

# КОРРЕКЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

УДК: [612.398.192:612.398.12]: 616.36-004-091.8-06:[615.831:577.344.3]

**Эдуард Могилевец**,  
заведующий  
1-й кафедрой  
хирургических  
болезней Гродненского  
государственного  
медицинского  
университета,  
доцент, кандидат  
медицинских наук;  
emogilevec@yandex.ru

**Петр Гарелик**,  
заведующий кафедрой  
общей хирургии  
Гродненского  
государственного  
медицинского  
университета,  
профессор, доктор  
медицинских наук;  
pethar@mail.ru

**Николай Прокопчик**,  
доцент кафедры  
патологической  
анатомии  
Гродненского  
государственного  
медицинского  
университета,  
доцент, кандидат  
медицинских наук;  
prokopni@mail.ru

**Римма Кравчук**,  
старший научный  
сотрудник НИЛ  
НИЧ Гродненского  
государственного  
медицинского  
университета,  
кандидат  
биологических наук;  
rikravchuk@gmail.com

**Евгений Дорошенко**,  
доцент кафедры  
биологической  
химии Гродненского  
государственного  
медицинского  
университета,  
кандидат  
биологических наук,  
доцент; kbh@grsmu.by

**Виталий Смирнов**,  
старший научный  
сотрудник НИЛ  
НИЧ Гродненского  
государственного  
медицинского  
университета,  
кандидат  
биологических наук;  
kbh@grsmu.by

**Аннотация.** Представлен предварительный анализ результатов пилотного клинического исследования применения фотодинамической терапии (ФДТ) для коррекции регенерации печени у пациентов с ее циррозом. После внутривенного введения раствора Фотолона им проводили сеанс облучения печени с использованием лазерного аппарата, генерирующего излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм. Все участники успешно перенесли операцию. Применение нового метода способствовало улучшению функционального состояния органа, уменьшению цитолиза и холестаза, активации белковосинтетических процессов и синтеза мочевины, повышению антиоксидантного потенциала, а также вело к редукции соединительной ткани в печени, что говорит о целесообразности дальнейших исследований в клинике эффективности этого подхода.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, варикозно расширенные вены пищевода, фотодинамическая терапия, регенерация печени.

**Для цитирования:** Могилевец Э., Гарелик П., Прокопчик Н., Кравчук Р., Дорошенко Е., Смирнов В. Коррекция регенерации печени с помощью фотодинамической терапии // Наука и инновации. 2021. №9. С. 79–83. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2021-9-79-83>

**П**роблема коррекции регенерации печени при диффузных ее заболеваниях с целью продления резервов функционирования данного органа долгие годы является одним из краеугольных камней клинической и экспериментальной гепатологии [1–4].

Результаты исследований свидетельствуют об обратимости изменений при циррозе печени за счет фагоцитоза и внутриклеточной резорбции коллагена макрофагами и фиброкластами. На культуре гепатоцитов показано, что скорость синтеза ДНК в ней коррелирует с функциональным состоянием макрофагов [4–7].

Имеющиеся методы коррекции не в полной мере удовлетворяют как практических хирургов, так и исследователей либо вследствие недостаточной эффективности, либо из-за потребности в высокотехнологичных и высокозатратных ресурсах. Поскольку известно, что незавершенность регенераторных процессов при циррозе во многом обусловлена избыточной продукцией соединительной ткани, перспективной является разработка доступного для

широкого клинического применения метода стимуляции, коррекции и оптимизации механизмов репаративной регенерации в паренхиме печени [4, 8]. Ранее в эксперименте нами были получены положительные результаты применения ФДТ для этой цели, подтвержденные биохимическими, гистологическими, электронно-микроскопическими методами [4, 9–13]. Далее представлен предварительный анализ результатов пилотного клинического исследования данного подхода.

## Материалы и методы

В Городскую клиническую больницу №4 (г. Гродно) и Гродненскую областную клиническую больницу по отсроченным и плановым показаниям поступили 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины), в возрасте (Me [25%; 75%]) – 45 [37, 50,5] лет, после очередного повторного эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) на фоне цирроза печени класса В по Child-Pugh. Количество эпизодов кровотечений в анамнезе составило 3 [1; 7]. Этиологическим фактором развития цирроза во всех случаях был алкоголь (в 1 случае в сочетании с вирусным гепатитом С и в 1 – с аутоиммунным гепатитом). Пациентам ранее проводилась вторичная профилактика неселективными бета-блокаторами и эндоскопические повторные сеансы склерозирования ВРВП.

В предоперационном периоде всем выполнялись общий и биохимический анализ крови, определение ее группы и Rh-фактора, общий анализ мочи, RW, коагулограмма, электрокардиография, осмотр тера-

певта и гинеколога по показаниям, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроудоденоскопия (ФГДС).

На стационарном этапе использовались кристаллоиды для восстановления водно-электролитного баланса. С целью коррекции функционирования системы гемостаза после оценки коагулограммы и тромбозластогафии по показаниям выполнялось переливание одногруппной свежезамороженной плазмы, криопреципитата. Интраоперационно при необходимости производилось переливание совместимой по группе и резус-фактору отмытой эритроцитарной массы, повторное переливание свежезамороженной плазмы.

Дополнительно проводилась коррекция регенерации печени с помощью ФДТ после обязательного оформления информированного согласия, одобренного биоэтическим комитетом учреждений здравоохранения.

## Результаты и обсуждение

Внутривенно пациентам вводили приготовленный *ex tempore* раствор Фотолон в дозе 3,0 мг/кг массы тела. Через 3 ч интраоперационно проводили сеанс облучения печени в дозе 10 Дж/см<sup>2</sup> лазерным аппаратом, генерирующим излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм, совпадающей с максимумом спектрального поглощения препарата Фотолон.

Для достижения необходимого эффекта – снижения фиброза печени – использовалась доза лазерного излучения, обоснованная имеющимися лите-

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

Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови у пациентов с циррозом печени на фоне применения фотодинамической терапии, Me (25%, 75%)

\* – различия с исходными показателями статистически значимы ( $p < 0,05$ ); х – различия с показателями через 7–10 дней статистически значимы ( $p < 0,05$ )

ратурными данными о влиянии фотодинамической терапии на состояние соединительной ткани. Так, ранее было показано, что ФДТ с дозой излучения 10 Дж/см<sup>2</sup> улучшает репарацию и снижает образование соединительной ткани ран, оказывает цитотоксический эффект на келлоидные фибробласты [14] и не поражает клетки печени и глоссону капсулу [15].

На данный этап операции получен патент на изобретение №21256 «Способ коррекции регенерации печени при хирургическом лечении цирроза», выданный Национальным центром интеллектуальной собственности Республики Беларусь [16].

Всем пациентам выполнялся биохимический анализ крови до операции, на 7–10-е сутки после нее и через месяц, а также исследование аминокислотного спектра плазмы крови в те же сроки. Отдаленный период наблюдения после операции составил 97,5 [58; 130] месяца.

Уже через 7 дней после вмешательства отмечались изменения в биохимическом анализе крови: статистически значимое снижение уровня общего билирубина (на 54,6%), активности ферментов, показателей холестатического синдрома (ЩФ – на 8,9%, ГГТП – на 18,9%), цитолитического фермента ЛДГ (на 9,9%) (табл. 1). Это может свидетельствовать об улучшении функционального состояния печени прежде всего за счет снижения холестатического компонента.

Через месяц уровень билирубина оставался сниженным на 59,7% по сравнению с исходными показателями. При этом стоит отметить уменьшение цитолитического синдрома, о чем говорит сниже-

ние по сравнению с исходными значениями активности ферментов АлАТ (на 6,7%), АсАТ (на 20,6%) и ЛДГ (на 29,2%). Еще больше эта тенденция проявилась у маркеров холестаза – ЩФ (на 13,7%), ГГТП (на 32,7%). Оптимизировалась также синтетическая функция печени: по сравнению с данными через неделю после лечения происходило повышение содержания общего белка (на 19,3%) и, что более показательно, уровня альбуминов в плазме крови (на 6,3%), несколько увеличивался уровень общего холестерина.

Все это показывает положительное влияние ФДТ на функциональное состояние печеночных клеток у пациентов с циррозом, проявляющееся уже через неделю и наиболее выраженное через месяц после лечения.

При исследовании содержания аминокислот в плазме крови также отмечены положительные изменения. До лечения наблюдалось их достаточно высокое суммарное содержание, 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 говорило о нарушении функции органа. Уже через неделю после применения предлагаемой методики ФДТ суммарное содержание аминокислот снижалось на 24,4%, преимущественно за счет уменьшения протеиногенных (на 26%). В равной степени это касалось как заменимых (на 22,9%), так и незаменимых аминокислот (на 21,4%), что характерно для активизации

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

Таблица 2. Интегральные показатели аминокислотного спектра крови у пациентов с циррозом печени на фоне применения фотодинамической терапии, Ме (25%, 75%)

\* – различия с исходными показателями статистически значимы (p<0,05); х – различия с показателями через 7–10 дней статистически значимы (p<0,05)

белковосинтетических процессов. Улучшалась также детоксикационная функция печени, на что указывает снижение концентрации ароматических аминокислот (на 52,1%), а также увеличение соотношения АРУЦ/ААК (на 86,6%) (табл. 2). Через месяц суммарное содержание аминокислот уменьшилось на 42,8% по сравнению с исходными данными и на 24,3% по сравнению с показателями через неделю после лечения. Снизилось содержание протеиногенных (на 45,9% и 26,9% соответственно) и производных аминокислот (на 18,6% и 17,3%), а также заменимых (на 43,1% и 26,2%) и незаменимых (на 37,3% и 20,3%). Данный факт подтверждает, 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%) и увеличение значения коэффициента АРУЦ/ААК (на 123,4% и 19,7%).

Следует отметить также изменение содержания некоторых индивидуальных аминокислот в плазме крови (табл. 3).

Через 7 дней после применения ФДТ у пациентов отмечалось улучшение антиоксидантного потенци-

ала, на что указывало статистически значимое увеличение содержания глутатиона (на 368,4%) и цистеиновой кислоты (на 43,4%). Данный эффект сохранялся и через месяц – так, концентрация глутатиона была выше по сравнению с исходной на 474,8%, цистеиновой кислоты на 61%, увеличивалось также содержание карнозина (на 116,3%). Данные соединения обладают доказанными протекторными свойствами при свободнорадикальном окислительном поражении. Снижение показателя метионина через месяц после лечения на 54,4% вероятнее всего также связано с активизацией его метаболизма для работы 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 указывает на активизацию белоксинтезирующей функции печени (наряду со снижением суммарного содержания протеиногенных аминокислот). Кроме того, в случае с глицином это может быть связано с повышением показателя глутатиона, одним из предшественников которого является данная аминокислота.

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)

Таблица 3. Содержание ряда индивидуальных аминокислот и их производных в плазме крови пациентов с циррозом печени на фоне применения фотодинамической терапии (нмоль/л), Ме (25%, 75%)

\* – различия с исходными показателями статистически значимы ( $p < 0,05$ ); x – различия с показателями через 7–10 дней статистически значимы ( $p < 0,05$ )

На фоне использования предложенного метода снижалось 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%), 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 ФДТ 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%. Данный факт также может говорить об улучшении 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 фотодинамической терапии, напротив, происходило уменьшение концентрации 3-метилгистидина на 40,5%, 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%) и цитруллин (на 58,6%).

Наиболее интересным представляется изменение концентрации гидроксипролина. Данная аминокислота составляет 1/5 молекулы коллагена – одного из основных белков соединительной ткани. Принимая во внимание тот факт, что гидроксипролин образуется уже после включения его в молекулу белка, наличие гидроксипролина может считаться показателем состояния соединительной ткани. Увеличение содержания данной аминокислоты на 39,9% на 7-е сутки после применения ФДТ свидетельствует об активации распада коллагена цирротически измененной ткани печени, что согласуется с данными проведенного нами экспериментального исследования, указывающего на уменьшение содержания соединительной ткани [9–13].

## Выводы

Приведенные результаты пилотного клинического исследования применения нового метода фотодинамической терапии 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, наряду с полученными нами ранее результатами в экспериментальных исследованиях, о редукции соединительной ткани в печени. Это обосновывает целесообразность дальнейших исследований в клинике эффективности предложенного метода коррекции регенерации печени. ■

■ **Summary.** Preliminary analysis of the results of a pilot clinical study of the use of photodynamic therapy to correct liver regeneration in patients with cirrhosis. Photolon solution prepared ex tempore was administered intravenously to patients. The liver was irradiated intraoperatively 3 hours after the drug was administered, using a laser device generating red spectral radiation with a wavelength of 670 nm. All patients successful underwent surgery. The use of the proposed method of photodynamic therapy in patients with liver cirrhosis indicates an improvement in the functional state of the liver, a decrease in the processes of cytolysis and cholestasis, activation of protein-synthetic processes and processes of urea synthesis, an increase in the antioxidant potential, as well as, along with our earlier results in experimental studies on the reduction of connective tissue in the liver. This justifies the need for further clinical studies of the effectiveness of the proposed method for correcting liver regeneration.

■ **Keywords:** liver cirrhosis, portal hypertension, esophageal varices, photodynamic therapy, liver regeneration.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2021-9-79-83>

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Манукьян Г. В. Внутриорганный аллотрансплантация стволовых и прогениторных клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией / Г. В. Манукьян [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. 2007. №2. С. 31–38.
2. Гарбузенко Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // *РЖГК*. 2008. №6. С. 14–21.
3. Kumar M. Is cirrhosis of the liver reversible? / M. Kumar, S. K. Sarin // *Indian J. Pediatr.* 2007. N4. P. 393–399.
4. Гарелик П. В., Могилицев Э. В. Хирургические аспекты коррекции портальной гипертензии. – Гродно, 2015.

Полный список использованных источников размещен

 [SEE http://innosfera.by/2021/09/liver\\_cirrhosis](http://innosfera.by/2021/09/liver_cirrhosis)

Статья поступила в редакцию 05.01.2020