

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**© Леонов С.Д.<sup>1</sup>, Панченков Д.Н.<sup>2</sup>, Родин А.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина, 121165, Россия, Москва, ул. Студенческая, 40<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр.1<sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Оценка диагностических возможностей биоимпедансометрии при морфофункциональном исследовании печени до и после выполнения обширной резекции печени в эксперименте.

**Методика.** Исследование выполнено на 20 белых крысах линии Вистар массой 180-230 г. Обширную резекцию печени (ОРП) моделировали путем удаления 70% органа. До операции, непосредственно сразу после ОРП, а также на 3 и 14 сутки после нее выполняли инвазивную биоимпедансометрию печени параллельно с биохимическим исследованием сыворотки крови. Инвазивную БИМ печени производили с помощью оригинального устройства для измерения импеданса биологических тканей БИМ-II (патент РФ №2366360). Резецированные участки печени подвергались гистологическому исследованию.

**Результаты.** Биофизические параметры паренхимы печени при ОРП характеризовались статистически значимым снижением показателей импеданса на частоте 2 кГц по сравнению с нормой сразу после удаления части органа. На 3 сутки отмечено статистически значимое увеличение показателей БИМ по сравнению с нормой на фоне повышения содержания аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови и развития жировой дистрофии печени. На 14 сутки наблюдения электрический импеданс паренхимы печени не отличался от показателей до обширной резекции.

**Заключение.** В условиях интенсификации внутриорганный кровотока, что происходит сразу после проведения обширной резекции печени, регистрируется снижение значений импеданса; при развитии жировой дистрофии величина импедансометрии возрастает.

**Ключевые слова:** обширная резекция печени, функциональный резерв печени, биоимпедансометрия

**MORPHOFUNCTIONAL ANALYSIS OF THE LIVER IN THE CASES OF EXTENDED LIVER RESECTION USING BIOIMPEDANCE METRY IN THE EXPERIMENT**Leonov S.D.<sup>1</sup>, Panchenkov D.N.<sup>2</sup>, Rodin A.V.<sup>3</sup><sup>1</sup>Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, 40, Studencheskaya St., 121165, Moscow, Russia<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 p.1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia<sup>3</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** Assessment of the diagnostic capabilities of bioimpedancemetry in the morphofunctional study of the liver before and after extended experimental liver resection.

**Methods.** The study was carried out on 20 white Wistar rats weighing 180–230 g. Extended liver resection (ELR) was modeled by removing 70% of the organ. Before the surgery, immediately after the ELR, as well as on the 3rd and 14th days after it, invasive bioimpedancemetry of the liver was performed in parallel with the biochemical study of blood serum. Invasive bioimpedancemetry (BIM) of the liver was carried out using an original device for measuring the biological tissues bioimpedance of biological tissues BIM-II (Russian patent No. 2366360). The resected areas of the liver were subjected to histological examination.

**Results.** Biophysical parameters of the liver parenchyma in the cases of ELR were characterized by a statistically significant decrease in impedance at a frequency of 2 kHz compared with the norm immediately after removal of a part of the liver. On the 3rd day there was a statistically significant increase of BIM indices compared with the norm associated with an increase of aspartate aminotransferase in the blood serum and the development of fatty degeneration of the liver. On the 14th day of observation, the electrical impedance of the liver parenchyma did not differ from the values before extended resection.

**Conclusion.** Decrease of impedance indices is registered immediately after extensive liver resection that is associated with intensification of intrahepatic blood flow; with the development of fatty degeneration the impedancemetry indices increase

*Keywords:* extended liver resection, functional lever reserve, bioimpedancemetry

## Введение

Резекция печени – это важнейшая операция в хирургии печени. В частности, обширная резекция печени является «золотым стандартом» для пациентов с первичными или метастатическими опухолями печени, но ее выполнение чревато риском развития печеночной недостаточности. Пострезекционная печеночная недостаточность считается наиболее серьезным осложнением обширных резекций печени, которое формирует основную долю летальных исходов после операции [5, 7]. Несмотря на прогресс в медицине, хирургия печени по-прежнему требует высококачественной клинической оценки при отборе пациентов для операции и, прежде всего, эффективных методов функциональной оценки оставшейся после резекции части печени [1, 8]. Потенциально перспективным методом морфофункциональной оценки печени может стать измерение полного электрического сопротивления органа, или биоимпедансометрия (БИМ), которая показала высокую диагностическую ценность при различных патологических процессах [3].

Цель исследования: оценка диагностических возможностей биоимпедансометрии при морфофункциональном исследовании печени до и после выполнения обширной резекции печени в эксперименте.

## Методика

Исследование выполнено на 20 белых крысах линии Вистар массой 180-230 г. возрастом от 6 до 12 месяцев. Животных содержали в условиях, соответствующих нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ».

Обширную резекцию печени (ОРП) осуществляли под эфирным наркозом. При этом производили срединную лапаротомию, извлекали язычковую долю печени и проводили биоимпедансометрию органа биполярными электродами с ограничителем. Затем выполняли резекцию печени с удалением 70% органа.

После ОРП повторно измеряли импеданс оставшейся доли печени. Достигали гемостаз и ушивали послеоперационную рану. На 3 и 14 суток после операции производили релапаротомию с последующей биоимпедансометрией паренхимы печени. Животных выводили из эксперимента на 3 и 14 сутки послеоперационного периода, ткань печени подвергали гистологическому исследованию.

Биоимпедансометрию производили инвазивным методом с помощью оригинального устройства для измерения электрического импеданса биологических тканей ВИМ-II [2]. Для измерения электрического сопротивления печени электроды вводили в ткань на всю толщину доли, так чтобы их активные части находились в паренхиме. Измерения осуществляли в трех различных зонах в пределах одной доли на частотах 2 кГц, 10 кГц и 20 кГц с последующим расчетом на каждой частоте средних значений импеданса.

Также были рассчитаны коэффициенты дисперсии электрического импеданса (D), как отношение величины электрического импеданса, измеренного на низкой частоте (Zнч), к величине электрического импеданса, измеренного на высокой частоте (Zвч).

Биохимический анализ сыворотки крови выполнялся на полуавтоматическом анализаторе Mini Screen (Хоспитекс Диагностикс, Италия) с использованием оригинальных реактивов. Определяли концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминострасферазы (АСТ), общего белка, альбумина до эксперимента, на 3 сутки и 14 сутки после ОРП.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики, используя параметрические (критерий Стьюдента), если исследуемая величина имела нормальный закон распределения, и непараметрические критерии (критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова). Для оценки статистической значимости использовалась общепринятая в медицине величина  $p < 0,05$ , при которой различия признавались статистически значимыми.

## Результаты исследования и их обсуждение

В послеоперационном периоде летальность экспериментальных животных на 2 сутки после оперативного вмешательства составила 25% ( $n=5$ ), в период с 4 по 10 сутки погибло еще 5 крыс. Остальные 10 животных были выведены из эксперимента на 14 сутки. Таким образом, общая послеоперационная летальность составила 50%.

При гистологическом исследовании печени у всех выживших животных на 3 сутки послеоперационного периода гепатоциты были с проявлениями жировой дистрофии, больше выраженными на периферии печеночных долек, а в центре долек определялась белковая дистрофия. В области резекции определялась зона демаркации, имелись очаги фибриноидного некроза. Во всех случаях были выявлены участки крупноочаговой и сливной лимфолейкоцитарной инфильтрации, которая местами распространялась на паренхиму печени. На фоне интерстициального отека и клеточной инфильтрации наблюдались кровоизлияния с отложением гемосидерина и скоплениями гемосидерофагов. В ряде наблюдений отмечалось формирование грануляционной ткани. Степень выраженности дистрофии гепатоцитов оценивалась, как высокая.

На 14 сутки после ОРП имели место свежие подкапсульные кровоизлияния. Строение печеночных балок было в большинстве случаев сохранено. Иногда встречалось зональное нарушение балочной архитектоники и центрлобулярное расширение синусоидных капилляров вследствие их полнокровия. В дольках и триадах встречались единичные нейтрофильные гранулоциты. Гепатоциты центральных и периферических отделов долек были очагово увеличены в размерах, имели светлую мелкозернистую цитоплазму и ядра, содержащие крупные темные ядрышки. Во всех наблюдениях имелись признаки жировой и зернистой дистрофии гепатоцитов различной степени выраженности, но значительно меньшей, чем на 3 сутки наблюдения.

В ходе эксперимента провели оценку биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных на 3 и 14 сутки после выполнения обширной резекции печени (табл. 1).

До проведения ОРП концентрация АЛТ была на уровне 236 (221; 335) Е/л, после операции на 3 сутки – 237 (127; 299) Е/л, а на 14 сутки выявлено статистически незначимое снижение концентрации до 169 (157; 390) Е/л.

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови экспериментальных крыс после ОРП

Срок наблюдения	n	Биохимические показатели, Ме (min; max)											
		АЛТ, Е/л			АСТ, Е/л			Общий белок, г/л			Альбумин г/л		
		Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max
До ОРП	5	236	221	335	263	194	299	74	70	111	22	18	32
3 сут. после ОРП	10	237	127	299	387*	271	471	77	24	98	23	7	35
14 сут. после ОРП	5	169	157	390	307	214	636	73	50	92	19	8	26

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Оценка концентрации АСТ у экспериментальных животных на 3 сутки выявила статистически значимое повышение ее уровня с 263 (194; 299) до оперативного вмешательства до 387 (271; 471) Е/л на 3 сутки после ОРП ( $p < 0,05$ ). Показатели АСТ на 14 сутки эксперимента значимо не отличались от исходных значений. Повышение концентрации АСТ в сыворотке крови после обширной резекции печени свидетельствует о наличии умеренно выраженного синдрома

цитоллиза. Жировая дистрофия печени, определяемая у животных на данном сроке наблюдения, может также сопровождаться повышением в сыворотке крови уровня трансаминаз и, в частности, аспаратаминотрансферазы. Концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови после обширной резекции печени на всем протяжении эксперимента не отличались от показателей контроля

Электрический импеданс интактной печени (табл. 2) был равен на частоте 2 кГц – 2,48 (2,16; 3,3) кОм, на 10 кГц – 1,84 (1,5; 2,42) кОм и на 20 кГц 1,43 (1,13; 2,0) кОм.

Сразу после обширной резекции печени исследуемый показатель у всех животных статистически значимо уменьшился на частоте 2 кГц и его медиана составила 2,04 (1,22; 2,67) кОм (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ). При обширной резекции печени в процессе оперативного вмешательства производилось значительное удаление паренхимы, что не могло не привести к изменению гемодинамики в бассейне чревного ствола. Этим можно объяснить уменьшение показателей электрического импеданса печени в первые минуты после ОРП, которое, возможно, связано с увеличением кровотока в оставшейся доле печени.

На 3 сутки после оперативного вмешательства электрический импеданс паренхимы печени статистически значимо увеличился до 2,88 (1,96; 3,84) кОм ( $n=12$ ,  $p < 0,05$ ) на частоте измерения 2 кГц.

Таблица 2. Электрический импеданс паренхимы печени у экспериментальных животных

Срок наблюдения	n	Электрический импеданс, кОм, Ме (min; max)								
		2 кГц			10 кГц			20 кГц		
		Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max
До ОРП	14	2,48	2,16	3,30	1,84	1,5	2,42	1,43	1,13	2,0
Непосредственно после ОРП	14	2,04 <sup>o</sup>	1,22	2,67	1,54	1,06	2,32	1,36	0,7	1,78
3 сутки после ОРП	12	2,88 <sup>*</sup>	1,96	3,84	1,87	1,45	2,74	1,32	1,21	2,05
14 сутки после ОРП	7	2,50	1,81	2,85	1,79	1,32	2,26	1,30	1,11	1,76

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с данными до и после ОРП в пределах одной частоты; <sup>o</sup> -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями на 14 сутки в пределах одной частоты; <sup>\*</sup> -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до ОРП в пределах одной частоты

На 14 сутки наблюдения электрический импеданс паренхимы печени не отличался от показателей до обширной резекции и составил на частоте 2кГц - 2,50 (1,81; 2,85) кОм, на 10 кГц – 1,79 (1,32; 2,26) кОм 1,30 (1,11; 1,76) кОм на 20 кГц.

Показатели электрического импеданса были максимально информативными на частоте 2 кГц. На данной частоте переменный электрический ток распространяется преимущественно через жидкость межклеточных пространств. После ОРП на 3 сутки наблюдался отек гепатоцитов, вследствие чего межклеточные пространства сужались, что увеличивало сопротивление переменному электрическому току, проходящему через ткани при выполнении биоимпедансометрии. [4] Развившаяся после обширной резекции жировая дистрофия печени различной степени выраженности, также повлияла, по нашему мнению, на увеличение электрического импеданса исследуемого органа на 3 сутки наблюдения. К 14 суткам эксперимента отек гепатоцитов спадал и показатели электрического импеданса восстанавливались к исходным значениям. Для более глубокого анализа полученных данных рассчитали коэффициенты дисперсии электрического импеданса, которые сведены в табл. 3.

Таблица 3. Коэффициент дисперсии электрического импеданса печени экспериментальных животных

Срок наблюдения	n	Коэффициент дисперсии, Ме (min; max)								
		2 кГц/10 кГц			2 кГц/20 кГц			10 кГц/20 кГц		
		Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max
До ОРП	14	1,4	1,17	1,69	1,76	1,42	2,03	1,23	1,15	1,52
Непосредственно после ОРП	14	1,27	1,13	1,96	1,5	1,39	1,81	1,16	0,93	1,51
3 сутки после ОРП	12	1,47	1,25	1,83	1,96 <sup>*</sup>	1,58	2,46	1,33	1,16	1,61
14 сутки после ОРП	7	1,39	1,26	1,65	1,77	1,62	2,14	1,27	1,18	1,5

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными до и после ОРП в пределах одной частоты

Статистически значимых изменений в динамике коэффициентов  $D_{2кГц/10кГц}$  и  $D_{10кГц/20кГц}$  на всем протяжении эксперимента выявлено не было. В то же время коэффициент  $D_{2кГц/20кГц}$  статистически значимо увеличился на 3 сутки эксперимента относительно показателей до резекции – 1,76 (1,42; 2,03) и непосредственно после резекции – 1,5 (1,39; 1,81) и составил 1,96 (1,58; 2,46) ( $p < 0,05$ ).

После резекции 60-70% печени происходит компенсаторная регенерация органа с образованием новых клеточных элементов путем деления оставшихся [6]. При этом оставшаяся часть паренхимы печени испытывает значительный энергетический недостаток, сохраняющийся в течение 1-х суток. В дальнейшем происходит повышение энергетического статуса и приближение его к исходным величинам через 5-7 суток. Изменение энергетического состояния оставшейся части печени коррелирует во времени с митотической активностью гепатоцитов, которая не наблюдается в первые сутки, но появляется и нарастает ко 2-3 суткам после операции [9].

Литературные данные согласуются с полученными результатами. После ОРП на 3 сутки эксперимента начинался активный процесс внутриклеточной регенерации печени, что сопровождалось интенсификацией обмена веществ и повышением функциональной активности гепатоцитов. Все это отражают изменения значений коэффициента  $D$ , величина которого зависит от строения и функционального состояния биологической ткани. Причем, чем значения коэффициента  $D$  выше, тем интенсивнее обмен веществ в исследуемом органе.

## Заключение

Биоимпедансный анализ позволяет оценивать морфофункциональное состояние паренхимы печени, что можно в дальнейшем использовать для оценки печеночной недостаточности и прогноза её развития у пациентов, перенесших резекцию печени. Величина показателей биоимпедансометрии печени зависит от морфологической структуры и функции органа: в условиях интенсификации внутриоргана кровотока, что происходит сразу после проведения обширной резекции печени, регистрируется снижение значений импеданса; при развитии жировой дистрофии величина импедансометрии возрастает.

## Литература (references)

1. Мирасова Г.Х., Салимгареев И.З., Логинов М.О. и др. Методы профилактики печеночной недостаточности после обширных резекций печени // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т.11, №1. – С. 10-14. [Mirasova G.Kh., Salimgareev I.Z., Loginov M.O. i dr. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. Creative surgery and oncology. – 2021. – V.11, N1. – P. 10-14. (in Russian)]
2. Образцов С.А., Леонов С.Д., Троицкий Ю.В., Федоров Г.Н. Устройство для измерения импеданса биологических тканей // Патент РФ на изобретение №2366360. Опубликовано 10.09.2009. Бюллетень №25. [Obraztsov S.A., Leonov S.D., Troitskii Yu.V., Fedorov G.N. *Ustroistvo dlya izmereniya impedansa biologicheskikh tkanei*. Device to measure biological fabric impedance // Patent of Russian Federation N2366360. Publication 10.09.2009. Bulletin N25. (in Russian)]
3. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Биоимпедансный анализ в медицине // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т.58, №2. – С. 80-86. [Panchenkov D.N., Leonov S.D., Rodin A.V. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2014. – V.58, N2. – P. 80-86. (in Russian)]
4. Торнуев Ю.В., Хачатрян А.П., Хачатрян Р.Г. и др. Электрический импеданс биологических тканей. – М.: Изд-во ВЗПИ, 1990. – 155 с. [Tornuev Yu.V., Khachatryan A.P., Khachatryan R.G. i dr. *Elektricheskiy impedans biologicheskikh tkanei*. Electrical impedance of biological tissues. – Moscow: Izd-vo VZPI, 1990. – 155 p. (in Russian)]
5. Чжао А.В., Ботиралиев А.Ш., Степанова Ю.А., Вишневецкий В.А. Билиарные осложнения резекций печени (причины, факторы риска, профилактика, вопросы тактики) // Высотехнологическая медицина. – 2021. – Т.8, №3. – С. 14-24. [Chzhao A.V., Botiraliyev A.Sh., Stepanova Yu.A., Vishnevskii V.A. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. High-tech medicine. – 2021. – V.8, N3. – P. 14-24. (in Russian)]
6. Чикотеев С.П., Плеханов А.Н., Корнилов Н.Г. Современные взгляды на регенерацию печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2001. – №6. – С. 59-62. [Chikoteev S.P., Plekhanov A.N., Kornilov N.G. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2001. – N6. – P. 59-62. (in Russian)]

7. Asahi Y., Kamiyama T., Kakisaka T. et al. Outcomes of reduction hepatectomy combined with postoperative multidisciplinary therapy for advanced hepatocellular carcinoma // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2021. – V.13, N10. – P. 1245-1257.
8. Liu Y., Chen Z.L., Yu X.X., Liang Y.J. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients // Asian Journal of Surgery. – 2021. – V.44, N10. – P. 1324-1325.
9. Sato Y., Tsukada K., Hatakeyama K. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy // Surgery Today. – 1999. – V.29, N1. – P. 1-9.

### **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: leonov-serg@yandex.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

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.