

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **21256**

(13) **С1**

(46) **2017.08.30**

(51) МПК

A 61K 31/409 (2006.01)

A 61N 5/067 (2006.01)

(54)

**СПОСОБ КОРРЕКЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА**

(21) Номер заявки: а 20150081

(22) 2015.02.09

(43) 2016.10.30

(71) Заявители: Могилевец Эдуард Владиславович; Гарелик Петр Васильевич; Зиматкин Сергей Михайлович; Ануфрик Славомир Степанович; Прокопчик Николай Иванович; Кравчук Римма Ивановна; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич; Лис Руслан Евгеньевич; Поплавская Елена Александровна; Могилевец Ольга Николаевна (ВУ)

(72) Авторы: Могилевец Эдуард Владиславович; Гарелик Петр Васильевич; Зиматкин Сергей Михайлович; Ануфрик Славомир Степанович; Прокопчик Николай Иванович; Кравчук Римма Ивановна; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич; Лис Руслан Евгеньевич; Поплавская Елена Александровна; Могилевец Ольга Николаевна (ВУ)

(73) Патентообладатели: Могилевец Эдуард Владиславович; Гарелик Петр Васильевич; Зиматкин Сергей Михайлович; Ануфрик Славомир Степанович; Прокопчик Николай Иванович; Кравчук Римма Ивановна; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич; Лис Руслан Евгеньевич; Поплавская Елена Александровна; Могилевец Ольга Николаевна (ВУ)

(56) ГАРБУЗЕНКО Д.В. Влияние лазерной реваскуляризации печени на течение портальной гипертензии у больных циррозом: Автореф. дис. - Челябинск, 2008. - С. 21-22.

ТРУХАЧЕВА Т.В. и др. Фотолон - новое средство для фотодинамической терапии. Обзор результатов фармацевтических, фармакологических и клинических исследований. - Минск: РУП "Белмедпрепараты", 2009. - С. 24-25.

ВУ 12178 С1, 2009.

RU 2186545 С1, 2002.

RU 2283060 С1, 2006.

UA 58261 А, 2003.

(57)

Способ коррекции регенерации печени при хирургическом лечении цирроза, включающий интраоперационное лазерное облучение печени, **отличающийся** тем, что внутривенно вводят приготовленный ex tempore раствор фотолон в дозе 3,0 мг/кг массы тела и через 3 ч проводят облучение печени излучением с длиной волны 670 нм в дозе 10 Дж/см².

Изобретение относится к области медицины, а именно хирургии, и может применяться для лечения цирроза печени с портальной гипертензией.

Проблема коррекции регенерации печени при терминальных стадиях диффузных ее заболеваний с целью продления резервов функционирования данного органа долгие годы является одним из краеугольных камней клинической и экспериментальной гепатологии. Среди характерных особенностей морфологических изменений в печени на фоне цирроза рассматривается сниженная способность к репаративной регенерации. Полноценному

ВУ 21256 С1 2017.08.30

восстановлению структуры паренхимы препятствует синтез коллагенов I, III и IV типов в перисинусоидальном пространстве, что ведет к нарушению микроциркуляции, вызывает дисфункцию органа и способствует развитию портальной гипертензии. В то же время результаты исследований свидетельствуют об обратимости изменений при циррозе печени за счет фагоцитоза и внутриклеточной резорбции коллагена макрофагами и фиброкластами. В связи с этим обоснованными являются разработка и клиническое применение методов, направленных на коррекцию регенерации печени.

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ лазерной реваскуляризации печени, заключающийся в создании диодным лазером (длина волны 810 нм, мощность 5-10 Вт в импульсном режиме с продолжительностью импульса 0,1 с, пауза 0,25 с, время экспозиции 10-14 с) от 10 до 20 каналов глубиной до 2-3 см на диафрагмальной поверхности цирротически измененной печени [1].

Недостатком способа является то, что в зоне воздействия высокоинтенсивного лазера создаются условия для формирования спаечного процесса, который в перспективе может затруднять выполнение трансплантации печени у пациентов из листа ожидания. Остается риск возникновения послеоперационных осложнений, таких как кровотечение и желчеистечение из создаваемых лазерным излучением в печени каналов. Также отсутствует избирательность воздействия метода на клеточные элементы печени в зависимости от их вклада в патологический характер регенерации и патогенез портальной гипертензии при циррозе печени.

Задача изобретения - разработать способ коррекции регенерации печени при ее цирротическом поражении, не влекущий за собой риска кровотечения, желчеистечения и спаечного процесса.

Поставленная задача решается путем интраоперационного лазерного облучения печени, при этом отличительным моментом является то, что пациенту внутривенно вводят приготовленный ex tempore раствор фотолон в дозе 3,0 мг/кг массы тела и через 3 ч проводят облучение печени излучением с длиной волны 670 нм в дозе 10 Дж/см².

Способ осуществляют следующим образом.

У пациента с циррозом печени внутривенно вводят приготовленный ex tempore раствор фотолон в дозе 3,0 мг/кг массы тела. Через 3 ч после введения препарата проводят сеанс облучения печени в дозе 10 Дж/см² с использованием лазерного аппарата, генерирующего излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм, совпадающей с максимумом спектрального поглощения препарата "Фотолон".

Для достижения необходимого эффекта, а именно снижения фиброза печени, использовали дозу лазерного излучения, обоснованную имеющимися литературными данными о влиянии фотодинамической терапии (ФДТ) на состояние соединительной ткани. ФДТ с дозой излучения 10 Дж/см² улучшает репарацию и снижает образование соединительной ткани ран, цитотоксический эффект на келоидные фибробласты оказывает ФДТ с использованием аминоклевуленовой кислоты и дозы лазерного излучения 10 Дж/см² [2]. Доказано также, что ФДТ не поражает клетки печени и глиссонову капсулу [3].

Учитывая то, что положительные результаты ФДТ при воздействии излучения в дозе 10 Дж/см² получены с применением различных фотосенсибилизаторов, нами была выбрана доза излучения 10 Дж/см².

Приводим доказательства возможности осуществления способа.

Экспериментальный этап исследования производился на 44 самцах белых крыс линии Вистар массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Животным проводилось моделирование развития цирроза печени подкожным введением 66 % раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 0,3 мл 4 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Крысы были разделены на 6 групп.

Группа 1 - 7 интактных крыс для определения референсных значений условной нормы.

Группа 2 - 7 крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода. Исследования в данной группе выполнялись с целью оценки исходных изменений в печени сразу после прекращения влияния токсического фактора.

Группа 3 - 7 крыс с индуцированным циррозом, которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки. У животных данной группы оценивались начальные процессы естественной посттоксической регенерации.

Группа 4 - 7 крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения углерода применялась разработанная методика ФДТ и которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки. В этой группе оценивались эффекты предложенной методики в данном периоде и выполнялось сравнение с процессами естественной регенерации при циррозе печени в те же сроки, что и в предыдущей группе.

Группа 5 - 8 крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки. В этой группе исследовались регенераторные процессы в печени в данном периоде.

Группа 6 - 8 крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика ФДТ и которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки. У животных этой группы оценивались эффекты предложенной методики в данный период, а также проводилось сравнение с процессами естественной регенерации при токсическом гепатите в те же сроки, что и в предыдущей группе.

Краткая характеристика эксперимента приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика экспериментальных моделей

№ группы	N	Сроки опыта	Суть опыта
1	7		интактные крысы
2	7	180 дней	индуцированный токсический цирроз печени
3	7	187 дней	цирроз печени через 7 дней после окончания затравки
4	7	187 дней	цирроз печени + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки
5	8	210 дней	цирроз печени через 30 дней после окончания затравки
6	8	210 дней	цирроз печени + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки

ФДТ проводилась следующим образом. На следующий день после последнего введения токсического агента четыреххлористого углерода крысам внутривенно (в хвостовую вену) вводился приготовленный ex tempore раствор фотолон в дозе 3,0 мг/кг, через 3 ч после введения препарата проводят сеанс облучения печени в дозе 10 Дж/см² с использованием лазерного аппарата, генерирующего излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм, совпадающей с максимумом спектрального поглощения препарата "Фотолон".

Животные групп сравнения (3, 5) без воздействия ФДТ с естественным ходом регенераторных процессов после последнего введения токсического агента четыреххлористого углерода получали эквивалентную инъекцию физиологического раствора и "облучение" в режиме плацебо - контактное воздействие датчика без включения лазерного излучения. Животные выводились из эксперимента путем декапитации на 7-е и 30-е сутки после лечения. Выбор данных сроков осуществлялся для оценки протекающих в печени процессов в сравниваемых группах на начальном этапе (7 дней), а также в отдаленном периоде (через месяц).

После выведения животных из эксперимента забиралась ткань печени для гистологического, гистохимического и электронно-микроскопического исследования. В крови животных определялись содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина,

общего холестерина, триглицеридов, активность аланинаминотрансферазы, аспаргатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, α -амилазы, рассчитывался коэффициент Де Ритиса. Определение свободных аминокислот плазмы крови проводили на аминокислотном анализаторе.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0.437.0 и Microsoft Excel 2002 (10.2701.2625).

При индуцированном токсическом циррозе печени использование ФДТ приводит к стабилизации течения патологического процесса у экспериментальных животных, активации регенераторных процессов в гепатоцитах вплоть до восстановления структуры органа у некоторых животных. Характерные для цирроза печени значительные разрастания соединительной ткани в группе животных с индуцированным циррозом печени без лечения сохранялись на оба исследованных срока, в то время как на фоне использования ФДТ через 7 дней они были менее выражены, а у некоторых животных приближались к уровню интактных крыс. Через месяц отмеченное снижение количества соединительной ткани в сочетании с ее зрелостью и отсутствием мезенхимально-клеточной реакции может указывать на отсутствие активного процесса и редукции цирротической соединительной ткани под воздействием предложенной методики ФДТ. Необходимо отметить также отсутствие в зоне воздействия признаков кровотечения, желчеистечения и спаечного процесса при применении ФДТ, что является важным положительным моментом в связи с возможностью более безопасного манипулирования в этой зоне в случае необходимости выполнять в перспективе трансплантацию печени.

Проведенное гистохимическое исследование показало сходные результаты, так применение предложенной методики ФДТ приводит к стабилизации течения цирроза печени у экспериментальных животных. Об этом свидетельствует практически полное отсутствие капель нейтрального жира в гепатоцитах, более высокая активность изученных ферментов (СДГ, ЛДГ, НАДН-дегидрогеназы, КФ), чем в группах без лечения, наблюдаемые уже через 7 дней и наиболее выраженные через месяц наблюдения. При этом через 30 дней после применения предложенной методики можно отметить также сохранение целостности клеточных и митохондриальных мембран, на что косвенно указывает внутриклеточная локализация ферментативной активности СДГ.

На ультраструктурном уровне наряду с глубокими деструктивными (альтеративными), воспалительными, склеротическими и дистрофическими изменениями выявлялись морфологические признаки, направленные на усиление внутриклеточных репаративных процессов, процессов детоксикации и внутриклеточного переваривания. Подтверждением этому служит активация и дегрануляция гранулярной эндоплазматической сети, что указывает на усиленный синтез белка для собственных нужд клеток в ответ на токсическое поражение печени, гиперплазия гладкой эндоплазматической сети, которая, как известно, участвует в синтезе липидов, метаболизме гликогена, стероидов, а также процессах детоксикации в клетке. Действие патогенных факторов сопровождается усиленным распадом внутриклеточных мембранных образований и вызывает первичную реакцию защитных систем клеток - активацию лизосомального аппарата.

В группе с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки четыреххлористым углеродом вышеописанные изменения в печени сохранялись, сопровождаясь усилением липидной инфильтрации гепатоцитов. Последнее было тесно связано с гиперфункцией гладкой эндоплазматической сети и угнетением белоксинтетической активности в гепатоцитах.

В группе крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения углерода применялась разработанная методика ФДТ и которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки, степень выраженности альтеративных изменений гепатоцитов значительно уменьшилась. У всех животных была резко снижена липидная инфильтрация гепатоцитов, которая носила крупнокапельный диссеминированный характер и соответствовала $< 1,0$ по Hornboll. Мезенхимально-клеточная

реакция была выражена слабо и являлась мелкоочаговой. Ультраструктурное состояние цитоплазматических органелл (ядра, митохондрий, гранулярная эндоплазматическая сеть) свидетельствовало об активном биосинтезе белка как на экспорт (транспортного), так и особенно для внутриклеточных нужд (внутриклеточная регенерация). В этой связи в цитоплазме гепатоцитов наблюдалось обилие белковых включений. В меньшей степени были выражены признаки детоксикации (изменения гладкой эндоплазматической сети).

У крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика ФДТ и которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки, ультраструктурное состояние гепатоцитов указывает на активацию биосинтетических процессов печени, но менее выраженную, чем через 7 дней после фотодинамического воздействия, что может быть связано с меньшей степенью поражения печеночной ткани к этому сроку. Отмечаемая гиперплазия гладкой эндоплазматической сети, лизосом и макрофагов с признаками высокой фагоцитарной активности может указывать на активацию защитных систем клеток в ответ на остаточное действие патогенного фактора. Клетки Ито находились преимущественно в пассивном состоянии, что, наряду со структурой фиброзной ткани, может косвенно свидетельствовать о том, что процесс фиброгенеза уже завершен и не прогрессирует. Последнее может служить подтверждением положительного влияния ФДТ на снижение процессов коллагенообразования.

Выполнялось морфометрическое исследование параметров митохондрий гепатоцитов в печени исследуемых групп животных. Данные приведены в табл. 2.

Таблица 2

Морфометрические параметры митохондрий гепатоцитов печени экспериментальных животных

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
Суммарная площадь профилей (или сечений) митохондрий в единице площади цитоплазмы (мкм ² /100 мкм ²)	23,9 (19,7; 28,1)	21,4 (17,7; 26,4)*	16,4 (11,6; 19,8) ^{*x}	20,9 (17,6; 25,4) ^{*+}	14,7 (9,8; 20,5) ^{*x}	21,7 (17; 27,8) ⁺
Количество митохондрий в единице площади цитоплазмы (шт./100 мкм ²)	80,7 (66,5; 95)	82,3 (66,5; 96,5)	50,6 (41,1; 66,5) ^{*x}	76 (60,1; 88,6) ^{*+}	52,2 (41,1; 69,6) ^{*x}	85,5 (66,5; 101,3) ⁺
Площадь профиля (или сечения) 1 митохондрии (мкм ²)	0,29 (0,25; 0,33)	0,28 (0,23; 0,33)	0,31 (0,25; 0,37) ^x	0,3 (0,25; 0,34)	0,27 (0,24; 0,33)	0,27 (0,22; 0,32)

Примечание: * - различия с группой 1 (интактные крысы) статистически значимы (p < 0,05); x - различия с группой 2 (контроль развития цирроза печени) статистически значимы (p < 0,05); + - различия с группой без лечения статистически значимы (p < 0,05).

Как видно из табл. 2, у животных с индуцированным циррозом печени происходило незначительное уменьшение площади сечений митохондрий в единице площади цитоплазмы в 1,1 раза по сравнению с интактными крысами. После прекращения введения ксенобиотика этот показатель еще более усугублялся. Через 7 дней после прекращения введения ксенобиотика в группе животных без лечения данный показатель снижался еще больше (на 23,4 % по сравнению с группой цирроза печени) и был в 1,46 раз меньше, чем у интактных животных. На фоне применения предложенной методики ФДТ через 7 дней после окончания затравки площадь митохондрий была статистически значимо больше, чем в группе без лечения в 1,27 раза (p < 0,05). Сходные изменения выявлялись и через 30 дней: в группе без лечения, площадь митохондрий была в 1,63 раза меньше, чем у интактных крыс, а при использовании разработанного способа лечения была в 1,48 раза больше, чем в группе без лечения, и статистически значимо не отличалась от интактных животных.

ВУ 21256 С1 2017.08.30

Количество митохондрий в единице площади цитоплазмы также различалось в исследуемых группах. Через 7 дней после отмены введения четыреххлористого углерода в группе животных, получавших ФДТ, оно было больше в 1,5 раза, чем без лечения. Через месяц динамика изменения числа митохондрий соответствовала описанной выше для площади митохондрий, т.е. у животных без лечения оставалось сниженным, а на фоне использования предложенного метода лечения количество митохондрий было выше, чем в группе без лечения, в 1,64 раза и статистически значимо не отличалось от такового у интактных крыс.

Таким образом, приведенные данные указывают на положительное влияние ФДТ на структурно-функциональное состояние митохондрий. Увеличение числа митохондрий наблюдается при активизации окислительных процессов в клетке, при усилении синтетических процессов, на которые требуется дополнительная энергия, поставляемая митохондриями.

Изменения показателей биохимического анализа крови животных приведены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови у животных на фоне индуцированного цирроза печени при применении ФДТ, Ме (25,75 %)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
Глюкоза, ммоль/л		7 (6,9; 7,3)	7,4 (7,4; 8,1)	7,9 (7,5; 8,3)	6,1 (6; 6,2) _x	6,1 (6; 6) _x
Общий белок, г/л	69 (66; 77)	69 (67; 72)	68 (66; 71)	66 (66; 75)	70 (62; 71)	68 (67; 70)
Альбумины, г/л	41 (39; 46)	35 (32; 36)*	35 (34; 36)*	36 (35; 39)*	34 (32; 36)*	34 (32; 35)*
Мочевина, ммоль/л	6,1 (6; 6,4)	5,9 (5,5; 8,6)	5,7 (5,3; 6)	5,5 (5,3; 6,2)	6,2 (5,7; 6,3)	5,9 (4,8; 6)
Креатинин, мкмоль/л	72 (43,5; 74,8)	55 (52; 59)	62 (51; 69)	52 (50; 66)	52 (49; 62)	52 (50; 56)
Общий билирубин, мкмоль/л	12,8 (10,4; 15,5)	44,9 (40,4; 47,4)*	33,2 (26,4; 37,2)* _x	20,2 (14,8; 22,3) _{x+}	27,7 (14,2; 41)* _x	12,8 (9,8; 14,2) _{x+}
АсАТ, Ед/л	196 (191; 200)	245 (194; 285)	187 (175; 251)	207 (187; 216)	190 (155; 234)	169(152; 178)* _x
АлАТ, Ед/л	75 (69; 83)	164(126; 192)*	74 (70; 80) _x	70 (50; 74) _x	151 (124; 158)*	51 (40; 59)* _{x+}
Коэффициент Де Ритиса	0,39 (0,35; 0,43)	0,65 (0,53; 0,82)*	0,38 (0,31; 0,42) _x	0,3 (0,26; 0,4) _x	0,68 (0,61; 1,03)*	0,34 (0,23; 0,4) _{x+}
ЩФ, Ед/л	200 (165; 218)	438 (375; 468)*	310 (212; 320)* _x	213 (162; 270) _{x+}	633(573; 750)* _x	144 (98; 154)* _{x+}
ЛДГ	1498 (1067; 1648)	2618 (2405; 2700)*	2167 (2122; 2465)*	2268 (2232; 2474)*	2072 (1909; 2387)*	668 (149; 1593) _{x+}
ГГТП, Ед/л	20 (19; 24)	30 (27; 32)*	42 (29; 46)*	16 (14; 21) _{x+}	40 (26; 43)*	14 (12; 15)* _{x+}
Холестерин	2,2 (1,1; 2,6)	1,9 (1,1; 2,4)	1,8 (0,9; 2)	2(1,7; 2,1)	1,7 (1,6; 1,9)	1,7 (1,5; 2)
К, ммоль/л	7,4 (6,8; 7,6)	6,7 (6,3; 7)	6,5 (6,3; 6,7)*	6,5 (6,3; 6,8)*	6,1 (5,9; 6,2)* _x	6(5,9; 6)* _x
Na, ммоль/л	136,3 (136; 136,6)	142 (139; 146)*	135 (130; 139) _x	139 (139; 141)* ₊	126 (119; 131)* _x	120 (110; 123)* _x
Cl, ммоль/л	105 (104; 106)	99 (99; 101)	100 (99; 101)*	100 (99; 100)*	103 (101; 108)	107 (106; 111)

Примечание: * - различия с группой 1 (интактные крысы) статистически значимы ($p < 0,05$); _x - различия с группой 2 (контроль развития цирроза печени) статистически значимы ($p < 0,05$); ₊ - различия с группой без лечения статистически значимы ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 3, по сравнению с интактными животными в группе крыс с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки (группа 2) отмечалась более высокая активность цитолитических цитоплазматических ферментов: АлАТ в 2,19 раза (коэффициент Де Ритиса был выше в 1,67 раза) и ЛДГ в 1,45 раза; холестатических маркеров - фермента эпителия желчных протоков ЩФ в 2,19 раза, микросомального фермента ГГТП в 1,5 раза. Уровень общего билирубина был выше в 3,51 раза, при этом уровень альбуминов (показатель синтетической функции печени) был меньше в 1,17 раза. Данные изменения подтверждают поражение ткани печени и характерны для диффузных поражений печени.

У крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки (группа 3), сохранялись те же изменения в биохимическом анализе крови, как и в группе животных с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки: уровень билирубина был выше в 2,59 раза, активность ЛДГ - в 1,45 раза, ЩФ - в 1,55 раза, ГГТП - в 2,1 раза, уровень альбуминов в 1,17 раз меньше, чем у интактных животных. Данные показатели статистически значимо не отличались от животных II-2 группы. В то же время следует отметить снижение уровня АлАТ (на 54,9 %) и коэффициента Де Ритиса (на 41,5 %) по сравнению с группой с циррозом печени. В результате данные показатели не отличались статистически значимо от значений у интактных животных, что может свидетельствовать о незначительном снижении синдрома цитолиза после отмены ксенобиотика.

В то же время в группе животных 4 с индуцированным циррозом печени, к которым на следующий день после последнего введения углерода применялась разработанная методика ФДТ и которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки, повышенной оставалась лишь активность ЛДГ (в 1,51 раза по сравнению с интактными крысами) и был сниженным уровень альбумина (в 1,14 раза). В сравнении с группой индуцированного цирроза печени непосредственно после окончания затравки активность АлАТ снизилась на 57,3 % (коэффициент Де Ритиса на 53,8 %), ЩФ - на 51,4 %, ГГТП - на 46,7 %, уровень общего билирубина - на 55 % и статистически значимо не отличались от интактных животных. При этом значение общего билирубина было ниже в 1,64 раза, активности щелочной фосфатазы - в 1,46 раза, ГГТП - в 2,65 раза по сравнению с группой животных с циррозом печени через 7 дней после окончания затравки без применения ФДТ. Все это свидетельствует о положительном влиянии предложенной методики на функциональное состояние гепатоцитов при циррозе печени уже через 7 дней после лечения.

У крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки, несмотря на отсутствие токсического влияния четыреххлористого углерода, некоторые биохимические показатели крови свидетельствовали об ухудшении функционального состояния печени. Повышенными в сравнении с показателями в группе интактных животных были уровень общего билирубина в 2,16 раза, активности АлАТ в 2,01 раза (коэффициент Де Ритиса в 1,74 раза), ЛДГ в 1,38 раза, ГГТП в 2 раза, а активность ЩФ в 3,16 раза (и увеличилась по сравнению с группой с циррозом печени на 44,5 %). Оставался сниженным уровень альбумина - в 1,2 раза. Таким образом, следует отметить, что биохимические изменения сохраняются через месяц после окончания индукции цирроза.

У животных с индуцированным циррозом печени, у которых на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика ФДТ и которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки, отмечена нормализация биохимических показателей (исключение составляет лишь уровень альбуминов - он сохраняется сниженным в 1,2 раза), значения АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТП были даже меньше показателей в группе интактных животных. По сравнению с животными с индуцированным циррозом непосредственно после окончания затравки

ки уровень общего билирубина уменьшился на 71,5 %, активность АЛАТ снизилась на 68,9 %, (коэффициент Де Ритиса на 47,7 %), ЩФ - на 67,1 %, ЛДГ - на 74,5 %, ГГТП - на 53,3 %. Данные показатели были статистически значимо меньше, чем у животных с циррозом печени через 30 дней после окончания затравки без лечения в те же сроки: общий билирубин в 2,16 раза, АЛАТ в 2,96 раза, коэффициент Де Ритиса в 2 раза, ЩФ в 4,4 раза, ЛДГ в 3,1 раза, ГГТП в 2,86 раза.

Вышеописанные изменения свидетельствуют об оптимизирующем воздействии разработанного метода ФДТ на биохимические показатели крови. Это указывает на улучшение функционального состояния гепатоцитов при циррозе печени под влиянием предложенной методики. Положительные сдвиги отмечены уже через 7 дней, а наибольшая эффективность выявлялась через месяц после окончания воздействия.

На фоне применения ФДТ при циррозе печени у экспериментальных животных выявлялась статистически значимая нормализация интегральных показателей аминокислотного пула. Значения содержания большинства индивидуальных аминокислот статистически значимо не отличались от группы интактных животных, что может указывать на положительное влияние данной методики на течение метаболических процессов. Применение ФДТ способствует нормализации белок-синтетической функции печени, оказывает положительное влияние на функциональное состояние ее клеток. Выявленные изменения в концентрациях аспарагиновой кислоты, аспарагина, глутаминовой кислоты, глутамина, ГАВА под влиянием применяемой методики могут свидетельствовать об улучшении баланса основных нейротрансмиттеров. Приведенные данные демонстрируют также нормализующее влияние ФДТ на процессы метаболизма серосодержащих аминокислот. Выявленные изменения гистидина и 3-метилгистидина можно расценивать как стабилизацию обмена мышечных белков на фоне используемой методики ФДТ. При этом динамика содержания пролина и гидроксипролина подтверждает оптимизирующее влияние ФДТ на течение метаболических процессов в соединительной ткани при циррозе печени. Индикаторные для состояния соединительной ткани аминокислоты - пролин и гидроксипролин - при применении предлагаемого способа лечения снижались на 55 и 52 % ($p < 0,05$) и были статистически значимо ниже, чем в группе контроля, в 1,77 и 1,63 раза, что подтверждает стабилизирующее влияние фотодинамической терапии на течение метаболических процессов в соединительной ткани при циррозе печени [3].

Проведенное экспериментальное исследование указывает на перспективность применения данной методики в клинических условиях у пациентов с циррозом печени.

В клинике данная методика применена у 8 пациентов.

Внутривенно вводили приготовленный *ex tempore* раствор "Фотолон" в дозе 3,0 мг/кг массы тела. Через 3 ч после введения препарата интраоперационно проводили сеанс облучения печени в дозе 10 Дж/см² с использованием лазерного аппарата, генерирующего излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм, совпадающей с максимумом спектрального поглощения препарата "Фотолон".

Всем пациентам выполнялось биохимическое исследование крови до операции, на 7-10 сутки после операции и в отдаленном периоде (через месяц после операции), а также исследование аминокислотного спектра плазмы крови в те же сроки.

При использовании данной методики отмечались следующие изменения в биохимическом анализе крови (табл. 4).

Уже через 7 дней после применения предложенного метода у пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровня общего билирубина (на 54,6 %; $p < 0,05$), а также активности ферментов, показателей холестатического синдрома (ЩФ - на 8,9 %; $p < 0,05$, ГГТП - на 18,9 %; $p < 0,05$), а также цитолитического фермента ЛДГ (на 9,9 %; $p < 0,05$). Это может свидетельствовать об улучшении функционального состояния печени, прежде всего за счет снижения холестатического компонента.

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с циррозом печени на фоне применения ФДТ, Ме (25,75 %)

Показатель	Исходно	Через 7-10 дней	Через 1 месяц
Глюкоза, ммоль/л	5 (4,2; 6,6)	4,5 (4,3; 5,9)	4,5 (4,2; 4,5)
Общий белок, г/л	62 (59,7; 66,3)	68 (52,1; 72,7)	74 (60; 76)х
Альбумины, г/л	39,5 (35; 42)	35,6 (35; 42)	42 (38; 52,6)х
Общий билирубин, мкмоль/л	30 (14,1; 46,1)	13,6 (12,5; 35,5)*	12,1 (9,4; 13,9)*
Холестерин, ммоль/л	3,9 (3,4; 5,3)	4 (3,5; 4,2)	4 (4; 5,5)х
АсАТ, Ед/л	56,7 (43,6; 128)	49,2 (41,8; 57,6)	45 (39; 50,2)*х
АлАТ, Ед/л	30 (19,2; 41,9)	29,6 (20,9; 38,4)	28(19; 34,5)*х
Коэффициент Де Ритиса	0,54 (0,41; 0,61)	0,6 (0,5; 0,66)	0,61 (0,53; 0,66)
ЩФ, Ед/л	255,2 (162; 332,9)	232,3 (137,4; 308)*	220,2 (128; 290)*х
ЛДГ	525 (504,6; 564)	473 (426; 520)*	371,5 (302; 458)*
ГГТП, Ед/л	164,3 (122,3; 224)	133,3 (122,2; 211)*	110,5 (96; 172)*х

Примечание: * - различия с исходными показателями статистически значимы ($p < 0,05$); х - различия с показателями через 7-10 дней статистически значимы ($p < 0,05$).

Через месяц после лечения уровень билирубина оставался сниженным по сравнению с исходными показателями (на 59,7 %; $p < 0,05$). При этом стоит отметить уменьшение цитолитического синдрома, о чем свидетельствует статистически значимое снижение по сравнению с исходными значениями активности ферментов АлАТ (на 6,7 %; $p < 0,05$), АсАТ (на 20,6 %; $p < 0,05$), ЛДГ (на 29,2 %; $p < 0,05$). Еще больше снижались активности ферментов маркеров холестаза - ЩФ (на 13,7 %; $p < 0,05$), ГГТП (на 32,7 %; $p < 0,05$). Оптимизировалась также синтетическая функция печени. Так, по сравнению с данными через неделю после лечения происходило статистически значимое повышение содержания общего белка (на 19,3 %; $p < 0,05$) и, что более показательно, уровня альбуминов в плазме крови (на 6,3 %; $p < 0,05$), несколько увеличивался уровень общего холестерина ($p < 0,05$).

Приведенные данные биохимического анализа крови свидетельствуют о положительном влиянии ФДТ на функциональное состояние печеночных клеток у пациентов с циррозом печени, которое проявляется уже через неделю после использования предложенной методики и наиболее выражено через месяц после лечения.

При исследовании содержания аминокислот в плазме крови также отмечены изменения, свидетельствующие о положительном влиянии предложенной методики. Интегральные показатели, характеризующие пул аминокислот, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Интегральные показатели аминокислотного спектра крови у пациентов с циррозом печени на фоне применения ФДТ, Ме (25,75 %)

Показатель	Исходно	Через 7-10 дней	Через 1 месяц
Σ АК	2549 (2132; 2784)	1927 (1748; 2154)*	1459 (1313; 1762)*х
Протеиногенные АК	2291 (1928; 2477)	1696 (1499; 1891)*	1240 (1143; 1530)*х
Производные АК	252,5 (224,2; 312)	248,7 (230,9; 262,3)	205,6 (175,5; 238,3)*х
ЗА	1364 (1218; 1508)	1052 (909; 1169)*	776 (666; 896)*х
НА	819,8 (733,3; 963,5)	644,5 (590,5; 721,8)*	513,9 (425,9; 634,5)*х
НА/ЗА	0,58 (0,56; 0,79)	0,64 (0,61; 0,66)	0,75 (0,58; 0,81)
АРУЦ	226,3 (192,4; 285,1)	234,7 (214,1; 267,6)	192,7 (182,4; 291,2)
ААК	368 (252,2; 400,9)	176,2 (147,2; 216,7)*	124 (108,1; 156,7)*х
АРУЦ/ААК	0,74 (0,52; 0,94)	1,38 (1,11; 1,46)*	1,65 (1,32; 1,96)*х

Примечание: * - различия с исходными показателями статистически значимы ($p < 0,05$); х - различия с показателями через 7-10 дней статистически значимы ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 5, до лечения у пациентов наблюдалось достаточно высокое суммарное содержание аминокислот в плазме крови, что может указывать на сдвиг метаболических процессов в сторону катаболизма, вероятно, как за счет распада клеточных структур, так и за счет снижения синтетической функции печени. Выявлялось также достаточно низкое значение коэффициента Фишера (соотношение АРУЦ/ААК), что свидетельствует о нарушении функции печени. Уже через неделю после применения предлагаемой методики ФДТ суммарное содержание аминокислот статистически значимо снижалось на 24,4 % ($p < 0,05$), преимущественно за счет снижения содержания протеиногенных (на 26 %, $p < 0,05$). При этом в равной степени уменьшалось содержание как заменимых (на 22,9 %, $p < 0,05$), так и незаменимых аминокислот (на 21,4 %, $p < 0,05$). Такая динамика концентрации аминокислот характерна для активизации белковосинтетических процессов.

Улучшалась также детоксикационная функция печени, на что указывает снижение концентрации ароматических аминокислот (на 52,1 %, $p < 0,05$), а также увеличение соотношения АРУЦ/ААК (на 86,6 %, $p < 0,05$).

Через месяц после лечения динамика аминокислот сохраняла ту же тенденцию, что отмечалась через неделю, при этом статистически значимо отличались от значений показателя на этот срок. Суммарное содержание аминокислот снизилось на 42,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными и на 24,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с данными через неделю после лечения. Уменьшалось содержание как протеиногенных (на 45,9 и 26,9 % соответственно, $p < 0,05$), так и производных аминокислот (на 18,6 % и 17,3 %, $p < 0,05$); а также заменимых (на 43,1 и 26,2 %, $p < 0,05$) и незаменимых аминокислот (на 37,3 и 20,3 %, $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует в пользу того, что в гепатоцитах происходила оптимизация процессов синтеза белка. Об улучшении функционального состояния печеночных клеток свидетельствует также снижение содержания ААК (на 66,3 и 29,6 %, $p < 0,05$) и увеличение значения коэффициента АРУЦ/ААК. Следует отметить также изменение содержания некоторых индивидуальных аминокислот в плазме крови (табл. 6).

Таблица 6

Содержание ряда индивидуальных аминокислот и их производных в плазме крови пациентов с циррозом печени на фоне применения ФДТ (нмоль/л), Me (25,75 %)

Показатель	Исходно	Через 7-10 дней	Через 1 месяц
CA	2,2 (2; 2,5)	3,2 (2,5; 4,3)*	3,6 (3; 3,7)*
GSH	2,6 (2,3; 6,4)	12,1 (8,1; 17,1)*	14,8 (13,9; 17)*
Car	9 (6,8; 12,2)	15,1(7; 24,2)	19,5 (16,4; 21,4)*
Met	38,1 (26,9; 44,4)	22,7 (18; 30,9)	17,4 (13,7; 23,3)*
Tyr	119,1 (107,5; 133,6)	77,1 (64,1; 93,1)*	62,6 (36,3; 73,4)*
Trp	166,5 (57,2; 214,2)	41 (27,7; 59)*	21,8 (15,7; 29,1)*x
Phe	63,3 (56,5; 83,6)	59,6 (48,6; 72)	45,4 (43,5; 62)*
Gly	127,4 (109; 150)	75 (52,1; 101,3)*	42 (37,5; 53,7)*x
Ala	340 (285,5; 345,3)	265,8 (209,9; 286)*	190,8 (151,3; 230,9)*x
Glu	317,9 (271; 380,8)	274 (169,3; 343,4)	200 (123,9; 243)*
Ser	101,5 (90,6; 118,2)	62,7 (45,8; 83,8)*	53,5 (51,2; 66,1)*
Thr	136,1 (119,8; 150,5)	90,4 (65,4; 95,4)*	69,6 (58,3; 94,3)*
His	52,7 (48,3; 66,5)	59 (43,7; 64,5)	33,4 (29,3; 36,6)*x
3MHis	1,7 (1; 2,6)	3,3 (1,5; 6,2)	1 (0,6; 1,3)*x
Ctr	26,1 (20,8; 29,2)	25,9 (20,4; 36,9)	10,8 (9,1; 16,9)*x
Arg	44,3 (28,4; 58,4)	57,6 (46,6; 66,6)	31,6 (17,3; 46,9)*x
Pro	279,5 (229,8; 363,3)	280,7 (232,1; 318,7)	192,4 (132,8; 223,2)*x
HPro	16 (11,9; 22,5)	22,3 (17,6; 25,5)*	16 (11,1; 22,2)

Примечание: * - различия с исходными показателями статистически значимы ($p < 0,05$); x - различия с показателями через 7-10 дней статистически значимы ($p < 0,05$).

Через 7 дней после применения фотодинамической терапии у пациентов с циррозом печени отмечалось повышение антиоксидантного потенциала, на что указывало статистически значимое увеличение содержания глутатиона (на 368,4 %, $p < 0,05$), цистеиновой кислоты (на 43,4 %, $p < 0,05$). Данный эффект сохранялся и через месяц после лечения. Так, концентрация глутатиона была выше по сравнению с исходной на 474,8 % ($p < 0,05$), цистеиновой кислоты на 61 % ($p < 0,05$), увеличивалось также содержание карнозина (на 116,3 %, $p < 0,05$). Данные соединения обладают доказанными протекторными свойствами при свободнорадикальном окислительном поражении. Снижение содержания метионина через месяц после лечения на 54,4 % ($p < 0,05$), вероятнее всего, также связано с активизацией его метаболизма для наработки антиоксидантных соединений.

Уменьшение концентрации глицина и аланина (аминокислот, наиболее часто встречающихся в структуре белков) через неделю после лечения на 41,2 и 21,8 %, а через месяц - на 67 и 49,3 % соответственно ($p < 0,05$) свидетельствует об активизации белоксинтезирующей функции печени (наряду со снижением суммарного содержания протеиногенных аминокислот). Кроме того, уменьшение содержания глицина может быть связано с повышением содержания глутатиона, одним из предшественников которого является данная аминокислота.

На фоне использования предложенного метода уменьшалось содержание основных ароматических аминокислот (через 7 дней: тирозина - на 35,2 %; триптофана - на 75,4 %; через 30 дней: тирозина - на 47,5 %; триптофана - на 86,1 %; фенилаланина на 28,3 %, $p < 0,05$), являющихся основными этиопатогенетическими факторами при развитии печеночной энцефалопатии, что может свидетельствовать об улучшении их метаболизма в гепатоцитах.

В работах ряда авторов при диффузных заболеваниях печени показано увеличение содержания таких аминокислот, как серин, треонин, гистидин, глутаминовая кислота и др. На фоне применения предложенного способа у пациентов в плазме крови отмечалось статистически значимое снижение концентраций данных аминокислот: серина и треонина уже через неделю - на 38,3 и 33,6 % соответственно; через 30 дней: серина - на 47,3 %, треонина - на 48,9 %, гистидина - на 36,6 %, глутаминовой кислоты - на 37,1 % ($p < 0,05$). Данный факт также может свидетельствовать в пользу улучшения функционального состояния гепатоцитов.

Известно, что метилирование гистидина в белковых молекулах происходит уже посттрансляционно, в результате чего повышение содержания 3-метилгистидина может оцениваться как маркер распада белковых структур. В нашем наблюдении у пациентов через месяц после применения ФДТ, напротив, происходило снижение концентрации 3-метилгистидина на 40,5 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении активности катаболических процессов.

Через месяц после лечения отмечалась также активация цикла мочевины, на что может указывать снижение аминокислот - продуктов реакций, а именно аргинина (на 28,7 %, $p < 0,05$) и цитруллина (на 58,6 %, $p < 0,05$).

Наиболее интересным представляется изменение концентрации гидроксипролина на фоне проведенного лечения. Данная аминокислота составляет 1/5 молекулы коллагена - одного из основных белков соединительной ткани. Принимая во внимание тот факт, что гидроксипролин осуществляется уже после включения его в молекулу белка, содержание гидроксипролина может считаться показателем состояния соединительной ткани. Увеличение содержания данной аминокислоты на 7 сутки после применения предложенной методики (на 39,9 %, $p < 0,05$) свидетельствует об активации распада коллагена цирротически измененной ткани печени, что согласуется с данными экспериментального исследования, указывающего на уменьшение содержания соединительной ткани.

Таким образом, приведенные данные клинического исследования применения предложенного способа ФДТ у пациентов с циррозом печени свидетельствуют об улучшении

функционального состояния печени, уменьшении процессов цитолиза и холестаза, активации белковосинтетических процессов и процессов синтеза мочевины, повышении антиоксидантного потенциала, а также о редукции соединительной ткани в печени.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

Пример 1.

Пациентка Л., 45 лет, ИБ № 8871. Диагноз: цирроз печени алкогольной этиологии класс В по Чайлд-Пью. Синдром портальной гипертензии. Варикозное расширение вен пищевода II степени. Эпизоды кровотечения в анамнезе. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит.

При поступлении:

ОАК: $Eg 4,02 \times 10^{12}/л$, $Hb 132,5 г/л$, $L 5,6 \times 10^9/л$, $COЭ 9 мм/ч$.

ФГДС: варикозно расширенные вены пищевода 2 степени. Хронический атрофический гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс.

УЗИ: желчный пузырь не увеличен, S-образной формы, стенка 0,2, в просвете конкременты до 1,1 см. Холедох 0,2 см, поджелудочная железа: $2,6 \times 1,6 \times 2,5 см$, нормальной эхогенности. Контуры печени неровные, вертикальный косой размер 151 мм, краниокаудальный размер левой доли 92 мм, воротная вена 13 мм. Селезенка $137 \times 64 \times 52 мм$.

БАК: глюкоза 4,2 ммоль/л, билирубин 41,8 мкмоль/л, общий белок 59,7 г/л, альбумин 37,9 г/л, мочевины 7,2 ммоль/л, креатинин 88,5 мкмоль/л, холестерин 4 ммоль/л, АсАТ 43,6 Ед/л, АлАТ 29,7 Ед/л, ЩФ 332,9 Ед/л, ЛДГ 304,6 Ед/л, ГГТП 122,3 Ед/л.

Показатели аминокислотного спектра плазмы крови (нмоль/л): Са 1,94, GSH 2,34, Сар 11,1, Met 34,1, Tyr 103,1, Trp 52,3, Phe 54,2, Gly 114,7, Ala 341,4, Glu 255,1, Ser 92, Thr 117, His 48, 3MHis 0,62, Ctr 22,8, Arg 41,8, Pro 262, HPro 12,7. Σ АК 2030,3. Протеиногенные АК 1844,5. Производные АК 185,8, 3А 1177,7, НА 667, НА/3А 0,57, АРУЦ 193,9, ААК 209,7, АРУЦ/ААК 0,92.

Выполнена операция: деваскуляризация желудка и абдоминального отдела пищевода. Фундопликация, по Ниссену. Пилоропластика. Холецистэктомия. Биопсия печени. Трансмуральное прошивание варикозно расширенных вен пищевода и желудка погружными швами. В ходе операции по предложенной методике проведена фотодинамическая терапия.

Биопсия № 34800: мелкоузловой цирроз печени.

Через 7 дней после ФДТ:

ОАК: $Eg 4,28 \times 10^{12}/л$, $Hb 130 г/л$, $L 8 \times 10^9/л$, $COЭ 13 мм/ч$.

БАК: глюкоза 5,4 ммоль/л, билирубин 35,5 мкмоль/л, общий белок 73,5 г/л, альбумин 39,2 г/л, мочевины 6,7 ммоль/л, креатинин 104,5 мкмоль/л, холестерин 4,2 ммоль/л, АсАТ 43,6 Ед/л, АлАТ 27,9 Ед/л, ЩФ 308 Ед/л, ЛДГ 296,9 Ед/л, ГГТП 122,2 Ед/л.

Показатели аминокислотного спектра плазмы крови (нмоль/л): Са 5,36, GSH 18,7, Сар 25,5, Met 18,2, Tyr 70,8, Trp 33,7, Phe 53,6, Gly 36,5, Ala 200,6, Glu 143, Ser 33,7, Thr 62,3, His 35,2, 3MHis 5,36, Ctr 34, Arg 66, Pro 333,3, HPro 21,1. Σ АК 1681,7. Протеиногенные АК 1436,1. Производные АК 245,6, 3А 859,8, НА 576,3, НА/3А 0,67, АРУЦ 217,3, ААК 158,1, АРУЦ/ААК 1,37.

Через месяц после проведения ФДТ:

БАК: глюкоза 4,5 ммоль/л, билирубин 30,2 мкмоль/л, общий белок 76 г/л, альбумин 42 г/л, мочевины 6,4 ммоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, холестерин 4,3 ммоль/л, АсАТ 40,4 Ед/л, АлАТ 26,6 Ед/л, ЩФ 280,4 Ед/л, ЛДГ 300,7 Ед/л, ГГТП 89,1 Ед/л.

Показатели аминокислотного спектра плазмы крови (нмоль/л): Са 3,86, GSH 17,3, Сар 21,4, Met 24,9, Tyr 92,1, Trp 17,2, Phe 28,7, Gly 41, Ala 99,5, Glu 208,5, Ser 75, Thr 110,7, His 32,9, 3MHis 1,09, Ctr 21,9, Arg 36,2, Pro 126, HPro 21,2. Σ АК 1347,4. Протеиногенные АК 1158,9. Производные АК 188,5, 3А 662,6, НА 496, 2, НА/3А 0,75, АРУЦ 181,6, ААК 138, АРУЦ/ААК 1,32.

По показателям биохимического анализа и аминокислотного спектра крови отмечается улучшение показателей функционального состояния печени через неделю, а также через месяц после проведенного лечения.

Пример 2.

Пациент А., 51 год, ИБ № 1783. Диагноз: цирроз печени алкогольной этиологии. Класс В по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода II степени с эпизодами кровотечений них в анамнезе.

При поступлении:

ОАК: $E_r 3,3 \times 10^{12}/л$, $H_b 100,2$ г/л, $L 4,1 \times 10^9/л$, СОЭ 50 мм/ч.

ФГДС: ВРВ пищевода 2 степени от средней трети грудного отдела пищевода и ниже не спадаются при инсуффляции.

УЗИ: желчный пузырь не увеличен, стенка 2 мм, в просвете конкременты до 1,1 см. Холедох 0,2 см, поджелудочная железа: $2,6 \times 1,6 \times 2,5$ см. нормальной эхогенности. Контур ровный. Контур печени неровные, вертикальный косой размер 151 мм, краниокаудальный размер левой доли 92 мм, воротная вена 12 мм. Селезенка $127 \times 59 \times 46$ мм.

БАК: глюкоза 6,4 ммоль/л, билирубин 57,24 мкмоль/л, общий белок 59,7 г/л, альбумин 35 г/л, мочевины 3 ммоль/л, креатинин 77,4 мкмоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, АсАТ 128 Ед/л, АлАТ 36,7 Ед/л, ЩФ 484,1 Ед/л, ЛДГ 689,3 Ед/л, ГГТП 893,8 Ед/л.

Показатели аминокислотного спектра плазмы крови (нмоль/л): Са 2,8, GSH 10,8, Car 6,2, Met 19,7, Tyr 58,7, Trp 255,5, Phe 49,8, Gly 54,4, Ala 204,2, Glu 249,4, Ser 49,3, Thr 69, His 48,6, 3MHis 1,88, Ctr 10,1, Arg 23,8, Pro 122,7, HPro 10,8. Σ АК 1707,8. Протеиногенные АК 1481,6. Производные АК 226,2, ЗА 768,6, НА 713, НА/ЗА 0,93, АРУЦ 190,8, ААК 364,1, АРУЦ/ААК 0,52.

Выполнена операция: мезентериокавальный анастомоз Н-типа, перевязка левой желудочной артерии и вены. В ходе операции по предложенной методике проведена ФДТ.

Через 7 дней после проведения фотодинамической терапии:

ОАК: $E_r 3,42 \times 10^{12} \%$, $H_b 116,8$ г/л, $L 8,6 \times 10^9/л$, СОЭ 21 мм/ч.

БАК: глюкоза 4,3 ммоль/л, билирубин 39,71 мкмоль/л, общий белок 72,7 г/л, альбумин 35,6 г/л, мочевины 11 ммоль/л, креатинин 70,5 мкмоль/л, холестерин 5,6 ммоль/л, АсАТ 49,2 Ед/л, АлАТ 29,6 Ед/л, ЩФ 302,6 Ед/л, ЛДГ 540,2 Ед/л, ГГТП 547,1 Ед/л.

Показатели аминокислотного спектра плазмы крови (нмоль/л): Са 4,76, GSH 18, Car 28,6, Met 18,7, Tyr 54,5, Trp 21,2, Phe 44,3, Gly 32,3, Ala 160,2, Glu 105,3, Ser 26,1, Thr 46,4, His 25,8, 3MHis 3,94, Ctr 25,9, Arg 49,2, Pro 235,2, HPro 16,2. Σ АК 1256,5. Протеиногенные АК 1067,1. Производные АК 189,5, ЗА 644,8, НА 422,2, НА/ЗА 0,65, АРУЦ 165,6, ААК 120, АРУЦ/ААК 1,38.

Через месяц после проведения ФДТ:

БАК: глюкоза 4,5 ммоль/л, общий белок 74 г/л, альбумин 39 г/л, мочевины 6,8 ммоль/л, креатинин 71 мкмоль/л, холестерин 5,6 ммоль/л, АсАТ 45 Ед/л, АлАТ 28 Ед/л, ЩФ 290 Ед/л, ЛДГ 458 Ед/л, ГГТП 228 Ед/л.

Показатели аминокислотного спектра плазмы крови (нмоль/л): Са 2,88, GSH 14,5, Car 18,2, Met 22,9, Tyr 24,3, Trp 23,6, Phe 60,4, Gly 49,3, Ala 126,7, Glu 100, Ser 50, Thr 41,4, His 10,5, 3MHis 0,23, Ctr 5,55, Arg 5,41, Pro 183,1, HPro 17,4. Σ АК 1128,6. Протеиногенные АК 957,4. Производные АК 171,2, ЗА 543,8, НА 413,5, НА/ЗА 0,76, АРУЦ 183,9, ААК 108,3, АРУЦ/ААК 1,7.

Полученные данные свидетельствуют об улучшении функционального состояния печени после проведенного сеанса ФДТ, которое сохраняется через месяц.

Таким образом, предлагаемый способ обеспечивает коррекцию паренхиматозной регенерации печени на фоне цирроза с редукцией соединительной ткани, способствует оптимизации морфологической картины, в том числе гистохимической и ультраструктурной, биохимических показателей крови и функционального состояния печени, приводит к оптимизации аминокислотного обмена. Выполнение способа не сопровождается формированием спаечного процесса, не осложняется кровотечением и желчеистечением, не затрудняет в перспективе выполнение трансплантации печени у пациентов из листа ожидания.

Предлагаемый способ эффективен, доступен и может найти широкое применение в клинической практике.

Источники информации:

1. Гарбузенко Д.В. Влияние лазерной ревазуляризации печени на течение портальной гипертензии у больных циррозом печени (экспериментальное и клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - Челябинск, 2008. - С. 6.

2. Sebastian A. et al. Addition of novel degenerate electrical waveform stimulation with photodynamic therapy significantly enhances its cytotoxic effect in keloid fibroblasts: first report of a potential combination therapy // J Dermatol Sci. - 2011. - Vol. 64. - No. 3. - P. 174-184.

3. Kasuya K.K. et al. Novel photodynamic therapy against biliary tract carcinoma using mono-L: -aspartyl chlorine e6: basic evaluation for its feasibility and efficacy // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2010. - Vol. 17. - No. 3. - P. 313-321.