

# Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хирургическом лечении больных злокачественными опухолями печени

Сомонова О.В.<sup>1</sup> • Елизарова А.Л.<sup>1</sup> • Матвеева И.И.<sup>1</sup>

**Актуальность.** В структуре хирургических вмешательств у больных злокачественными опухолями печени преобладают обширные резекции или расширенные гемигепатэктомии, сопровождающиеся серьезными послеоперационными осложнениями. **Цель** – выяснить роль нарушений системы гемостаза в патогенезе послеоперационной печеночной недостаточности, а также тромбгеморрагических осложнений у больных злокачественными опухолями печени. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 120 больных злокачественными опухолями печени (20 пациентов с первичными опухолями печени и 100 – с метастатическим колоректальным раком печени). Обширные резекции печени (право- и левосторонняя гемигепатэктомия простая и расширенная) были выполнены у 100 (84%) больных, резекция нескольких сегментов печени – у 20 (16%).

Исследования системы гемостаза проводились до операции и на 1–20-е сутки после операции на автоматическом анализаторе гемостаза “STA-R Evolution” и на агрегометре “Chrono-log”. **Результаты.** После хирургического вмешательства на печени подострый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) выявлен у 34 больных. Наиболее часто (65%) он развивался после правосторонней гемигепатэктомии и характеризовался снижением концентрации фибриногена до 121 мг/дл ( $p < 0,001$ ), факторов протромбинового комплекса до 45% ( $p < 0,05$ ), антитромбина III до 48% ( $p < 0,05$ ) на фоне значительного повышения D-димера до 14,5 мкг/мл ( $p < 0,05$ ). У 12 больных с подострой формой синдрома ДВС развились тромбозы вен нижних конечностей, у 9 – тяжелая печеночная недостаточность. У пациентов с тяжелой печеночной

недостаточностью наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение протромбиновой активности до 45%, антитромбина III до 44%, плазминогена ниже 50% при высоком уровне D-димера ( $> 20$  мкл/мл) и фактора Виллебранда. **Заключение.** Хирургические вмешательства у больных злокачественными опухолями печени вызывают развитие синдрома ДВС. Своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических факторов риска развития тяжелой печеночной недостаточности позволяют улучшить результаты хирургического лечения больных вторичными злокачественными опухолями печени.

**Ключевые слова:** резекция печени, система гемостаза, печеночная недостаточность

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-640-646

Заблеваемость колоректальным раком в России составляет порядка 50 тыс. случаев в год, при этом от 20 до 50% пациентов при первичном обращении имеют метастазы в печень [1, 2]. Резекция печени остается единственным методом, позволяющим значительно увеличить продолжительность жизни (до уровня 5-летней выживаемости 74%) [3, 4].

В мире ежегодно выявляют около 1 млн новых наблюдений первичного рака печени. Гепатоцеллюлярный рак по частоте составляет около 85–90% всех первичных злокачественных опухолей печени. Резекции печени может быть подвергнуто от 13 до 30% пациентов, 5-летняя выживаемость после этой операции достигает 14–61% [5].

В последние 20 лет хирургическое лечение больных злокачественными опухолями печени представлено в основном обширными резекциями или расширенными гемигепатэктомиями.

Такие вмешательства характеризуются высокой травматичностью, длительностью, обширной раневой поверхностью, развитием острой портальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде [6–8].

Частота послеоперационных осложнений у больных, перенесших расширенные гемигепатэктомии, варьирует от 14,4 до 45% [9–11]. В структуре послеоперационных осложнений и причин летальности (3–14%) ведущее место занимает печеночная недостаточность разной степени выраженности [12, 13]. Однозначных и общепринятых критериев пострезекционной печеночной недостаточности в настоящее время нет. Обычно под этим термином понимают нарушение одной или нескольких синтетических или экскреторных функций печени и/или печеночную энцефалопатию разной степени. Достаточно точным представляется критерий «50/50», согласно которому пострезекционная печеночная



недостаточность характеризуется протромбиновой активностью по Квику <50% (соответствует международному нормализованному отношению >1,7) и повышением уровня билирубина >50 ммоль/л (2,9 мг/дл) на 5-е сутки после операции [14]. Если состояние пациента отвечает критериям «50/50», риск смерти составляет 59%, если нет – то только 1,2% [15].

К другим тяжелым осложнениям резекции печени относят острые кровотечения, тромбоз воротной вены, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии, в патогенезе которых немаловажное значение принадлежит нарушениям в системе гемостаза [15, 16]. Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтную активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС) [17, 18].

Печень играет ключевую роль в регуляции гемостаза. Учитывая, что в печени синтезируется большинство факторов свертывания крови и ингибиторов, а также белков, участвующих в фибринолизе, своевременная диагностика и коррекция нарушений в системе гемостаза позволяют снизить частоту осложнений и тем самым улучшить результаты хирургического лечения больных злокачественными опухолями печени.

Цель исследования – выяснить роль нарушений системы гемостаза в патогенезе послеоперационной печеночной недостаточности, а также тромбгеморрагических осложнений у больных злокачественными опухолями печени.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 120 больных злокачественными опухолями печени (мужчин – 56, женщин – 64). Из них 20 пациентов были с первичными опухолями печени и 100 пациентов с метастатическим колоректальным раком печени. Контрольная группа состояла из 40 практически здоровых людей.

Обширные резекции печени (право- и левосторонняя гемигепатэктомия простая и расши-

**Сомонова Оксана Васильевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., клиничко-диагностическая лаборатория<sup>1</sup>  
 ✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (499) 324 28 90.  
 E-mail: somonova@mail.ru

**Елизарова Анна Львовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., клиничко-диагностическая лаборатория<sup>1</sup>

**Матвеева Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, заведующая клиничко-диагностической лабораторией<sup>1</sup>

ренная) были выполнены у 100 (84%) больных, резекция нескольких сегментов печени – у 20 (16%).

При гистологическом исследовании первичных опухолей установлен низкодифференцированный или высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак (10 больных) и холангиоцеллюлярный рак (10 больных). При гистологическом исследовании метастатических очагов обнаружена аденокарцинома кишечного типа с различной степенью дифференцировки.

Сопутствующая патология диагностирована в 58 (48%) наблюдениях, в том числе сахарный диабет (у 10 больных), гепатит В (7), гепатит С (4), ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (20), варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность (12). Неoadъювантная химиотерапия была проведена у 20 больных.

Показатели системы гемостаза оценивали по 10 параметрам, наиболее точно отражающим состояние ее основных звеньев: прокоагулянтного, тромбоцитарного, антикоагулянтного, фибринолитического с маркерами внутрисосудистого свертывания крови. Исследования системы гемостаза проводились на автоматических коагулологических анализаторах “STA-R Evolution” и агрегометре фирмы “Chrono-log” до операции и на 1–20-е сутки после операции. На автоматическом анализаторе “STA-R Evolution” определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Квику, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена, α<sub>2</sub>-антиплазмина, концентрацию D-димера, фактор Виллебранда. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре фирмы “Chrono-log”.

При статистической обработке результатов рассчитывали средние арифметические значения и стандартное отклонение (M ± SD). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее 5% (p < 0,05).

Исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

## Результаты

Как видно из данных табл. 1, при изучении исходного состояния у больных первичными и вторичными злокачественными опухолями печени установлено достоверное укорочение АЧТВ и увеличение концентрации фибриногена в 1,3 раза, что указывает на активацию прокоагулянтного

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

**Таблица 1.** Показатели системы гемостаза у больных первичным и метастатическим раком печени до начала лечения

Показатель	Здоровые доноры (n=40)	Больные раком печени (n=120)
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	38±0,8	34±0,9*
Протромбиновая активность по Квику, %	92±2	91±1,3
Концентрация фибриногена, мг/дл	300±8,5	384±14*
Агрегация тромбоцитов: степень агрегации МА, %	65±1,9	80±1*
Антитромбин III, %	87±1,7	81±0,9*
Протеин С, %	130±2,5	75±2,3*
Плазминоген, %	110±1,9	90±1,8*
$\alpha_2$ -антиплазмин, %	93±3,8	99±2
D-димер, мкг/мл	0,4±0,2	1,6±0,4*
Фактор Виллебранда, %	110±10	234±10*

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M±SD)

\*Различия статистически значимы (p < 0,05) по сравнению со здоровыми донорами

звена свертывающей системы крови. Отмечены изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим его лизисом, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. У больных метастатическим колоректальным раком печени концентрация D-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, была увеличена в 4 раза. Что касается фактора Виллебранда – показателя повреждения стенки сосуда и активации системы гемостаза, он был повышен в 2,1 раза. В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз: у больных раком печени выявлено снижение уровня антитромбина III и протеина С (в 1,7 раза). Таким образом, можно говорить о развитии у больных с первичными и метастатическими опухолями печени гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Установлено, что хирургические вмешательства на печени вызывали глубокие изменения системы гемостаза, которые развивались

преимущественно в виде подострых и хронических форм синдрома ДВС. Подострый синдром ДВС выявлен у 34 больных; наиболее часто (65%) он развивался после правосторонней гемигепатэктомии и характеризовался существенным и статистически значимым повышением уровня D-димера (до 12 мкг/мл на 3–4-е сутки после операции, до 14 мкг/мл на 9–10-е сутки) и фактора Виллебранда (до 415% на 3–4-е сутки), что свидетельствовало о выраженной активации внутрисосудистого свертывания крови (табл. 2). Наблюдалось умеренное укорочение АЧТВ с 1-х суток послеоперационного периода, максимально – на 3–6-е сутки (p < 0,05). Одновременно выявлено существенное снижение активности факторов протромбинового комплекса: протромбиновая активность по Квику снижалась до 53% на 2-е сутки после операции и оставалась резко сниженной до 9–10-х суток (в 2 раза на 7–8-е сутки). Концентрация фибриногена также существенно снижалась после резекции печени (до 121 мг/дл на 7–8-е сутки после операции) (p < 0,001). В послеоперационный период обращало на себя внимание значительное уменьшение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбина III до 48%, протеина С до 50%), а также компонентов фибринолитической системы (плазминогена до 52%), защищающих организм от тромбообразования.

У 12 больных с подострой формой синдрома ДВС развились тромбоэмболические осложнения. По локализации они распределились следующим образом: тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей зарегистрирован в 10 наблюдениях, тромбозы воротной вены печени и левой печеночной вены – по 1 случаю. Несмотря на снижение факторов свертывания крови, применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с концентратом антитромбина III и свежзамороженной плазмой у больных с подострой формой синдрома ДВС восстанавливало факторы свертывания крови – по данным ультразвукового доплеровского сканирования, венозные тромбозы не определялись либо наблюдалась реканализация просвета сосуда.

У остальных пациентов (преимущественно больные с резекцией нескольких сегментов печени) отмечались менее выраженные изменения системы гемостаза, характерные для хронической формы синдрома ДВС.

У больных с подострым диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, оперированных на печени, в раннем послеоперационном периоде отмечались клинические



**Таблица 2.** Показатели системы гемостаза у больных злокачественными опухолями печени с подострым синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (n = 34) после операции

Показатель	До операции	Послеоперационный период, сутки					
		1-е	2-е	3–4-е	5–6-е	7–8-е	9–10-е
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	33 ± 0,3	29 ± 0,5*	28 ± 0,6*	26 ± 0,7*	26 ± 1*	27 ± 0,9*	30 ± 1,4*
Протромбиновая активность по Квику, %	92 ± 2,4	69 ± 1,4*	53 ± 2,4*	52 ± 2,1*	50 ± 3,6*	45 ± 2,6*	48 ± 2,9*
Концентрация фибриногена, мг/дл	418 ± 9	207 ± 12*	197 ± 15,1*	145 ± 10,2*	151 ± 11*	121 ± 17*	125 ± 16*
Агрегация тромбоцитов: степень агрегации МА, %	80 ± 2,3	68 ± 1,9*	60 ± 2*	67 ± 2,5*	53 ± 3*	54 ± 2,4*	56 ± 3,4*
Антитромбин III, %	82 ± 1,9	61 ± 2,1*	58 ± 1,9*	50 ± 2*	48 ± 1,8*	51 ± 2,3*	54 ± 2,4*
Протеин С, %	76 ± 2,2	58 ± 2,5*	48 ± 2,8*	50 ± 2,8*	52 ± 2,9*	57 ± 2,4*	54 ± 3*
Плазминоген, %	91 ± 2,1	69 ± 2,7*	52 ± 2,7*	55 ± 3*	52 ± 2,8*	55 ± 2,4*	68 ± 2,9*
D-димер, мкг/мл	1,6 ± 0,2	4 ± 0,4*	11 ± 0,5*	12,1 ± 0,9*	13,2 ± 0,7*	12,3 ± 0,6*	14,5 ± 0,8*
Фактор Виллебранда, %	234 ± 6,2	243 ± 8,1	380 ± 13*	415 ± 11*	393 ± 10*	340 ± 12*	300 ± 13,3*

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD)

\*Различия статистически значимы (p < 0,05) по сравнению с дооперационным периодом

признаки печеночной недостаточности – слабость, сонливость, легкие формы желтухи и энцефалопатии, возникшие вследствие недостаточного объема оставшейся части печени. Активность патологического процесса в печени характеризовалась выраженным цитолитическим синдромом: при биохимическом исследовании крови (табл. 3) выявлено повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в среднем в  $8,6 \pm 1,5$  раза и аспаратаминотрансферазы (АСТ) – в  $8,8 \pm 1,9$  раза. Снижение соотношения АСТ/АЛТ до  $0,65 \pm 0,13$  на 3-и и 5-е сутки (в норме коэффициент де Ритиса равен 1,33) может говорить о тяжести поражения клеток печени. Информативным показателем степени повреждения паренхимы печени было повышение билирубина в 2 раза на 1–5-е сутки послеоперационного периода. После расширенных резекций печени достоверно снизилось содержание в крови общего белка и альбумина (в 1,5 раза на 1–5-е сутки после операции) (см. табл. 3).

Выделена группа больных (9 человек) с развитием тяжелой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде. При изучении системы гемостаза у этих пациентов было установлено, что уровень D-димера (20 мкг/мл) и фактор Виллебранда повышались в большей степени,

достоверно отличаясь от показателей пациентов без тяжелой печеночной недостаточности (табл. 4). Одновременно в этой группе больных отмечалось резкое снижение активности факторов протромбинового комплекса, уровня антитромбина III и плазминогена по сравнению с аналогичными показателями больных без тяжелой печеночной недостаточности (p < 0,05). Следовательно, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдалось снижение протромбиновой активности до 45%, антитромбина III до 44%, плазминогена ниже 50% при высоком уровне D-димера (> 20 мкг/мл) и фактора Виллебранда. Эти показатели можно отнести к гемостазиологическим факторам риска развития тяжелой печеночной недостаточности.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что хирургические вмешательства у больных злокачественными опухолями печени вызывают развитие различных форм синдрома ДВС со значительным повышением маркеров внутрисосудистого свертывания крови на фоне резкого снижения активности факторов протромбинового комплекса, уровня естественных антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы,

**Таблица 3.** Показатели биохимического исследования крови у больных злокачественными опухолями печени с подострым синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (n = 34) после операции

Показатель	Норма	До операции	Послеоперационный период, сутки		
			1-е	3–4-е	5–6-е
АЛТ, ед/мл	< 40	22,9 ± 2,1	344,7 ± 62,2*	198,6 ± 39,8*	88,2 ± 22,5*
АСТ, ед/мл	< 37	27,1 ± 2,07	358 ± 67*	109,1 ± 12,9*	50,8 ± 9,3*
АСТ/АЛТ	1,33	0,87 ± 0,07	1,06 ± 0,06	0,67 ± 0,09	0,65 ± 0,13
Общий билирубин, мкмоль/л	0–20,5	20,3 ± 1,8	49,8 ± 8*	42 ± 10,5*	39,1 ± 4,08*
Общий белок, г/л	60–80	73,8 ± 1,8	49,9 ± 1,8*	51,2 ± 1,02*	52,1 ± 3*
Альбумин, г/л	35–50	41,2 ± 1,1	31,3 ± 1,97*	31 ± 1,3*	27,6 ± 2,9*

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD)

\*Различия статистически значимы (p &lt; 0,05) по сравнению с дооперационным периодом

**Таблица 4.** Показатели системы гемостаза у больных злокачественными опухолями печени с тяжелой печеночной недостаточностью (n = 9)

Показатель	До операции	Послеоперационный период, сутки		
		1-е	3–4-е	5–6-е
Концентрация фибриногена, мг/дл	422 ± 8	177 ± 12 <sup>*,†</sup>	140 ± 15,1*	144 ± 10,2*
Протромбиновая активность по Квику, %	82 ± 4	49 ± 1 <sup>*,†</sup>	45 ± 2,1 <sup>*,†</sup>	47 ± 2,9*
Антитромбин III, %	78 ± 2,3	49 ± 2,3 <sup>*,†</sup>	44 ± 1,8 <sup>*,†</sup>	48 ± 2,6*
Плазминоген, %	85 ± 3	39 ± 2,7 <sup>*,†</sup>	46 ± 2,6 <sup>*,†</sup>	52 ± 3,1*
D-димер, мкг/мл	2,1 ± 0,9	20 ± 1,8 <sup>*,†</sup>	20 ± 2,8 <sup>*,†</sup>	20 ± 3 <sup>*,†</sup>
Фактор Виллебранда, %	240 ± 6,9	425 ± 8,1 <sup>*,†</sup>	442 ± 18,2*	540 ± 14,2 <sup>*,†</sup>

\*Различия статистически значимы (p &lt; 0,05) по сравнению с дооперационным периодом

†Различия статистически значимы (p &lt; 0,05) по сравнению с показателями пациентов без тяжелой печеночной недостаточности

защищающих организм от тромбообразования, что согласуется с данными литературы [19, 20]. Поскольку применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с концентратом антитромбина III и свежезамороженной плазмой у больных с тромбозами вен снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, приводит к восстановлению факторов свертывания, этот метод лечения тромботических осложнений у онкологических больных представляется

**Конфликт интересов**

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.

эффективным и адекватным. К гемостазиологическим факторам риска развития тяжелой печеночной недостаточности можно отнести повышение уровня D-димера, фактора Виллебранда на фоне резкого снижения протромбиновой активности, содержания антитромбина III и уровня плазминогена. Их своевременная диагностика и коррекция позволяют улучшить результаты хирургического лечения больных вторичными злокачественными опухолями печени. ☺

**Литература**

- Патютко ЮИ, Котельников АГ, Мамонтов КГ, Пономаренко АА, Лазарев АФ. Непосредственные результаты резекций печени по поводу метастазов колоректального рака. Онкологическая колопроктология. 2014;(1):14–20.
- Патютко ЮИ, Сагайдак ИВ, Котельников АГ, Поляков АН, Чучуев ЕС, Пылев АЛ, Чистякова ОВ, Шишкина НА. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. Анналы хирургической гепатологии. 2010;15(2):9–17.



3. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301. doi: 10.2147/CLEP.S34285.
4. Патютко ЮИ, Пылев АЛ, Сагайдак ИВ, Котельников АГ, Подлужный ДВ, Поляков АН, Абгарян МГ, Чучуев ЕС, Гахраманов АД, Шишкина НА, Агафонова МГ. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;15(3):39–47.
5. Чиссов ВИ, Бутенко АВ, Вашакмадзе ЛА, Сидоров ДВ, Гришин НА, Ложкин МВ, Степанов СО, Хомьяков ВМ, Швейкин АО, Гуц ОВ. Хирургическое лечение первичного и метастатического рака печени. *Российский онкологический журнал*. 2010;(5):8–12.
6. Sato T, Yasui A, Kondo S, Kato M, Kameoka N, Nimura Y. Changes in liver blood flow after hepatectomy in conscious dogs. *Surg Today*. 1996;26(9):688–93.
7. Sato Y, Koyama S, Tsukada K, Hatakeyama K. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy. *Surg Today*. 1997;27(6):518–26.
8. Kin Y, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M. Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. *World J Surg*. 1994;18(1):143–9.
9. Huang ZQ, Xu LN, Yang T, Zhang WZ, Huang XQ, Cai SW, Zhang AQ, Feng YQ, Zhou NX, Dong JH. Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(19):2268–77.
10. Вишневецкий ВА, Кубышкин ВА, Чжао АВ, Икрамов РЗ. Операции на печени. М.: Миклош; 2003. 157 с.
11. Патютко ЮИ. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина; 2005. 312 с.
12. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002;236(4):397–406. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.
13. Герок В, Блюм ХЕ. Заболевания печени и желчевыводящей системы. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 200 с.
14. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824–8. doi: 10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e.
15. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28(6):767–80. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x.
16. Meijer C, Wiezer MJ, Hack CE, Boelens PG, Wedel NI, Meijer S, Nijveldt RJ, Stadius Muller MG, Wiggers T, Zoetmulder FA, Borel Rinkes IH, Cuesta MA, Gouma DJ, van de Velde CJ, Tilanus HW, Scotté M, Thijs LG, van Leeuwen PA. Coagulopathy following major liver resection: the effect of rBPI21 and the role of decreased synthesis of regulating proteins by the liver. *Shock*. 2001;15(4):261–71.
17. Amin C, Mackman N, Key NS. Microparticles and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(3–4):177–83. doi: 10.1159/000175155.
18. Magnus N, D'Asti E, Meehan B, Garnier D, Rak J. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S1–9. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
19. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Yoshikawa Y, Ogura H, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S. Design and evaluation of New Unified Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(2):153–60. doi: 10.1177/1076029615591169.
20. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2(1):15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.

## References

1. Patyutko Yul, Kotel'nikov AG, Mamontov KG, Ponomarenko AA, Lazarev AF. Neposredstvennye rezul'taty rezektsiy pecheni po povodu metastazov kolorekta'nogo raka [Immediate results of hepatectomy for metastatic colorectal cancer]. *Onkologicheskaya koloproktologiya [Oncological Coloproctology]*. 2014;(1):14–20 (in Russian).
2. Patyutko Yul, Sagaydak IV, Kotel'nikov AG, Polyakov AN, Chuchuev ES, Pylev AL, Chistyakova OV, Shishkina NA. Rezektsiya pecheni: sovremennye tekhnologii pri opukholevom porazhenii [Liver resection: current technologies for cancer]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*. 2010;15(2):9–17 (in Russian).
3. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301. doi: 10.2147/CLEP.S34285.
4. Patyutko Yul, Pylev AL, Sagaydak IV, Kotel'nikov AG, Podluzhnyy DV, Polyakov AN, Abgaryan MG, Chuchuev ES, Gakhramanov AD, Shishkina NA, Agafonova MG. Desyatiletnyaya vyzhivaemost' bol'nykh zlokachestvennyimi opukholyami pecheni posle khirurgicheskogo lecheniya [Ten-years survival after surgical management of the liver malignancies]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*. 2010;15(3):39–47 (in Russian).
5. Chissov VI, Butenko AV, Vashakmadze LA, Sidorov DV, Grishin NA, Lozhkin MV, Stepanov SO, Khomyakov VM, Shveykin AO, Guts OV. Khirurgicheskoe lechenie pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni [Surgical treatment for primary and metastatic tumors of the liver]. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Oncology]*. 2010;(5):8–12 (in Russian).
6. Sato T, Yasui A, Kondo S, Kato M, Kameoka N, Nimura Y. Changes in liver blood flow after hepatectomy in conscious dogs. *Surg Today*. 1996;26(9):688–93.
7. Sato Y, Koyama S, Tsukada K, Hatakeyama K. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy. *Surg Today*. 1997;27(6):518–26.
8. Kin Y, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M. Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. *World J Surg*. 1994;18(1):143–9.
9. Huang ZQ, Xu LN, Yang T, Zhang WZ, Huang XQ, Cai SW, Zhang AQ, Feng YQ, Zhou NX, Dong JH. Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(19):2268–77.
10. Vishnevskiy VA, Kubyshekin VA, Chzhao AV, Ikramov RZ. Operatsii na pecheni [Liver surgery]. Moscow: Miklosh; 2003. 157 p. (in Russian).
11. Patyutko Yul. Khirurgicheskoe lechenie zlokachestvennykh opukholey pecheni [Surgical treatment for hepatic malignancies]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005. 312 p. (in Russian).
12. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative



outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236(4):397–406. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.

13. Gerok W, Blum HE. *Krankheiten der Leber und des biliären Systems.* Stuttgart – New York: Schattauer Verlag; 2007 (in German).
14. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242(6):824–8. doi: 10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e.
15. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and

treatment. *Liver Int.* 2008;28(6):767–80. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x.

16. Meijer C, Wiezer MJ, Hack CE, Boelens PG, Wedel NI, Meijer S, Nijveldt RJ, Stadius Muller MG, Wiggers T, Zoetmulder FA, Borel Rinkes IH, Cuesta MA, Gouma DJ, van de Velde CJ, Tilanus HW, Scotté M, Thijs LG, van Leeuwen PA. Coagulopathy following major liver resection: the effect of rBPI21 and the role of decreased synthesis of regulating proteins by the liver. *Shock.* 2001;15(4):261–71.
17. Amin C, Mackman N, Key NS. Microparticles and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3–4):177–83. doi: 10.1159/000175155.
18. Magnus N, D'Asti E, Meehan B, Garnier D, Rak J. Oncogenes and the coagulation system – forces

that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S1–9. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.

19. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Yoshikawa Y, Ogura H, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S. Design and evaluation of New Unified Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(2):153–60. doi: 10.1177/1076029615591169.
20. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care.* 2014;2(1):15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.

## Disseminated intravascular coagulation syndrome in surgical treatment of patients with liver malignancies

Somonova O.V.<sup>1</sup> • Elizarova A.L.<sup>1</sup> • Matveeva I.I.<sup>1</sup>

**Rationale:** Extended resections or extended lobectomies are the most common types of surgical interventions in patients with liver malignancies, and they are associated with serious post-operative complications. **Aim:** To characterize the role of hemostasis abnormalities in the pathophysiology of post-operative hepatic insufficiency, as well as that of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with liver malignancies. **Materials and methods:** One hundred and twenty patients with liver malignancies were recruited into the study (20 patients with primary hepatic tumors and 100 with colorectal cancer and liver metastases). Extended liver resections (right and left simple and extended lobectomies, both simple and extended) were performed in 100 (84%) of patients; multi-segmental liver resections, in 20 (16%). Assessment of hemostasis was done pre-operatively and at days 1 to 20 after surgery (hemostasis analyzer system STA-R Evolution and Chrono-log aggregometer). **Results:** After surgical intervention in the liver, subacute disseminated intravascular coagulation (DIC) was found in 34 patients. It was most common (65%) after the

right lobectomy and was associated with a decrease in fibrinogen levels to 121 mg/dL ( $p < 0.01$ ), prothrombin complex factors, to 45% ( $p < 0.05$ ), antithrombin III to 48% ( $p < 0.05$ ), with a significant increase in D dimer levels of up to 14.5 mcg/mL ( $p < 0.05$ ). Twelve patients with subacute DIC developed deep venous thrombosis of the lower extremities, and 9 patients had severe hepatic insufficiency. Patients with severe hepatic insufficiency had a statistically significant decrease in prothrombin activity to 45% ( $p < 0.05$ ), antithrombin III to 44%, plasminogen < 50%, with high D dimer ( $> 20$  mcl/mL) and von Willebrand factor levels. **Conclusion:** Surgical interventions in patients with liver malignancy may lead to the development of DIC. Early diagnosis and correction of hemostasis-related risk factors of hepatic insufficiency allows for improvement of the results of surgery in patients with secondary hepatic malignancies.

**Key words:** liver resection, hemostasis system, hepatic insufficiency

**Somonova Oksana V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>  
✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 28 90.  
E-mail: somonova@mail.ru

**Elizarova Anna L.** – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

**Matveeva Irina I.** – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation