



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-43-47>



Особенности динамики уровня плазменного гомоцистеина при развитии острой пострезекционной печеночной недостаточности

Дунаевская С. С., Косик А. А., Наркевич А. Н.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660077, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1, Россия

Для цитирования: Дунаевская С. С., Косик А. А., Наркевич А. Н. Особенности динамики уровня плазменного гомоцистеина при развитии острой пострезекционной печеночной недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 43–47. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-43-47

Дунаевская Светлана Сергеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана

Косик Арина Александровна, аспирант кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана

Наркевич Артем Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики

✉ Для переписки:

Светлана

Сергеевна Дунаевская

vikto-potapenk@yandex.ru

Резюме

Цель исследования — изучить уровень гомоцистеина в плазме крови у больных с острой пострезекционной печеночной недостаточностью в зависимости степени заболевания.

Материалы и методы. В статье представлены результаты исследования уровня плазменного гомоцистеина у 40 больных с различными классами острой пострезекционной печеночной недостаточности. Показаниями к резекции печени были: первичный рак печени 11 (27%), метастатические поражения печени 21 (53%), паразитарные заболевания печени 3 (7%), доброкачественные образования печени 5 (13%). Больные были разделены на 3 группы — пациенты с развившейся в послеоперационном периоде ППН класса А, В и С.

Результаты. Анализ данных показал, что изначально нормальный уровень плазменного гомоцистеина до резекции печени (оперативного лечения) и после имеет различные варианты развития. В зависимости от класса пострезекционной печеночной недостаточности уровень плазменного гомоцистеина изменяется и имеет отклонения от референсных значений. При сравнительном анализе средних показателей гомоцистеина в группе пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью класса А, после оперативного лечения, были достоверно ниже, чем у пациентов с ППН В и С. В частности, у пациентов с ППН класса В и С отмечается достоверная тенденция к повышению уровня гомоцистеина после операции.

Заключение. Гипергомоцистеинемия может являться фактором риска развития острой печеночной недостаточности после оперативного лечения по поводу очаговых заболеваний печени, возможно, ее неблагоприятное воздействие на функцию и восстановления паренхимы печени, что требует дальнейшего нацеленного изучения.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, гомоцистеин, резекция печени, заболевания печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-43-47>

Levels of plasma homocysteine dynamics speciality in the development of acute postresection hepatic failure

S.S. Dunaevskaya, A. A. Kosik, A. N. Narkevich

FSBEF HE Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno- Jaseneckiy Ministry of Health RF, 660077, Russia, r. Krasnoyarsk, street. Partizana Zsheleznyazka, 1

For citation: Dunaevskaya S.S., Kosik A.A., Narkevich A.N. Levels of plasma homocysteine dynamics speciality in the development of acute postresection hepatic failure. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 43–47. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-43-47

✉ Corresponding author:

Svetlana S. Dunaevskaya
vikto-potapenk@yandex.ru

Svetlana S. Dunaevskaya, Doctor of Medicine., professor, professor of general surgery's department named after prof. M.I. Gulman, ORCID: 0000-0003-2820-4737

Arina A. Kosik, postgraduate student of the Department of General Surgery named after prof. M.I. Gulman

Artem N. Narkevich, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Medical Cybernetics and Informatics; ORCID: 0000-0002-1489-5058

Summary

This study aims to evaluate the level of plasma homocysteine in patients with acute post-resection hepatic failure, depending on the degree of the disease.

Materials and Methods. The article presents the results of a study of plasma homocysteine levels in 40 patients with c different classes of acute post-resection liver failure. Indications for liver resection were: primary liver cancer 11 (27%), metastatic liver lesions 21 (53%), parasitic liver diseases 3 (7%), benign liver formations 5 (13%). Patients were divided into 3 groups — Patients with Post hepatectomy liver failure (PHLF) class developed in the postoperative period A, B and C.

Results. Analysis of the data showed that the initially normal level of plasma homocysteine before liver resection (surgical treatment) and after has different developmental options. Depending on the class of post-resection hepatic failure, the level of plasma homocysteine changes and has deviations from the reference values. In a comparative analysis of the average homocysteine values in the group of patients with post-resection hepatic insufficiency of class A, after surgical treatment, they were significantly lower than in patients with PHLF B and C. In particular, in patients with class B and C PNF, there is a significant trend towards an increase in homocysteine levels after surgery. Hyperhomocysteinemia may be a risk factor for the development of acute liver failure after surgical treatment for focal liver disease. Possibly, its adverse effect on the function and restoration of the liver parenchyma, which requires further targeted study.

Keywords: liver failure, homocysteine, hepatectomy, liver disease

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) одно из самых частых осложнений после резекции печени. Она характеризуется острым, быстро развивающимся поражением печени с высокой долей летальных исходов. Прогноз и развитие заболевания зависит от различных факторов, но в первую очередь от ранней и своевременной диагностики, и правильной этиотропной и патогенетической терапии [1, 2].

Оперативное лечение очаговых заболеваний печени остается чаще всего методом выбора и единственным способом достижения радикального лечения, и долгосрочной выживаемости пациентов. Расположение и размер опухоли, сосудистая

структура печени, а также возможности хирурга радикально удалить опухоль и минимизировать риск рецидива болезни требуют выполнения обширных резекций печени. По мнению разных авторов, объем паренхимы печени, удаленной при обширных резекциях, может составлять 50–80% от ее объема. Поэтому проблема ранней диагностики на ранних стадиях и предотвращения осложнений чрезвычайно важна при различных резекциях [3, 4].

В настоящее время в качестве системных проявлений острой печеночной недостаточности рассматриваются различные факторы, среди которых фигурирует эндотелиальная дисфунк-

ция как первичное звено поражения стенки сосуда [5]. Уменьшение способности эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы на фоне сохранения или даже увеличения образования сосудосуживающих факторов и называется дисфункцией эндотелия. К настоящему времени установлен целый ряд неблагоприятных факторов, вызывающих развитие эндотелиальной дисфункции и целого ряда системных сосудистых изменений, в том числе и при острой печеночной недостаточности. Одним из факторов, повреждающих эндотелий сосудов, в настоящее время признан гомоцистеин. Кроме того, эндотелиальная дисфункция – достаточно многогранный процесс, основным проявлением которого может являться гипергомоцистеинемия (повышенный уровень содержания гомоцистеина в крови) [6, 7].

Материалы и методы

В исследование были включены 40 пациентов, которым была выполнена резекция печени в хирургическом отделении Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России. По половому составу: 26 (65%) было женщин, 14 (35%) – мужчин. Средний возраст составил 59,5 [49,75; 66]. ИМТ у больных составлял 26,6 [22,3;30,5].

Средняя длительность нахождения больных в стационаре составила 14 [10,25; 25] суток. Показаниями к резекции печени были: первичный рак печени 11 (27%), метастатические поражения печени 21 (53%), паразитарные заболевания печени 3 (7%), доброкачественные образования печени 5 (13%).

Обследованным пациентам выполнялись операции открытым доступом (лапаротомия): 25 (62%) пациентам, была выполнена операция – сегментарная резекция печени, 10 (25%) выполнена левосторонняя гемигепатэктомия, и 5 (13%) выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Объем кровопотери во время операции составил до 499 мл 22 (57%), кровопотеря от 500 до 999 мл 10 (24%), кровопотеря более 1000 мл 8 (19%). Продолжительность операции до 120 минут была у 15 (37%), длительность операции от 121 до 180 минут у 12 (30%) и длительность операции более 181 минут у 13 (33%).

Результаты

Предоставленные данные таблицы свидетельствуют о том, что у всех пациентов 1,2 и 3 групп до оперативного вмешательства уровень гомоцистеина был в пределах референсных значений (6,95 [5,6; 8,85], 10,8 [9,82; 12,47], 12,05 [9,57; 13,72]) соответственно.

После операции в 1 группе показатель гомоцистеина был ниже нормы (4,1 [3,75; 4,67]), но во 2 и 3 группе значения гомоцистеина выходили за пределы нормы (16,3 [15,35; 17,02], 16,9 [16,12; 17,3]).

Выявлено, что при выписке у пациентов 1 и 2 групп гомоцистеин был в пределах референсных значений (7,7 [6,52; 8,85], 12,3 [10,27; 14,6]), в свою очередь у пациентов 3 группы отмечалось

гомоцистеин является сульфидрилсодержащей аминокислотой, которая в основном вырабатывается и катаболизируется в печени. Появляется все больше фактов, свидетельствующих о том, что гомоцистеин может влиять на функцию печени. Можно предположить, что динамика изменений уровня плазменного гомоцистеина, взаимосвязана со степенью активности воспалительных процессов и тканевой деструкции при выполнении резекции печени и требует дополнительного изучения [8, 9, 10, 11].

Однако, в доступной нам литературе не найдено исследований посвященной роли гомоцистеина при развитии острой пострезекционной недостаточности, что и обуславливает актуальность нашей работы.

Цель исследования: изучить уровень гомоцистеина в плазме крови у больных с острой пострезекционной печеночной недостаточностью.

Верификация диагнозов осуществлялась согласно критериям определения тяжести ППН по ISGLS [12]. Всех пациентов разделили на три группы: 1 группа- пациенты с развившейся в послеоперационном периоде ППН класса А 16 (40%), 2 группа с развившейся в послеоперационном периоде ППН класса В 14 (35%), 3 группа с развившейся в послеоперационном периоде ППН класса С 10 (25%).

Исследовали показатели плазменного гомоцистеина проводили стандартным методом до операции и на третьи сутки после операции и при выписке.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft. Описание данных представлено в виде процентов (%) и в виде медианы 25; 75 перцентилей Me [Q1; Q3]. Для оценки связи между количественными признаками использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки статистической значимости различий между группами применялся точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости меньше 0,05.

повышение, выходящее за пределы нормы (16,15 [15,55; 16,87]).

Также с помощью методов доказательной медицины представлено, что у пациентов 1 группы (ППН класса А), значения гомоцистеина до и после операции, а также до операции и при выписке, имеют достоверную статистическую связь ($p=0,0004$, $p_1=0,004$), в свою очередь значения гомоцистеина до операции и при выписке статистически достоверной связи не обнаружено ($p_1=0,423$).

Но во 2 группе (ППН класса В) выявлено, что все значения p_2 (до операции, после операции и на выписке) статистически достоверно имеют связь ($p_2=0,001$, $p_2=0,02$, $p_2=0,001$).

Так же у пациентов 3 группы (ППН класса С), значения гомоцистеина до и после операции, а также до операции и при выписке, имеют достоверную статистическую связь ($p_3=0,005$, $p_3=0,005$), но значения гомоцистеина после операции и при выписке статистически достоверной связи не имеют ($p_3=0,169$).

Проведем сравнительную характеристику между группами:

У пациентов 1 и 2 групп до операции, после операции и при выписке, имеется статистически достоверная связь по уровню гомоцистеина ($p_4=0,0003$, $p_4=0,0001$, $p_4=0,00002$).

Но при анализе методами доказательной медицины у пациентов 2 и 3 групп до и после операции статистически достоверной связи не обнаружено ($p_5=0,519$, $p_5=0,277$), но имеется достоверная статистическая связь у пациентов между 2 и 3 группы только при выписке ($p_5=0,0001$).

Также при статистической характеристике показателя гомоцистеина у пациентов 1 и 3 групп, имеется достоверно статистическая связь до, после операции и при выписке ($p_6=0,001$, $p_6=0,00002$, $p_6=0,00002$).

Обсуждение

Сосудистые реакции и нарушение проницаемости сосудистой стенки являются одним из звеньев патогенеза развития пострезекционной печеночной недостаточности. Таким образом, возможно неблагоприятное воздействие гипергомоцистеинемии на функцию и восстановления паренхимы печени у больных с острой печеночной недостаточностью после резекции печени [2, 7, 9].

Был изучен уровень гомоцистеина в плазме крови у больных с острой пострезекционной печеночной недостаточностью в зависимости степени заболевания. В итоге работы можно предположить, что гипергомоцистеинемия может являться фактором риска разви-

тия острой печеночной недостаточности при очаговых заболеваниях печени. Возможно, ее неблагоприятное воздействие на функцию и восстановления паренхимы печени, что требует дальнейшего изучения.

Было выявлено, что при сравнительном анализе средних показателей гомоцистеина в группе пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью класса А, после оперативного лечения, были достоверно ниже, чем у пациентов с классом пострезекционной печеночной недостаточности В и С. В частности, у пациентов с классом В и С отмечалась достоверная тенденция к повышению уровня гомоцистеина после операции.

Заключение

При сравнительном анализе средних показателей гомоцистеина в группе пациентов с пострезекционной печеночной недостаточностью класса А, после оперативного лечения, были достоверно ниже, чем у пациентов с ППН В и С. В частности, у пациентов с ППН класса В и С отмечается достоверная тенденция к повышению уровня гомоцистеина после операции.

Но при выписке у пациентов с ППН класс А и В значения гомоцистеина остаются в пределах референтных значений, а у пациентов с ППН класс С выше нормальных значений.

Так же анализ между групп пациентов с ППН класса А и В, А и С – до, после операции и на выписке подтвердили свою достоверную статисти-

ческую значимость с помощью статистических методов исследования. Повышение данных гомоцистеина может служить ранним диагностическим критерием возникновения такого осложнения в послеоперационном периоде как, острая печеночная недостаточность.

В итоге работы можно сделать заключение, что гипергомоцистеинемия может являться фактором риска развития острой печеночной недостаточности после оперативного лечения по поводу очаговых заболеваний печени, возможно ее неблагоприятное воздействие на функцию и восстановления паренхимы печени, что требует дальнейшего нацеленного изучения.

Литература | References

1. Vishnevsky V. A., Kovalenko Yu. A., Andreytseva O. I., Ikramov R. Z., Efanov M. G., Nazarenko N. A., Tupikin K. A. Post-resection hepatic failure: current problems of definition, epidemiology, pathogenesis, assessment of risk factors, prevention and treatment. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2013; 22 (3): 172–182.
Вишневецкий В. А., Коваленко Ю. А., Андрейцева О. И., Икрамов Р. З., Ефанов М. Г., Назаренко Н. А., Тупикин К. А. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения. Украинский журнал хирургии. 2013; 22(3): 172–182.
2. Lukashik S. P., Karpov I. A. Acute liver failure in adults. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(1)46–55. Doi: 10.36488/cmac.2019.1.46–55
Лукашик С. П., Карпов И. А. Острая печеночная недостаточность у взрослых. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; Т. 21. № 1: 46–55.
3. Kozyrin I. A., Ermakov N. A., Lyadov V. K., Kovalenko Z. A. Experience of two-stage liver resection (ALPPS). *Surgery*. 2014; 12: 24–28.
Козырин И. А., Ермаков Н. А., Лядов В. К., Коваленко З. А. Опыт двухэтапной резекции печени (ALPPS). Хирургия. 2014; 12: 24–28.

4. Lafaro K. J., Stewart C., Fong A., Fong Y. Robotic Liver Resection. *Surg Clin North Am.* 2020; 100(2): 265–281. doi: 10.1016/j.suc.2019.11.003
5. Krotova O. A., Granov D. A., Rutkin I. O. Syndrome of “insufficient liver size” after resection and transplantation of a liver fragment. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov.* 2012; T. 171. No. 3: 113–116.
Кротова О. А., Гранов Д. А., Руткин И. О. Синдром “недостаточного размера печени” после резекции и трансплантации фрагмента печени. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2012; Т. 171. № 3: 113–116.
6. Shevchenko O. P., Dolgov V. V., Gichkun O. E., Kuntsevich N. V., Tsurulnikova O. M., Got'e S. V. Homocysteine in liver transplantation in young children. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs.* 2012; T. 14. № 4: 44–47.
Шевченко О. П., Долгов В. В., Гичкун О. Е., Кунцевич Н. В., Цирульников О. М., Готье С. В. Гомоцистеин при трансплантации печени детям раннего возраста. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; Т. 14. № 4: 44–47.
7. Liu P., Huang J., Zhong L. Role and mechanism of homocysteine in affecting hepatic protein-tyrosine phosphatase 1B. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019; 1863(5): 941–949. doi:10.1016/j.bbagen.2019.03.007
8. Zhuravlyova L. V., Ogneva O. V., Vlasenko A. V. The role of resistin and homocysteine in the progression of functional liver disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(8):11–15. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–11–15
Журавлева Л. В., Огнева Е. В., Власенко А. В. Роль резистина и гомоцистеина в прогрессировании функциональных нарушений печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 8 (168): 11–15.
9. Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Semin Vasc Med.* 2005; 5(2): 77–86. doi: 10.1055/s-2005–872394
10. Koller A., Szenasi A., Dornyei G., Kovacs N., Lelbach A., Kovacs I. Coronary Microvascular and Cardiac Dysfunction Due to Homocysteine Pathometa-bolism; A Complex Therapeutic Design. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(25): 2911–2920. doi: 10.2174 / 1381612824666180625125450
11. Grek A, Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care.* 2016; 27(4): 420–429. doi: 10.4037/aacnacc2016324
12. Rahbari N. N., Garden O. J., Padbury R., et al. Posthe-patectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011; 149(5): 713–24. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001