалось 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 (ПК) наблюдаются изменения ФВД. Данные изменения обнаруживаются уже на этапе хронического процесса, но приобретают клинико-диагностическое значение у больных ПЭП. Причем по мере нарастания объёма ЭК указанные нарушения прогрессируют, 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.

#### Выводы

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

2. По мере увеличения объёма эхинококковых кист в поддиафрагмальном пространстве и длительности заболевания в значительной степени нарушаются вентиляционная и газообменная функции лёгких.

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

4. При выполнении оперативных вмешательств по поводу осложнённого ПЭП целесообразно применять оргонощадящие

методы, направленные на декомпрессию лёгких и снижение внутригрудного давления.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.Б. Усовершенствование диагностики эхинококкоза печени // Материалы XX-го юбилейного международного Конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. Донецк, 2013. С.7.

2. Зангинян А.В. Исследование свободнорадикальных процессов и содержание цитокинов при эхинококкозе печени // Инфекция и иммунитет. СПб. 2012. Т.2. №3. С. 661-664.

3. Назаров Ш.К. Диагностика и хирургическое лечение эхинококкоза печени и органов брюшной полости: автореф. дис... д.м.н. М., 2005. С. 10-11

#### REFERENCES

1. Abdullaev A. B. [Improvement of diagnosis of liver echinococcosis]. Materialy XX-go yubileyogo mezhdunarodnogo Kongressa Assotsiatsii khirurgov-gepatologov stran SNG [Materials of XX-th jubilee international Congress of the Association of surgeons-hepatologists of CIS countries]. Doneck, 2013, pp. 7. (In Russ.)

2. Zanginyan A. V. Issledovanie svobodnoradikalnykh protsessov i sodержanie tsitokinov pri ekhinokokkoze pecheni [Research of free radical processes and the content of cytokines during liver echinococcosis]. *Infektsiy i immunitet – Infection and immunity*, 2012, Vol. 2, No. 3, pp. 661-664.

3. Nazarov Sh. K. *Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie ekhinokokkoza pecheni i organov bryushnoy polosti*. Avtoref. diss. d-ra. med. nauk [Diagnosis and surgical treatment of echinococcosis of the liver and abdominal cavity organs. Extended abstract of doctor's of medical sciences thesis]. Moscow, 2005. 10-11 p.

#### Сведения об авторах:

**Рафиков Сухроб Рахимович** – ассистент кафедры хирургии ГОУ ИПОвСЗ РТ

**Махмадов Фарух Исроилович** – доцент кафедры хирургических болезней №1 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино, д.м.н.

**Курбонев Каримхон Муродович** – зав. кафедрой хирургических болезней №1 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино, академик АМН Республики Таджикистан, д.м.н., профессор

**Рахимов Аваз Рахимович** – ассистент кафедры хирургических болезней №1 ТГМУ, к.м.н.

#### Контактная информация:

**Рафиков Сухроб Рахимович** – тел.: +992918503888; e-mail: [cuhrob.rafikov@mail.ru](mailto:cuhrob.rafikov@mail.ru)