

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

УДК 616.342-008.1

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

И.Ф. Ярошенко, Т.Ю. Каланчина

Кафедра патологической физиологии ВолГМУ

Для радикального лечения тяжелых поражений печени в мировой практике все шире используются трансплантация печени [26], частичная резекция печени [19]. При хирургических операциях возможно временное пережатие гепатодуоденальной связки с проходящими в ней кровеносными сосудами [36]. Во всех этих случаях происходит ишемизация печени той или иной длительности. Нарушение кровоснабжения печени происходит также при шоках различной этиологии, в том числе геморрагическом, ожоговом и др. [3]. Через различные интервалы времени кровоснабжение печени восстанавливается за счет реперфузии. Однако ишемия-реперфузия (ИР) приводит к тяжелым осложнениям: отторжению трансплантата, воспалительным процессам и даже некротическому поражению гепатоцитов, решая в конечном итоге судьбу пораженного органа.

Ишемия печени и последующая реперфузия моделировались у различных животных (крыс, кроликов, свиней) и изучались у человека в процессе хирургического вмешательства. Способы и продолжительность ишемии и реперфузии были различными. Так, V.V. Zinchuk et al. (2003) у кроликов перевязывали в течение 30 мин печеночную артерию, при этом реперфузионный период продолжался 120 мин; P. Liu et al. (2000) ишемизировали левую и среднюю доли печени в течение 30 мин с последующей реперфузией в течение 4 ч; A. Morisue et al. (2003) у крыс породы Вистар вызывали ишемию печени в течение 30 мин с последующей реперфузией; M.Y. Seo и S.M. Lee (2002) у крыс моделировали ишемию в течение 60 мин и реперфузию в течение 5 ч; H. Yuzawa et al. (2005) пережимали печеночную артерию и портальную вену свиньи на 45 мин с последующей реперфузией; R.S. Koti et al. (2005) подвергали крыс 45 мин лобарной ишемии печени с последующей 2-часовой реперфузией; J.C. Yang et al. (2004) вызывали у крыс в течение 30 мин окклюзию печеночной артерии с последующей 2- и 6-часовой реперфузией; M. Ohmori et al. (2005) проводили окклюзию печеночной артерии и портальной вены в течение 60 мин с последующей реперфузией; A. Hirakawa et al. (2003) вызывали 30 и 120 мин ишемию

печени с последующей 6-часовой реперфузией; S. Xiong et al. (2000) пережимали афферентные сосуды печени крысы на 20, 40, 60, 90 мин. Восстановление кровотока происходило после удаления клеммы; R.S. Koti et al. (2005) подвергали крыс 45-минутной доле-вой ишемии печени с последующей 2-часовой реперфузией; O. Erdogan et al. (2001) применяли 30- и 45-минутную ишемию печени у крыс с последующей 60-минутной реперфузией; R. Lanteri et al. (2003) проводили окклюзию портальной вены и печеночной артерии в течение 30 мин с последующей реперфузией; D. Giakoustidis et al. (2003) воспроизводили 60-минутную тотальную ишемию печени и 120 минутную реперфузию.

K. Yamagami et al. (2002) изучали механизмы нарушения при ИР, используя тепловую ишемию. Все крысы подвергались воздействию 42 °C в течение 30 мин с последующей реперфузией. A. Khandoga et al. (2003) изучали нарушения при тепловой ИР у мышей.

При пережатии афферентных сосудов печени на 20, 40, 60, 90 мин восстановление кровотока происходило после удаления зажима. При этом в синусоидальных эндотелиальных клетках происходили ультраструктурные изменения. После 20 или 40 мин ишемии увеличивалась фенестрация эндотелиальных клеток, которые становились ячеистоподобными. Однако реперфузия через 120 мин приводила к восстановлению структуры клеток. После 60 или 90 мин ишемии эндотелиальные клетки разрушались, и перикарион имел тенденцию к десквамации. Реперфузия через 120 мин не приводила к восстановлению клеток, а вызывала усиление поражения и необратимые изменения. Печеночные синусоиды были заполнены большим количеством кровяных клеток и пузырьков, происходящих из гепатоцитов. Отмечался отек митохондрий, гепатоцеллюлярные пузырьки [27]. Наблюдались выраженные циркуляторные нарушения [49].

Следствием поражения гепатоцитов является нарушение функции митохондрий. Такие исследования были проведены при изучении тепловой ишемии у крыс. Тепловая ишемия воспроизводилась под об-

щей анестезией животных при погружении их в водяную баню с температурой 42 °С на 15 мин с последующей реперфузией в течение 60 мин. Авторы регистрировали нарушение целостности мембран митохондрий и потерю их способности продуцировать энергию.

Маркерами поражения печени при ИР являются освобождающиеся в кровь при разрушении гепатоцитов аланин трансаминаза, аспартат трансаминаза, гиалуроновая кислота, глутатион S-трансфераза [39], γ -глутамил транспептидаза, псевдохолинэстераза, α -глутатион-S-трансфераза, редуцирующий и оксигенирующий глутатион, прокальцитонин, ИЛ-6.

Патогенез поражения при ИР печени является мультифакторным процессом [7]. Он включает: 1) нарушение гомеостаза кальция; 2) генерацию реактивных кислородных и азотистых субстанций; 3) нарушения микроциркуляции; 4) активацию купферовских клеток [36].

Поражение печени при ИР состоит из двух фаз: внутриклеточной и внеклеточной. Ca^{2+} -зависимые реакции играют важную роль в качестве пускового фактора в первой фазе, в то время как в поздней фазе преобладающую роль играет генерация биологически активных веществ [37].

В течение раннего периода реперфузии увеличивается содержание свободных радикалов кислорода и цитокинов, генерация которых происходит в купферовских клетках [15, 43, 56]. Генерация супероксидного анион-радикала происходит через 6 и 24 ч после реперфузии [28]. Это приводит к экспрессии индуцибельных форм синтазы оксид азота через активацию ядерной транскрипции фактора карра В в гепатоцитах и купферовских клетках. Реактивные кислородные субстанции при ИР печени генерируются при участии ксантин оксидазы. Свободные кислородные радикалы удаляются антиоксидантными ферментами, такими как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион пероксидаза. Доказано, что увеличение свободных радикалов в печени приводит к повышению содержания в крови аланин аминотрансферазы, аспартат аминотрансферазы, малоновый диальдегид (МДА), увеличению воспалительных инфильтратов в синусоидах, ядерной фрагментации, сморщиванию клеток и массы хроматина с образованием апоптотических тел в апоптотических клетках [4]. Показано, что нарушение защиты печени против оксидативного стресса связано с потерей глутатион-синтезирующей способности печени. Через 4 и 6 ч от начала реперфузии увеличивается продукция оксид азота.

В процесс повреждения клеток при ИР печени вовлечено большое количество цитокинов. Цитокины при ИР печени продуцируют купферовские клетки. Они же продуцируют хемокины, т. е. цитокины с хемоаттрактантными свойствами, важные для таксиса нейтрофилов и частичного поражения гепатоцитов [26]. Продукция ИЛ-6 купферовскими клетками увеличивается через 6, 48–72 ч после реперфузии [28]. Большую роль в привлечении и активации нейтрофилов при ИР печени играет протеин-1, яв-

ляющийся хемоаттрактантом для моноцитов [25]. Среди цитокинов важную роль в поражении печени играет ИЛ-12. Доказана критическая роль тумор некротизирующего фактора (TNF- α) в развитии патологического процесса при ИР печени. Его действие связано с активацией нейтрофилов, а также с увеличением микротромбообразования в сосудах печени [31, 42]. Продукция TNF увеличивается в течение 6–24 ч после ишемии печени [28]. При ишемии с последующей реперфузией в артериальной и венозной крови обнаружено увеличение ИЛ-6. Важным регулятором воспалительного ответа печени при ИР является провоспалительный цитокин – *Peroxime proliferator*, который активирует α -рецепторы [33]. В то же время степень поражения гепатоцитов уменьшает ИЛ-18 [40] и ИЛ-13, цитокин, который вызывает супрессию продукции провоспалительных медиаторов макрофагами. В экспериментах на мышах было показано, что после 90 мин ишемии с последующей реперфузией печени ИЛ-13 уменьшал экспрессию TNF- α , продукцию воспалительного протеина-2, ведущему к транспорту нейтрофилов в печень, гепатоцеллюлярный отек и повреждение гепатоцитов [53]. В патогенезе ИР поражения печени участвуют колониестимулирующий фактор и макрофагальный колониестимулирующий фактор. При этом цитокины и гиалуроновая кислота могут быть индикаторами ранней фазы поражения печени при гепатоэктомии у человека. Цитопротективным эффектом обладает цитокин – фактор роста гепатоцитов. Он предупреждает лейкоцитарную инфильтрацию и активирует пролиферацию гепатоцитов.

Нарушение микроциркуляции является главной мишенью в поражении печени при ИР. Следствием нарушения микроциркуляции является патология паренхимы печени, недостаток микроциркуляторной перфузии, приводящий к *no-reflow* и связанный с реперфузией воспалительный ответ, который включает активацию и дисфункцию лейкоцитов и купферовских клеток (парадокс реперфузии). *No-reflow* в синусоидах обусловлен отеком эндотелиальных клеток и внутрисосудистой гемоконцентрацией, а также ухудшением баланса между эндотелином и NO. Парадокс реперфузии связан 1) с освобождением и действием провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1) и кислородными радикалами; 2) увеличением регуляции эндотелиальных и лейкоцитарных молекул адгезии (селектина, β -интегрина, ICAM-1); 3) взаимодействием лейкоцитов с эндотелием в микрососудах печени. Безусловно, нарушение микроциркуляции связано со сдвигом в гемокоагуляции [22].

Как уже указывалось, важную роль в микроциркуляторных нарушениях при ИР печени играет эндотелин. Роль эндотелина в этом процессе была выяснена при помощи неселективной блокады рецепторов для эндотелина – бозентаном. Блокада системы эндотелина в течение ИР оценивалась различными методами. При этом было показано, что освобождение эндотелина приводит к микроциркуляторным нарушениям и локальной гипоксии, и, таким образом, к поражению печени. Блокада рецепторов эндо-

телина предохраняет печеночную микроциркуляцию, увеличивает снабжение клеток кислородом и редуцирует гепатоцеллюлярное поражение [45]. В агрегации тромбоцитов при ИР участвует тромбоксан A_2 , который был обнаружен К. Hanazaki et al. (2000).

Предполагается, что NO обладает цитопротективным влиянием на микроциркуляцию. В экспериментах на крысах с применением ингибитора NO синтазы и контрольным тестом – сывороточной трансминазы – это свойство NO было подтверждено [24].

В нарушениях микроциркуляции при ИР большую роль играют тромбоциты. А. Khandoga et al. (2003) провели прижизненное исследование при помощи флуоресцентной микроскопии взаимодействия тромбоцитов с эндотелиальными клетками через 20–240 мин реперфузии после ишемии печени. При этом были обнаружены роллинг и адгезия тромбоцитов в терминальных артериолах и постсинусоидальных венах. При этом аккумуляция тромбоцитов в синусоидах наступала уже через 20 мин после реперфузии. При пролонгировании ишемии с 30 до 60 и 90 мин число тромбоцитов, взаимодействующих с эндотелием, существенно увеличивалось. Постишемическая адгезия тромбоцитов была связана с увеличением тромбиновой активности и выходом тромбоцитов из системной циркуляции. Кроме того, адгезия тромбоцитов линейно коррелировала с ухудшением перфузии синусов. Пролонгированная реперфузия до 4 ч не увеличивала взаимодействие тромбоцитов и эндотелия. Таким образом, эндотелиальные клетки в артериолах, венах и синусоидах взаимодействуют с тромбоцитами уже в раннем периоде реперфузии. Протяженность их взаимодействия зависит от длительности ишемии, но не от времени реперфузии.

Большую роль в поражении печени при ИР играет активация купферовских клеток с последующим освобождением провоспалительных медиаторов, включая TNF- α . Эти медиаторы стимулируют каскад событий, включающих увеличение хемокинов и молекул адгезии к сосудистому эндотелию, ведущие к транспорту в печень нейтрофилов и поражение тканей [53]. Генерация супероксидного анион-радикала в купферовских клетках была нерегулируемой через 6–24 ч после реперфузии. Продукция TNF- α увеличивалась в обеих долях после реперфузии. ИЛ- β увеличивался в более поздние сроки реперфузии [28].

Активация полиморфоядерных лейкоцитов играет критическую роль в поражении печени при ИР [30]. Транспорт нейтрофилов в купферовские клетки печени происходит с участием P-селектина. В последующем наблюдается активация нейтрофилов, следствием чего является дисфункция РЭС. Активированные нейтрофилы инфильтрируют пораженную печень с параллельным увеличением экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках. Система гем-оксигеназа является наиболее важным цитопротективным механизмом, активирующимся при

клеточном стрессе и включая антиоксидантные и противовоспалительные функции, регулируя клеточный цикл и поддерживая микроциркуляцию. Большую роль в полиморфоядерной инфильтрации печени играет селектин, который также способствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке [50]. Нейтрофилы повреждают гепатоциты с помощью ферментов, в частности большую роль играет эластаза нейтрофилов. Применение ингибитора эластазы сглаживает поражение печени.

Регуляция нейтрофил-зависимого поражения гепатоцитов при ИР печени происходит под влиянием CD4+ лимфоцитов. При ИР печени CD4+лимфоциты быстро поступают в печень и через ИЛ17 способствуют транспорту нейтрофилов [2].

В развитии воспалительного процесса в гепатоцитах при ИР печени важную роль играет активация гена NF-каппа В, локализованного в ДНК. В настоящее время выяснено, что в его регуляции основное значение имеют протеин 1каппа В alpha и протеин 1каппа В beta, локализованные в ДНК [6, 20]. В ранние сроки ИР происходит быстрая активация генов p38, p44/42, стресс активирующей протеин киназы и c-Jun N – терминальная киназа митогенактивирующей протеин киназы, увеличивается сигнал трансдукции и активатор транскрипции-3, происходит ядерная транслокация активатора протеина-1, активация рецептора для увеличения конечного продукта гликогенолиза, что является ключевым сигнальным путем, связывающим воспалительный процесс и гибель клетки [55].

Гибель гепатоцитов при ИР печени происходит либо в результате некроза, либо апоптоза. На модели изолированной перфузируемой печени установлено, что после тепловой реперфузии (10 мин) наблюдается некроз гепатоцитов. Он оставался стабильным до 120 мин. Через 30 мин резко усиливался апоптоз. Только через 42 ч развивался некроз гепатоцитов в зоне переполненных кровью синусоидов [12].

Поскольку многие стороны патогенеза поражений при ИР печени выяснены, в настоящее время внимание исследователей направлено на поиски путей профилактики нарушений, следующих за ишемией-реперфузией печени.

Одним из таких методов является проведение своеобразной ишемической подготовки к предстоящей ИР печени. Суть ее сводится к тому, что накануне предстоящей ИР печени проводится кратковременная ишемия со столь же кратковременной реперфузией. Так, в работе W.Y. Lee et al. (2005) печень крысы подвергалась ишемии на 10 мин и на 10 мин – реперфузии. Немедленно, вслед за этим воспроизводилась длительная, на 90 мин ишемия печени с последующей 5-часовой реперфузией. При этом было показано, что ишемическая подготовка уменьшала активность аминотрансферазы в крови, аланин аминотрансферазы, α -глутатион-S-трансферазы, агрегацию тромбоцитов, содержание циклического аденозин-5 монофосфата [39]. Липидную перекисидацию в митохондриях значительно редуцирует и оксида-

тивный стресс. В исследованиях A. Barrier et al. (2005) такая же подготовка к ИР печени приводила к увеличению количества антиапоптозного протеина Bcl-2 и увеличению индуцибельной синтазы оксид азота. M. Glanman et al. (2003) показали, что подготовка снижала активацию купферовских клеток и синусоидальных перфузионных поражений, при этом сохранялись адекватные окислительно-восстановительные процессы в митохондриях. По данным С. Peralta et al. (2003), механизмы, ответственные за эндогенный протективный эффект при подготовке печени к ИР, включают: 1) транзиторную продукцию NO в течение подготовки; 2) уменьшение токсических веществ, образованных при перфузии; 3) отдаленное влияние на экстрагепатические органы, такие как легкие; 4) сохранение энергетического метаболизма в течение ишемии; 5) уменьшением ядерного фактора транскрипции. В процессе подготовки печени к ИР профилактруется повреждение клеточных протеинов и ДНК [51]. Подготовка блокирует ксантин-оксидазный путь для генерации реактивных кислородных субстанций [35]. После подготовки увеличивается транскрипция и экспрессия NOS₂, что оказывает протективный эффект [22]. A. Chouker et al. (2005) показали, что подготовка смягчает в портальной вене концентрацию пуринов при тепловой ИР печени у человека. По данным R.S. Koti (2005), протективный эффект при подготовке печени к ИР был связан с увеличением L-аргинина. Таким образом, не подлежит сомнению, что подготовка печени к ИР значительно уменьшает поражение гепатоцитов при длительной ИР печени.

Другим направлением в исследованиях по профилактике поражения гепатоцитов при ИР печени была попытка использования химических соединений, влияющих на различные стороны патогенеза, лежащих в основе патологического процесса.

Исходя из основного звена патогенеза образования свободных кислородных радикалов патогенетическим методом лечения является антиоксидантная терапия [9, 54]. Аскорбиновая кислота как антиоксидант может применяться для профилактики поражений гепатоцитов при ИР печени.

Другим направлением в коррекции нарушений функций печени при ИР является применение антагонистов рецепторов для повреждающих цитокинов. Так, с помощью антагониста рецепторов эндотелина А при ИР печени уменьшали содержание эндотелина и взаимодействие тромбоцитов с эндотелием [44]. В экспериментах S. Zeng et al. (2004) показали, что при блокаде рецептора для увеличения конечного продукта гликолиза остается увеличенной активация ядерного фактора карра В, однако увеличивается транскрипция прорегенеративного цитокина TNF- α . Авторы предположили, что блокада этого пути может представлять новую стратегию для уменьшения поражения печени и улучшения регенерации. Применение агониста рецептора A2A перед ишемией может смягчать постишемический апоптоз в клетках печени и таким образом минимизировать поражение

печени, что связано с уменьшением активности caspase-3 [1]. В. Cavalieri et al. (2005) предложили новый неконкурентный аллостерический блокатор рецепторов ИЛ-8-*reperixin*, который путем связывания CXCR1 / R2 в неактивной структуре предупреждает сигнал с рецептора и хемотаксис полиморфоядерных лейкоцитов. Показано, что CD13 ингибирует купферовские клетки и предохраняет печень от поражений при ИР механизмами, редуцирующими липидную перекисидацию [8].

В экспериментах было показано, что ингибиторы ферментов цитокинов способны коррелировать нарушения функции печени при ИР. В частности, протективный эффект при ИР оказывает ингибитор тромбосан синтазы печени – FK506 [38]. Ингибитор селективного циклооксигеназы-фермента, участвующего в превращении простагландинов в тромбосан A2, существенно смягчает микроциркуляторные и гепатоцеллюлярные повреждения при ИР печени [14]. Y.I. Kim et al. (2002) для профилактики поражения печени при ИР применили ингибитор протеазы. Апоптоз при ИР может ингибироваться специфическим ингибитором *caspases* и профилактировать поражение печени [5].

Ряд гормонов может быть использован для лечения поражений при ИР печени. Так, простагландин E1 является цитопротектором, он уменьшает содержание тромбосана A2 при ИР печени, нормализует содержание NO и препятствует образованию супероксид анион радикала [11]. D. Giakoustidis et al. (2002) с успехом применили высокие дозы α -токоферола, смягчающие поражение гепатоцитов при ИР.

Антикоагулянты и фибринолитики способны уменьшать поражение при ИР печени. Так, анитромбин увеличивает освобождение простациклина из эндотелиальных клеток и редуцирует поражение гепатоцитов при ИР [10]. Гепарин улучшает функцию печени при ИР, влияя на нарушения микроциркуляции в синусоидах печени и частично через ингибирование эндотелина-1. Активатор плазминогена оказывает положительное влияние при ИР печени на степень поражения гепатоцитов [13].

Ряд цитокинов положительно влияет на поражение печени при ИР. Обнаружено, что некоторые цитокины смягчают поражение гепатоцитов при ИР печени. Так, фактор роста гепатоцитов вызывает депрессию оксидативного стресса и ингибирование молекулы ICAM-1, способствуя тем самым уменьшению тяжести поражения при ИР [29]. Y.J. Lee и Y.K. Song (2002) применили ИЛ-10 в сочетании с galectin-3 для профилактики поражения клеток при ИР.

Иммунодепрессант – циклоспорин улучшает состояние гепатоцитов при тепловой ИР печени.

Было обнаружено, что избыток внутриклеточного гликогена может редуцировать ИР печени. В связи с чем авторы полагают, что перед комплексом операций на печени большим полезно давать большое количество глюкозы [41]. L.N. Lin (2004) показали, что

пропофол профилакировал поражение печени при ИР путем редуцирования уровня свободных радикалов и ингибирования липидной перекисидации у пациентов после операции по поводу рака печени. В.Н. Heijnen et al. (2003) и А. Khandoga et al. (2003) для профилактики поражения при ИР с успехом применили гипотермию до 10–15° соответственно. Применение оксигарической оксигенации редуцирует адгезию нейтрофилов в венах, а также блокирует вазоконстрикцию артерий и тем самым уменьшает дисфункцию печени [17].

При холодовой ИР печени и при трансплантации печени у крыс с успехом был применен биливердин [7].

Некоторые аминокислоты могут оказывать протективный эффект при ИР печени. В частности, В. Nilsson et al. (2000) с этой целью применили аденозин. Определенные дозы этанола оказывают положительное влияние на гепатоциты при ИР. Пируват играет лимитирующую роль в поражении гепатоцитов при ИР. Глицин может эффективно предохранять отторжение печени у крыс после ИР путем подавления экспрессии CD14b NF – kappa B, связывать активность купферовских клеток и ингибировать активность TNF- α и ИЛ-1 [34]. Меланотонин редуцирует митохондриальный оксидативный стресс и улучшает метаболизм печени при ИР [32]. L-аргинин и L-каксаванин – ингибиторы синтазы NO – улучшают функцию печени после ИР [19]. При этом L-аргинин увеличивает NO, редуцирует МДА и корректирует ТХА (2) / PGI (2) [47]. L-аргинин также уменьшает агрегацию тромбоцитов [48].

Для профилактики поражения при ИР некоторые авторы используют генную терапию.

Так, А.А. Coito et al. (2002) с успехом применили гем-оксигеназу – цитопротекторный протеин – методом трансплантации аденовирусного гена гем-оксигеназы-1. Jaeschke H. (2002) для лечения поражений при ИР предложил антиоксидантную генную терапию.

Н. Jiang et al. (2005) и F.Q. Meng et al. (2005) применили препарат "oxymatine" при ИР печени. При этом они обнаружили, что препарат ингибирует клеточный апоптоз, что связано с нарушением регуляции *fas* и *fas*-лиганд полиморфоядерных лейкоцитов. Repertaxin предупреждает постишемический гепатоцеллюлярный некроз у крыс (80 %) и инфильтрацию полиморфоядерных лейкоцитов (96 %) в течение 254 ч реперфузии. Sener G. et al. (2005) для лечения последствий ИР печени применили 2-mercaptoethan sulfonate.

В литературе имеются единичные работы о поражении других органов при ИР печени. Так, Н.М. Wang et al. (2005) сообщили о поражении легких при ИР печени, а J.C. Yang et al. (2004) определили увеличение содержания МДА, АЛТ, АСТ и снижение активности СОД и АТФ-азы в легких, печени, почках, поджелудочной железе и сердце. По данным Х.Л. Wang et al. (2003), протеаза оказывает протективный эффект при остром поражении легких после ИР пе-

чени.

В доступной нам литературе мы не встретили данных об участии лимфатической системы в процессах поражения печени при ИР, за исключением упоминания о снижении лимфотока в одной работе. В то же время, учитывая важную роль лимфатической системы в транспорте продуктов деструкции тканей и избыточного количества интерстициальной жидкости – факторов, поддерживающих воспалительный процесс, выяснение этого вопроса является совершенно необходимым. Еще более важным является тот факт, что лимфатическая система участвует в распространении патологического процесса от очага повреждения через органную лимфу, грудной лимфатический проток, правое сердце в легкие. Следствием этого, несомненно, является возникновение патологического процесса в легких, а, возможно, и в других органах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ben-Ari Z., Pappo O., Sulkes J., et al. // Apoptosis. – 2005. – Vol. 10, № 5. – P. 955–962.
2. Caldwell C.C., Okaya T., Martignoni A., et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. – 2005. – Vol. 289, № 5. – P. 969–976.
3. Cavalieri B., Mosca M., Ramadori P., et al. // Int. J. Immunopathol. – 2005. – Vol. 18, № 3. – P. 475–486.
4. Chang E.J., Lee S.H., Mun K.C., et al. // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36, № 7. – P. 1959–1961.
5. Cursio R., Gugenheim J., Ricci J.E. // Transplant int. – 2000. – Vol. 13. – Suppl. 1. – P. S568–572.
6. Fan C., Li Q., Zhang Y., et al. // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, № 5. – P. 746–755.
7. Fondevila C., Busutil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. // Exp. Mol. Pathol. – 2003. – Vol. 74, № 2. – P. 86–93.
8. Giakoustidis D.E., Iliadis S., Tsatilis D., et al. // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50, № 53. – P. 1587–1592.
9. Glantzounis G.K., Salacinski H.J., Yang W., et al. // Liver transpl. – 2005. – Vol. 11, № 9. – P. 1031–1047.
10. Harada N., Okajima K., Kushioto S., et al. // Blood. – 1999. – Vol. 93, № 1. – P. 157–164.
11. Hossain M.A., Izuishi K., Maena H. // World J. Surg. – 2003. – Vol. 27, № 10. – P. 1155–1160.
12. Huet P.M., Nagaoka M.R., Desbiens G., et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 4. – P. 1110–1119.
13. Inoue K., Sugawara Y., Kubota K., et al. // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33, № 3. – P. 407–414.
14. Ito Y., Katagiri H., Ishii K., et al. // Eur. Surg. Res. – 2003. – Vol. 35, № 5. – P. 408–416.
15. Jaeschke H. // J. Invest Surg. – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 127–140.
16. Khandoga A., Biberthaler P., Messmer K., et al. // Microvasc. Res. – 2003. – Vol. 65, № 2. – P. 71–77.
17. Kihara K., Ueno S., Sacoda M., et al. // Liver Transpl. – 2005. – Vol. 11, № 12. – P. 1574–1580.
18. Koti R.S., Tsui J., Lobos E., et al. // Faseb J. – 2005. – Vol. 19, № 9. – P. 1155–1157.
19. Lanteri R., Greco R., Licitra E., et al. // Microsurgery. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 458–460.
20. Lentsch A.B. // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, № 1. – P. 216–218.
21. Lin L.N., Wang W.T., Wu J.Z., et al. // Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 42–44

22. Lu Z.S., Zhan Y.Q., Yang X.P. // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2003. – Vol. 28, № 6. – P. 563–566.
23. Meng F.Q., Jiang H.C., Sun X.Y., et al. // Zhonhua Yi Xue Za Zhi. – 2005. – Vol. 85, № 28. – P. 1991–1994.
24. Morisue A., Wakabayashi G., Shimazu M., et al. // J. Surg. Res. – 2003. – Vol. 109, № 2. – P. 101–109.
25. Moench C., Uring A., Lohse A.W., et al. // Transplant. Res. – 2003. – Vol. 35, № 4. – P. 1452–1455.
26. Mosher B., Dean R., Harkema J., et al. // J. Surg. Res. – 2001. – Vol. 99, № 2. – P. 201–210.
27. Nadig S.N., Periyasamy B., Shafizadeh S.F., et al. // J. Gastrointest Surg. – 2004. – Vol. 8, № 6. – P. 695–700.
28. Nakamitsu A., Hiyama E., Imamura Y., et al. // Surg. Today. – 2001. – Vol. 31, № 2. – P. 140–148.
29. Oe S., Hirotsu T., Fujii H., et al. // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 34, № 6. – P. 832–839.
30. Ohmori M., Araki N., Harada K., et al. // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18, № 10. – P. 1335–1339.
31. Okajima K., Harada N., Kushimoto S., et al. // Thromb. haemost. – 2002. – Vol. 88, № 3. – P. 473–480.
32. Okatani Y., Wakatsuki A., Reiter R.J., et al. // 2003. – Vol. 469, № 1–3. – P. 145–152.
33. Okaya T., Lentsch A.B. // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 4. – P. 606–612.
34. Peng Y., Liu Z.J., Gong J.P., et al. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 43, № 5. – P. 274–276.
35. Peralta C., Bulbena O., Xaus C., et al. // Transplantation. – 2002. – Vol. 73, № 8. – P. 1203–1211.
36. Romanque U.P., Uribe M.M., Videla L.A. // Rev. Med. Chil. – 2005. – Vol. 133, № 4. – P. 469–476.
37. Sakon M., Ariyoshi H., Umeshita K., et al. // Surg. Today. – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 1–12.
38. Sasaki K., Miyake H., Kinoshita T., et al. // J. Med. Invest. – 2004. – Vol. 51, № 1–2. – P. 76–83.
39. Smyrniotis V., Arkadopoulos N., Kostopanagiotou G. // J. Surg. Res. – 2005. – Vol. 129, № 1. – P. 31–37.
40. Takeuchi D., Yoshidome H., Kato A., et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 699–710.
41. Tang L.J., Tian F.Z., Gao X.M. // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2002. – Vol. 1, № 4. – P. 532–535.
42. Tech N., Field J., Sutton J., et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 412–421.
43. Turecky L. // Bratisl. Lek. Listy. – 1999. – Vol. 100, № 1. – P. 36–40.
44. Uhlman D., Glasser S., Laue H., et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 44. – Suppl. 1. – P. 103–104.
45. Unimann D., Unimann S., Spiegel H.U. // 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 31–45.
46. Wang L., Wang H.M., Zhang J.L. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2005. – Vol. 13, № 8. – P. 607–608.
47. Wang W., Xu Z., Lin L., et al. // Zhonghua-Gan-Zang-Bing-Za-Zhi. – 2000. – Vol. 8, № 6. – P. 370–372.
48. Wang W.T., Lin L.N., Pan X.R., et al. // Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 49–51.
49. Xiong C., Hu H., Wei W., et al. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2000. – Vol. 38, № 4. – P. 297–299.
50. Yadav S.S., Howell D.N., Steeber D.A., et al. // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, № 5. – P. 1494–1502.
51. Yamagami K., Yamamoto Y., Toyokuni S., et al. // Free Radic. Res. – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 169–176.
52. Yang J.C., Ji X.Q., Lin J.H., et al. // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2004. – Vol. 24, № 9. – P. 1019–1022.
53. Yoshidome H., Kato A., Miyazaki M., et al. // Am. J. Pathol. – 1999. – Vol. 155. – № 4. – P. 1059–1064.
54. Yuzawa H., Eujioka H., Mizoe A., et al. // Hepatogastroenterology. – 2005. – Vol. 52, № 63. – P. 839–843.
55. Zeng S., Feirt N., Goldstein M., et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 422–432.
56. Zhou W., Zhang Y., Hosch M.S., et al. // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 902–914.

© И.Ф. Ярошенко, Т.Ю. Каланчина, 2006

УДК: 616.36 – 089.166

ВОЗДЕЙСТВИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛЯЦИИ НА СТРУКТУРУ ИНТАКТНОЙ И ИШЕМИЗИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

А.А. Должиков, В.Ф. Куликовский, Д.И. Набережнев, В.Д. Луценко

Белгородская областная клиническая больница,
Белгородский государственный университет

Радиочастотная термоабляция (РЧА) в настоящее время считается среди методов лечения первичных и метастатических опухолей печени в нерезектабельных случаях одним из перспективных [4]. Появление метода, разработка его технического обеспечения и

принципов использования насчитывают немногим более 10 лет [5]. За время внедрения и использования РЧА сложились представления о ее преимуществах, ограничениях и отдельных факторах, влияющих на результат. Однако в ряду выполненных исследова-