

УДК 616-092.9+616.36-089.87

3.3.3 Патологическая физиология 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.2 EDN: BMARSJ

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПЕЧЕНОЧНО-СЕЛЕЗЕНОЧНОГО ИНДЕКСА ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ВАСКУЛЯРНОЙ ЭКСКЛЮЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ© **Леонов С.Д.¹, Панченков Д.Н.², Родин А.В.³, Карасев А.С.³, Сорокина А.А.³**¹Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России, 121165, Россия, Москва, ул. Студенческая, 40²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1³Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценка изменений массы печени и селезенки в динамике после выполнения обширной резекции печени с предварительной васкулярной эксклюзией в эксперименте.

Методика. Исследование выполнено на 38 крысах линии Вистар мужского пола массой 180-270 г. Экспериментальных животных разделили на 3 группы: 1-я – ложнооперированные (ЛО) животные (контрольная группа) (n=11), 2-я - с обширной резекцией печени (n=15); 3-я – с обширной резекцией печени, выполненной в условиях предварительной васкулярной эксклюзии (ВЭ) печени в течении 15 мин (n=12). Обширную резекцию печени (ОРП) моделировали путем удаления 70% органа. На 3 и 14 сутки животным проводили релапаротомию, осуществляли удаление оставшейся печени и селезенки и их взвешивание. Печеночно-селезеночный индекс рассчитывался как отношение массы печени к массе селезенки.

Результаты. Масса печени в группе ЛО крыс на 3 сутки после лапаротомии составила 9,06 (6,42; 12,45) г, селезенки – 0,96 (0,69; 1,47) г. Медиана печеночно-селезеночного индекса – 9,69 (6,05; 11,85). Масса удаленной печени на 3 сутки эксперимента во 2-й группе экспериментальных животных составила 5,09 (4,19; 6,55) г, а в 3-й – 5,32 (4,79; 7,81) г, и была статистически значимо меньше, чем в группе ЛО крыс (p<0,05). Масса селезенки в группе животных, которым проводилась ОРП и ОРП в сочетании с ВЭ, на 3 сутки после ОРП составила, соответственно, 0,94 (0,83; 1,17) г и 0,85 (0,5; 1,11) г, что не отличалось от показателей контроля. Печеночно-селезеночный индекс на 3 сутки после ОРП во 2-й группе составил 5,27 (4,99; 6,13) и был статистически значимо меньше, чем у крыс без ОРП. В 3-й группе данный показатель равнялся 7,72 (4,32; 10,3) и статистически не отличался от ЛО животных. На 14 сутки масса печени у экспериментальных животных второй и третьей групп составила 6,39 (4,65; 7,19) г и 6,34 (5,5; 12,63) г соответственно, что было статистически значимо меньше, чем у ЛО животных. Масса селезенки у крыс второй группы равнялась 1,11 (0,77; 1,25) г, и не отличалась от показателей на 3 сутки. Однако, масса селезенки в третьей группе статистически значимо увеличилась относительно значений на 3 сутки до 1,2 (1,17; 1,75) г. При этом печеночно-селезеночный индекс на 14 сутки послеоперационного периода во 2-й группе составил 6,11 (5,11; 7,23), а в 3-й – 5,08 (4,7; 7,63), что было статистически значимо меньше контрольных значений.

Заключение. Печеночно-селезеночный индекс объективно отражает динамику изменений массы и, следовательно, выраженность регенераторных процессов в печени и селезенки после ОРП. В течение первых 3 суток послеоперационного периода масса печени у опытных животных по сравнению с оставшейся после резекции увеличивается примерно в 2,5 раза, что свидетельствует о пике регенерации печени. Васкулярная эксклюзия перед проведением ОРП провоцирует развитие гипертрофии селезенки, что может трактоваться как один из маркеров осложненного течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: обширная резекция печени, васкулярная эксклюзия, регенерация печени и селезенки

EVALUATION OF THE DYNAMICS OF THE HEPATO-SPLENIC INDEX AFTER EXTENDED LIVER RESECTION IN THE CASES OF PRELIMINARY VASCULAR EXCLUSION IN THE EXPERIMENT

Leonov S.D.¹, Panchenkov D.N.², Rodin A.V.³, Karasev A.S.³, Sorokina A.A.³

¹Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, 40, Studencheskaya St., 121165, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 p.1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

³Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of changes in the mass of the liver remnant and spleen in dynamics after extended liver resection with preliminary vascular exclusion in the experiment.

Methods. The study was carried out on 38 white Wistar rats weighing 180-270 g. The experimental animals were divided into 3 groups: 1st – sham-operated (SO) animals (control group) (n=11), 2nd – with extended liver resection (n=15); 3rd – with extended liver resection, performed under conditions of preliminary vascular exclusion (VE) of the liver for 15 minutes (n=12). Extended liver resection (ELR) was modeled by removing 70% of the liver. On the 3 and 14 days, the animals underwent relaparotomy, the liver and spleen were removed and weighed. The hepato-splenic index was calculated as the ratio of the liver mass remaining after ELR to the mass of the spleen.

Results. The mass of the liver in the SO group of rats on the 3 day after laparotomy was 9,06 (6,42; 12,45) g, the mass of the spleen was 0,96 (0,69; 1,47) g. The median of the hepato-splenic index was 9,69 (6,05; 11,85). The mass of the removed liver on the 3 day of the experiment in the 2nd group of experimental animals was 5,09 (4,19; 6,55) g, and in the 3rd – 5,32 (4,79; 7,81) g, and it was statistically significantly less than in the SO group of rats ($p < 0,05$). The mass of the spleen in the group of animals that underwent ELR and ELR in combination with VE on the 3 day after ELR was, respectively, 0,94 (0,83; 1,17) g and 0,85 (0,5; 1,11) g, which did not differ from the control values. The hepatic-splenic index on the 3 day after ELR in the 2nd group was 5,27 (4,99; 6,13) and was statistically significantly less than in rats without ELR. In the 3rd group, this indicator was 7,72 (4,32; 10,3) and did not differ statistically from the SO of animals. On the 14 day, the weight of the liver in the experimental animals of the 2nd and 3rd groups was 6,39 (4,65; 7,19) g and 6,34 (5,5; 12,63) g, respectively, which was statistically significantly less than in SO animals. The mass of the spleen in rats of the 2nd group was 1,11 (0,77; 1,25) g, and did not differ from the values on the 3 day. However, the mass of the spleen in the third group increased statistically significantly relative to the values on the 3 day to 1,2 (1,17; 1,75) g. At the same time, the hepatic-splenic index on the 14 day of the postoperative period in the 2nd group was 6,11 (5,11; 7,23), and in the 3rd group – 5,08 (4,7; 7,63), which was statistically significantly less than the control values.

Conclusions. The hepato-splenic index objectively represents the dynamics of changes in mass and, consequently, the intensity of regenerative processes in the liver and spleen after ELR. During the first 3 days after ELR, the mass of the liver in experimental animals increased by about 2,5 times compared to that remaining after resection, which indicates the peak of liver regeneration. Vascular exclusion before ELR provokes the development of spleen hypertrophy, which can be interpreted as one of the markers of a complicated course of the postoperative period.

Keywords: extended liver resection, vascular exclusion, liver and spleen regeneration

Введение

Обширная резекция печени (ОРП), в большинстве случаев, остается методом выбора и единственным способом, позволяющим добиться радикального излечения и длительной выживаемости пациентов с очаговыми образованиями печени. Основной причиной летальных исходов после ОРП является прогрессирующая печеночная недостаточность, которая связана с удалением большого объема паренхимы печени [1].

Однако закономерности регенераторных процессов после расширенных и предельно допустимых по объему резекций печени остаются малоизученными. Выяснение особенностей структурно-

функциональной перестройки паренхимы печени после ее обширной резекции представляется актуальным в свете оценки резервных возможностей остатка органа обеспечивать гомеостаз и разработки эффективных мер профилактики и коррекции печеночной недостаточности [3]. Также важно оценить и факторы хирургического воздействия, такие как ишемия и реперфузия, которые имеют место при применении в ходе оперативного вмешательства маневра Прингла.

Цель исследования: оценка изменений массы печени и селезенки в динамике после выполнения обширной резекции печени с предварительной васкулярной эксклюзией в эксперименте.

Методика

Исследование проведено на 38 крысах линии Вистар мужского пола массой 180-270 г. Содержание крыс и уход за животными осуществляли в условиях вивария с соблюдением «Принципов надлежащей лабораторной практики» (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 01.08.2015 г.) и приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Эвтаназию животных осуществляли под общим наркозом методом декапитации.

Экспериментальных животных разделили на 3 группы: 1-я – ложнооперированные (ЛО) животные (контрольная группа) (n=11), 2-я – с обширной резекцией печени (n=15); 3-я – с обширной резекцией печени, выполненной в условиях предварительной васкулярной эксклюзии (ВЭ) печени в течении 15 мин. (n=12). Под ксилазин-золетилловым наркозом (золетил 20-40 мг/кг массы, ксилазин 5-10 мг/кг массы животного внутрибрюшинно) производили срединную лапаротомию. Срединную и левую боковую доли печени выводили в лапаротомную рану. Крысам из первой группы ушивали брюшную полость.

Во 2-й группе на соответствующие доли печени накладывали лигатуру, а затем проводили резекцию печени. Тем самым удаляли около 70% от массы органа, что является предельно допустимой по объему резекцией печени. Удаленные доли взвешивали. Животным 3-й группы после лапаротомии перед ОРП выполняли наложение сосудистой клипсы на аналог печеночно-двенадцатиперстной связки с последующим пережатием желчного протока, печеночной артерии и воротной вены в течении 15 минут.

На 3 и 14 сутки животным проводили релапаротомию, осуществляли удаление оставшейся печени и селезенки и их взвешивание. У крыс 1-й группы после взвешивания печени, отсекали срединную и левую боковую доли и измеряли их общую массу отдельно. Печеночно-селезеночный индекс рассчитывался как отношение оставшейся после ОРП массы печени к массе селезенки.

Для статистической обработки полученных результатов использовались методы, описанные в «Математической статистике в экспериментальной и клинической фармакологии» (Хафизьянова Р.Х. и соавт., 2006) [2]. С учетом того, что сравнивались малые выборки, для оценки различий между центральными тенденциями этих выборок (медианами) использовался непараметрический критерий Манна-Уитни в модификации Вилкоксона. Для автоматизации вычислений использовался табличный процессор Excel. Выборки были представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значения показателя. Для оценки статистической значимости использовалась величина $p < 0,05$, при которой различия признавались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Медиана процентного соотношения между общей массой печени и массой удаленных долей у ЛО крыс составила 71,58 % (65,53; 76,66). Таким образом, выбранная модель ОРП соответствовала задаче эксперимента. Масса удаленных долей во 2-й и 3-й группах составила, соответственно, 5 (3,5; 7,0) г и 3,95 (3,51; 4,94) г. При этом масса оставшейся печени у экспериментальных животных в среднем была на уровне 1,7-2,14 г.

Масса печени в группе ЛО крыс на 3 сутки после лапаротомии составила 9,06 (6,42; 12,45) г, селезенки – 0,96 (0,69; 1,47) г. Медиана печеночно-селезеночного индекса – 9,69 (6,05; 11,85).

Масса удаленной печени на 3 сутки эксперимента во 2-й группе экспериментальных животных составила 5,09 (4,19; 6,55) г, а в 3-й – 5,32 (4,79; 7,81) г, и была статистически значимо меньше, чем в группе ЛО крыс ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика изменения массы печени у экспериментальных крыс

Группа	Масса печени на 3 сутки, г			Масса печени на 14 сутки, г		
	Me	min	max	Me	min	max
ЛО	9,06	6,42	12,45	9,46	8,09	12,0
ОРП	5,09*	4,19	6,55	6,39*	4,65	7,19
ОРП+ВЭ	5,32*	4,79	7,81	6,34*	5,5	12,63

* – $p < 0,05$, относительно показателей ЛО животных в пределах одного срока наблюдения

Масса селезенки в группе животных, которым проводилась ОРП и ОРП в сочетании с ВЭ, на 3 сутки после ОРП составила, соответственно, 0,94 (0,83; 1,17) г и 0,85 (0,5; 1,11) г, что не отличалось от показателей контроля (табл. 2).

Таблица 2. Динамика изменения массы селезенки у экспериментальных крыс

Группа	Масса селезенки на 3 сутки, г			Масса селезенки на 14 сутки, г		
	Me	min	max	Me	min	max
ЛО	0,96	0,69	1,47	1,04	0,79	1,27
ОРП	0,94	0,83	1,17	1,11	0,77	1,25
ОРП+ВЭ	0,85	0,5	1,11	1,2*	1,17	1,75

* – $p < 0,05$, относительно показателей на 3 сутки в пределах одной группы экспериментальных животных

Печеночно-селезеночный индекс на 3 сутки после ОРП во 2-й группе составил 5,27 (4,99; 6,13) и был статистически значимо меньше, чем у крыс без ОРП. В 3-й группе данный показатель равнялся 7,72 (4,32; 10,3) и статистически не отличался от ЛО животных (табл. 3).

Таблица 3. Динамика изменения печеночно-селезеночного индекса у экспериментальных крыс

Группа	3 сутки			14 сутки		
	Me	min	max	Me	min	max
ЛО	9,69	6,05	11,9	8,89	6,76	10,2
ОРП	5,27*	4,99	6,13	6,11*	5,11	7,23
ОРП+ВЭ	7,72	4,32	10,3	5,08*	4,7	7,63

* – $p < 0,05$, относительно показателей ЛО животных в пределах одного срока наблюдения

На 14 сутки масса печени у экспериментальных животных второй и третьей групп составила 6,39 (4,65; 7,19) г и 6,34 (5,5; 12,63) г соответственно, что было статистически значимо меньше, чем у ЛО животных. Масса селезенки у крыс второй группы равнялась 1,11 (0,77; 1,25) г, и не отличалась от показателей на 3 сутки. Однако, масса селезенки в третьей группе статистически значимо увеличилась относительно значений на 3 сутки до 1,2 (1,17; 1,75) г. При этом печеночно-селезеночный индекс на 14 сутки послеоперационного периода во 2-й группе составил 6,11 (5,11; 7,23), а в 3-й – 5,08 (4,7; 7,63), что было статистически значимо меньше контрольных значений.

Таким образом, за трое суток послеоперационного периода масса печени у опытных животных по сравнению с оставшейся после резекции увеличилась в 2,5 раза. К 14 суткам прирост массы печени был незначительным.

Функциональная регенерация остатков печени преимущественно происходит в течение первых 5 дней после обширной резекции органа [7]. В работе У. Иноуэ и соавт. (2020) показано, что скорость регенерации печени достигает пика через 1 неделю после ОРП и постепенно снижается после этого. Остаточный объем печени стабилизируется примерно через 1-2 месяца после операции, когда регенерация практически завершена. При этом не выявляется различий в скорости регенерации объема печени в течение всего послеоперационного периода между первичной и повторной ОРП [5].

Из анализа печеночно-селезеночного индекса следует, что на всем протяжении экспериментальных наблюдений у опытных групп он был меньше, чем в контроле. Данный результат является логичным, так как масса печени снижалась после резекции, а масса селезенки оставалась неизменной, за исключением животных 3-й группы (ОРП+ВЭ), у которых на 14 сутки было выявлено статистически значимое увеличение массы селезенки относительно показателей на 3 сутки эксперимента.

В исследовании G. Petrovai и соавт. (2013) показано, что у пациентов после гепатэктомии через месяц после оперативного вмешательства наблюдалась гипертрофия селезенки, степень выраженности которой напрямую зависела от объема резекции. Чем больше объем резекции печени, тем более выражена гипертрофия селезенки [6]. Эти данные подтверждает работа N. Hai Nam и соавт. (2020), которые наблюдали гипертрофию селезенки через 3 года после обширной резекции печени [4]. В исследовании Simpson A.L. и соавт. (2015) показано, что увеличение объема селезенки после 6 месяцев химиотерапии у пациентов с метастазами колоректального рака, которым была выполнена ОРП, является независимым предиктором основных послеоперационных осложнений после обширной резекцией печени [8].

Полученные данные в целом схожи с результатами ранее проведенных работ. Исходя из анализа проведенного исследования, литературных источников, можно сделать вывод, что васкулярная эксклюзия перед проведением ОРП провоцирует развитие гипертрофии селезенки, что может трактоваться как один из маркеров осложненного течения послеоперационного периода.

Заключение

Печеночно-селезеночный индекс объективно отражает динамику изменений массы и, следовательно, выраженность регенераторных процессов в печени и селезенки после ОРП. В течение первых 3 суток послеоперационного периода масса печени у опытных животных по сравнению с оставшейся после резекции увеличивается примерно в 2,5 раза, что свидетельствует о пике регенерации печени. К 14 суткам прирост массы печени незначителен. Наблюдается тенденция к росту массы селезенки после ОРП. Васкулярная эксклюзия перед проведением ОРП провоцирует развитие гипертрофии селезенки, что может трактоваться как один из маркеров осложненного течения послеоперационного периода.

Литература (references)

1. Алиханов Р.Б., Ефанов М.Г., Субботин В.В. и др. Лечение пострезекционной печеночной недостаточности тяжелой степени. Анализ специализированного центра // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №12. – С. 88-92. [Alikhanov R.B., Efanov M.G., Subbotin V.V. i dr. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2020. – N12. – P. 88-92. (in Russian)]
2. Хафизьянова Р.Х. Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 373 с. [Hafizyanova R.H. Burykin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noj i klinicheskoy farmakologii*. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. – Kazan: Medicine, 2006. – 373 p. (in Russian)]
3. Храмых Т.П., Ермолаев П.А., Барская Л.О. Особенности регенерации оставшейся части печени крыс в ранние сроки после ее предельно допустимой резекции // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2018. – Т.2, №3. – С. 9-13. [Khramykh T.P., Ermolaev P.A., Barskaya L.O. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskii nauchnyi zhurnal)*. Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy. – 2018. – V.2, N3. – P. 9-13. (in Russian)]
4. Hai Nam N., Taura K., Kimura Y. et al. Extent of liver resection is associated with incomplete liver restoration and splenomegaly a long period after liver resection // *Surgery*. – 2020. – V.168, N1. – P. 40-48.
5. Inoue Y., Ishii M., Yokohama K. et al. Hepatectomy and liver regeneration in the results of treatment of colorectal liver metastasis // *Contemporary Oncology (Poznan)*. – 2020. – V.24, N3. – P. 172-176.
6. Petrovai G., Truant S., Langlois C. et al. Mechanisms of splenic hypertrophy following hepatic resection // *HPB (Oxford)*. – 2013. – V.15, N12. – P. 919-927.

7. Rassam F., Olthof P.B., Takkenberg B. et al. Functional assessment of liver regeneration after major hepatectomy // *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. – 2022. – V.11, N4. – P. 530-538.
8. Simpson A.L., Leal J.N., Pugalenti A. et al. Chemotherapy-induced splenic volume increase is independently associated with major complications after hepatic resection for metastatic colorectal cancer // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2015. – V.220, N3. – P. 271-280.

Информация об авторах

Леонов Сергей Дмитриевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России. E-mail: leonov-serg@yandex.ru

Панченков Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Родин Антон Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий Молодежным научно-исследовательским центром, доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doc82@yandex.ru

Карасев Алексей Сергеевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: leonov-serg@yandex.ru

Сорокина Арина Алексеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: leonov-serg@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.