

СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

ОРЛОВ
АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ

**КРИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ
ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ**

14.00.27 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАЕН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Б.И. АЛЬПЕРОВИЧ

ТОМСК - 2004

СОДЕРЖАНИЕ

Список условных сокращений.....	3
Введение.....	4
ГЛАВА I. Обзор литературы.....	8
1. Современное состояние хирургического лечения хронических гепатитов и цирроза печени.....	8
1.1. Операции, направленные на стимуляцию регенерации печеночной паренхимы.....	20
1.2. Операции направленные на улучшение печеночного кровотока.....	29
1.3. Операции, направленные на борьбу с осложнениями цирроза печени: портальной гипертензией, асцитом, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.....	33
2. Роль криохирургии в лечение заболеваний печени.....	37
ГЛАВА II. Материал и методы исследования.....	40
2.1 Экспериментальный материал.....	40
2.2 Клинический материал.....	55
2.3. Методы статистической обработки результатов.....	62
ГЛАВА III. Криохирургическое лечение хронического гепатита и цирроза печени в эксперименте.....	64
3.1. Криохирургическое лечение хронического гепатита.....	64
3.2. Криохирургическое лечение цирроза печени.....	80
ГЛАВА IV. Криохирургическое лечение цирроза печени в клинике 	91
Заключение.....	105
Выводы.....	112
Практические рекомендации.....	113
Список литературы.....	114

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ДЯ – диаметр ядра

КНП – коэффициент нормализации паренхимы

КС – коэффициент склеротизации

МИ – митотический индекс

ПВИ – плотность воспалительной инфильтрации

ПТИ – протромбиновый индекс

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХГ – хронический гепатит

ЦП – цирроз печени

ЯЦО – ядерно – цитоплазматическое отношение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Цирроз печени – хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, протекающее с поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани органа с некрозом и дистрофией печеночных клеток, узловой регенерацией и диффузным разрастанием соединительной ткани, нарушением архитектоники органа и развитием той или иной степени недостаточности функции печени. В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смертности в возрасте 35 – 60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения (Садовникова И. И., 2003). В настоящее время этиотропная терапия для большинства форм цирроза печени отсутствует. Закономерным исходом этого является неблагоприятный прогноз развития заболевания. Длительность жизни свыше 5 лет с момента установления диагноза отмечается у 60% больных алкогольным циррозом печени, у больных вирусным циррозом – 30% (при компенсированном HCV-циррозе в течение 5 лет трансформация в декомпенсированный регистрируется у 18% больных, малигнизация — у 7%, всего выживает 91%). При декомпенсированном циррозе к 5-летнему сроку выживает 50% больных.

Хирургические методы лечения хронических диффузных заболеваний печени по большей частью относятся к циррозам печени. Причина этому достаточно очевидна. Конечная стадия некротически – пролиферативных процессов в печени, коей является цирроз, характеризуется многообразием клинической симптоматики и развитием патологических изменений практически во всех внутренних органах. Традиционной областью использования хирургических методов лечения цирроза печени является борьба с его осложнениями (проявлениями) – асцитом, портальной гипертензией, гастроинтестинальными кровотечениями, пищеводно – желудочным варикозом. Основным недостатком большинства применяемых операций является их паллиативный характер, а учитывая то, что выполнение их зачастую сложно и травматично, нередко связано со

смертельными осложнениями, а продолжительность послеоперационной ремиссии невелика, то становится очевидной необходимость поиска принципиально новых хирургических технологий. К этому классу относятся операции, направленные на стимуляцию регенерации печени: перевязка желчных протоков, перевязка ветвей воротной вены, перевязка или эмболизация ветвей печеночной артерии, резекция печени, лазерная коагуляция, термокоагуляция печени. Некоторые из этих операций так и не вышли за пределы теоретических исследований (перевязка желчных протоков, ветвей воротной вены), влияние других на регенерацию печени достаточно спорно (перевязка или эмболизация ветвей печеночной артерии). Наибольший интерес представляют резекция печени (Пышкин С. А., 1986), термокоагуляция печени (Усов Д. В., 1969, 1981, Цирятьева С. Б., 2002, 2003), лазерная коагуляция печени (Мартынов А. Ю., 1979, Шестирко Л. И., 1988). Резекция печени является достаточно эффективной, но в то же время и достаточно травматичной операцией, нередко сопровождающейся как интра-, так и послеоперационными осложнениями. Это в полной мере можно отнести и к термокоагуляции печени (нежелательные проявления электроожога общеизвестны). Более безопасной, но в то же время и менее эффективной является лазерная коагуляция печени. Стоит отметить, что в настоящее время разрабатывается принципиально новый класс операций, направленных на стимуляцию регенераторных процессов – имплантация аллогенных биоматериалов в печень (Нартайлаков М. А. с соав., 2003). Однако литературные данные, посвященные этому методу, еще достаточно скудны, для того чтобы дать ему какую – либо оценку. Учитывая это, актуальным представляется поиск и применение нового и эффективного способа лечения хронических диффузных заболеваний печени.

Цель работы.

Изучить возможность применения криодеструкции печени в эксперименте и клинике для лечения хронического гепатита и цирроза печени.

Задачи исследования.

Исходя из поставленной цели, задачами работы явились:

1. Смоделировать в эксперименте на животных хронический гепатит и цирроз печени.
2. Разработать методику криодеструкции печени для лечения хронического гепатита и цирроза печени в эксперименте и клинике.
3. Проследить и оценить гистологические изменения в печени после выполнения криодеструкции в различные сроки с использованием количественных морфологических критериев.
4. Оценить безопасность методики в плане развития осложнений.
5. Применить в клинических условиях метод локальной гипотермии печени для стимуляции восстановительных процессов в цирротически измененном органе.

Научная новизна.

- Впервые разработана экспериментальная методика криодеструкции печени для лечения ее хронических диффузных заболеваний.
- Установлено стимулирующее влияние криодеструкции на процессы регенерации цирротически измененной печени.
- Впервые достоверно морфологически доказана эффективность криодеструкции печени в регрессирующем влиянии на процессы фибротической перестройки органа и нормализации цитоархитектоники.
- Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение Российской Федерации № 2003100573/14(000347) от 08.01.2003 «Способ лечения хронического гепатита и цирроза печени».

Практическая ценность. Оценка полученных экспериментальных данных показывает высокую эффективность метода криодеструкции на процессы обратного развития цирроза печени. Кроме того, доказана безопасность методики в плане развития интра-, послеоперационных осложнений и летальности. Учитывая патогенетическую обоснованность, эффективность,

техническую простоту выполнения и безопасность методики представляется целесообразным более широкое ее внедрение в практическую медицину. Применение криодеструкции в начальной стадии цирроза печени способствует увеличению продолжительности и качества жизни больных за счет снижения частоты развития осложнений заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Криодеструкция является эффективным патогенетически обоснованным методом лечения хронического гепатита и цирроза печени.
2. Криодеструкция цирротически измененной печени оказывает положительное влияние на нормализацию гистологической структуры органа.
3. Криодеструкция цирротически измененной печени оказывает регрессирующее влияние на процессы фибротической перестройки органа.
4. Криодеструкция печени является простой в техническом исполнении операцией, безопасной в плане развития интра-, послеоперационных осложнений и летальности.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 136 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 2 таблицами, 41 рисунком. Указатель литературы включает 206 источников, в том числе 154 отечественных и 52 иностранных авторов.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Современное состояние хирургического лечения хронических гепатитов и цирроза печени

На сегодняшний день проблема лечения хронических гепатитов и циррозов печени не только не потеряла свою актуальность, но стала еще более острой. Причина этому одна - огромная социальная значимость этих болезней. Многие экономически развитые страны мира обеспокоены продолжающейся пандемией острых вирусных гепатитов, поскольку такие заболевания, как хронические гепатиты, циррозы печени и связанные с ними осложнения, чаще всего являются исходом перенесенных ранее острых вирусных гепатитов. Обеспокоенность вызывает и тот факт, что наибольшее число больных хроническими гепатитами относится к наиболее трудоспособному возрасту 30-40 лет (Подымова С. Д.,1993). Среди всех инфекционных болезней вирусные гепатиты остаются на третьем месте по распространенности и являются причиной развития 80 % хронических гепатитов. Достаточно сказать, что, по данным ВОЗ в разных странах мира вирусными гепатитами инфицировано или перенесло в прошлом около 2 миллиардов человек и в настоящее время в мире насчитывается около 300 миллионов носителей HBV (из которых 3 миллиона страдают хроническим гепатитом) и более 500 миллионов – HCV (Жданов В. М.,1986, Хазанов А. И, 1993). Заслуживает внимания то, что 40 % носителей HBV умирают от последствий возникшего хронического гепатита. Каждый год в мире около 1 миллиона человек умирает от рака печени, индуцированного HBV. По сравнению с HBV еще большую опасность представляет HCV. В разных странах от 1 до 5 % населения поражены этим вирусом. Среди хронических заболеваний печени хронический гепатит, индуцированный HCV, стоит на первом месте и составляет 40-60 % больных. Опасность вирусного гепатита С связана с тем, что он является причиной 70 % регистрируемых в мире случаев хронического гепатита, 40 % случаев цирроза и 60 % случаев рака печени.

Хронический гепатит – группа болезней печени, вызываемая разными причинами, характеризующаяся различной степенью выраженности гепатоцеллюлярного некроза и воспаления. В основе понятия «хронический» лежит длительность заболевания. Условная граница хронизации составляет 6 месяцев. В определении хронического гепатита стоит отметить, прежде всего, широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени. Основными этиологическими факторами признаются: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков, в первую очередь алкоголя и лекарств. Однако в ряде случаев этиология заболевания остается неизвестной или с использованием современных методов не удастся уточнить причины ее развития. В настоящее время уже не вызывает сомнения стадийность процесса «хронический гепатит – цирроз печени», где цирроз является по сути конечной стадией хронического гепатита. Кроме того, имеются веские основания полагать о наличии связи «цирроз печени – гепатоцеллюлярная карцинома». Применительно к хроническим гепатитам стоит отметить тот факт, что даже на современном уровне развития медицинских технологий и оборудования далеко не всегда удастся выяснить этиологию заболевания. Из этого следует, что и этиология цирроза печени зачастую остается скрытой. Таким образом, видна одна из важнейших проблем хронических диффузных заболеваний печени – определение этиологического фактора. Другой проблемой является неуклонный рост заболеваемости хроническим гепатитом и циррозом печени. Причина этому в росте заболеваемости острыми вирусными гепатитами В, С, и D. В настоящее время HBV, HCV, HDV являются наиболее частой причиной хронических гепатитов, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Серов В. В., 1996, Надинская М. Ю., 1999). В структуре хронических гепатитов и цирроза печени у соматических больных HBV – инфекция по прежнему составляет не менее 50 % (Учайкин В. Ф., 2001). В 2000 г. по сравнению с 1998 г. заболеваемость гепатитом В возросла на 15,6 %, гепатитом С – на 45,1 %. Увеличились

показатели и скрыто протекающего паренхерального гепатита В – на 4,1 %, гепатита С – на 20,6 %. При этом стоит отметить, что доля гепатита В в структуре острых вирусных гепатитов постоянно снижается. Это связано с повсеместным использованием одноразового медицинского инструментария, тестированием препаратов крови на маркеры гепатита В высокочувствительными методами и, конечно, вакцинопрофилактикой. Однако если рассматривать распространение ВГВ в возрастном аспекте, то можно отметить быстрый рост заболеваемости детей в возрасте от 14 до 18 лет, что связано, прежде всего, с распространением наркомании (Учайкин В. Ф., 2001). В настоящее время 60 – 85 % больных ВГВ составляют подростки именно этой возрастной группы (Онищенко Г. Г., 2001). Согласно современным представлениям, ХГВ – это, прежде всего, хроническая вирусная инфекция. Составляющий основу его патогенеза каскад иммуноопосредованных и иммунопатологических реакций вызывается и поддерживается вирусной персистенцией. В связи с этим репликативной активностью вируса определяют степень и темпы фиброзирования печени и исходы ХГВ в цирроз и гепатокарциному. Последние, не успевая развиваться в детском возрасте, нередко достигают больных в молодые годы (Рейзис А. Р., 2003). Так, по данным Е. Sokal (2001 г.), 42% взрослых пациентов имеют истоки ХГВ в детстве. С этими медицинскими аспектами проблемы хронических гепатитов и циррозов печени напрямую связаны и экономические потери страны, складывающиеся из дорогостоящего и продолжительного лечения данных заболеваний, реабилитацией больных, высокой смертности и частоты инвалидизации. Так в 2000 г. от вирусных гепатитов в России умерло 377 человек, в том числе от гепатита А - 4, острого гепатита В - 170, острого гепатита С - 15 и хронических вирусных гепатитов 188 человек (летальность составила 0,005%, 0,27%, 0,04% и 0,33%, соответственно). Наибольшие экономические потери от заболеваемости в 2000 г. связаны с гепатитом В - 2,3 млрд. руб. Несколько меньше ущерб от гепатита С - 1,6 млрд. руб. и еще меньше от гепатита А - 1,2 млрд. руб. В

2000 г. экономический ущерб от всех вирусных гепатитов в стране превысил 5 млрд. рублей, что в структуре суммарного ущерба от наиболее распространенных инфекционных болезней (25 нозологических форм без гриппа и ОРВИ) составило 63% (Шаханина И. Л., Радута О. И., 2001).

Лечение хронических гепатитов и циррозов печени и в настоящее время представляет трудную задачу. Это связано со следующими причинами. Во – первых, с идентификацией этиологического агента. Только в 1965 г. В. Blumberg открыл австралийский антиген (HBsAg), что позволило выделить в отдельные нозологические формы вирусные гепатиты А и В, детально их изучить обосновать меры профилактики. В 1989 г. группе японских и американских специалистов удалось выделить и идентифицировать геном ранее не известного вируса, ответственного за развитие трансфузионного вирусного гепатита (HCV). Использование молекулярно-биологических методов позволило за относительно короткий период идентифицировать еще ряд гепатотропных вирусов, получивших, соответственно, названия вирус гепатита D (HDV), вирус гепатита E (HEV) и вирус гепатита G (HGV). Важнейшим достижением биологической науки явилось доказательство этиологического единства острых и хронических форм сывороточных гепатитов В и С, положившее конец господствующим представлениям о вирусной природе исключительно острых гепатитов и неинфекционном генезе хронических форм. В дополнение к основным пяти возбудителям в последнее время описано несколько новых вирусов, роль которых в развитии поражения печени полностью не ясна. Не установлено даже, являются ли эти вирусы (G, TTV) гепатотропными. Во – вторых, патогенез развития тех или иных изменений печени при хроническом гепатите и циррозе остается до конца не выясненным. Благодаря появлению полимеразной цепной реакции удалось выяснить репликацию вируса в печени и вне ее, гетерогенность генотипов и мутации геномов вируса, прямой цитопатический эффект вируса, иммунологические нарушения, иммунопатологические изменения органов и тканей. Однако, что касается хронического аутоиммунного

гепатита, то факторы, снижающие иммунологическую толерантность ткани печени и "запускающие" аутоиммунный процесс при этом заболевании, до сих пор остаются неизвестны. Также дискуссионным остается вопрос, какие из вирусных гепатитов переходят в хронический. Довольно распространенной является точка зрения, что только вирусные гепатиты В, С, D переходят в хроническую форму. Острый вирусный гепатит В переходит в хронический у 8—10 % больных (Логинов А. С., 1987). Что касается ВГС, то разные авторы оценивают возможность хронизации ВГС по-разному, от 1,5-3 % (Хазанов А.И., Ивлев А.С., Васильев А.П. и др., 1994), 10 – 30 % (Patel T. et al., 1991, Di Bisceglie et al., 1991) до 40—60 % больных (Логинов А. С, Блок Ю. Е., 1987). Большинство гепатологов считает, что ВГА никогда не дает хронизации, однако в 1—2 % случаев (Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н., 1988) все же существует возможность перехода его в хронический. В третьих, использование различных классификаций, терминологические разночтения при оценке каждого из типов хронических гепатитов и циррозов печени делают затруднительным оценку эффективности лечения и прогнозирование исходов. Эти факты явились причиной создания классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994 г.), в основу которой положена не морфологическая их характеристика, что предусмотрено Международной классификацией болезней, травм и причин смерти (МКБ), а вызывающий их этиологический фактор и особенности патогенеза (Логинов А. С., 1995, Серов В. В., 1996).

Основными задачами лечения хронических вирусных гепатитов являются: снижение вирусной нагрузки вплоть до элиминации возбудителя или снижения его репликативной активности до неопределяемого уровня, замедление прогрессирования заболевания и уменьшение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. При этом стоит отметить, что единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении хронических вирусных гепатитов является интерферон - α . При его применении стойкий ответ (исчезновение маркеров репликации вируса, нормализация уровня АЛТ

во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания курса терапии) достигается только у 25 - 40% больных хроническим гепатитом В, 9 - 25% хроническим гепатитом D и у 10 - 25% хроническим гепатитом С (Надинская М.Ю., 1999). Что же касается циррозов печени, то этиотропная терапия для большинства его форм в настоящее время отсутствует.

Хирургическое лечение хронических гепатитов и циррозов печени - относительно молодой метод лечения. История развития хирургических методов лечения ведет отсчет с середины 20 века, когда активно стали применяться органоанастомозы, спленэктомия, наложение портокавальных анастомозов, денервация общей печеночной артерии. Лапароцентез, явившийся первой попыткой лечения асцита, начал применяться гораздо раньше, однако, ввиду своей патогенетической необоснованности, не может считаться методом лечения цирроза печени (Журавлев В. А. с соав., 1983). Разнообразие методов технического исполнения, показаний к той или иной операции привело к тому, что в настоящее время существует более 200 оперативных вмешательств, применяемых при этой патологии (Королев Б. А., Гагушин В. А., 1973). Такое обилие оперативных пособий является следствием неудовлетворенности хирургов результатами хирургического лечения. С того же времени встала проблема выбора показаний к операции. Актуальность этой проблемы является очевидной, т. к. она не решена и до настоящего времени. По Королеву Б. А. (1973), большое число предложенных операций, их недостаточная клиническая проверка и оценка различными авторами с позиций единой классификации цирроза печени не создают пока предпосылок к установлению общих принципов хирургического лечения цирроза печени и его осложнений. Многообразие видов цирроза печени, производство операций в различных стадиях заболевания, многочисленные варианты расстройства портального кровообращения исключают применение стандартных операций. Патогенетическое обоснование многих операций не выдержало проверку временем. Первыми в арсенале хирургов были операции, направленные на

ликвидацию асцита. Для борьбы с ним был предложен ряд дренирующих операций. От операций с наружными дренажами пришлось отказаться очень скоро, т. к. выяснилось, что потеря асцитической жидкости быстро приводит к тяжелым белковым и водно – электролитным нарушениям. Неэффективность внутренних дренажей оказалась связанной с быстрым их тромбированием и прекращением функции (Б. А. Королев, В. А. Гагушин, 1973). Та же судьба ждала и органоанастомозы. Наложение органоанастомозов (оментогепатоанастомоз, операция Тальма) в настоящее время как самостоятельный метод лечения портальной гипертензии не может считаться обоснованным (Солопаев Б. П., 1964). Применение их было связано с надеждой на снижение портального давления и улучшение регенерации печени. Однако было доказано, что оментогепатоанастомоз не вызывает регенерацию печеночной паренхимы, не снижает портальное давление и не может конкурировать с естественными портокавальными анастомозами (Королев Б. А., Гагушин В. А., 1973, Ахунджанов Б. А, 1978). Также не было отмечено стимулирующего влияния оментогепатоанастомоза на регенерацию печени (Гагушин В.А., 1968). Применение оментореноанастомоза для снижения портального давления возможно лишь в сочетании с другими операциями, например, спленэктомией (Нарциссов Т. В., Васютков В. Я, 1982).

Довольно долгое время хирургические методы лечения циррозов печени применялись лишь в декомпенсированной стадии заболевания для борьбы с такими осложнениями как асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, портальная гипертензия. Тяжесть состояния больных, техническая сложность выполнения операций, недостаточная патогенетическая обоснованность приводили к неудовлетворительным непосредственным и отдаленным результатам, высокой послеоперационной летальности. Изменить представление о возможностях хирургии в лечении циррозов печени помогло экспериментальное открытие возможности регенерации нормальной и цирротически измененной печени. Впервые эта

возможность была показана в работах русских ученых В. В. Подвысоцкого (1886 г.) и В. Э. Мейстера (1891), (цит. по Усову Д. В., 1965). Они установили, что даже при резекции 70-75 % паренхимы нормальной печени у экспериментальных животных наблюдается полное восстановление гистологической структуры органа. Тогда же встал вопрос о возможности регенерации цирротически пораженной печени. Экспериментальное обоснование этой возможности было получено в ряде работ как отечественных, так и зарубежных авторов (G. Cameron, W. Karunaratne, 1936, J. Orr, 1940, B. Steinberg, Martin, 1946, J. Gillman, 1952, Marras G., 1954, Islami A. H at al. 1958, 1959, Rabinovici, 1958, 1961, 1963, 1964, Солопаев Б. П., 1962, Pack G., 1962, Pai M., 1962, Bengmark S., 1964, Усов Д. В., 1965, De Ferron A., 1964, Саркисов Д. С., 1965, Моносзон И. А., 1967). Открытие и экспериментальное подтверждение данного факта создало предпосылки для принципиально нового и патогенетически обоснованного метода лечения циррозов печени, направленного на стимуляцию ее регенерации – резекции органа. Таким образом, был разрушен господствовавший долгое время стереотип о необратимости цирроза. Появилась возможность не только остановить неуклонное прогрессирование процессов фиброза печени, но и обратить его вспять. В практическом применении это означало улучшение качества и продолжительности жизни больных с хроническими гепатитами и циррозами печени. Операция резекции печени с целью регенерации ее паренхимы в настоящее время прочно заняла свое место в арсенале хирургов и сегодня уже накоплен достаточный опыт ее использования. Стоит отметить, однако, что сама суть операций, направленных на стимуляцию регенерации, была поставлена под сомнение тем фактом, что, вызывая стимуляцию регенерации печени, мы не устраняем основной этиологический агент, приведший к развитию цирроза, что приводит к прогрессированию процесса (Рубецкой Л. С, 1962, Шалимов А. А., Береснев А. В., 1988). В настоящее время уже доказано, что 80 % хронических гепатитов и, как следствие, циррозов печени имеют вирусную этиологию. В наше же время

благодаря достижениям фармакологии, генной инженерии уже получены достаточно эффективные, обладающие высокой противовирусной активностью препараты (интерфероны). Это привело к тому, что выполнение операций, направленных на стимуляцию регенерации печени, стало не только полностью патогенетически оправданным, но и создало потенциальную возможность улучшения результатов хирургического лечения.

Принципиальная возможность регенерации цирротически измененной печени открыла перспективы для поиска и развития новых оперативных методов и медицинского оборудования, позволяющих добиться морфологического и функционального восстановления органа без его резекции. Так, были получены экспериментальные и клинические данные, что электрокоагуляция (Алымов В. А., 1969, Усов Д. В., 1969, 1981, Захаров С. Н., 1982, Белоус П. В., 1990, Цирятьеа С. Б., 2002), лазерная коагуляция (Далгат Д. М., А. И. Хамидов, Меджидов Р. Т., 1987, Береснев А. В., Шестирко Л. И., Назаренко П. М., 1983, Коптяева О. Я., 1990) и криодеструкция печени (Мартынов А. Ю., Кайгородова Н. В. 1979, Даценко Б. М. с соавт., 1998) также являются стимулирующими регенерацию факторами. Клиническая оценка данных методик показала, что они не только могут конкурировать с резекцией печени, но и обладают рядом серьезных преимуществ в плане простоты операции, меньшей травматичности и частоты развития операционных и послеоперационных осложнений. Другой принципиальной возможностью усиления регенерации печени является выключение из жизнедеятельности одной из ее долей. Это может быть выполнено перевязкой ветвей воротной вены (Береснев А. В., Набалт А. С., 1972), перевязкой или эмболизацией ветвей печеночной артерии (Емельянова Ю. М., 1962, Манкус Т. Г., 1967, Борисов А. Е., 1983, Гранов А. М., 1991), перевязкой желчных протоков (Schalm, 1951).

Довольно близко к данной группе операций стоят оперативные вмешательства, направленные на улучшение печеночного кровотока.

Патогенетическая обоснованность их применения основывается на том, что в условиях хронического воспалительного процесса в печени снижается ее оксигенация (Усов Д. В., 1981). Таким образом, представляется целесообразным ее усиление хирургическим путем. Спектр таких операций не очень широк: периаартериальная денервация общей печеночной артерии (Mallet-Guy P., 1950, Береснев А. В., 1969, Виноградов В. В., Пауткин Ю. Ф., 1972, Нифантьев О. Е, 1975, Пиковский Д. П., Бебуришвили А. Г., 1980, Галеев М. А с соав., 1983, Шалимов А. А., Береснев А. В., 1988), перевязка или эмболизация селезеночной артерии (E. Joseph с соав., 1953, Далимов К. С, П. М. Хамидов, 1981, Вахидов А. В. с соав., 1989), артериализация печени путем создания артерио-воротного шунта (Пациора М. Д., 1969, Шалимов А. А., 1969). Патогенетическая оправданность и практическая ценность применения этих операций для лечения цирроза печени неодинакова. Более того, сложный патогенез развития цирроза печени, неоднозначная оценка тех или иных факторов в его развитии вызывают порой противоречивые мнения по поводу роли каждой операции в оксигенации печени. Так, ряд авторов, выполняющих периаартериальную денервацию общей печеночной артерии, считает, что ее применение способствует улучшению артериального кровотока в печени и, соответственно, ее функционального состояния за счет повышенной оксигенации (Mallet-Guy P., 1950, Виноградов В. В., Пауткин Ю. Ф., 1972, Нифантьев О. Е, 1975, Пиковский Д. П., Бебуришвили А. Г., 1980). Другие же авторы (Емельянова Ю. М., 1962), наоборот, применяют перевязку ветвей собственной печеночной артерии с целью снижения артериального кровотока в печени. Эта, казалось бы, парадоксальная на первый взгляд операция приводит, по их мнению, к улучшению функционирования печени за счет снижения сверхокисляемости паренхимы печени при редукции артериального кровотока. К сожалению, на данном примере видно, что в настоящее время в литературных источниках нет еще единомыслия в вопросах патогенетической значимости для печени тех или иных оперативных пособий.

Наиболее широкое освещение в современной литературе и практическом применении нашли операции, направленные на лечение осложнений цирроза печени. Это не случайно, поскольку именно они были первыми, попавшими в арсенал хирургов. Связано это с тем, что хирургия циррозов печени длительное время была направлена на борьбу с его осложнениями: кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцитом и портальной гипертензией. Несмотря на то, что уже накоплен достаточный опыт применения этих операций, хирурги до сих пор остаются неудовлетворенными как непосредственными, так и отдаленными результатами. Это и неудивительно, так как, во-первых, не все еще ясно в механизмах развития портальной гипертензии, асцита, что затрудняет прогнозирование исходов операций и, во-вторых, выполнение любых оперативных вмешательств у декомпенсированных больных закономерно оказывается связанным с высокой операционной и послеоперационной летальностью. Причинами высокой послеоперационной летальности чаще всего являются развитие почечно - печеночной недостаточности и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (Gentilini P, 1993, Quinn P., 1997). Надо сказать, что с момента выполнения первой спленэктомии Квинтельбаумом в 1826 году для лечения портальной гипертензии произошла значительная эволюция взглядов на целесообразность применения тех или иных операций. Так, спленэктомия, применявшаяся довольно широко у больных с портальной гипертензией как самостоятельная операция, оставлена большинством хирургов (Виноградов В. В., 1954, Лидский А. Т., 1956, Лыткин М. И., 1971, Симонов В. В., 1972). Надежды, возлагавшиеся на портокавальные анастомозы как на эффективный метод снижения портального давления и предотвращения гастроэзофагеальных кровотечений, были поставлены под сомнение не менее тяжелым, чем основной процесс, осложнением операции – системной энцефалопатией, проблема борьбы с которой и на сегодняшний день представляет трудноразрешимую задачу. Также неудовлетворительными

оказываются методы хирургической остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Операционная и послеоперационная летальность достигают 66 % (Королев Б. А., Гагушин В. А., 1973). Хирургическое лечение осложнений цирроза печени в настоящее время оценивается как наиболее сложный и наименее удовлетворительный по своим результатам раздел хирургии цирроза печени. Это закономерно в силу того, что все эти операции выполняются на фоне общего тяжелого состояния больных (декомпенсация) и носят паллиативный характер, ликвидируя только осложнения цирроза печени, но не влияя на патогенетические механизмы их образования.

Основываясь на литературных данных, можно выделить следующие группы операций, применяемых в настоящее время.

I. Операции, направленные на стимуляцию регенерации печеночной паренхимы

1. Перевязка желчных протоков.
2. Перевязка ветвей воротной вены.
3. Перевязка или эмболизация ветвей печеночной артерии.
4. Резекция печени.
5. Лазерная коагуляция печени.
6. Термокоагуляция печени.
7. Криодеструкция печени.

II. Операции, направленные на улучшение печеночного кровотока

1. Периартериальная денервация общей печеночной артерии.
2. Эмболизация селезеночной артерии.

III. Операции, направленные на борьбу с осложнениями цирроза печени: портальной гипертензией, асцитом, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

1. Спленэктомия.

2. Наложение портокавальных анастомозов (прямого, спленоренального, мезентерикокавального).
3. Наложение органоанастомозов (оментогепатопексия, оментофренопексия).
4. Перитонеовенозное (перитонеоатриальное) шунтирование, наружное или внутреннее дренирование грудного лимфатического протока.
5. Разобщение портокавальных анастомозов традиционными (операция Таннера) и эндоскопическими методами (эндоваскулярная эмболизация и эндоскопическое склерозирование вен пищевода).

1.1. Операции, направленные на стимуляцию регенерации печеночной паренхимы

1.1.1. перевязка желчных протоков.

Перевязку желчных потоков в качестве метода, стимулирующего регенерацию печеночной паренхимы, впервые выполнил L. Schalm в 1951 году (цит. по Власову В. С., 1971). Экспериментируя на лабораторных животных, он установил, что перевязка протока одной доли вызывает компенсаторную гипертрофию другой доли. В дальнейшем эти экспериментальные данные были проверены в клинических условиях на больных с циррозом печени. К сожалению, результаты операции оказались неудовлетворительными. Из 6 оперированных больных 4 умерли в ближайшем послеоперационном периоде. Причиной смерти явились: внутрибрюшное кровотечение, перевязка холедоха и обтурация холедоха камнем с развитием механической желтухи. Несмотря на это, опыт L. Schalm был повторен В. С. Власовым (1971). Он выполнял перевязку долевых протоков у кроликов с экспериментально вызванным введением четыреххлористого углерода циррозом печени и также обнаружил компенсаторную гипертрофию доли с функционирующим протоком. На

основании данной серии опытов автор предложил данную операцию в качестве альтернативы резекции печени. Основания для этого он видел в меньшей травматичности операции и меньшей вероятности развития острой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде, поскольку доля, даже с перевязанным протоком, продолжает функционировать еще какое – то время. Данные исследования не получили дальнейшего развития и в современной литературе, посвященной хирургическому лечению циррозов печени, упоминания о возможности перевязки долевых протоков нет.

1.1.2. Перевязка ветвей воротной вены

Перевязка левой ветви воротной вены была выполнена на собаках с экспериментально вызванным четыреххлористым углеродом циррозом печени (Береснев А. В., Набалт А. С., 1972). При дальнейшем наблюдении за животными было обнаружено, что доля, выключенная из портального кровообращения, атрофировалась, в другой же макро- и микроскопически отмечено улучшение печеночной структуры. Опыт был продолжен во времени (3,5 месяца после перевязки) с целью проследить возможность обратного развития цирроза, однако доказательств этому получено не было. Перевязка левой ветви переносится легко и оказывает выраженное стимулирующее влияние на пролиферативную активность печеночных клеток за счет ангиографически доказанного увеличения длины и количества ветвей 4-5 порядков всех 3-х сосудистых систем (Береснев А. В., 1969).

1.1.3. Перевязка ветвей печеночной артерии

Оценка роли перевязки общей печеночной артерии как метода лечения цирроза печени остается спорной. Пагоненетическое обоснование этой операции было основано на том, что, во-первых, редукция артериального кровотока в печени может усилить регенераторные процессы, и, во-вторых, снизить портальную гипертензию (E. Joseph et. al., 1953) Первое положение основано на том, что уменьшение артериального кровотока снижает сверхокисляемость печеночной паренхимы (Емельянова Ю. М., 1962), интерстициальный отек ткани (Гранов А. М. с соав., 1991) и создает

предпосылки для улучшения функционирования гепатоцитов. Доказательство этому было получено в работах иностранных авторов (Berman, Hull, Desforges, цит. по Емельяновой Ю. М., 1962). По поводу же влияния перевязки общей печеночной артерии на портальное давление единой точки зрения нет. Одни авторы (Chienowseth, Altemeier, Berman, цит. по Емельяновой Ю. М., 1962, Борисов А. Е., 1983, Гранов А. М. с соав., 1984) отмечают значительное его снижение, другие (Манкус Т. Г., 1967, Лыткин М. И., Диденко В. М., 1987) отрицают это. Тем не менее, некоторыми авторами (Гранов А. М., Рыжков В. К., Таразов П. Г., 1991) накоплен уже достаточно большой клинический опыт применения эмболизации общей печеночной артерии у больных с портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода. Хорошие результаты получены ими у 85,3 % пациентов, подвергшихся операции. Достоверно отмечено увеличение продолжительности жизни у таких больных до 35,3 месяцев по сравнению с 19 месяцами у группы больных, лечившихся консервативно (Gines P. et al., 1987). Ввиду высокой эффективности и низкой послеоперационной летальности (2,6 %) авторы рекомендуют эмболизацию печеночной артерии, особенно в сочетании с эмболизацией селезеночной артерии, как метод выбора в лечении цирроза печени, осложненного портальной гипертензией.

1.1.4. Резекция печени

В настоящее время уже накоплен обширный теоретический и практический опыт применения резекции цирротически пораженной печени в качестве метода, стимулирующего ее регенерацию. Связано это с тем, что эта операция была первой из своего класса, показавшей свою перспективность, и давшей обнадеживающие результаты в лечении диффузных заболеваний печени. Клиническому ее применению предшествовало теоретическое обоснование возможности пораженной печени регенерировать в работах отечественных и зарубежных ученых (G. Cameron, W. Karunaratne, 1936, J. Orr, 1940, B. Steinberg, Martin, 1946, J. Gillman, 1952, Islami A. H et al. 1958, Rabinovici et al. 1958, Солопаев Б. П.,

1962, Усов Д. В., 1965, Саркисов Д. С., 1965, Моносзон И. А., 1967). Для современной хирургии это означало переход на качественно новый уровень лечения диффузных заболеваний печени, когда появилась возможность бороться не только с осложнениями цирроза, но и активно влиять на сам механизм его развития. Это, несомненно, явилось достижением хирургии, поскольку изменило длительное время господствовавшие взгляды на хронический гепатит и цирроз печени как на неизбежно прогрессирующую терапевтическую патологию. Эффективность операции в наше время уже не вызывает сомнений. Так, сравнивая удовлетворительные результаты от лечения оперированных больных, видно достоверное их преобладание – $84,0 \pm 7,33$ % против $48,2 \pm 7,33$ % по сравнению с группой, лечившейся консервативно. Оценивая же смертность в течение первого года после взятия больных на учет и начала лечения, видно ее уменьшение в группе оперированных больных – $33,3 \pm 15,7$ % против $68,8 \pm 5,28$ % (Нарциссов Т. В., Васютков В. Я., 1982). Однако за полувековую историю своего существования не все еще остается ясным в показаниях к операции, технике ее выполнения, профилактике и борьбе с операционными и послеоперационными осложнениями. С момента своего теоретического обоснования перед клиницистами встал вопрос о том, при каких формах хронического гепатита и цирроза и в какой стадии заболевания операция окажется эффективной. Вопрос этот возник не случайно ввиду того, что целесообразность операции проверялась на модели токсического гепатита (G. Cameron, W. Karunaratne, 1936, Солопаев Б. П., 1964, Моносзон И. А., 1967, Алымов В. А., 1969), а в практических же условиях приходилось иметь дело преимущественно с вирусными поражениями печени. К сожалению, при описании своего опыта применения резекции печени не все авторы указывают классификационные признаки того или иного хронического процесса в печени, что делает затруднительным проведение сравнительной оценки результатов лечения, летальности и выработки единых принципов. Эффективность применения операции в случаях хронического гепатита

подтверждается многими авторами (Малышев Ю. И. С соав, 1978, Ардамацкая А. Н., 1985, Пышкин С. А., 1986). Однако по поводу возможности применения резекции в случаях хронического активного гепатита литературные данные противоречивы. Одни авторы (Димов П. Г., 1990) получили хорошие и удовлетворительные результаты у 73 из 85 больных (85,8%), другие (Пышкин С. А., 1986) считают хронический активный гепатит (гепатоцеллюлярный вариант) противопоказанием к операции. Опыт применения резекции печени оказался эффективным в случаях затяжного вирусного гепатита А (Ардамацкая А. Н., 1985), когда у 10 больных с длительностью заболевания 2-3 месяца после операции удалось достичь полного выздоровления. О благоприятном влиянии резекции на цирротически измененную печень доказано клиническим опытом (Гагушин В. А., 1968, Береснев А. В., 1969, Королев Б. А., Пиковский Д. Л., 1971, Нарциссов Т. В., 1973, Ахунджанов Б. А., 1978, Захаров С. Н. С соав., 1982, Федоров В. Д. С соав., 1993). Наибольший клинический материал, посвященный резекции печени при ее хронических диффузных заболеваниях, представлен в работе Пышкина С. А. (1986). Оценивая результаты оперативного лечения больных с хроническими гепатитами и циррозами печени (196 человек) в соответствии с морфологическими изменениями, автор разработал показания к операции, объяснил причины неудовлетворительных результатов при некоторых формах поражения печени. Так, первичный билиарный цирроз можно считать абсолютным противопоказанием к операции, поскольку результаты лечения его резекцией всегда оказываются неудовлетворительными. Основываясь на морфологических данных биоптатов печени с диффузными поражениями, обнаружено существование 2 –х вариантов регенерации - гепатоцеллюлярного и фибропластического. Это оказалось важным потому, что гепатоцеллюлярный вариант хронического активного гепатита и цирроза печени дает неудовлетворительные результаты после резекции печени. Основываясь на этих данных, можно предсказать исход резекции печени в

том или ином случае. Сходные данные получены Димовым П. Г. (1990 г.). По его мнению, факторами, определяющими эффект от операции, являются дооперационные показатели интенсивности репаративных процессов, а также характер, степень выраженности и распределение альтеративных, воспалительных и склеротических изменений. Морфологическими критериями благоприятного прогноза операции является слабая или умеренная интенсивность внутриклеточной регенерации гепатоцитов.

Многолетний опыт применения операции показал, что эффективность ее находится в прямой зависимости от стадии заболевания. Оправданным оказывается выполнение резекции в стадии компенсации или субкомпенсации. Появление осложнений цирроза печени не только резко снижает стимулирующий эффект операции, но и является противопоказанием к ее выполнению (Гагушин В. А., 1968, Королев Б. А., Гагушин В. А., 1973, Нарциссов Т. В. Васютков В. Я, 1982, Пышкин С. А., 1986).

Другим спорным вопросом при выполнении резекции печени явился объем удаляемой ткани. Одни (Королев Б. А., Пиковский Д. Л., 1971) резецировали практически полностью левую долю, другие (Ардамацкая А. Н., 1985) выполняли краевую резекцию и получили удовлетворительные результаты. Некоторые зарубежные авторы считают, что процессы регенерации идут интенсивнее при большем объеме резекции (Islami A. H. с соав., 1958). Этот вопрос был детально исследован в работе Моносзон И. А. (1968 г.). Она обнаружила, что резорбция соединительной ткани печени после экспериментально вызванного четыреххлористым углеродом цирроза не зависит от объема резекции (30, 50, 70 % органа). Однако при минимальном объеме резекции (30 %) функциональное восстановление органа протекает значительно быстрее. Таким образом, более оправданным оказывается применение минимальных объемов резекции: 1-3 г из II-VI сегментов печени (Малышев Ю. А. с соав., 1978) или 1,0×1,0×0,5 см из тех же сегментов (Пышкин С. А., 1986).

Как и любая операция, резекция печени при хронических гепатитах и циррозах имеет свои преимущества и недостатки. К преимуществам следует отнести значительное влияние на процессы регенерации (Береснев А. В. 1969, Пышкин С. А., 1986). Наиболее существенными недостатками являются высокая степень операционного риска, сложность технического исполнения, высокая вероятность развития послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность (Королев Б. А., Гагушин В. А., 1968, Мартынов А. Ю., 1979, Нарциссов Т. В., Васютков В. Я., 1982, Галеев М. А. с соав., 1983, Береснев А. В. с соав., 1998). По мнению данных авторов, послеоперационная летальность колеблется в пределах от 27% до 62,5%.

1.1.5. Лазерная коагуляция печени

Применение лазерной коагуляции в качестве метода лечения диффузных заболеваний печени основывается на факте стимуляции ее регенерации продуктами неполного распада некротических тканей (Королев Б. А., Гагушин В. А., 1973, Мартынов А. Ю., Кайгородова Н. В., 1979). Воздействие лазера на печеночную паренхиму сопровождается целым рядом эффектов: термическим, кинетическим, электро- и фотохимическим, в конечном счете приводящих к образованию ожоговой поверхности. Несмотря на то, что опыт использования лазера в хирургии циррозов и хронических гепатитов еще не очень большой, результаты его применения можно назвать обнадеживающими. Экспериментальные исследования, проведенные на крысах с токсическим циррозом (Мартынов А. Ю., Кайгородова Н. В., 1979), доказали возможность обратного развития процесса. Клиническое применение лазерной деструкции на 42 больных с циррозом печени в стадии компенсации (Береснев А. В. с соав., 1983) у всех дало хорошие результаты. Сходные результаты получили и другие авторы (Шестирко Л. И., Качанов А. В., 1988) – из 48 больных с циррозом печени, перенесших лазерную коагуляцию в сроки до 5 лет, хорошие и удовлетворительные результаты отмечены у 45 (93,7 %). Новые возможности

в использовании лазера оказались связанными с применением лапароскопической техники (Далгат Д. М. с соав, 1987). Авторы отказались от традиционного лапаротомного в пользу лапароскопического доступа. У 97 больных с хроническими гепатитами и 43 – с циррозами печени (портальный, постнекротический, билиарный и смешанный) удалось добиться значительного улучшения биохимических показателей по сравнению с контрольной группой, лечившейся консервативно. Об использовании эндоскопической техники сообщают также (Береснев А. В. с соав, 1998). У 43 больных с хроническим активным гепатитом и 10 больных с циррозом печени путем многократного (до 10 раз) облучения печени лазером нормализовалось общее состояние (исчез болевой синдром, кожный зуд) и биохимические показатели крови (снизились содержание билирубина, трансаминаз, гамма-глобулинов, повысилась альбумина).

Основным недостатком использования лазерного излучения считается меньшая его эффективность в качестве стимулятора регенерации по сравнению с резекцией печени, преимуществом – меньшая травматичность, низкий риск развития послеоперационных осложнений, возможность производить множественную коагуляцию с точным дозированием количества ткани (распространение ожога в сторону от угла луча ограничено), отсутствие послеоперационной летальности (Мартынов А. Ю., 1979).

1.1.6. Термокоагуляция печени

Механизм регенерации печени при термокоагуляции как и при лазерной коагуляции основывается на влиянии продуктов неполного распада некротических тканей. Экспериментальные исследования (Алымов В. А., 1969) показали, что термокоагуляция цирротически измененной печени вызывает такие же изменения, что и резекция печени, через 180 суток после ее выполнения отмечена нормализация строения и функции печени. В клинических условиях термокоагуляция была применена Усовым Д. В. (1969, 1970, 1981 гг.). Автор установил, что оптимальная площадь коагуляции печени у человека должна составлять не более 20 %, что соответствует

диафрагмальной поверхности II, III, IV сегментов печени. Применение операции у больных с циррозом печени не сопровождается летальностью, при наличии холестаза летальность достигает 9,1 %, при явлениях портальной гипертензии – 18,9 %. Преимуществом операции автор считает возможность практически полного выздоровления больных на ранних стадиях и отсутствие осложнений от электрокоагуляции. Однако не все разделяют точку зрения на безопасность операции в плане послеоперационных осложнений. Так, некоторые авторы (Мартынов А. Ю., Кайгородова Н. В., 1979) считают, что трудно предугадать объем электронекроза и что существует опасность возникновения вторичного кровотечения и нагноения.

1.1.7. Криодеструкция печени

Использование криодеструкции печени как метода, вызывающего ее регенерацию, основывается на тех же механизмах, что и лазерная коагуляция, термокоагуляция. К сожалению, достаточного распространения этот метод лечения диффузных заболеваний печени не получил, поэтому литературные данные о его применении довольно скудны. Теоретическое обоснование метода было выполнено Мартыновым А. Ю. (1979 г.) на крысах с экспериментально вызванным четыреххлористым углеродом циррозом печени. Изучение биоптатов печени крыс, подвергнутых криодеструкции в объеме 15 % от общей массы печени, показало возможность восстановления нормальной структуры печени в сроки до 3-х месяцев. Сравнительная оценка операции по сравнению с резекцией печени выявила ее несомненные преимущества – отсутствие операционных и послеоперационных осложнений (кровотечения, желчеистечения). Так же не было отмечено отторжения некроза. Сходные данные получены и другими авторами (Даценко Б. М. с соав., 1998), которые, кроме того, выявили, что послеоперационная летальность после криодеструкции ниже по сравнению с сегментарной резекцией – $8,5 \pm 2,1$ % против $12,8 \pm 1,7$ %. Этими же авторами

показано, что криовоздействие оказывает более высокий суммарный эффект на показатель активности регенерации, а также уровень резорбции соединительной ткани, что доказано величинами среднего уровня пролиферации клеток печени (2,58 - при криодеструкции, 1,68 - при сегментарной резекции). Клиническое применение метода на 17 больных с хроническими гепатитами и циррозами через 3 месяца дало хороший результат у 12 (70,5 %), заключавшийся в нормализации морфоструктурного состояния печени по данным УЗИ и нормализации биохимических показателей крови. У 5 больных отмечена стабилизация процесса. Другими несомненными преимуществами криодеструкции являются: полное разрушение участка ткани заданного размера, четкая локализация очага разрушения, высокий гемостатический эффект (Мартынов А. Ю., Кайгородова Н. В., 1979). Снижение возможности развития послеоперационных осложнений возможно за счет использования эндоскопической техники (Козлов И. В., 1990).

1.2. Операции направленные на улучшение печеночного кровотока

1.2.1. Периартериальная денервация общей печеночной артерии

Стимуляция процессов регенерации печени при хроническом гепатите и циррозе оказалась возможной не только за счет повреждающего воздействия на ее паренхиму, но и за счет увеличения артериального кровотока. Наиболее простым и эффективным методом достижения этого оказалась периартериальная денервация общей печеночной артерии. Основоположником метода традиционно считается французский хирург Малле – Ги П. (Mallet-Guy P.), который впервые применил его в клинических условиях (Mallet-Guy P., 1950, 1952, 1959, 1963). Надо сказать, что описывая свой опыт применения операции, он включил в него не только больных с желтухами на фоне истинного хронического гепатита и цирроза, но и больных с желтухами, вызванными другими причинами – острым холециститом, холедохолитиазом (связано это было, по-видимому, с объективными трудностями дифференциальной диагностики

паренхиматозных желтух в то время). Тем не менее, оценивая результаты операции у 14 больных с истинными паренхиматозными желтухами на фоне хронических гепатитов и циррозов печени, автор во всех случаях получил удовлетворительные результаты; некоторые больные были прослежены в сроки 7 лет. С тех пор накоплен уже достаточный клинический материал применения периартериальной денервации общей печеночной артерии. Упоминание о ней можно встретить у многих авторов (Lehner A., 1955, Kytle P., 1960, 1962, Ambrosini A., 1963, Marinaccio G., 1967, Paris J., 1968, Ganchev G., 1970, Виноградов В. В. с соав., 1972, Королев Б. А. с соав., 1973, Сафин И. А., 1973, Нифантьев О. Е., 1975, Пиковский Д. П. С соав. 1980, Береснев А.В. с соав., 1969, 1981, Тарабрин В. И. С соавт., 1982, Галеев М. А. с соав., 1983, Никоненко А. С. с соав., 1986, Ковалев А. А с соав, 1998, Шалимов А. А. с соав., 1988, Милонов с соав. 1989). Механизм увеличения печеночного кровотока после денервации печеночной артерии связывают с увеличением диаметра сосуда и относительной скорости кровотока в 2-3 раза (Береснев А. В., Назаренко П. М., 1981), что создает предпосылки для увеличения объема притекающей к печени высокооксигенированной артериальной крови. Отчетливо отмечено повышение на 10-15 % напряжения кислорода в паренхиме органа (Нифантьев О. Е. с соав., 1973). Увеличение же собственно объемного кровотока по общей печеночной артерии колеблется от 100 до 150 мл/мин. (Нифантьев О. Е., 1975, Милонов О. Б., Мовчун А. А., 1979, Никоненко А. С. с соав., 1986, Ковалев А. А. с соав. 1998). Кроме того, некоторые авторы (Ковалев А. А., Никоненко Т. Н., 1998) полагают, что операция устраняет неврит переднего печеночного сплетения, который ответственен за спазм внутрипеченочных сосудов, извращение и перестройку внутрипеченочной ангиоархитектоники, стойкие нарушения микроциркуляции, снижение эффективного печеночного кровотока и, что особенно важно, резкое угнетение фагоцитарной активности клеток Купфера. Важность последнего факта представляется очевидной в свете данных о преимущественно вирусной этиологии хронических диффузных заболеваний

печени. После резекции переднего печеночного сплетения отмечено повышение фагоцитарной активности купферовских клеток, а этот показатель ассоциируется с повышением толерантности гепатоцитов к действию вирусов.

Помимо влияния на артериальный кровоток замечен еще один эффект операции – снижение портального давления. Так, Ефимишин Н. С. (1969 г.), измеряя портальное давление после периартериальной неврэктомии, обнаружил его снижение на 80 ± 8 мм вод. ст. и, что оказалось еще более интересным, давление в воротной вене неуклонно снижалось на протяжении 6 месяцев после операции и достигало градиента в 140 ± 18 мм вод. ст. (Нифантьев О. Е., 1975) приводит данные о снижении портального давления после резекции переднего печеночного сплетения на 22,5%, Галеев М. А с соав. (1983 г.) – до 40-45 мм вод. ст. Надо отметить, что существует возможность несколько улучшить результаты операции путем сочетания ее с селективной ваготомией печени (Нифантьев О. Е., 1975). При этом автор получил увеличение оксигенации печени на 16,5 %, снижение портального давления - на 25,8 %. К недостаткам операции он отнес возможность повреждения антральных ветвей вагуса с дальнейшим возникновением моторных расстройств в пилороантральной зоне желудка и возможность повреждения иногда существующей дополнительной артерии, идущей к левой доле печени вместе с нервом. В раннем послеоперационном периоде летальность после периартериальной неврэктомии общей печеночной артерии у больных хроническим гепатитом и компенсированным циррозом печени достигает 6,75%. (Береснев А. В., 1969, 1990).

Техническое исполнение операции со времен Mallet-Guy не претерпело существенных изменений, большинство хирургов все также пользуются традиционными хирургическими инструментами при освобождении стенки артерии от нервных волокон. Однако принципиально новой возможностью периартериальной денервации артерии явилось применение криоаппаратуры (Альперович Б. И. с соав., 1990). Метод кажется более простым в

применении и безопасным в плане повреждения артерии. Температура криодеструктора оказывается достаточной для разрушения нервных сплетений, при этом сохраняется целостность и возможность регенерации всех слоев стенки сосуда.

Оценивая результаты применения операции в клинических условиях, все авторы соглашались с мнением, что получение удовлетворительных результатов возможно лишь при хронических гепатитах, либо в начальной стадии цирроза печени. При этом отчетливо отмечено преобладание хороших результатов в группе оперированных больных по сравнению с группой, лечившейся консервативно - 90,4 % против 14,3 % (Ковалев А. А. с соав. 1998 г.). Сходные данные получены другими авторами (Пиковский Д. П. с соав., 1980), из 57 больных с хроническим гепатитом хороший эффект от операции получен у 55. Галеев М. А. с соав. (1983 г.), наблюдая 89 больных с хроническими гепатитами в течение 10 лет, отметил выздоровление у 58, удовлетворительные результаты – у 21, рецидив заболевания – у 10. Хорошие и удовлетворительные результаты у 67 больных с начальной стадией цирроза печени отмечены у 59 больных.

1.2.2. перевязка селезеночной артерии

Операция перевязки или эмболизации селезеночной артерии обладает 2-мя патогенетически значимыми в развитии цирроза печени механизмами. Первый – улучшение артериального печеночного кровотока за счет перераспределения крови в системе чревного ствола в сторону печени (Вахидов В.В. с соав., 1988), второй – снижение портального давления (Далимов К. С. с соав., 1981, Вахидов А. В. с соав, 1989). Наиболее отчетливо увеличение общего печеночного кровотока отмечается в течение первого месяца после операции – 153 % от исходного, в последующем отмечается постепенное его снижение и через год он возвращается к дооперационному уровню (А.В. Вахидов с соав., 1989). Влияние на портальное давление различно в группах с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом. Дебет давления составляет соответственно

21 %, 40 %, 26 %. Через 3 месяца портальное давление составляет 83,5 % от исходного. В группах с компенсированным и субкомпенсированным циррозом портальное давление остается на этом уровне, а в группе с декомпенсированным циррозом отмечается постепенное его возрастание (А. В. Вахидов с соав., 1989). Эффект от операции оказывается еще более значительным, если она дополнялась перевязкой левой желудочной артерии и периартериальной денервацией общей печеночной артерии (Далимов К. С. с соав., 1981). Эмболизация селезеночной артерии металлическими спиралями типа Гиантурко без закрепленных на ней волокон имеет преимущества перед традиционной перевязкой в плане уменьшения операционных и послеоперационных осложнений и более медленного постепенного снижения портального давления. Гипотензивный эффект не сопровождается развитием центрлобулярных некрозов печеночной паренхимы, что нередко бывает при резком снижении портального давления после перевязки селезеночной артерии (Вахидов В. В. с соав, 1988).

1.3. Операции, направленные на борьбу с осложнениями цирроза печени: портальной гипертензией, асцитом, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Это традиционно наиболее старая группа операций, поскольку длительное время хирургическое лечение циррозов печени было связано с его осложнениями. Несмотря на все успехи современной медицины и хирургии, в частности, выполнение этих операций зачастую оказывается технически сложным для хирурга и неудовлетворительным по своим результатам для больного. Портальная гипертензия, диуретикорезистентный асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка до сих пор остаются труднорешаемой проблемой в хирургии цирроза печени. Появление их оказывается предвестником скорой гибели больных. В течение первого года после появления асцита погибает 54 % больных, после первого эпизода желудочного кровотечения – 30 % (Симонов В. В., 1972). Операция

спленэктомии оставлена большинством хирургов, поскольку она не устраняет явлений портальной гипертензии. Рецидивы гастроэзофагеальных кровотечений после спленэктомии составляют 50 % (Соколова Г. М., 1967, Лыткин М. И., 1971). Кроме того, операция зачастую оказывается технически сложной и травматичной ввиду спленомегалии и развивающихся венозных коллатералей. Послеоперационная смертность достигает 50-60 % (Усов Д. В., 1969, Симонов В. В., 1972). Применение спленэктомии с органными анастомозами в лечение рефрактерного асцита противопоказано, поскольку операция не только не ликвидирует асцит, но и сокращает продолжительность жизни по сравнению с группой больных, лечившихся консервативно (Соколова Г. М., 1967, Королев Б. А., Гагушин В. А., 1973, Шалимов А. А. с соав., 1988). Устранение явлений гиперспленизма (Бондарь З. А. с соав., 1967, Митрофанов Е. И., 1974, Галеев М. А. с соав., 1977) оказывается не столь важным в свете того, что гиперспленизм при циррозе печени не представляет прямой угрозы жизни, т. к. частота смерти больных с тромбоцитопениями от кровотечения в 3 раза меньше, чем от печеночной комы (Симонов В. В., 1972). Более того, некоторые авторы вообще отрицают ответственность селезенки за явления гиперспленизма (Лыткин М. И., 1971).

Проблема лечения асцита до сих пор не потеряла своей остроты ввиду сложности и недостаточной ясности патогенетических механизмов его образования. Лапароцентез применяется и в настоящее время, но единственным оправданием этому служит улучшение функции внешнего дыхания у больных. Общеизвестны его отрицательные стороны: потеря белка, электролитов, острая декомпенсация гемодинамики, быстрое повторное накопление жидкости. Операции с наружными дренажами оставлены в прошлом ввиду тех же причин. Возможность реинфузии асцитической жидкости в венозное русло с помощью специальной аппаратуры (Журавлев В. А. с соав., 1983) неэффективна в плане профилактики накопления жидкости. Перитонеовенозное (перитонеоатриальное) шунтирование нередко сопровождается

расстройствами гемодинамики в большом и малом круге кровообращения вплоть до отека легких ввиду большого поступления асцитической жидкости в венозное русло (Вахидов А. В. с соав., 1988), коагулопатией с геморрагическим синдромом (Акилов Х. А с соав., 1988). Другим недостатком оказывается тромбирование шунта через 6-9 месяцев (Акилов Х. А с соав., 1988). Перспективными стали операции на грудном лимфатическом протоке после установления прямой связи между асцитом и нарушением в системе лимфооттока. Предложены операции как наружного, так и внутреннего дренирования грудного лимфатического протока. Наружное дренирование с оставлением дренажа позволяет проводить курсы лимфосорбции, обеспечивая таким образом не только декомпрессию лимфатической системы, но и снижение интоксикации (Пирцхалава Т. Л. с соав. 1994). Создание лимфовенозных анастомозов также позволяет добиться ликвидации или уменьшения асцита. Помимо традиционных предложены новые методики операций на грудном лимфатическом протоке. Так, Вусик А. Н. (1999 г.) использует перидуктальное армирование протока металлами с памятью формы. Опыт использования трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования как метода лечения асцита в современной отечественной литературе практически не отражен, в иностранной же он относится к наиболее перспективному методу, появившемуся за последние 20 лет (Bataller R et. al, 1997).

Основным методом снижения портального давления в настоящее время являются портокавальные анастомозы (прямой, спленоренальный, мезентерикокавальный). Оптимизм по поводу их применения прошел довольно быстро, как только выяснилось, что их наложение сопровождается появлением системной энцефалопатии, зачастую оказывающейся для больного более тяжким осложнением операции, чем основной процесс. Прямой портокавальный анастомоз ликвидирует явления портальной гипертензии и снижает угрозу кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, но не продлевает жизнь больного (Лыткин М. И., 1971,

Шалимов А. А. с соав., 1988). Выключение печени из портального кровотока резко ухудшает возможности ее регенерации (Гагушин В. А., 1968, Королев Б. А. с соав., 1973), по некоторым другим данным (Fisher В, 1962) – улучшает. Системная энцефалопатия неизбежно возникает ввиду выключения антитоксической функции печени. Вероятность ее развития – 50-60 % (Pliam M., 1975, Machado A., 1981, цит. по Шалимову А. А., 1988). Еще одним существенным недостатком операции является ее высокая травматичность, дающая летальность от 10,9 % (без спленэктомии), 22,5%, (со спленэктомией) (Ерамишанцев А. К., 1990) до 50 % (Королев Б. А., Гагушин В. А., 1973). Применение спленоренальных анастомозов в целом оказывается более благоприятным, но гораздо более трудновыполнимым в техническом плане. Частота неудач его наложения колеблется от 20 % до 50 % (Гагушин В. А., 1968, Шалимов А. А. с соав., 1988). По мнению некоторых авторов (Волков А. В. с соав., 1988), более оправданным считается наложение мезентерикокавального анастомоза, т. к. обладая всеми преимуществами спленоренального анастомоза он меньше нарушает структурную и функциональную организацию печени.

Борьба с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка до сих пор остается малоудовлетворительной по своим результатам. С тех пор как Таннер (Tanner N., 1950) опубликовал технику и результаты своей операции, она прочно вошла в арсенал хирургов. К сожалению, несмотря на многочисленные свои модификации, выполнение ее на высоте кровотечения дает летальность до 60 % (Королев Б. А. с соав., 1973) от развивающейся в послеоперационном периоде печеночной комы или рецидива кровотечения. Некоторого улучшения результатов удалось добиться, используя эндоваскулярную эмболизацию и эндоскопическое склерозирование вен пищевода (Боур А. В. с соав, 1999). Авторы сообщают о летальности в 20-39 % после эндоваскулярной эмболизации и 14-33 % - после эндоскопического склерозирования вен пищевода. Выполняя манипуляции в стадии компенсации или субкомпенсации, можно добиться существенного

улучшения результатов – летальность 0-7,7 % при стопроцентном гемостатическом эффекте. Подобные данные приводят и некоторые зарубежные авторы (Avgerinos A. et al., 1997, Nata Y. et al., 1999).

2. Роль криохирургии в лечении заболеваний печени

С момента первого применения низких температур в медицине в 1851 г. J. Arnatt (цит. по Федоров В. Д. с соав., 1973) достигнуты определенные успехи в этой области. Достижения научно-технического прогресса позволили широко внедрить метод криовоздействия в различных областях медицины: дерматологии, гинекологии, офтальмологии, урологии, онкологии и, в частности, в хирургии паренхиматозных органов. Уже накоплен достаточно большой теоретический и практический опыт воздействия низких температур на здоровые и патологически измененные органы и ткани (кожа, кости, кровеносные сосуды, головной мозг, сердце, печень). Особый интерес представляет метод криовоздействия на такие крупные паренхиматозные органы, каковым является печень. Сложное анатомическое строение органа, особенности его кровоснабжения и поражения патологическим процессом делает выполнение оперативных вмешательств традиционным способом не только технически сложным, доступным только хирургам высокой квалификации, но и опасным в плане развития операционных и послеоперационных осложнений. С момента появления и теоретического обоснования возможности применения низких температур на паренхиматозных органах метод криохирургии занял достойное место в лечении очаговых заболеваний печени – эхинококкоза, альвеококкоза, кист, абсцессов, доброкачественных и злокачественных опухолей. Толчком к развитию метода послужило создание криоаппаратуры, использующей в качестве хладоагента жидкий азот (Cooper, 1961, цит. по Федорову В. Д. с соав., 1973). Однако использование этой аппаратуры в хирургии печени оказалось неприемлемым ввиду малой мощности и недостаточной хладопроизводительности (Шалимов С. А. с соав., 1979, Альперович Б.И., 1997). Это создало предпосылки для разработки аппаратуры

(криодеструктор, криоскальпель, криоультразвуковой скальпель, криовиброскальпель), специально предназначенной для работы на печени (Альперович Б. И., 1980, 1993).

Традиционное применение криохирургии связано с лечением злокачественных опухолей. По отношению к печени – это криорезекция и криодеструкция первичного рака печени и метастазов преимущественно колоректальных раков. Эффективность применения криометода связана с низкой устойчивостью опухолевых клеток к замораживанию. Их гибель наступает уже при температуре -60°C (Cooper, 1961, цит. по Альперовичу Б. И.). Помимо этого, преимуществом метода перед традиционной резекцией оказывается повышение абластичности операции за счет снижения кровотоковости ткани, что предотвращает диссеминацию раковых клеток (Федоров В. Д., с соав., 1973, Альперович Б. И., 1977, 1997, Jacob G. с соав. 1984, Самойлов В. А. с соав., 1998). Отмечено повышение радикальности операции резекции внепеченочных желчных протоков при глистных опухолях криодеструкцией (Рудаков В. А. с соав., 1998). Не менее сложную проблему современной гепатологии представляет лечение паразитарных заболеваний печени – эхинококкоза, альвеококкоза. Так, резектабельность печени при альвеококкозе составляет 20-25 % (Альперович Б. И., 1997). Сложности при выполнении резекции оказываются связанными с инфильтративным ростом паразитарной ткани, муфтообразным обрастанием сосудов и протоков, с нередким вовлечением в процесс крупных сосудистых структур ворот печени (Альперович Б. И., 1977). Применение криодеструкции в таких случаях позволяет добиться абластичности операции, снижения кровопотери и повышения радикализма (Альперович Б. И., 1985). Особую опасность представляет манипулирование в зоне глиссоновых и кавальных ворот печени. Повреждение крупных кровеносных сосудов вызывает массивное трудноостановимое кровотечение. Использование криодеструкции в этой анатомической области обладает несомненными преимуществами, поскольку безопасно в плане повреждения

сосудов. Доказано, что даже после полного промораживания сосудистой стенки остается соединительнотканый каркас, на котором происходит ее полная регенерация (Кандель Э. И. С соав., 1978, Шафранов с соав., 1979, Альперович Б. И. С соав., 1985, Валитов Р. К. с соав., 1998).

Суммируя литературные данные применения низких температур в хирургии печени можно отметить ряд преимуществ метода по сравнению с резекцией: абластичность, снижение кровоточивости, малая травматичность операции, возможность удаления пораженной части органа при максимальном сохранении анатомии и функции окружающих тканей, разрушение ткани заданного объема, минимальная перифокальная и общая реакция, малая вероятность развития осложнений - образования кист, абсцессов, гематом, перитонита, кровотечения, желчеистечения (Федоров В. Д. с соав., 1973, Долецкий А. С., 1975, Альперович Б. И., 1977, 1985, 1997, Кандель Э. И. С соав., 1978, Сандомирский Б. П. с соав., 1979, Шалимов С. А. с соав., 1979, Земсков В. С. с соав. 1985, Даманский Б. В. с соав., 1989). Таким образом, применение низких температур представляется перспективным и эффективным методом лечения очаговых заболеваний печени. Несомненно, многие преимущества его оправдывают использование криовоздействия на печень и при ее диффузных заболеваниях.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Экспериментальный материал

Экспериментальная часть работы выполнена на базе ЦНИЛ и биологической лаборатории кафедры технологии лекарственных форм фармацевтического факультета Сибирского государственного медицинского университета.

Формирование хронического гепатита и цирроза печени и отработка методики выполнена на 285 белых беспородных крысах обоего пола массой от 110 до 350 г., причем, 65 животных использованы в отработке методики.

Все лабораторные животные находились в стандартных условиях содержания в виварии на естественном световом режиме при свободном доступе к воде и пище. В параллельно исследуемых группах животные имели одинаковый возраст и массу тела, контролируемую еженедельным взвешиванием. Вся экспериментальная часть работы проведена в соответствии с приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.78 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Предложено несколько способов получения цирроза печени у лабораторных животных в эксперименте. К терапевтическим способам относится введение облигатных гепатотропных ядов (per os, инъекции). К этой группе препаратов принадлежат четыреххлористый углерод, желтый фосфор, хлороформ, мускарин, цитостатики (циклофосфан, метотрексат). К хирургическим – перевязка ветвей воротной вены, либо ее эмболизация. На 35 крысах испробована модель формирования цирроза печени путем введения в нижний полюс селезенки склерозантов (Вусик А. Н., 1999). После выполнения лапаротомии в нижний полюс селезенки инъекционно вводился этоксисклерол в предложенной автором дозировке. Однако через 3 месяца после выполнения пробных лапаротомий с биопсиями ни макро-, ни микроскопических признаков цирроза печени не обнаружено. Поэтому за основу взята модель токсического поражения печени органическим

гепатотропным ядом – четыреххлористым углеродом. Данный способ получения хронических диффузных заболеваний печени известен давно и хорошо описан в литературе, посвященной экспериментальным исследованиям. Четыреххлористый углерод обладает прямым цитолитическим эффектом на печеночную паренхиму. За основу принята модель энтеральной затравки 40 % масляным раствором 3 раза в неделю на протяжении 3 – х месяцев в дозе 2 мл/кг (Гальперин Э. И., 1960, Журавлева М. В., Рубецкой Л. С., 1970). Однако применение данной методики в предложенном режиме оказалось невозможным ввиду массовой гибели животных. Через 4 недели после начала затравки из 30 крыс в опыте осталось 17 (смертность 43,3%). Причиной смерти всех животных явился острый токсический гепатит с тяжелой печеночной недостаточностью: при вскрытии у погибших животных макроскопически определялась несколько уменьшенная в размерах печень белого цвета, микроскопически - массивные некрозы. В связи с этим данная методика была несколько модифицирована. Раствор четыреххлористого углерода готовили из чистого (99,99% чистоты) препарата путем добавления рафинированного подсолнечного масла. Конечная концентрация раствора составляла 50 %. Введение осуществляли через зонд per os 2 раза в неделю на протяжении 2,5 месяцев. Контроль формирования цирроза печени осуществлялся путем пробной лапаротомии с биопсией. За весь период затравки из 220 умерло 60 животных (смертность 27,2 %). Оставшиеся 160 крыс были разбиты на 2 группы: основную (120), которая подверглась криохирургическому лечению и контрольную (40), у которой проводилось только динамическое наблюдение с периодическими биопсиями. Кроме того, 30 интактных животных служили контролем развивающегося хронического гепатита и цирроза печени. Биоптаты печени данной группы крыс оценивались по всем морфологическим критериям, по которым проводилась оценка состояния печени при хроническом гепатите и циррозе печени. Все выжившие крысы после окончания курса затравки подверглись лапаротомии и биопсии. Морфологическое исследование

биоптатов показало, что имеется группа животных (28 шт. – 17,5%), у которых изменения печени носили характер хронического гепатита, различной степени тяжести. Крыс с нормальной печенью найдено не было. Таким образом, по результатам биопсий были выделены следующие группы (см. табл. 1).

Таблица 1

Группы крыс в эксперименте

Группы крыс	Хронический гепатит	Цирроз печени	Всего
Основная (криодеструкция)	18	102	120
Контрольная (нелеченные)	10	30	40
Интактные	-	-	30

Основная группа крыс подвергалась криохирургическому лечению (положительное решение о выдаче патента на изобретение РФ № 2003100573/14(000347) от 08.01.2003 «Способ лечения хронического гепатита и цирроза печени»). Под эфирным масочным наркозом выполнялась лапаротомия. В операционную рану последовательно выводились все четыре доли печени. Криовоздействие осуществлялось с помощью криодеструктора, разработанного в клинике для лапароскопических операций (рис. 1).



Рис.1. Криодеструктор

Диаметр рабочего конца криодеструктора – 10 мм, температура по окончании выхода на режим -196°C , температура на печени -170°C . Криодеструкция боковых долей (левой и правой) производилась из 3 – х точек, центральной доли (обоих лопастей) – из 2 – х. Время экспозиции составляло 10 секунд (рис. 2).



Рис.2. Криодеструктор на печени

Сразу после отнятия криодеструктора на печени оставалось ледяное пятно кратерообразной формы диаметром 12 – 14 мм. (рис. 3).

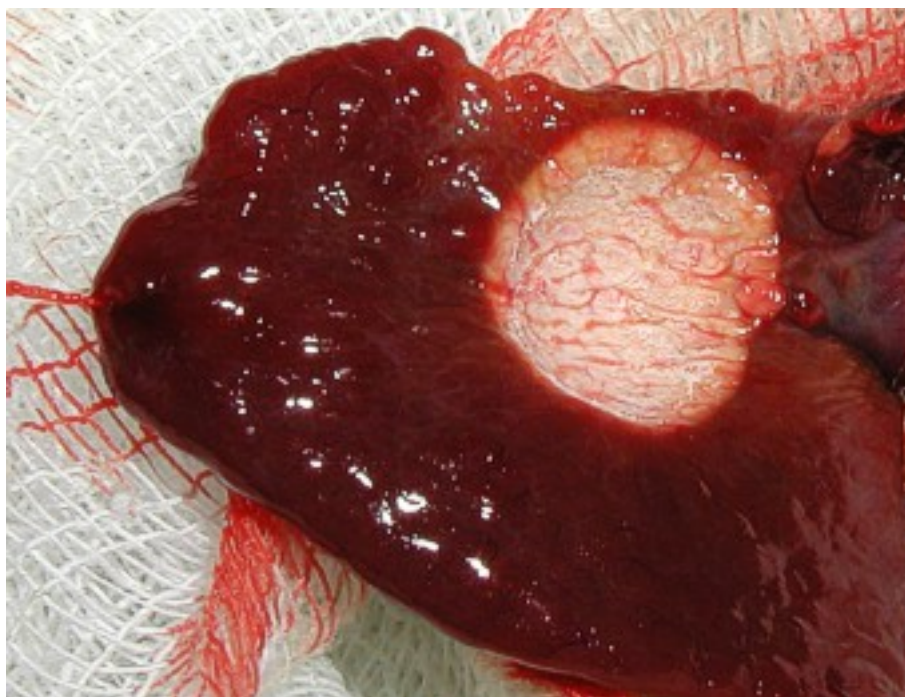


Рис. 3. Ледяное пятно после криодеструкции печени.

Через 30 – 60 секунд пятно несколько уменьшалось в размерах, темнело и на поверхности печени принимало вид круга насыщенного бордового цвета (рис. 4).

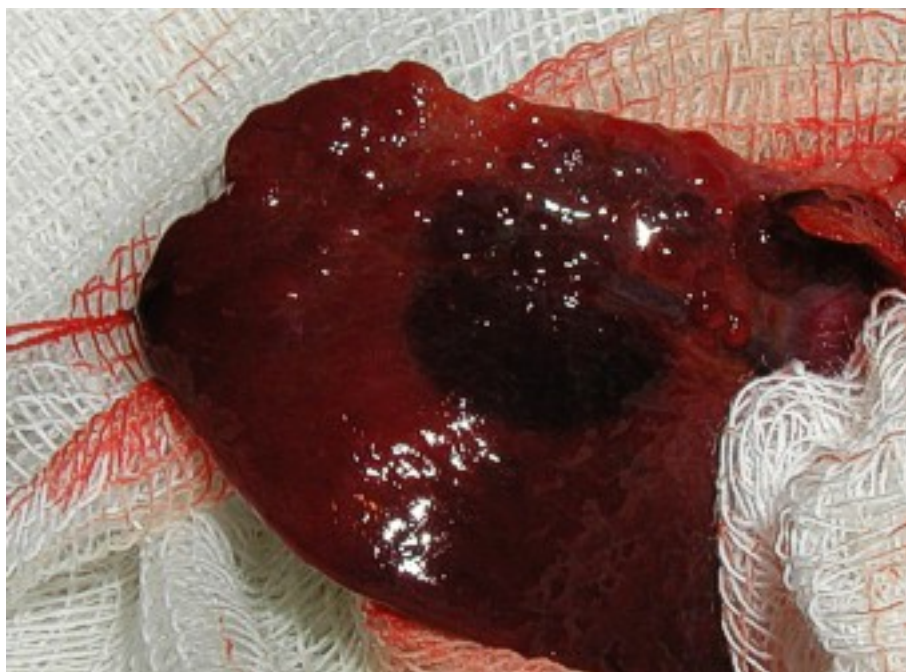


Рис. 4. Ледяное пятно после оттаивания.

Брюшная полость проверялась на гемостаз и инородные тела, послойно ушивалась. В дальнейшем у основной группы оценивалась динамика морфологических изменений в сроки 3, 7, 14, 21, 30, 60, 90 суток. У контрольной – в сроки 30, 60, 90 суток. Для этого под эфирным наркозом вновь выполнялась лапаротомия и бралась биопсия печени (кусочки размером от 0,3 до 0,7 см). Операция, равно как и забор препаратов, осуществлялась в утренние часы с 9⁰⁰ до 12⁰⁰, поскольку это оказывается важным для подсчета одного из критериев регенерационной активности печени – митотического индекса (Сидорова В. Ф., Рябинина З. А., Лейкина Е. М., 1966, Рябинина З. А., 1968, Рябинина З. А., Бенюш В. А., 1973). По окончании эксперимента животные выводились из опыта путем усыпления в эфире. Послеоперационной летальности не отмечено.

Биоптаты печени фиксировали в растворе 10 процентного нейтрального формалина в течение 72 часов. Критерием достаточной фиксации кусочков являлись равномерное уплотнение объекта и одинаковый

вид его как с поверхности, так и на контрольном срезе. Обезвоживание кусочков проводилось по стандартной методике путем пропускания их в спиртах возрастающей крепости, начиная с 50⁰ и кончая абсолютным спиртом. В последующем кусочки заливались в парафин и срезались на санном микротоме, при этом толщина срезов колебалась от 5 до 7 мкм. Окрашивались приготовленные препараты комбинированными красками двумя способами: гематоксилин – эозин и по Ван Гизон. Гематоксилин – эозин использовался для обзорных исследований морфологических изменений (состояние, форма и размеры ядра, цитоплазмы, клеточная инфильтрация). Окраска по Ван Гизон (железный гематоксилин Вейгерта в качестве основной краски и пикрофуксин в качестве кислой) – для качественной и количественной оценки состояния соединительной ткани.

Морфологические изменения в печени оценивались по нескольким критериям количественными методами. Применение количественных методов позволяет с математической точностью оценить микроскопические изменения печени как на этапе формирования цирроза печени в сравнении с группой абсолютно здоровых крыс, так и на этапе оценки качества лечения (период после криодеструкции) по сравнению с контрольной группой. В качестве гистологических критериев оценки состояния печеночной паренхимы использовались следующие: коэффициент нормализации паренхимы (КНП), коэффициент склеротизации (КС), митотический индекс (МИ), плотность воспалительного инфильтрата (ПВИ) – для хронического гепатита. Для оценки состояния клеточного ядра использовалось прямое измерение его диаметра. На основании удельной доли ядра и цитоплазмы подсчитывали ядерно – цитоплазматическое отношение (ЯЦО). Подсчет по всем критериям осуществлялся в группе интактных животных, в основной и контрольной группах, что позволило провести статистическую обработку полученных материалов. Использование критериев для морфологической оценки хронического гепатита и цирроза печени видно из таблицы 2.

Морфологические критерии оценки диффузных заболеваний печени

Заболевания	Морфологические критерии					
	КНП	КС	МИ	ПВИ	Размер ядра	ЯЦО
Хронический гепатит	+	+	+	+	-	+
Цирроз печени	+	+	+	-	+	+

«+» - критерий проверялся

«-» - критерий не проверялся

2.1.1. Морфологические критерии оценки состояния печеночной паренхимы

1. Коэффициент нормализации паренхимы (КНП)

КНП является одним из важнейших критериев в морфологической оценке состояния печени, поскольку позволяет оценить интенсивность дистрофических и некробиотических изменений в печени на основе отношения количества нормальных гепатоцитов к дегенерирующим (Солопаева И. М., 1969, 1990). Математическое выражение данного соотношения выглядит следующим образом:

$$K_{HP} = \frac{\text{число нормальных гепатоцитов}}{\text{число дегенерирующих гепатоцитов}}$$

К нормальным гепатоцитам относили полигональные клетки, имеющие следующие признаки: ядро округлой или овальной формы, хорошо структурированное, с четко выраженными ядрышками, неповрежденную клеточную мембрану, достаточное количество белка в цитоплазме.

Дегенерирующими признавались гепатоциты с характерными изменениями ядер – кариопикнозом, кариолизисом, кариорексисом, клетки без ядер. Кроме того, дегенерирующими считались гепатоциты с частично

поврежденной клеточной оболочкой и с ярко выраженными явлениями цитоплазматической дистрофии (гидропической, балонной). Абсолютное число клеток (нормальных, дистрофических) подсчитывалось в 30 полях зрения препарата при увеличении микроскопа – 400. Сопоставление величин КНП в различные сроки после криодеструкции по сравнению с контролем позволяет оценить степень стимулирующего влияния криодеструкции на процессы клеточной и (в целом) – органной регенерации печени.

2. Коэффициент склеротизации (КС)

С точки зрения морфолога, цирроз печени – это конечная стадия эволюции многочисленных воспалительно – некротических и дегенеративно – некротических изменений патологических процессов паренхимы печени, характеризующаяся регенераторной и **фибротической** перестройкой структуры и сосудистой системы органа (Логинов А. С., Блок Б. Е., 1987). Как видно из данного определения, фибротическим (склеротическим) изменениям печени при ее циррозе отводится основная роль. Это важно для клинициста в связи с тем, что именно склеротические изменения печени обуславливают клинические проявления цирроза и его прогрессирование. Количественная оценка соединительной ткани печени нашла свое отражение в склеротическом индексе (коэффициенте склеротизации). КС представляет собой отношение количества соединительной ткани печени (стромы) к ее паренхиме.

$$КС = \frac{\text{строма}}{\text{паренхима}}$$

Хорошо известно, что при циррозе печени объем соединительной ткани значительно увеличивается по сравнению с нормой. КС позволяет судить о степени тяжести склероза печени. Вычисленный в разные сроки во всех группах экспериментальных животных данный индекс дает наглядное представление о динамике (или ее отсутствии) цирроза печени.

Подсчет КС производился на препаратах, окрашенных методом Ван Гизон, обладающим специфичностью к соединительной ткани. При тщательном соблюдении методики окраски ядра окрашивались в черный цвет, ретикулярные волокна – в красный. Подсчеты проводились методом точечного счета при увеличении микроскопа – 400. Для этого использовалась окулярная измерительная сетка по Г. Г. Автандилову (рис. 5) для цито – гистостереометрических исследований (Автандилов Г. Г., 1960, 1972, 1984, 1990). Окулярная измерительная сетка представляет собой квадрат, в котором равномерно расположены 25 точек.

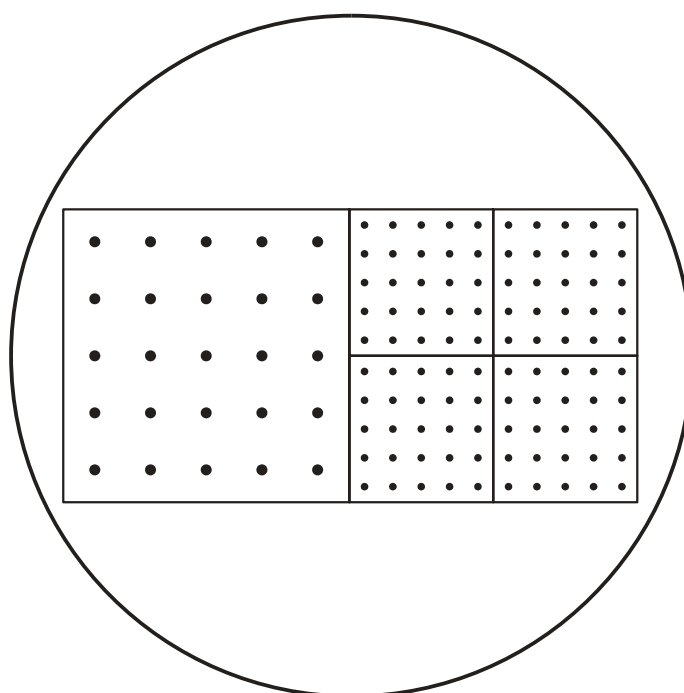


Рис. 5. Окулярная измерительная сетка

Учитывалось количество точек окулярной сетки, случайно совпавших с волокнами соединительной ткани. Для получения более точных данных измерялось 40 квадратов (1000 точек), тогда общая учтенная площадь препарата соответствует 1000 точкам (25×40), а части, приходящиеся на соединительную ткань – числу посчитанных для нее точек. Вычисляли отношение точек, попавших на соединительную ткань (количественное выражение фиброза) к общему числу точек тестовой системы

(количественное выражение паренхимы), что и являлось коэффициентом склеротизации.

3. Митотический индекс (МИ)

Митотический индекс – количество митозов на 1000 клеток.

На сегодняшний день митоз считается наиболее распространенным способом репродукции клетки (Алов И. А., 1972). В здоровой печени млекопитающих митозы – чрезвычайно редкое явление (Рябина З. А., Бенюш В. А., 1973). Обнаружение их в препаратах как здоровой, так и больной (гепатит, цирроз) печени представляет собой, по сути, редкую и случайную находку. Некоторые авторы полагают, что такие высокодифференцированных клетки, каковыми являются гепатоциты, регенерируют большей частью за счет компенсаторной гипертрофии (Саркисов Д. С., 1970, Лиознер Л. Д., 1977, Яшина И. Н., 1971, Пальцын А. А., 1975, Проскурякова И. С., 1995). Однако после какого – либо травмирующего воздействия на печень, каковым может быть ее резекция или криодеструкция, митотическая активность органа резко возрастает. В этот период количество делящихся клеток может быть подсчитано. Цифровое выражение данной величины позволяет судить об интенсивности регенерационных процессов в печени, с одной стороны, и о самой возможности регенерации путем увеличения клеточной популяции (а не только компенсаторной гипертрофии) – с другой стороны. Несмотря на то, что и до настоящего времени нет единой точки зрения на то, какую же роль в регенерации печени занимает ее митотическая активность, а какую – компенсаторная гипертрофия, многие авторы (Сидорова В. Ф. с соав., 1966, Садовникова В. В., 1972, Рябина З. А. с соав., 1973, Кудрявцев Б. Н. С соав., 1993) полагают, что оба этих процесса могут иметь одинаковое значение.

Подсчет митозов производился в 40 полях зрения препарата при увеличении микроскопа – 1000. При этом в 30 полях зрения подсчитывали

количество ядер способных к делению. Митотический индекс выражался в промилли (‰).

4. Диаметр ядра одноядерных гепатоцитов

Основную массу клеточной популяции паренхимы печени представляют собой одноядерные гепатоциты. В зависимости от массы крысы их количество варьирует от 65 до 69 %, а в условиях патологии может достигать 90 - 95 % (Сидорова В. Ф. с соав., 1966), Поэтому подсчет ядер производился у популяции одноядерных гепатоцитов, как наиболее распространенной. Учитывая то, что помимо митозов регенерация печени осуществляется за счет гипертрофии, становится очевидной важность оценки линейных размеров ядер гепатоцитов в норме, в патологии (гепатит, цирроз) и в разные сроки после криодеструкции. Увеличение ядра, по мнению большинства авторов, связано с явлениями полиплоидизации (кратным увеличением генетического материала), что, в конечном счете, приводит либо к делению клетки, либо к усилению ее функциональных возможностей. Полиплоидизация ядра сопровождается увеличением клетки в размерах за счет нарастания протоплазматической массы (белка, РНК, гликогена) и клеточных ультраструктур (ЭПС, митохондрий, рибосом), (Лиознер Л. Д., 1977). Эти изменения и служат основой регенерационной гипертрофии. Изменение величины ядра и как следствие – гипертрофия всей клетки позволяет оценить компенсаторные возможности печени.

Кариометрические измерения проводились с помощью окуляр – микрометра (Автандилов Г. Г., 1990). Окуляр – микрометр представляет собой окулярную вставку, на которой имеется линейка длиной 10 мм, разделенная еще на 100 частей (цена деления – 100 мкм), служащая эталоном.

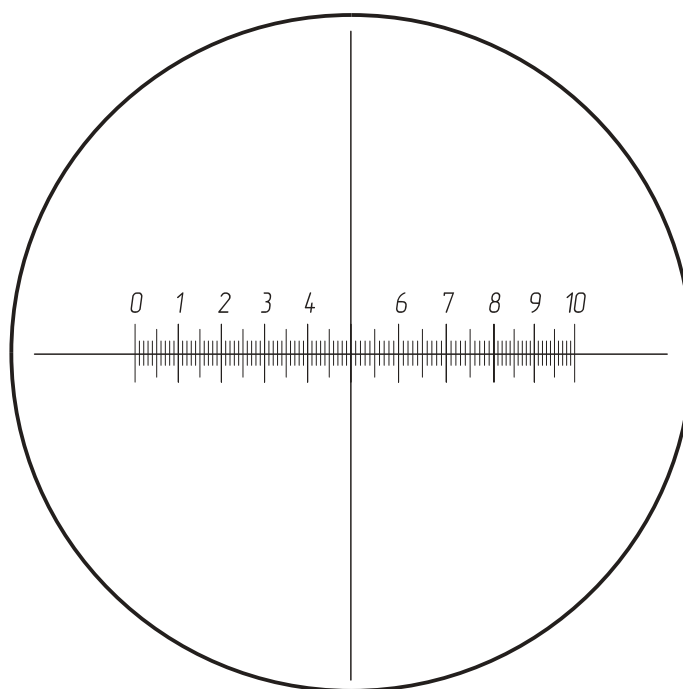


Рис. 6. Окуляр - микрометр

Но поскольку при микроскопическом исследовании непосредственное сравнение эталона с измеряемой величиной (диаметр ядра) невозможно, то перед каждым измерением при определенной величине увеличения микроскопа проводилась калибровка окуляр – микрометра. Для этого использовался объект – микрометр, устанавливаемый вместо гистологического препарата на предметный столик микроскопа. В объект – микрометре 1 мм разделен на 100 частей (цена деления – 10 мкм). Микрометрическое значение (m) определялось по формуле:

$$m = \frac{a \times c}{b}, \text{ где } a - \text{отсчитанное число делений по шкале объект -}$$

микрометра; b – соответствующее им число делений шкалы окуляр – микрометра; c – цена одного деления объект – микрометра (10 мкм).

В каждом препарате при увеличении 1000 в 20 полях зрения подсчитывалось 100 ядер. Диаметр ядра выражался в микрометрах – мкм.

5. Ядерно – цитоплазматическое отношение (ЯЦО)

Под ядерно – цитоплазматическим отношением понимается отношение относительной доли ядра к цитоплазме.

$$\text{ЯЦО} = \frac{\text{ядро}}{\text{цитоплазма}}$$

Данная величина тесно связана с рассмотренным выше прямым размером ядра гепатоцита, поскольку логично предположить, что коль скоро в ответ на криодеструкцию изменяется диаметр ядра клетки, то следует ожидать изменения ядерно – цитоплазматического отношения. Количественное выражение данной величины позволяет проследить динамику восстановительных процессов на клеточном уровне у основной группы (после криодеструкции) по сравнению с контрольной. Более того, оценка ядерно – цитоплазматического отношения у интактных животных по сравнению с контрольными дает представление о компенсаторных возможностях печени в условиях токсического гепатита и цирроза печени.

Оценка ЯЦО проводилась в биоптатах печени, окрашенных гематоксилином – эозином при увеличении микроскопа – 1000. Для этого, также как и для подсчета КНП, использовался метод точечного счета, являющийся относительно простым, с одной стороны, и довольно надежным в плане получения информации, с другой стороны. Подсчет проводился с помощью окулярной измерительной сетки Г. Г. Автандилова для цито – гистостереометрических исследований с большим числом точек (2000). Определялось количество точек, совпавших с ядром гепатоцита и количество точек, приходящихся на цитоплазму клетки. По их отношению и вычислялась величина ЯЦО.

6. Плотность воспалительной инфильтрации

Не вызывает сомнений тот факт, что воспалительные реакции составляют основу огромного количества заболеваний инфекционной и неинфекционной природы и наиболее часто служат объектом патологоанатомического исследования (Автандилов Г. Г., 1984). Хронический гепатит и цирроз печени не являются исключением в столь широком ряду болезней человека и млекопитающих. Известно, что

воспаление является универсальной реакцией организма на какое – либо повреждающее воздействие. Применительно к печени следует ожидать появления воспалительной реакции в ответ на действие гепатотропных вирусов или ядов. Накопленный современной медициной клинико – морфологический материал отводит ведущую роль воспалительным реакциям в развитии и прогрессировании цирроза печени и, особенно, хронического гепатита. Возможность постановки диагноза в последнем случае нередко связана лишь с морфологическим исследованием биоптатов. Таким образом, становится очевидной важность оценки воспалительной инфильтрации тканей в диагностическом плане (активность процесса, степень выраженности деструкции и, как следствие, - клинических проявлений). Более того, фазная кинетика клеточных элементов, обеспечивающих репаративную регенерацию в очаге воспаления, может быть смоделирована еще и для прогноза воспалительного процесса. В большинстве своем морфологически описываемые воспалительные изменения носят качественный (описательный) характер. Однако более совершенным, точным и наглядным представляется количественный метод оценки воспалительной реакции, который, кроме всего прочего, еще и позволяет провести математический (статистический) анализ данных.

Для оценки выраженности воспалительного инфильтрата применялся метод точечного счета с использованием сетки Автандилова Г. Г. В препаратах, окрашенных гематоксилин – эозином, при увеличении микроскопа – 400, в 40 полях зрения подсчитывалось количество точек, приходящихся на воспалительный инфильтрат. Данная величина соотносилась ко всему количеству точек тестовой системы и, выраженная в процентах, давала цифровое представление интенсивности воспалительных изменений. Математическая формула для расчетов представлялась в следующем виде:

$$a = \frac{b_1 + b_2 + \dots + b_{40}}{1000} \times 100\%, \text{ где } a - \text{ плотность воспалительной инфильтрации;}$$

b_1, b_2, b_{40} – количество точек тест – системы, попавших на инфильтрат в каждом из 40 полей зрения; 1000 – общее количество точек тест – системы.

Данный критерий использовался для морфологической оценки препаратов у животных с хроническим гепатитом.

Метод точечного счета

Метод точечного счета использовался для расчетов некоторых коэффициентов, поскольку обладает как минимум двумя достоинствами, делающими его применение в морфометрической практике удобным: простотой и надежностью.

Сущность метода заключается в том, что измерение длины отрезков так же, как и измерение площадей ультраструктур, заменяется дифференцированным подсчетом числа точек тест – системы, соответствующих изучаемым классам анализируемых структур. Если множество точек распределено случайно, но равномерно по всей площади среза ткани, содержащей изучаемый компонент в объеме V_v , то часть точек, приходящихся на исследуемые структуры, также будет равна V_v . Это положение вытекает из принципов теории вероятности (Автандилов Г. Г., 1990).

Метод точечного счета, применявшийся для вычисления коэффициента склеротизации, ядерно – цитоплазматического отношения, плотности воспалительной инфильтрации, выполнялся по следующим правилам, рекомендуемым авторами (Гуцол А. А., Кондратьев Б. Ю., 1988, Автандилов Г. Г., 1990):

1. Для обеспечения равновероятного попадания на любой участок изучаемого среза поля зрения выбирали случайно, но с соблюдением принципа представительности патологического процесса.

2. Поля зрения, содержащие артефакты (механические, тинкториальные), исключались.
3. Проведя подсчет на одном поле зрения, с помощью рукояток перемещения объекта поле зрения изменялось скачкообразно, и подсчет повторялся.
4. Во избежание предвзятого выбора участка среза поле зрения менялось «вслепую».
5. Окулярная тестовая система была меньше поля зрения микроскопа. Это связано с тем, что видимость по краям поля зрения хуже и дифференцировка объектов более утомительна.

2.2. Клинический материал

Клиническая часть работы выполнена на основании материалов обследования и лечения больных, находившихся на лечении в первом хирургическом отделении муниципального клинического лечебно – профилактического учреждения «Городская больница № 3». Всего за период с 2002 г. по 2004 г. было прооперировано 6 больных с циррозом печени, еще один больной был прооперирован в 1979 г. Все больные были госпитализированы в отделение в плановом порядке. Среди поступивших женщин было 4, мужчин - 3. Возраст пациентов от 50 до 64 лет. Предварительный диагноз цирроза печени выставлялся на основании данных клинических, параклинических (УЗИ, ЭГДС) и лабораторных исследований. Цирроз печени, как основное заболевание, по поводу которого планировалось оперативное лечение, был диагностирован у 5 - ти больных. У 2 – х больных цирроз печени явился либо операционной находкой, симулирующей совершенно другую патологию печени, по поводу которой и было предпринято оперативное лечение, либо выступал в качестве сопутствующей патологии (больная Б., основное заболевание – поликистоз печени, сопутствующее – цирроз печени).

После поступления в стационар больные подвергались тщательному обследованию, которое было направлено на решение следующих задач:

1. Выяснение характера (природы) диффузного хронического поражения печени (вирусная, токсическая).
2. Определение тяжести поражения печени, стадии процесса.
3. Оценка функционального состояния печени.
4. Определение показаний и противопоказаний к операции.

Для решения поставленных задач применялось комплексное обследование больных, включающее в себя:

- а) общеклинические методы (сбор жалоб, анамнеза заболевания, физикальное обследование);
- б) лабораторные методы (биохимический и общий анализы крови, мочи, определение природы поражения (если подозревалась вирусная этиология цирроза) печени иммунологическими методами, включая использование полимеразной цепной реакции, определение поглотительно – экскреторной функции печени и ее кровотока уевиридиновым методом, гистологическое исследование операционного материала);
- в) инструментальные методы обследования (ультразвуковое обследование органов брюшной полости с обязательным исследованием сосудистой системы печени, включающее применение доплерографии для регистрации и оценки объемного кровотока по общей печеночной артерии и воротной вене, эзофагогастродуоденоскопия).

Жалобы. Сразу стоит отметить большое разнообразие жалоб предъявляемых больными с циррозом печени, при отсутствии их специфичности. Это и неудивительно, поскольку, как отмечают многие авторы (Апросина З. Г., 1981, Блюгер А. Ф., И. Н. Новицкий, 1984), разнообразие симптоматики отражает системность поражения организма при циррозе печени. Все разнообразие клинической картины болезни у наших больных укладывалось в ряд синдромов.

Астенический. Характеризовался слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности. Наблюдался у всех больных.

Абдоминально-болевым. Встречался практически у всех больных. Проявлялся болями различной интенсивности преимущественно в правом подреберье и эпигастральной области без четкой иррадиации. Появление болей чаще всего было связано с приемом жирной и острой пищи, употреблением алкоголя. Нередко боли носили острый коликообразный характер.

Диспептический. Встречался у ряда больных. Характеризовался периодическим вздутием живота, появлением тошноты, рвоты, особенно после приема жирной пищи, горечью во рту.

Синдром желтухи. Встретился у одного больного. Характеризовался пожелтением кожных покровов и склер, потемнением мочи, обесцвечиванием кала, изменением биохимических показателей крови.

Из другой симптоматики стоит отметить появление у ряда больных характерного именно для цирроза печени асцита, что описывалось больными как увеличение живота в объеме. Кроме того, практически все больные отмечали прогрессирующую потерю массы тела на протяжении нескольких месяцев до поступления в стационар. Иногда снижение веса достигало значительных цифр – 15 – 20 кг. Другим, патогенетически обусловленным циррозом печени синдромом, явился геморрагический. Больные отмечали появление синяков на теле, иногда даже и без травмы (по крайней мере, не всегда четко больные могли вспомнить факт травмы).

Анамнез. Сбор анамнеза у больных с циррозами печени нередко представляет проблему. Казалось бы, больные охотно и много рассказывают об истории своего заболевания, датах предыдущих госпитализаций, проводимом в стационаре лечении, а также поддерживающей терапии. Однако при этом всегда возникают сложности в оценке времени появления первых признаков именно цирроза. Сложности эти связаны с несколькими причинами. Во – первых, не всегда у больных на руках имеются выписки из

стационаров. Выписки оказываются утерянными, поскольку никто не рассказывает больным о важности их сохранения (зачастую доктора не акцентируют на этом внимание, поскольку ввиду скрытости течения цирроза печени на начальных стадиях сами не предполагают, что имеют дело именно с циррозом, а не с обострением хронического холецистита или другой патологией). Во – вторых, ретроспективно гораздо легче сопоставить во времени появление первых признаков цирроза (и не важно, что в какой – то период времени он проходил под личиной другого заболевания), если перед этим был факт поражения печени – перенесенный острый вирусный или алкогольный гепатит. Все наши больные отрицают, что когда – либо переболели вирусным гепатитом. Обнаружение же лабораторными способами антител или антигенов вируса гепатита «В», «С» или того и другого, несомненно, доказывает факт вирусной природы цирроза печени. В таких случаях при детальном опросе иногда удавалось связать факт латентно протекавшего вирусного гепатита с перенесенными в прошлом операциями (одна больная за 20 лет до поступления в клинику перенесла кесарево сечение, сопровождавшееся гемотрансфузией). Однако у ряда больных не было обнаружено столь очевидных причин возникновения вирусного поражения печени. С другой стороны, встречались случаи, когда именно цирроз печени имитировал острый вирусный гепатит. Один больной длительное время проходил курс лечения по поводу острого вирусного гепатита в инфекционном отделении, пока, наконец, не выяснилось, что выраженная желтуха явилась следствием не остро возникшего процесса в печени, а проявлением паренхиматозной декомпенсации цирроза печени. В данном случае так и не удалось установить время перенесенного вирусного гепатита.

В целом, гораздо проще было оценить время появления признаков декомпенсации цирроза. Увеличение живота в объеме (асцит), в сочетании с паренхиматозной желтухой и с клинически определяемыми гепато- и спленомегалией у медицинского персонала не вызывали сомнений, что

являются признаками цирроза печени. При этом стоит отметить, что сами больные даже в этом случае не всегда были осведомлены о характере болезни, перспективах его развития и лечения.

Объективное обследование. Говоря об объективном обследовании стоит отметить, что, с одной стороны, иногда бывает достаточно просто посмотреть на больного, чтобы с уверенностью сказать, что мы имеем дело с хроническим диффузным поражением печени (циррозом), но с другой стороны, зачастую, методы объективного обследования не дают какой – либо существенной информации и тогда, большей частью, приходится полагаться на инструментальные и лабораторные методы. Очевидно, что в первом случае речь идет о развернутой клинической картине субкомпенсированного или декомпенсированного цирроза печени. В этом случае при осмотре кожных покровов обращает на себя внимание желтуха. Не всегда она была ярко выражена и при изменении характера освещенности в помещении (искусственное или естественное) могла быть глазу и не заметна. Однако иктеричность склер отмечалась практически всегда. Пальмарная или плантарная эритема встречалась редко, но когда определялась, также служила косвенным признаком поражения печени. У одной больной мы наблюдали очень интересный симптом в виде обилия мелких, нитевидных, иррегулярно расположенных подкожных сосудов на лице («raref money skin» по терминологии американских авторов). При наличии геморрагического синдрома на теле в разных участках обнаруживались разной формы и давности подкожные кровоизлияния. При осмотре живота нередко определялось его увеличение с расширенной венозной сетью (асцит). При пальпации отмечалась атрофия мышц преимущественно верхнего плечевого пояса и уменьшение слоя подкожной жировой клетчатки. Перкуторное и пальпаторное исследование печени обнаруживало гепатомегалию (печень иногда выступала из под края реберной дуги на 6 – 8 см), при этом пальпировался умеренно болезненный бугристый закругленный край печени. При исследовании селезенки также иногда

обнаруживалось ее увеличение. В совокупности эти факты давали довольно четкое представление о том, что мы имеем дело с хроническим диффузным заболеванием печени. Более скудные данные мы получали, если цирроз находился в стадии компенсации. В таких случаях не было ни желтухи, ни асцита. Иногда определялась лишь гепатомегалия и подкожные кровоизлияния. В таких случаях приходилось полагаться больше на лабораторные и инструментальные методы исследования.

Лабораторные методы. Важность использования лабораторных методов у больных с циррозом печени переоценить трудно. Применение, казалось бы, рутинных методов исследования позволяет оценить функциональное состояние печени. Более того, динамическое изменение тех или иных показателей дает достаточно четкую оценку проводимого лечения. В общем анализе крови, прежде всего, обращали внимание на количество эритроцитов и гемоглобина. Появление анемии у больных на далеко зашедших стадиях процесса – факт закономерный, вытекающий из патогенеза заболевания. Умеренную гипохромную анемию мы наблюдали у одной больной с субкомпенсированным циррозом печени, что в предоперационной подготовке потребовало гемотрансфузий. У всех больных отмечен высокий уровень СОЭ (от 25 до 48 мм/ч), отражающий белковые сдвиги. Из биохимических показателей крови обращали внимание на следующие: глюкоза, билирубин, осадочные пробы (тимоловая, сулемовая), общий белок, аминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), мочевины, креатинин, протромбиновый индекс, фибриноген, поскольку именно эти критерии позволяли судить о функциональном состоянии печени. Билирубин и его фракции определяли унифицированным диазометодом по Йендрашику, Клеггорну, Грофу (норма: общий билирубин 8,5 – 20,5 мкмоль/л, прямой – до 0,68 мкмоль/л). В стадии субкомпенсации и декомпенсации отмечалось увеличение общего билирубина преимущественно за счет непрямой фракции, что отражало нарушение экскреторной функции печени и внутрипеченочный холестаза (холестатический синдром). О наличии цитолитического синдрома

судили по показателям аминотрансфераз, причем, в большей степени – аспартатаминотрансферазы. В некоторых случаях отмечалась ее повышение в 6 – 8 раз по сравнению с нормой. Аминотрансферазы определяли унифицированным динитрофенилгидрази-новым методом по Райтману и Френкелю (норма АсАТ – 0,1 - 0,6 ммоль/ч×л, АлАТ – 0,1 – 0,68 ммоль/ч×л). Критериями мезенхимально – воспалительного синдрома служили осадочные пробы: тимоловая (при норме – 0 – 4 ед. в некоторых случаях отмечалось ее повышение до 16 ед.), сулемовая (норма – 1,8 – 2,2 мл). Достаточно характерным признаком поражения печени явилось снижение сулемовой пробы у некоторых больных (до 0,9 мл). Синтетическую функцию печени (наличие или отсутствие гепатодепрессивного синдрома) оценивали по содержанию общего белка (методом биуретовой реакции, норма 65 – 85 г/л), уровня фибриногена (норма 2,4 – 4,5 г/л) и протромбинового индекса (85-100% по Квику). Последние 2 показателя имели особенно важное значение, поскольку отражали состояние свертывающей системы организма.

Для установления природы цирроза печени проводили иммунологическое исследование на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, D.

Поглотительно – экскреторная функция печени и ее кровотока оценивалась уевиридиновым методом (Логинов А. С. с соав., 1970, Краковский А. И. с соав., 1974, Фомичев В. И., 1975, Боголюбов В. М. с соав., 1976). Уевиридин (зеленый индигоцианин)- краска, применяющаяся для определения нарушения кровообращения печени. В основе метода лежит способность эпителиальных клеток печени поглотить введенную в кровь краску и выделить ее с желчью. Прохождение уевиридина через печень зависит от ее кровотока. Степень задержки препарата в крови дает представление о нарушении поглотительной способности печени. Краска обладает строгой органоспецифичностью, выделяется только печенью, полностью лишена внепеченочной циркуляции (Греджев А. Ф. с соав., 1978). Для оценки печеночного кровотока использовался метод определения периода полувыведения уевиридина. Доза вводимого препарата составляла

0,3 мл/кг. Забор крови производился из вены другой руки на 3, 7 минуте. Сыворотка фотометрировалась на спектрофотометре при длине волны 810 нм. Расчет производили по следующим формулам:

$$T/2 = \frac{1,204}{\lg Ext_3 - \lg Ext_7}, \text{ где } T/2 \text{ (мин)} - \text{ период полувыведения уевиридина,}$$

Ext_3 – экстинкция на 3 минуте, Ext_7 - экстинкция на 7 минуте.

$$V_i = \frac{\hat{I}\ddot{O}\hat{E} \times 0,693}{T/2}, \text{ где } V_{\text{п}} \text{ (мл/мин)} - \text{ кровоток печени, } T/2 - \text{ период}$$

полувыведения уевиридина, ОЦК – объем циркулирующей крови.

$$\hat{I}\ddot{O}\hat{E} = \frac{\hat{I}\ddot{O}\ddot{I} \times 100}{100 - (Ht \times 0.96)}, \text{ где ОЦП (мл)} - \text{ объем циркулирующей плазмы,}$$

Ht – гематокрит.

Объем циркулирующей плазмы определялся путем измерения оптической плотности плазмы контрольного образца (с заранее известной концентрацией краски) и плазмы больного.

$$C_2 = \frac{C_1 \times D_2}{D_1}, \text{ где } C_1 - \text{ концентрация краски в стандартном образце, } C_2 -$$

концентрация краски в исследуемом образце, D_1 – оптическая плотность стандартного образца, D_2 – оптическая плотность исследуемого образца,

$$\hat{I}\ddot{O}\ddot{I} (\hat{i}\ddot{e}) = \frac{V}{C_2}, \text{ где } V - \text{ количество введенной краски.}$$

Из инструментальной диагностики мы использовали ультразвуковое исследование печени (УЗИ) и ее сосудистой системы и эндоскопическую эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

УЗИ. Исследование проводили на стационарных ультразвуковых аппаратах «Aloka SSD-256» (Япония), «Combison 320-5» (Австрия), с использованием конвексных, линейных и секторных датчиков частотой 3,5 и 4 МГц. Регистрация изображения осуществлялась с помощью термопринтера «Mitsubishi». Во время обследования обращали внимание на положение печени, размеры долей, контуры висцеральной и диафрагмальной поверхностей, состояние нижнего края. Размеры печени определяли по

общепринятой методике. При осмотре печени оценивали эхогенность и однородность ее паренхимы по степени интенсивности и равномерности распределения отраженных от паренхимы печени сигналов, а также по степени прохождения звукового пучка в глубокие слои органа. Кроме того, оценивали диаметр общей печеночной артерии, воротной вены, размеры селезенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Печеночный кровоток оценивали с помощью доплерографии.

ЭГДС. Применение эндоскопии верхних отделов желудочно – кишечного тракта позволяет оценить имеются ли признаки шунтирующего сброса крови из воротной вены в систему верхней полой вены. Обнаружение расширения вен подслизистого слоя пищевода и кардиального отдела желудка позволяло судить о компенсации (декомпенсации) цирроза печени по сосудистому типу. Исследование выполнялось с помощью аппаратов фирмы «Olympus» (Япония) с торцевой оптикой.

2.3. Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ данных выполнен с использованием универсального статистического пакета Statgraphics Plus for Windows. Перед выбором статистических критериев проверки гипотез проводилась проверка на нормальность распределения признака с применением коэффициентов асимметрии (A_s) и эксцесса (E_x) для малых выборок. В случаях нормального распределения для оценки достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента; при распределениях признака, отличающихся от нормального и при малом объеме выборок ($n < 30$), использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при уровне значимости $p \leq 0,05$, при $p > 0,05$ различия считались случайными, не доказанными. Результат фиксировался в виде ($M \pm m$), где M – средняя арифметическая, m - стандартная ошибка среднего (Курочкина А. Ис соав., 1998, Байков А. Н., с соав., 1999).

ГЛАВА III. КРИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

3.1. Криохирургическое лечение хронического гепатита

В результате проведённых исследований у экспериментальных животных в основной группе выявились характерные признаки выраженного дистрофического поражения печени уже на первых этапах эксперимента на фоне течения токсического хронического гепатита.

В начальной стадии эксперимента КНП, показывающий соотношение нормальных гепатоцитов к дегенерирующим, изменяется в сторону резкого снижения от нормы и составляет $- 2,06 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

Рисунок паренхимы печени характеризуется наличием выраженных патологических изменений воспалительного характера без явных элементов деструкции. Наблюдается отёк гепатоцитов, мутное набухание с явлениями мелкокапельной гидropической дистрофии. В зонах портальных ацинусов наблюдается гиперемия сосудов и незначительная лейкоцитарная инфильтрация. Элементы соединительной ткани в области печёночных триад выражены слабо (рис. 7).

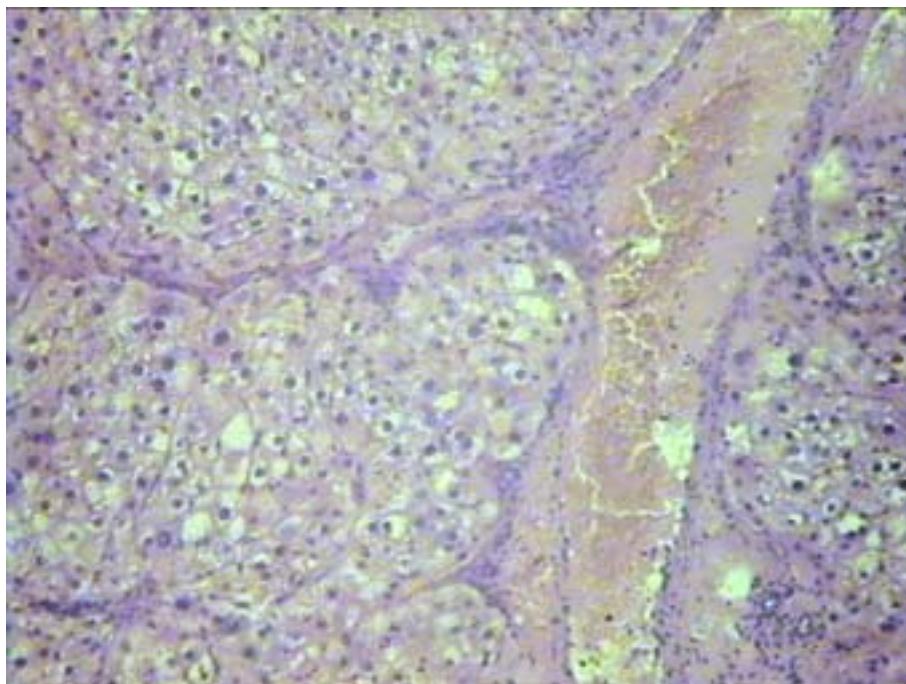


Рис.7. Лейкоцитарная инфильтрация. Гидропическая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 160.

В контрольной группе животных в начальной стадии эксперимента состояние печёночной ткани характеризуется идентичной картиной – КНП снижается вдвое от нормы $2,06 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

В печёночной ткани отмечаются явления альтеративного и экссудативного воспаления – гиперемия сосудов, вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, увеличение размеров ядра, незначительная полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация (рис.8).

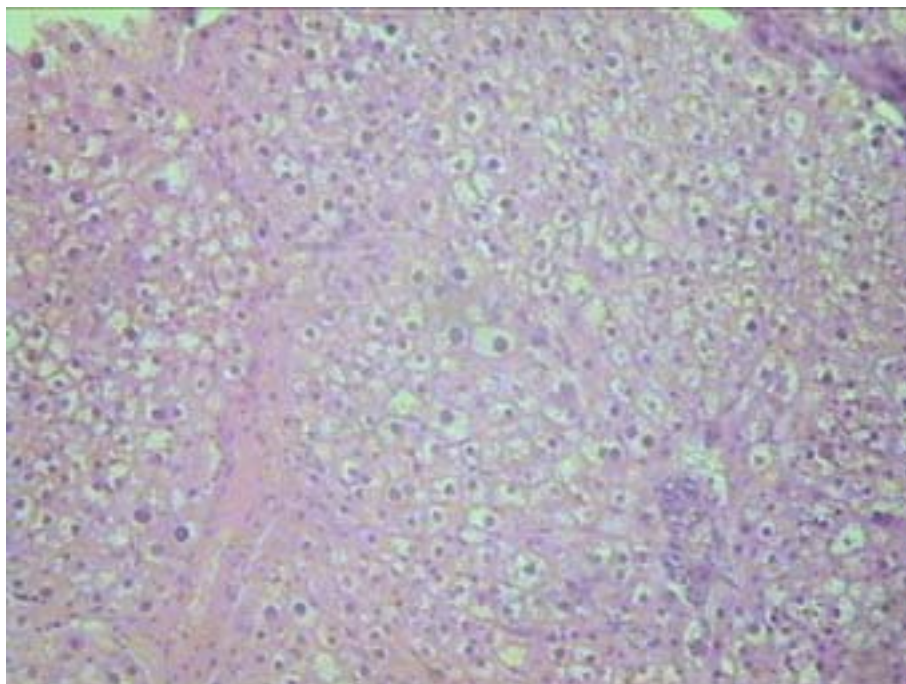


Рис. 8. Гидропическая дистрофия гепатоцитов, гиперхроматоз ядер. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 160.

Коэффициент склеротизации, характеризующий регенераторную и фибротическую перестройку структуры органа и представляющий собой отношение количества стромы печени к её паренхиме в основной и контрольной группах экспериментальных животных показывает однонаправленность в сторону достоверного увеличения от нормы более, чем в 3 раза – $0,15 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Данный факт свидетельствует о начинающейся фибротической перестройке ткани печени на фоне течения хронического гепатита (рис. 9,10).

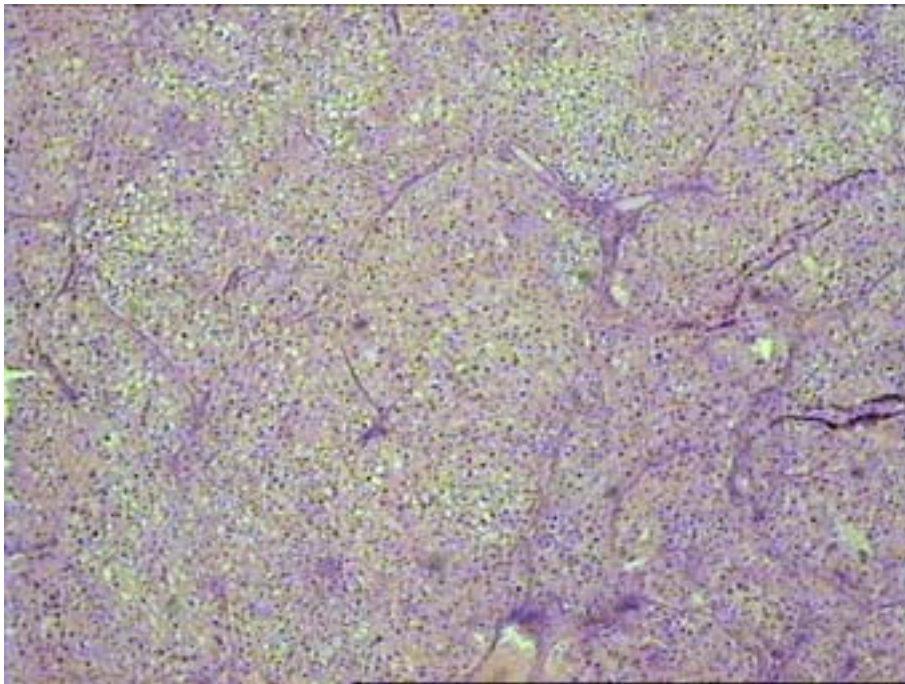


Рис. 9. Мелкодольчатая структура паренхимы, вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов. Гиперемия портальных сосудов. Окраска по Ван Гизон. Увеличение 70.

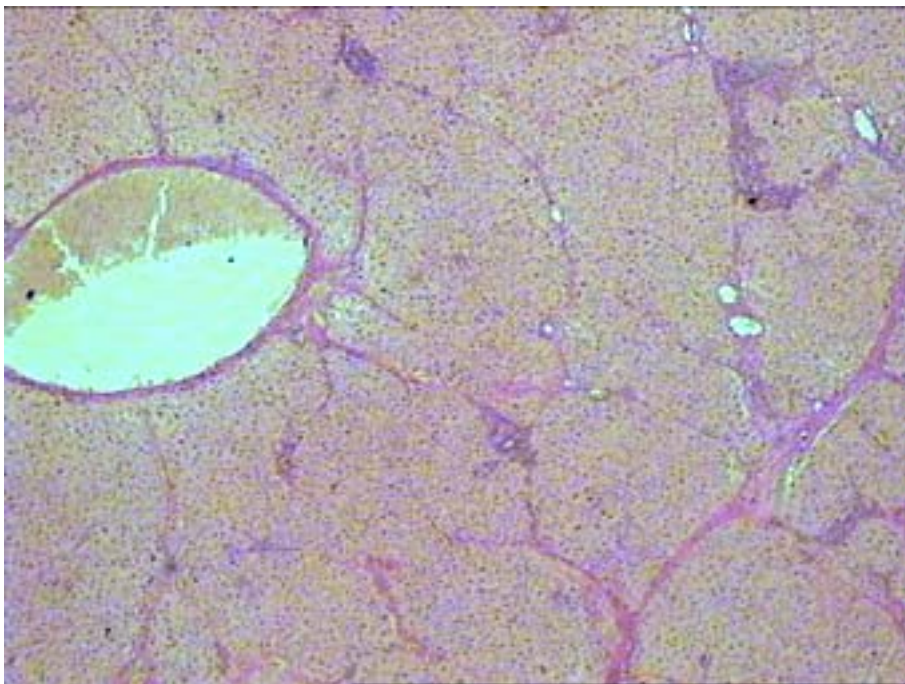


Рис. 10. Выраженная гиперемия центральной вены. Распространение соединительной ткани от перипортальных зон. Окраска по Ван Гизон. Увеличение 70.

Площадь воспалительной инфильтрации у основной и контрольной групп на фоне течения хронического гепатита в начальной стадии эксперимента возрастает в 2,5 раза от нормы и составляет $3,86 \pm 0,05$ ($p < 0,001$). На препарате отмечается обильное кровенаполнение сосудов в области портальных триад, плазморрагия с одновременным увеличением объёма цитоплазмы гепатоцитов за счёт её вакуолизации. Структура ядер изменяется незначительно - в макроформах отмечается повсеместно равномерное распределение хроматина с частичным гиперхроматозом и наличие от одного до нескольких ядрышек. Появляются единичные клетки с явлениями хроматинолиза ядра (рис. 11, 12).

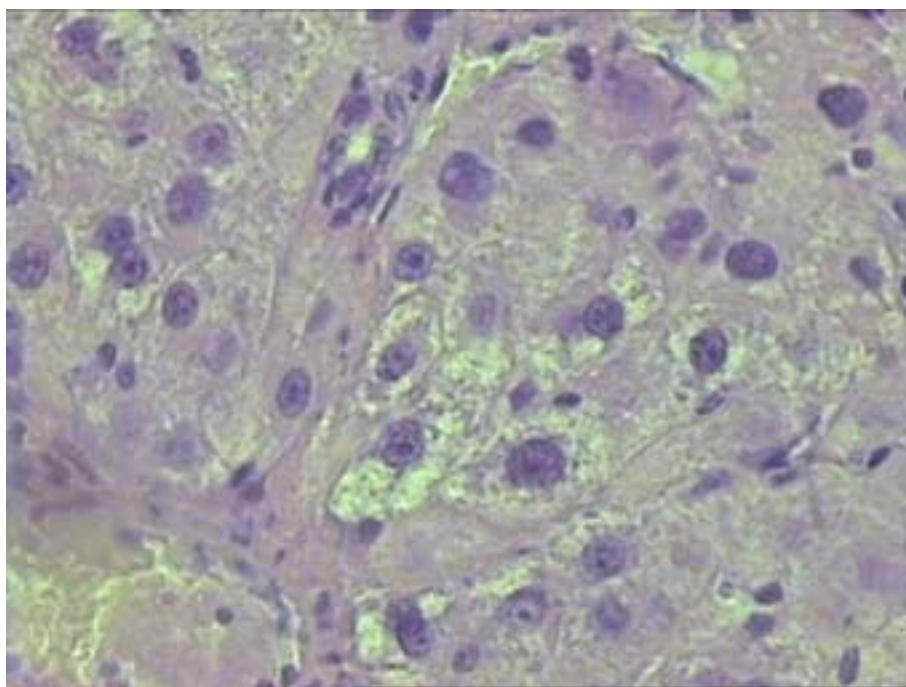


Рис.11. Выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов. Развитие соединительной ткани в междольковых пространствах. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

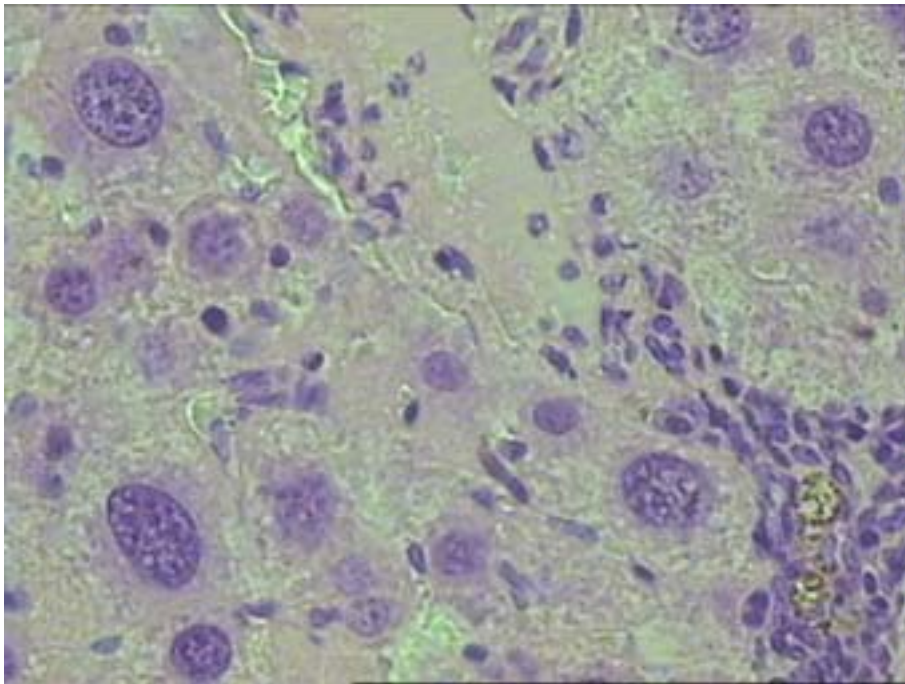


Рис.12. Полиморфизм ядер гепатоцитов, частичный хроматинолиз. Застой в портальных сосудах. Плазморрагия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

По периферии долек в области междольковых триад выявляются зоны обильной инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами и лимфоцитами, незначительная лейко – лимфоцитарная инфильтрация наблюдается и во внутривидольковых межбалочных пространствах (рис. 13).

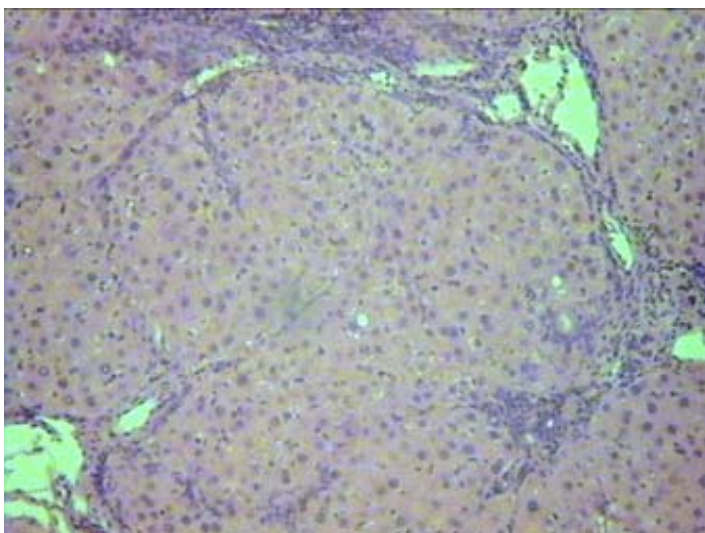


Рис.13. Активизация соединительнотканых элементов в междольковых пространствах, их распространение от периферии к центру дольки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 160.

ЯЦО в начальной стадии эксперимента (окончание токсического воздействия на печень четыреххлористого углерода) составляет 1:3, что практически не отличается от нормы ($p > 0,05$). Кроме того, не отмечается не только признаков митотического деления гепатоцитов, даже и подготовки к нему.

Через 3 суток после криодеструкции в паренхиме печени экспериментальных животных основной группы наблюдается резкое увеличение количества дегенерирующих гепатоцитов – КНП составляет $1,92 \pm 0,10$. Причиной уменьшения КНП является, по – видимому, дополнительное повреждающее воздействие криодеструкции. Стоит отметить, однако, что уменьшение КНП не является статистически достоверным ($p > 0,05$).

В ядрах гепатоцитов регистрируются дегенеративные изменения, характеризующиеся кариопикнозом, кариорексисом и кариолизисом (рис.14).

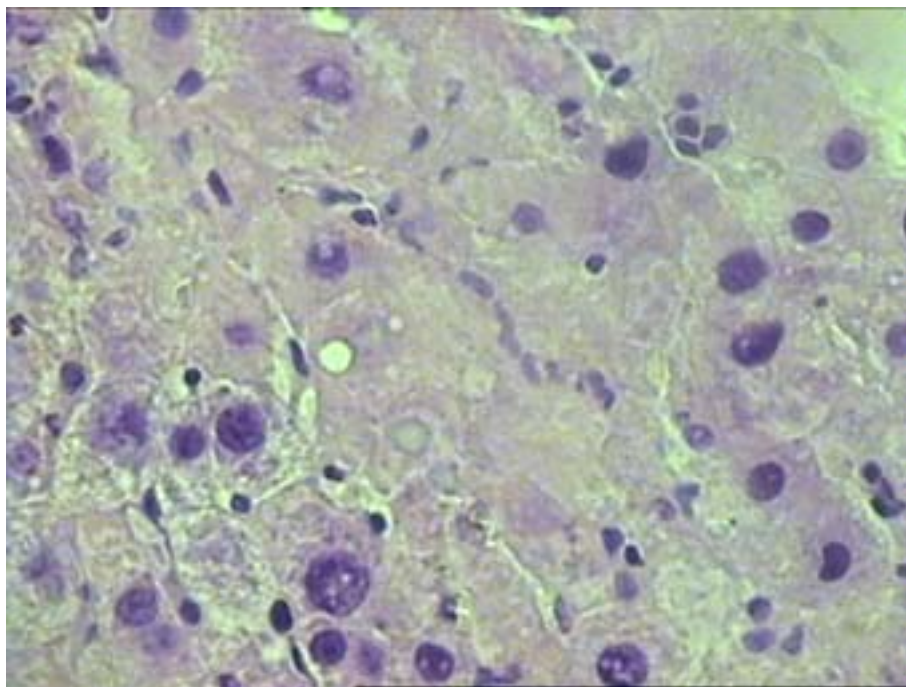


Рис. 14. Дегенерация гепатоцитов, кариопикноз, кариорексис, кариолизис. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

Со стороны цитоплазмы наблюдается дальнейшая вакуолизация, часто встречаются клетки с выраженным гидропическим перерождением вплоть до

баллонной дистрофии. Отмечается очаговая пролиферация купферовских клеток (рис. 15).

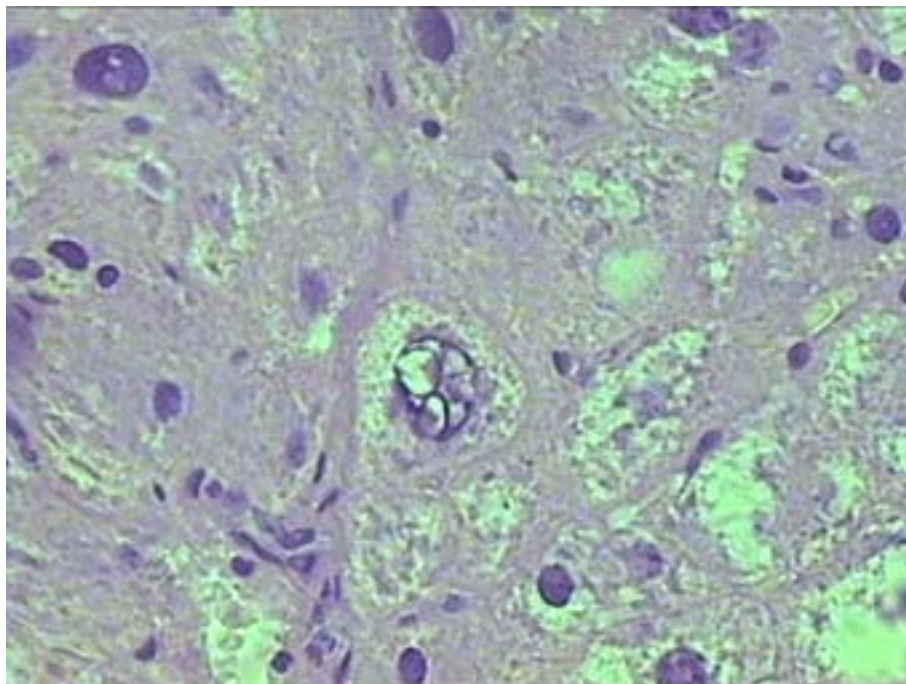


Рис.15. Выраженное набухание цитоплазмы гепатоцитов, деструктуризация ядер. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

На препаратах печени через 3 суток после криодеструкции регистрируется обильная инфильтрация перипортальных зон лимфоидными и гистиоцитарными элементами, что характеризует развитие пролиферативного воспаления в строме органа. В сосудах междольковой ткани отмечается плазматический застой, гепатоциты находятся в состоянии гидропической дистрофии. Появляются единичные двуядерные клетки. Отмечается частичный хроматинолиз ядер (рис. 16).

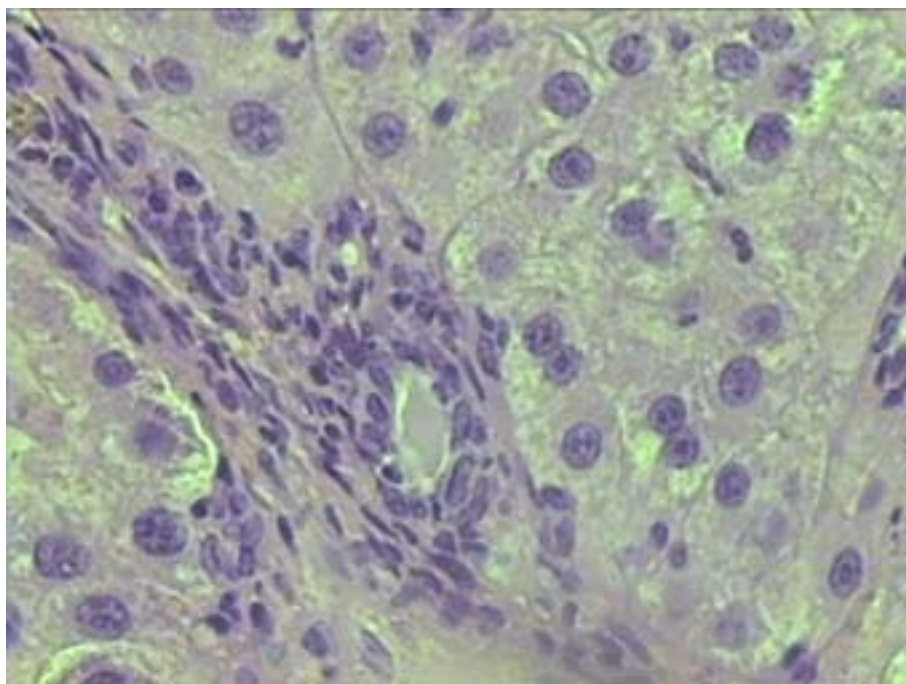


Рис.16. Развитие соединительнотканых элементов в области порталных триад. Незначительная гидропическая дистрофия. Двухядерные гепатоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

Наряду с усиливающимися дистрофически – дегенеративными процессами в этот срок отмечено появление клеток, способных к митотическому делению. Кроме того, появляются и сами фигуры митозов. МИ на данном этапе составляет $35,4 \pm 0,2 \text{ ‰}$.

Площадь воспалительной инфильтрации ПВИ через 3 суток после криовоздействия незначительно увеличилась от начальных цифр и составляет $3,95 \pm 0,04$, что характеризует развитие реактивных изменений в структуре печени в ответ на хирургическое лечение. На препарате, на фоне гиперхроматоза ядер появляются двухядерные клетки. Нарастает лимфо – лейкоцитарная инфильтрация в области междольковой ткани (рис. 17).

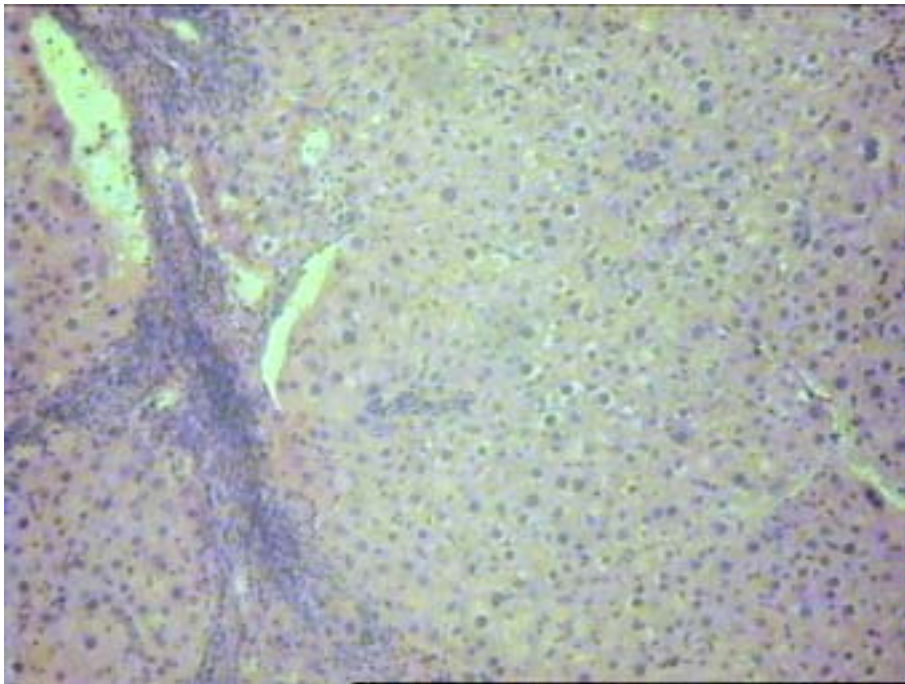


Рис. 17. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация междольковых отделов. Окраска по Ван Гизон. Увеличение 70.

К концу 14-х суток после криолечения у экспериментальных животных основной группы отмечается относительная нормализация состояния паренхимы, которая характеризуется снижением явлений гидропической дистрофии, что проявляется уменьшением вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, снижением реакций хроматинолиза и гиперхроматоза ядер.

КНП, по сравнению с предыдущим показателем ($1,92 \pm 0,10$ на 3 сутки), значительно увеличивается и составляет $3,18 \pm 0,11$. Появляются двоядерные гепатоциты с явлениями выраженного гиперхроматоза, что можно расценить, как частичное восстановление паренхимы органа за счёт внутриклеточной репаративной регенерации гепатоцитов. В портальных зонах отмечается незначительное кровенаполнение сосудов, регистрируется лимфоцитарная инфильтрация, и появляются фибробласты, мигрирующие к центру долек (рис. 18, 19).

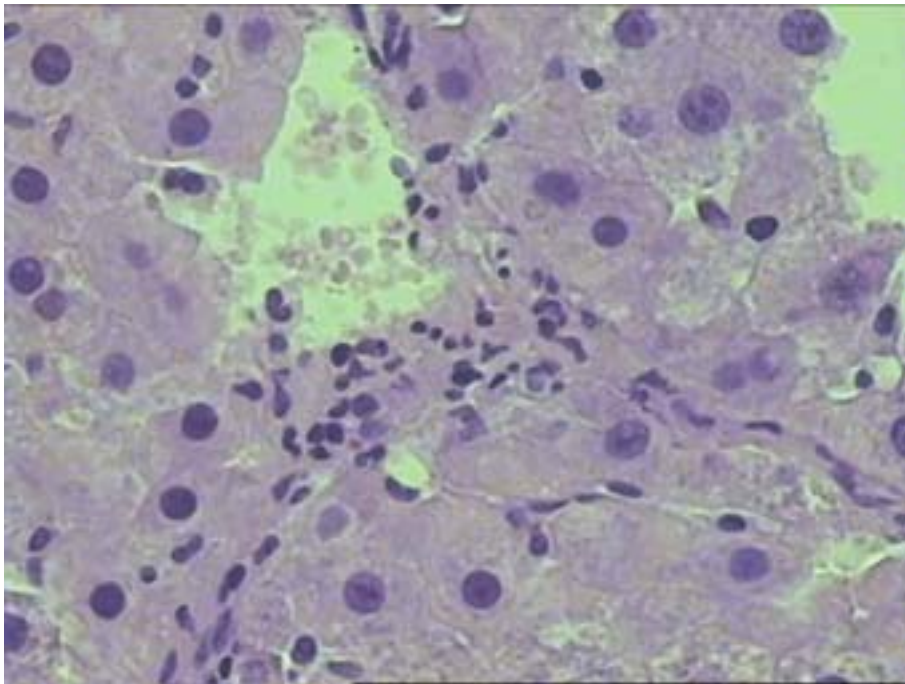


Рис. 18. Гипертрофия гепатоцитов, гиперхроматоз ядер. Застой в портальных сосудах. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

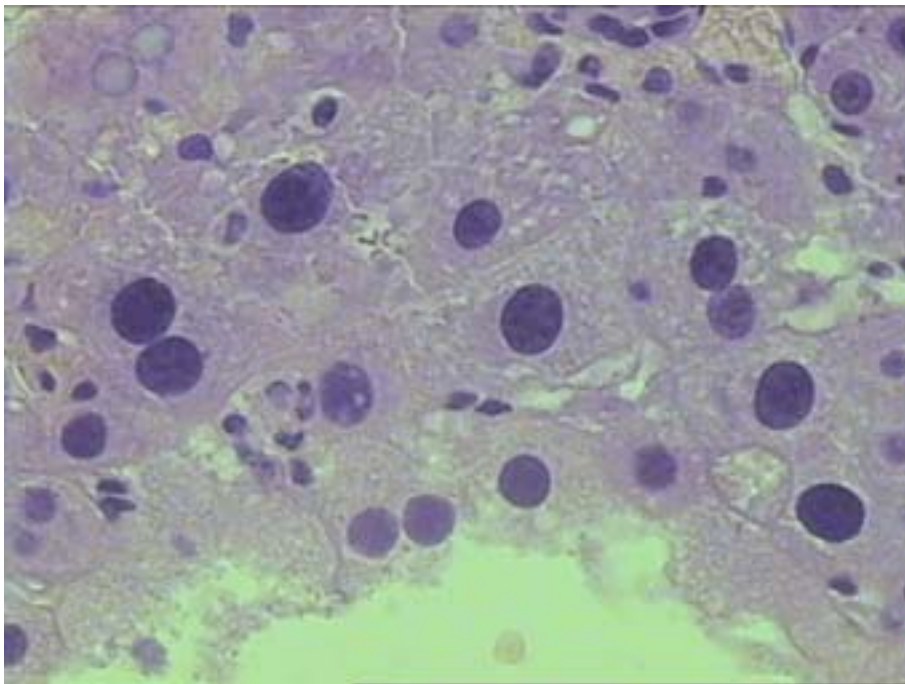


Рис. 19. Двухядерные гепатоциты, усиленный гиперхроматоз. Единичные лизирующиеся клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

ПВИ у экспериментальных животных на фоне криовоздействия на 14 – е сутки имеет тенденцию к снижению до $3,75 \pm 0,04$, относительно цифровых данных начала эксперимента $3,86 \pm 0,05$, а через 3 недели достигает $3,26 \pm$

0,04, что характеризует уменьшение экссудативных реакций и смену их на пролиферативные процессы в печёночной ткани.

Через 3 недели у основной группы экспериментальных животных на фоне криохирургического воздействия КНП достигает $3,24 \pm 0,14$, через 1 месяц – $3,44 \pm 0,11$, через 2 месяца – $3,84 \pm 0,08$, через 3 месяца – $4,33 \pm 0,05$. На препаратах отмечается большое количество гепатоцитов с повышенной митотической активностью – 2-х, 3-х ядерные клетки. Данный факт характеризует интенсивность восстановительных процессов в печени и отражает способность органа к пролиферации (рис. 20).

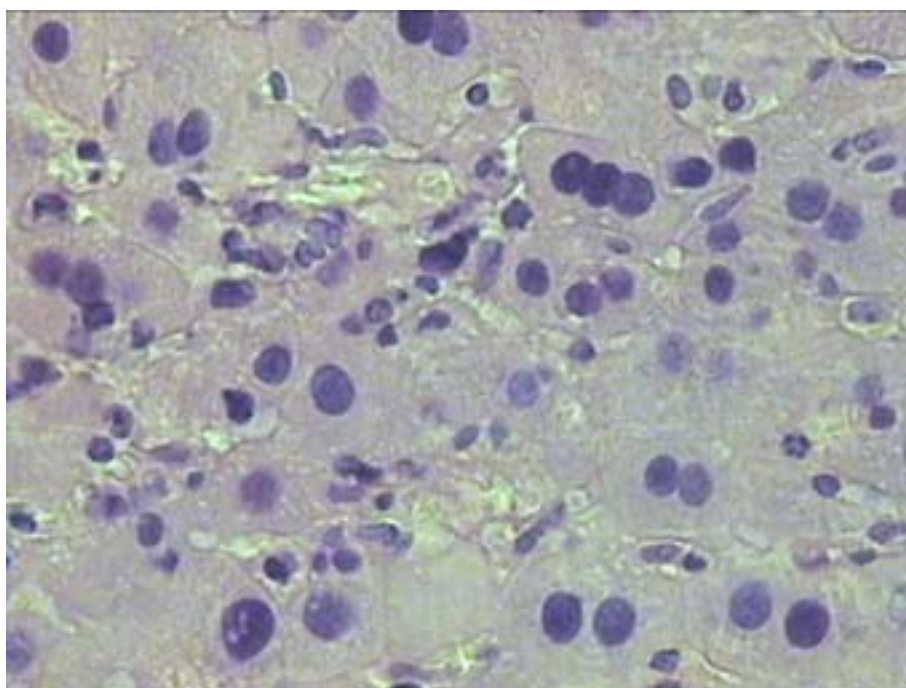


Рис. 20. Гипертрофия гепатоцитов. Большое количество многоядерных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

В противоположность экспериментальным животным из основной группы, подвергшихся воздействию криодеструкции, у экспериментальных животных контрольной группы восстановление паренхимы органа за счёт усиления митотической активности гепатоцитов не отмечается. КНП составляет через 1 месяц $2,20 \pm 0,06$ от $2,06 \pm 0,09$ в начале эксперимента. В ткани печени многочисленные фокусы некрозов замещаются гистиоцитарной инфильтрацией, развивающейся по периферии долек с одновременным распространением единичных фибробластов в межбалочных пространствах.

Двухъядерных гепатоцитов не встречается. В печёночных клетках отмечается частичный хроматинолиз, гиперхромных ядер не наблюдается (рис. 21, 22).

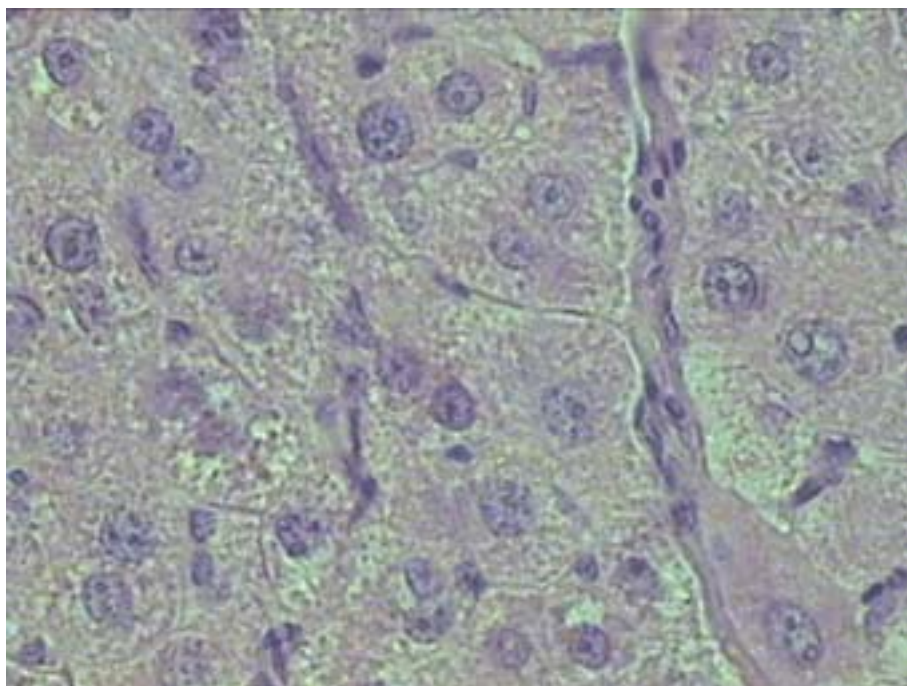


Рис. 21. Вакуолизация цитоплазмы. Частичный хроматинолиз. Распространение фибробластов от зоны перипортальной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

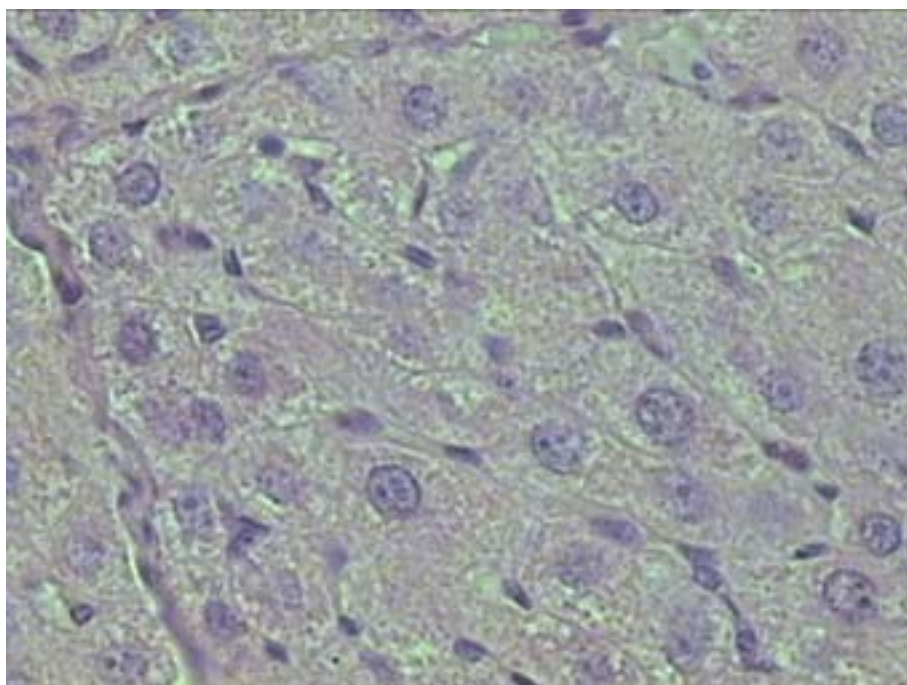


Рис. 22. Усиление фибропластической реакции. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

Этот факт свидетельствует о снижении митотической активности клеток, а, следовательно, уменьшении роли внутриклеточной репаративной регенерации в процессе восстановления структуры органа без воздействия криодеструкции.

В ходе дальнейшего эксперимента у контрольной группы животных КНП через 2 месяца достигает $2,30 \pm 0,05$, при норме $4,58 \pm 0,01$, а через 3 месяца – $2,70 \pm 0,08$ ($p < 0,001$ по отношению к основной группе), что почти в 1,5 раза ниже исходного значения.

При этом количество дегенерирующих гепатоцитов остаётся на высоком уровне, их вид характеризуется выраженным полиморфизмом, ядра имеют различные размеры от микроформ до макроформ. Содержание в них хроматина также различно – одни ядра светлые с крупными ядрышками, другие – гиперхромные, с неравномерным распределением хроматина. Отмечаются зоны жировой дистрофии. В междольковых пространствах активизируются элементы фибробластной системы, и разрастается соединительная ткань (рис. 23).

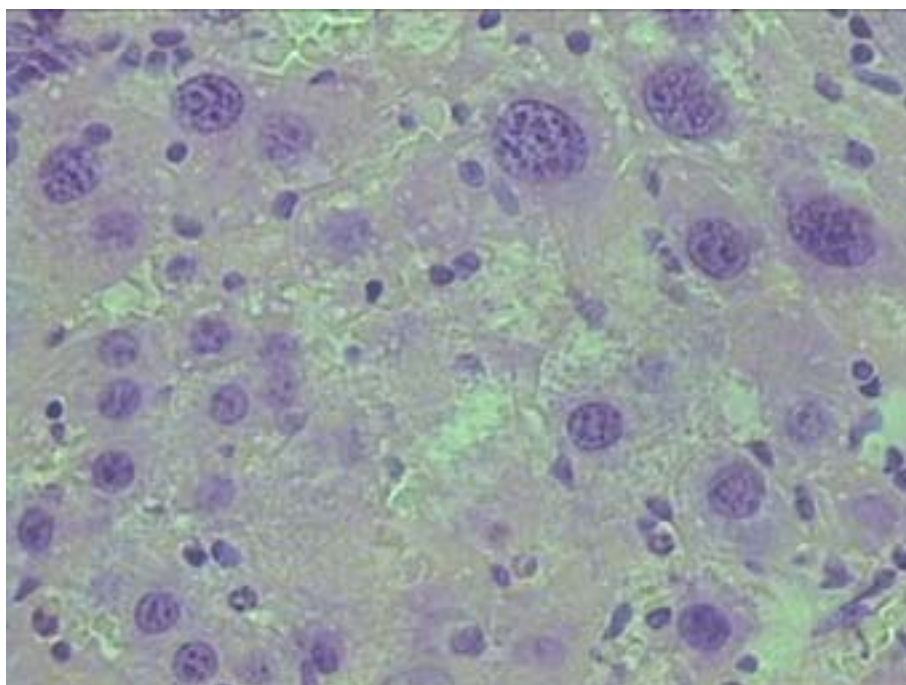


Рис. 23. Выраженный полиморфизм диаметров ядер гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

ПВИ у экспериментальных животных основной группы достоверно снижается и достигает через 1 месяц – $3,09 \pm 0,05$, через 2 месяца – $2,50 \pm 0,04$; через 3 месяца – $1,90 \pm 0,07$, что достоверно отличается от того же показателя начала эксперимента – $3,86 \pm 0,05$ ($p < 0,001$).

В противоположность вышеперечисленным данным ПВИ у животных контрольной группы, не подвергшихся воздействию криодеструкции, через 1 месяц от начала эксперимента составил - $3,37 \pm 0,06$; через 2 месяца - $3,06 \pm 0,07$; через 3 месяца – $2,74 \pm 0,05$, что существенно и достоверно отличается от основной группы ($p < 0,001$).

На препаратах отмечаются лизирующие клетки, клетки – тени, дегрануляция ядер. Определяются клетки с явлениями баллонной дистрофии. Повсеместно в межбалочных пространствах встречаются фибробласты. Сосуды гиперемированы, в некоторых портальных зонах на фоне выраженной плазморрагии регистрируется гиалиноз стенки сосудов (рис. 24).

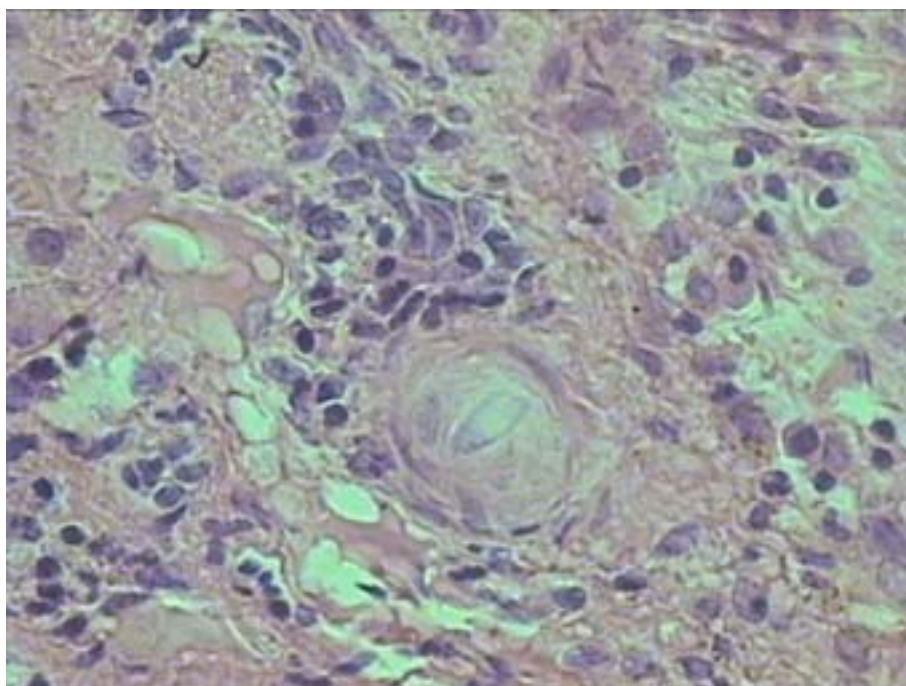


Рис. 24. Баллонная дистрофия гепатоцитов. Лимфо – лейкоцитарная инфильтрация ткани портальных зон. Гиалиноз сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 160.

Через 1 месяц после криодеструкции у экспериментальных животных основной группы КС отмечает тенденцию к снижению, достигая уровня 0,12

$\pm 0,02$ против $0,15 \pm 0,02$ (начало эксперимента); через 2 месяца - $0,09 \pm 0,02$; через 3 месяца - $0,06 \pm 0,01$, что приближается к норме $0,058 \pm 0,001$ ($p > 0,05$).

На препаратах печени регистрируется достоверное увеличение количества объёмных гепатоцитов с макроядерными формами, между которыми встречаются двуядерные клетки. Наряду с подобной реакцией клеточных структур в единичных гепатоцитах наблюдается кариолизис, появляются клетки – тени. Отмечается незначительная лимфоцитарная инфильтрация. В макроядерных формах гепатоцитов хроматин находится в гетеросостоянии, что свидетельствует о накоплении генетического материала в период подготовки клетки к митотическому делению (рис. 25).

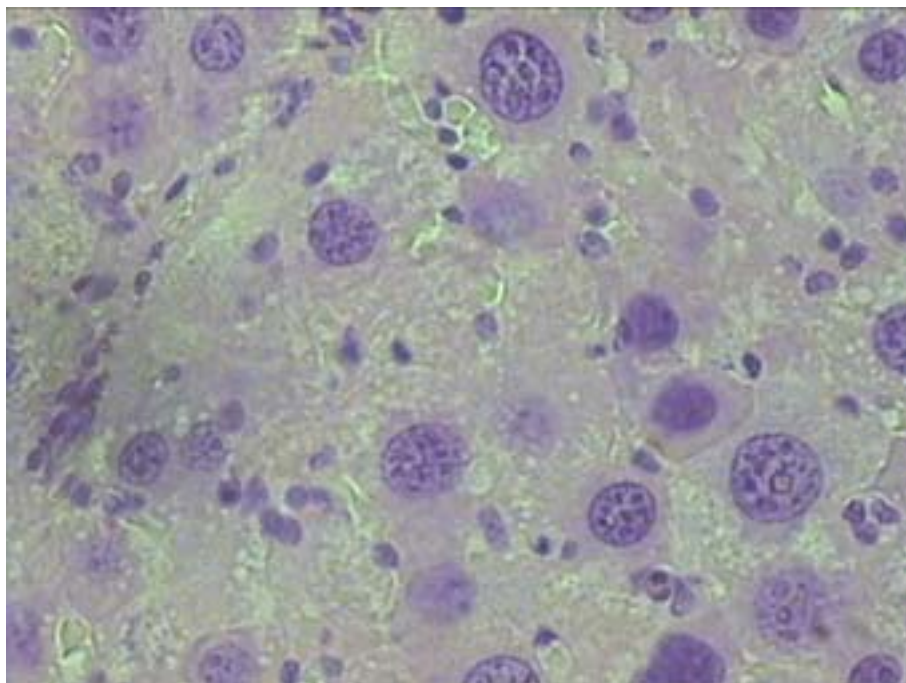


Рис. 25. Гипертрофия ядер гепатоцитов. Единичные лизирующиеся клетки. Хроматин в гетеросостоянии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

Данный факт свидетельствует об активизации репаративных процессов в печёночной ткани не только за счёт увеличения ультраструктур гепатоцитов, но и за счёт их количественного увеличения на фоне интенсивного митотического деления.

В контрольной группе экспериментальных животных КС через 1 месяц после начала эксперимента составляет $0,14 \pm 0,03$, через 2 месяца – $0,13$

$\pm 0,02$, через 3 месяца – $0,12 \pm 0,02$, что не только не достигает нормальных значений ($p < 0,05$), но и существенно отличается от основной группы – $0,058 \pm 0,001$ ($p < 0,05$) Наблюдается выраженная гиперемия сосудов портальных триад, характеризующая застойные явления в печени на фоне хронического гепатита, в результате развивающейся тканевой гипоксии происходит активизация элементов фибробластной системы и повсеместно разрастается соединительная ткань как в междольковых пространствах, так и внутри долек, что приводит к формированию ложных долек и развитию, в дальнейшем микронодулярного цирроза печени (рис. 26).

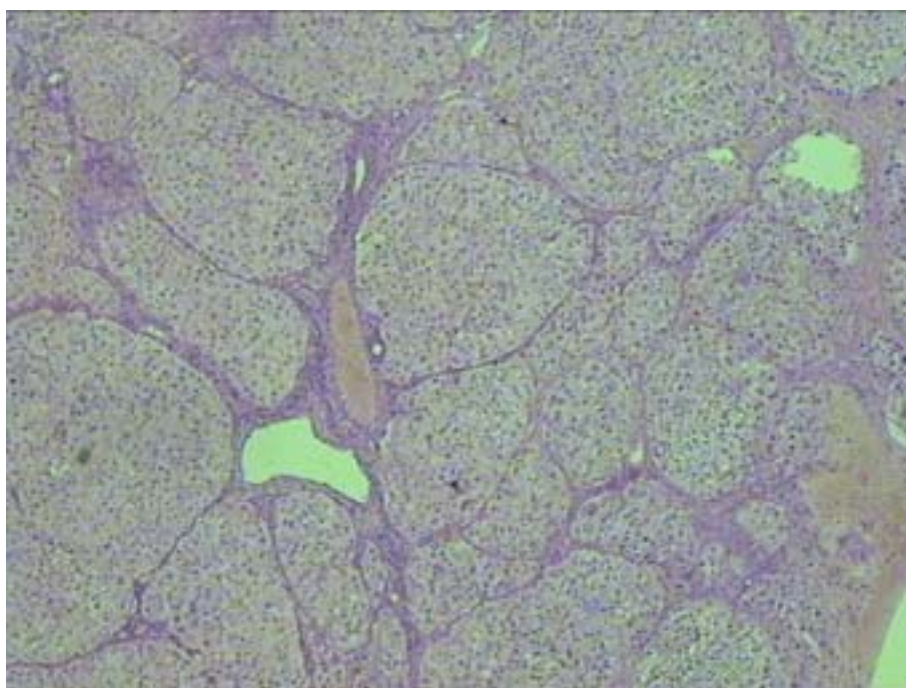


Рис. 26. Мелкодольчатая структура паренхимы печени. Большое количество ложных долек. Застой в портальных сосудах. Окраска по Ван Гизон. Увеличение 70.

3.2. Крихирургическое лечение цирроза печени

Печень относится к органам, в которых физиологическая регенерация протекает очень медленно. Подсчитано, что прирост массы органа гораздо меньше того, которого можно было бы ожидать, исходя из общего количества найденных митозов (Урываева И. В. с соав., 1984). Из этого следует, что часть новообразованных клеток восполняет гепатоциты, подвергшиеся инволюции.

В нормальных условиях к делению способны лишь единичные гепатоциты, располагающиеся непосредственно в зоне печёночных триад. Исходя из литературных данных, для острого и хронического активного гепатитов характерна дистрофия гепатоцитов и утрата их способности к регенерации. При циррозах печени источником разрастания соединительной ткани служат фибробласты портальных трактов. Сохранившаяся печеночная ткани подвергается гиперплазии, в результате её паренхима приобретает вид узелков различных размеров. Регресс цирротических изменений развивается очень медленно, в связи с этим циррозы считаются необратимыми. Поэтому, нами предпринята попытка помощью криодеструкции активизировать процессы регенерации паренхимы печени.

Макроскопическая картина печени крыс через 2,5 месяца после хронической интоксикации четыреххлористым углеродом достаточно характерна. Отмечается некоторое уменьшение ее линейных размеров, ткань печени бугристая, желтовато – бурого цвета, капсула тусклая, шероховатая (рис. 27).

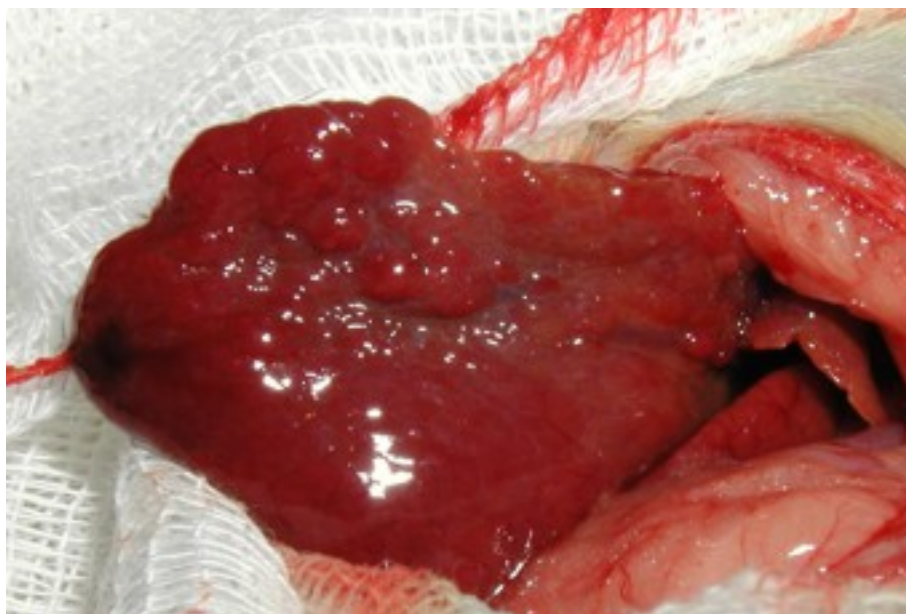


Рис. 27. Экспериментальный цирроз печени крысы.

Микроскопическая картина характеризовалась следующим. В исходном состоянии печени (токсический цирроз) отмечается резко выраженное нарушение цитоархитектоники органа с потерей балочного строения печеночных долек. Прослойки высоко дифференцированной соединительной ткани в виде широких тяжей окружают ложные дольки, лишённые центральных вен. Узелки различных размеров состоят из полиморфных гепатоцитов, одни из которых увеличены в размерах с крупными гиперхромными ядрами, другие – уменьшены, с пикнотичными ядрами и выраженными дистрофическими и некробиотическими изменениями (набухание и гидropическое перерождение гепатоцитов). Среди гепатоцитов встречаются единичные двуядерные клетки. Множественные широкие порто – портальные и порто – центральные септы густо инфильтрированы лимфоцитами и гистиоцитами. Центральные вены в результате деструкции части дольки, и разрастания на ее месте соединительной ткани оказываются расположенными в последней. Определяется склероз синусоидных капилляров, что служит характерным признаком цирротической трансформации печени. КС составил $0,18 \pm 0,01$, КНП – $1,071 \pm 0,002$ ($p < 0,001$ по сравнению с нормой для обоих показателей).

Через 1 сутки после криодеструкции печени у основной группы на препаратах регистрировали центролобулярные некрозы. КНП несколько уменьшался за счет увеличения дегенерирующих гепатоцитов (как следствие дополнительного травмирующего воздействия криодеструкции). Диаметр ядер у животных основной группы увеличивался и составил $8,92 \pm 0,34$ мкм ($6,35 \pm 0,06$ мкм в норме), достигая максимальных значений к 7 – м суткам – $9,25 \pm 0,30$ мкм. Четко определялась зона криодеструкции, состоящая из: некротического детрита (собственно зона коагуляции), демаркационного вала и перифокальной области. Зона тотального некроза отграничивалась от окружающей ткани демаркационным валом, состоящим из лейкоцитов и макрофагов (рис. 28).

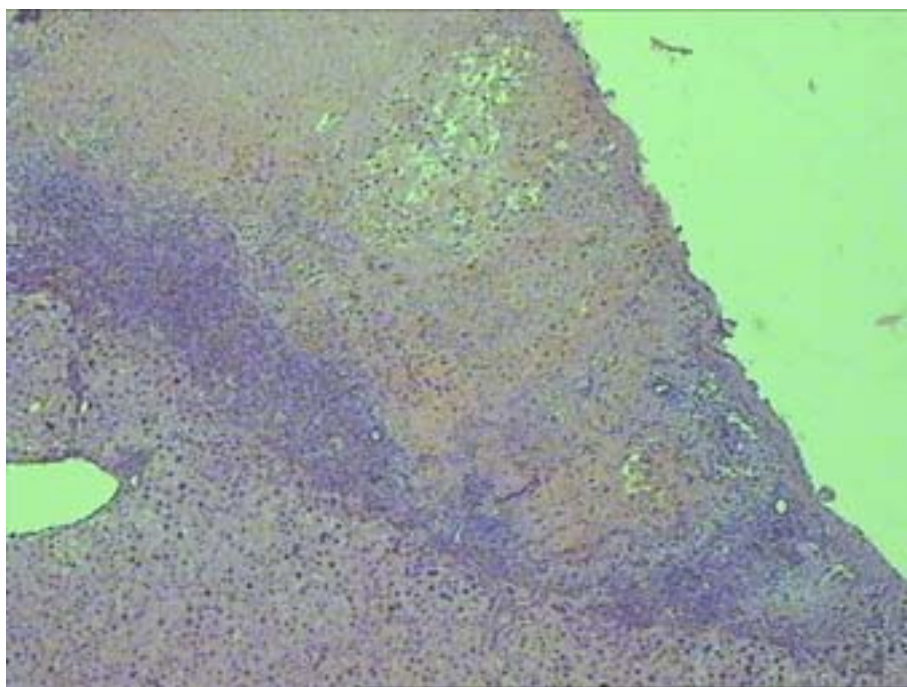


Рис. 28. Зона криодеструкции, отграниченная демаркационным валом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 70.

У экспериментальных животных контрольной группы диаметр ядер увеличивался в начале эксперимента идентично основной группе и составлял $8,92 \pm 0,34$, а через 1 месяц наблюдалась тенденция к незначительному уменьшению ДЯ – $7,78 \pm 0,21$, через 2 месяца – $7,54 \pm 0,19$, а через 3 месяца – $6,78 \pm 0,17$. На препаратах регистрировали гидропическую и

крупнокапельную жировую дистрофии, значительное количество фибробластов, проникающих между печеночными балками (рис. 29).

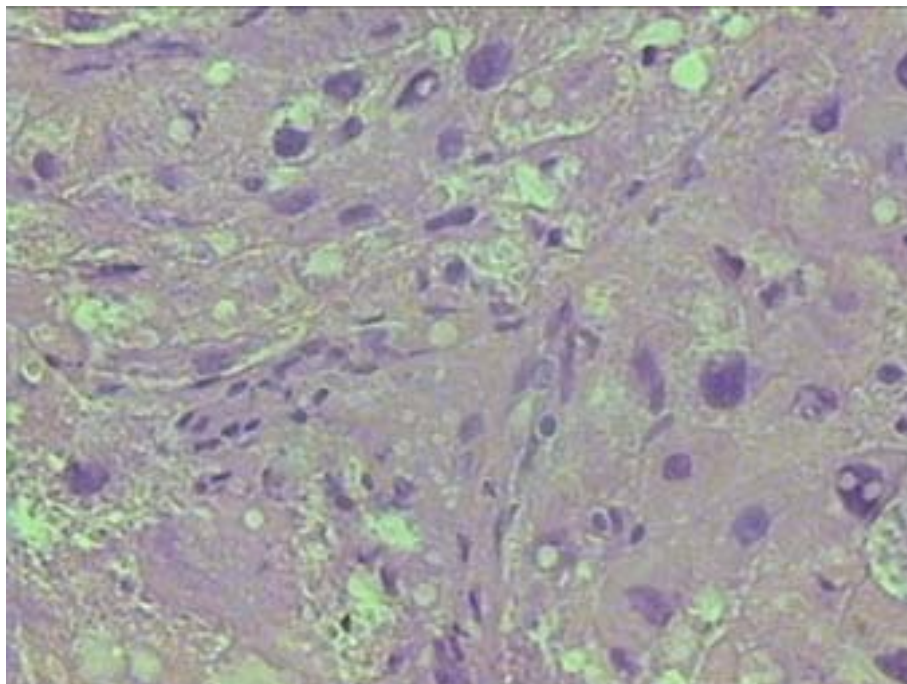


Рис. 29. Выраженная гидропическая и жировая дистрофия печеночной паренхимы. Активизация фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

ЯЦО достоверно не отличалось от нормального уровня – $1:3,7$ ($p>0,05$). Через 3 недели после криодеструкции ДЯ у животных основной группы составил $8,04 \pm 0,29$, через 1 месяц – $7,77 \pm 0,21$ и имел тенденцию к достоверному уменьшению, составившему через 3 месяца $7,01 \pm 0,12$ ($p<0,001$). В печени отмечался отек гепатоцитов периферических зон, характеризующихся развитием выраженной вакуольной дистрофии от мелко – до крупнокапельной, вплоть до баллонной. Гепатоциты характеризуются полиморфизмом ядер от макро – до микроформ, неравномерным распределением хроматина, нечеткой конфигурацией ядрышек. От междольковых зон, в которых отмечается развитие соединительнотканых элементов, наблюдается распространение фибробластов (рис. 30).

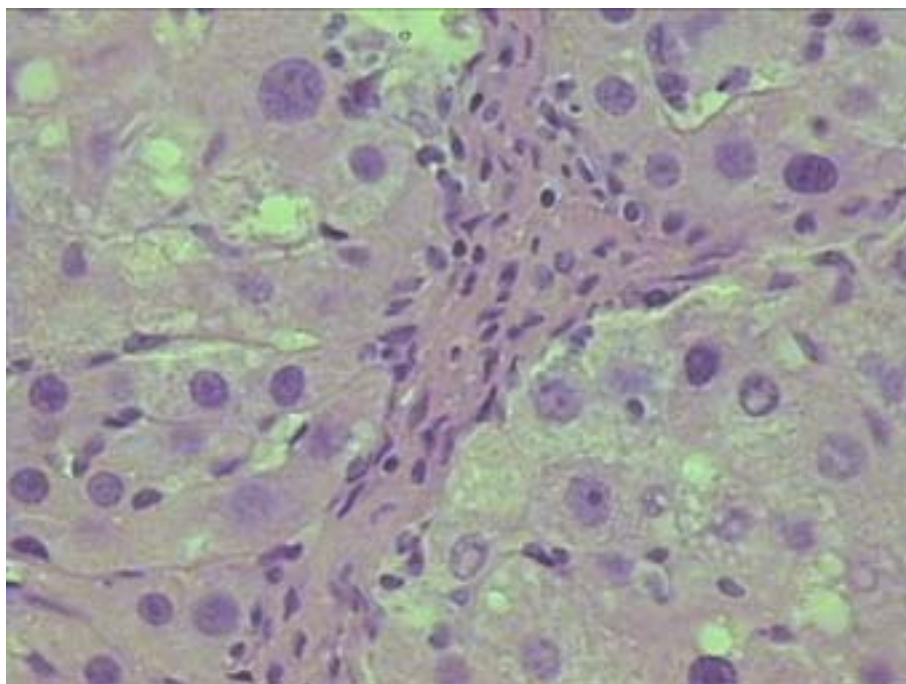


Рис. 30. Крупнокапельная гидропическая дистрофия. Хроматинолиз ядер гепатоцитов. Развитие соединительной ткани в междольковых пространствах. Проникновение фибробластов между балками гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

КНП через 3 суток у животных основной группы характеризуется медленным восстановлением и составляет $1,11 \pm 0,03$, к 7 суткам – $1,09 \pm 0,02$, а к 21 суткам – $1,277 \pm 0,004$. Отмечается положительная динамика, характеризующаяся уменьшением количества дегенерирующих клеток паренхимы печени. На препаратах гепатоциты гипертрофированы, с явлениями незначительной гидропической дистрофии, появляются двуядерные клетки, наблюдается равномерное распределение хроматина по всей структуре ядра (рис. 31). В этот срок практически во всех полях зрения регистрируются многочисленные фигуры митозов. МИ достигает $32,1 \pm 0,1$ ‰.

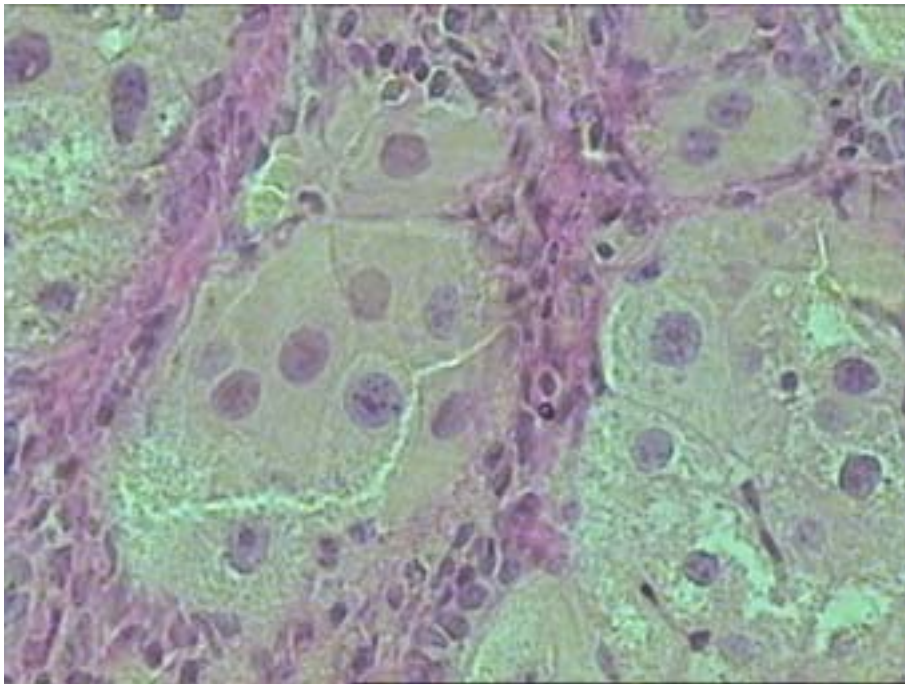


Рис. 31. Ложная долька. Выраженная гипертрофия двуядерных гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 840.

У животных контрольной группы данный показатель КНП через трое суток составил $1,069 \pm 0,002$ и в дальнейшем неуклонно повышался: на 7 сутки – $1,09 \pm 0,02$, на 21 сутки – $1,74 \pm 0,03$, через 1 месяц – $1,78 \pm 0,03$ и через 3 месяца – $2,59 \pm 0,02$, (уменьшен почти в 2 раза), что достоверно не достигает нормальных значений ($p < 0,001$). Данный факт свидетельствует о сниженной активности гепатоцитов к восстановлению паренхимы на фоне цирроза печени. В области триад отмечается резко выраженная гиперемия сосудов, большое количество соединительной ткани (рис. 32).

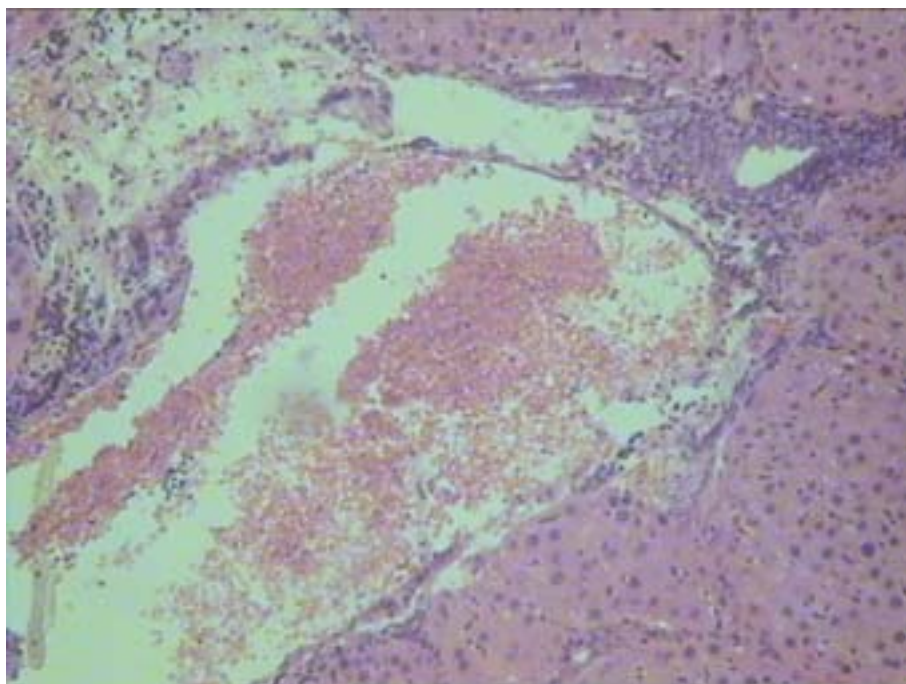


Рис. 32. Резкая гиперемия портальных сосудов. Выраженный застой, лимфо – лейкоцитарная инфильтрация по периферии триады. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 160.

КНП у животных основной группы через 1 месяц после криодеструкции составил $1,38 \pm 0,01$, через 2 месяца резко повысился до $3,74 \pm 0,01$, а через 3 месяца почти достиг нормы и составил $4,43 \pm 0,01$ ($p < 0,001$ по отношению к началу эксперимента – стадия развившегося цирроза печени). В паренхиме печени после криодеструкции в начальный период эксперимента в области, прилегающей к некротическому очагу, окруженному зоной воспалительной инфильтрации, наблюдается нормальная печеночная ткань, в которой присутствует большое количество двух – , трех – и тетрадерных гепатоцитов, наряду с лизирующимися клетками (рис. 33, 34). Этот факт свидетельствует о повышении митотической активности гепатоцитов и способности паренхимы печени к самовосстановлению.

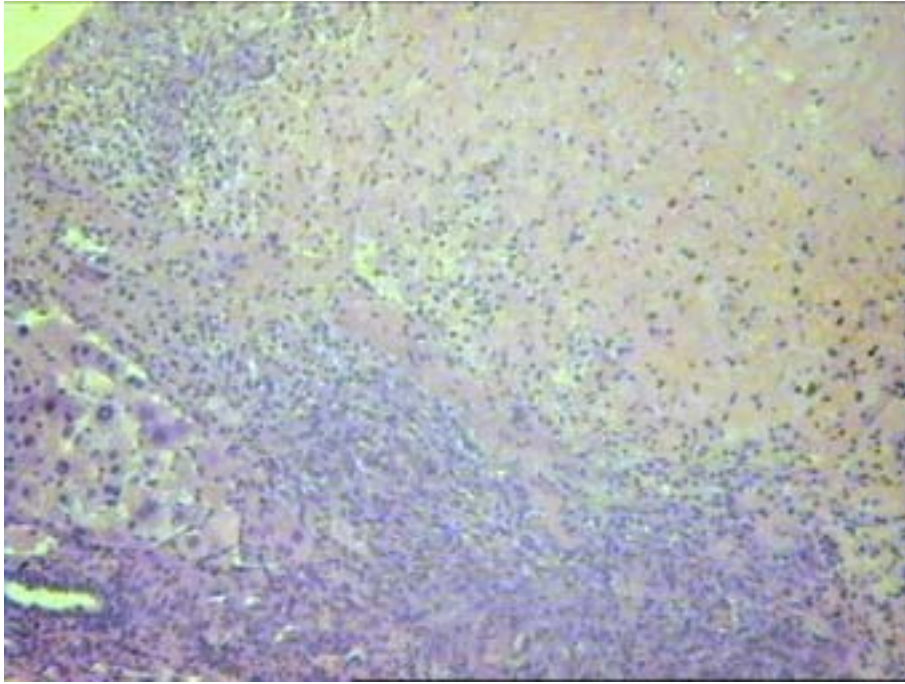


Рис. 33. Зона некротического детрита, окруженная демаркационным валом, к которой вплотную прилегает нормальная печеночная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 70.

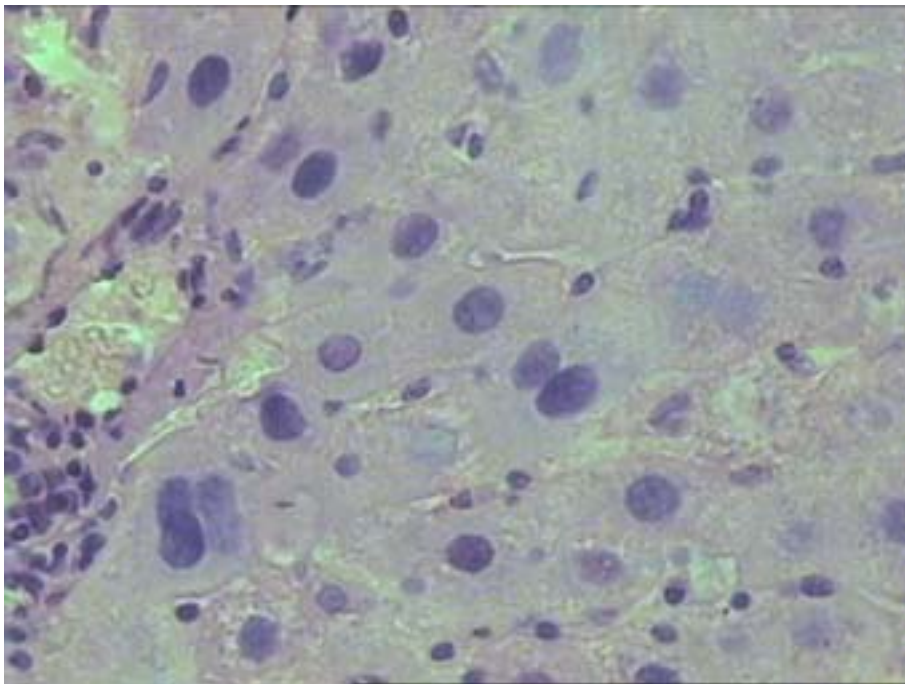


Рис. 34. Гиперхроматоз ядер гепатоцитов. Гипертрофия клеток. Дву – и тетраядерные гепатоциты. Единичные лизирующиеся клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 715.

Коэффициент склеротизации (КС), характеризующий фибротическую перестройку структуры органа (стромально – паренхиматозное отношение) в

основной группе экспериментальных животных на протяжении первого месяца после криодеструкции постепенно снижается, 21 сутки $0,125 \pm 0,002$, через месяц – $0,123 \pm 0,004$, через 2 месяца – $0,086 \pm 0,003$, а через 3 месяца – $0,064 \pm 0,002$, что достоверно отличается стадии развившегося цирроза ($p < 0,001$). В ткани печени в начале эксперимента на фоне тотального гиперхроматоза гепатоцитов со стороны портальных ацинусов наблюдается разрастание соединительной ткани с формированием большого количества ложных долек (рис. 35).

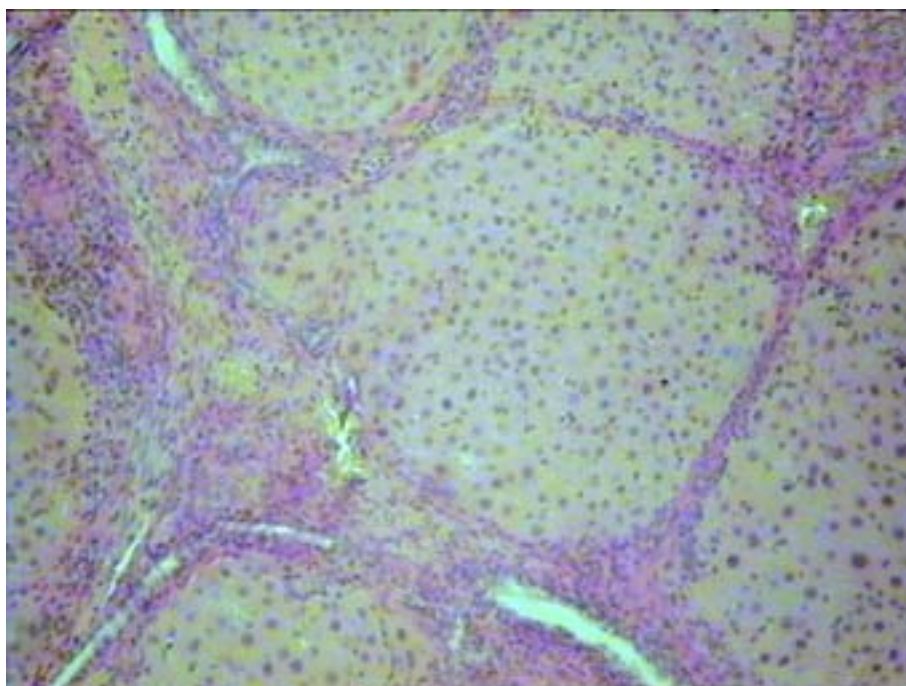


Рис. 35. Разрастание соединительной ткани в портальных зонах с формированием ложных долек. Окраска по Ван Гизон. Увеличение 160.

К концу эксперимента через 3 месяца структура печеночной ткани приобретает мелкодольчатый характер с минимальным развитием соединительнотканых компонентов (рис. 36). На этой стадии происходит интенсивный процесс замещения соединительнотканых прослоек разрастающимися гепатоцитами, и в большей части печеночной ткани происходит нормализация цитоархитектоники. Значительно снижается интенсивность воспалительной инфильтрации портальных трактов по сравнению с предыдущими этапами опыта. Гепатоциты не имеют признаков

жировой дистрофии. Сохраняется умеренное количество гипертрофированных и двуядерных гепатоцитов.

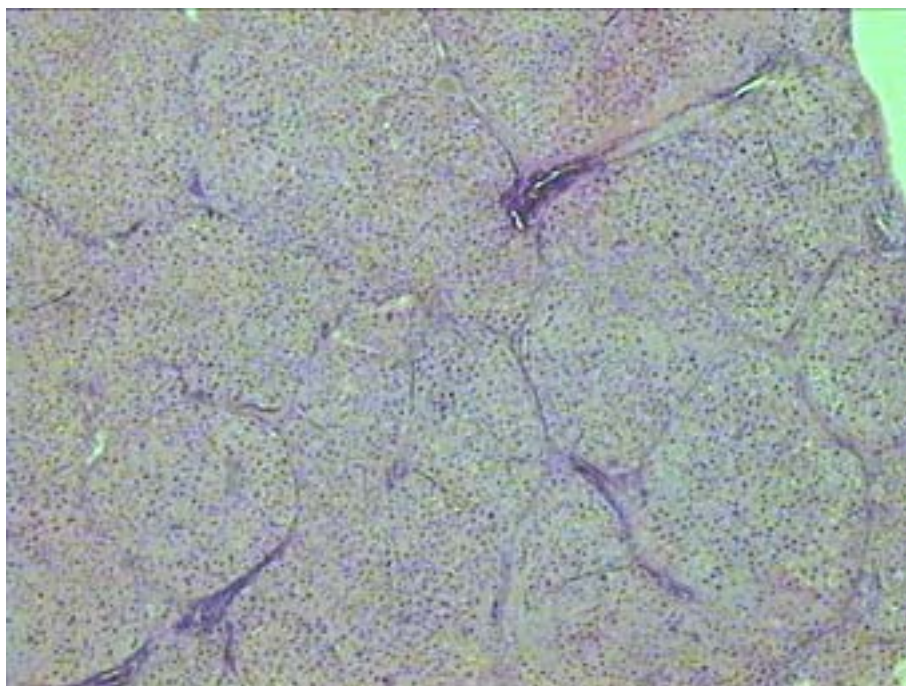


Рис. 36. Мелкодольчатая структура паренхимы печени с минимальным развитием междольковой соединительной ткани. Окраска по Ван Гизон. Увеличение 70.

КС у животных контрольной группы, не подвергшихся криодеструкции, на начальном этапе составил $0,179 \pm 0,003$ ($p < 0,001$ по отношению к норме) и в дальнейшем имел тенденцию к некоторому снижению и через 3 месяца равнялся $0,154 \pm 0,002$, при этом не только не достигая уровня нормальной печени, но и достоверно отличался от КС в основной группе крыс в тот же срок ($p < 0,001$). В ткани печени отмечается обильное развитие соединительной ткани в области триад, большое количество ложных долек, застойные явления в портальных сосудах (рис. 37).

Кроме того, в контрольной группе не отмечено клеточной регенерации (отсутствуют митозы). Частичное восстановление структуры органа связано с внутриклеточной регенерацией – регенераторной гипертрофией гепатоцитов. Прослеживая динамику изменения ДЯ в контрольной группе видно, что максимального размера ядра определяются лишь на начальных стадиях

эксперимента и в дальнейшем имеют тенденцию к снижению. Через 3 месяца их размер достоверно не отличается от нормальных – $6,78 \pm 0,17$ ($p > 0,05$). Притом, что в основной группе даже через 3 месяца размер ядер гепатоцитов не возвращается к норме – $7,01 \pm 0,12$. Это указывает на продолжающиеся процессы внутриклеточной регенерации.

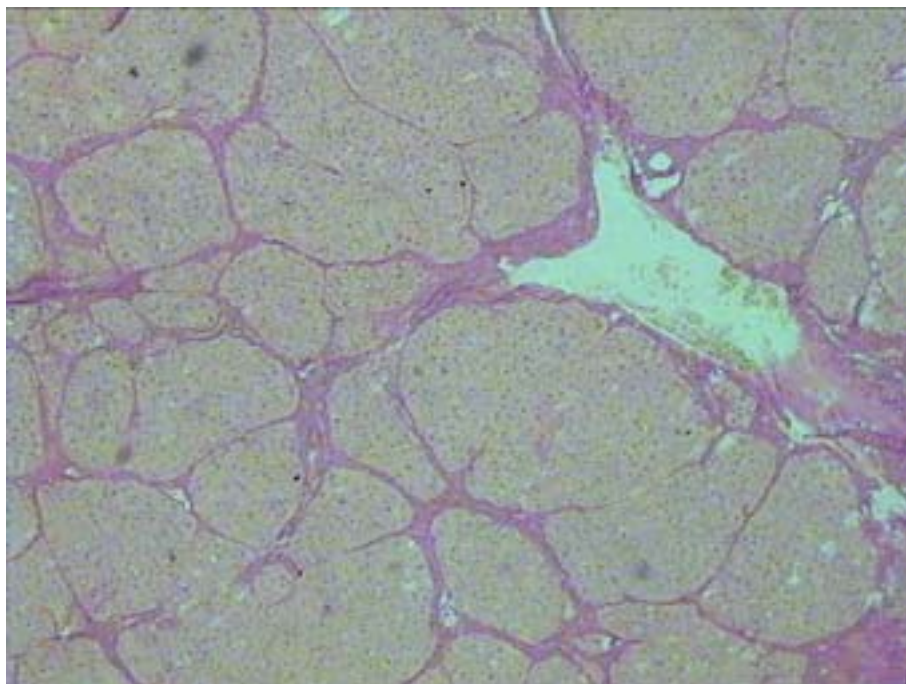


Рис. 37. Незначительная гиперемия портальных сосудов. Выражена междольковая соединительная ткань с формированием ложных долек. Окраска по Ван Гизон. Увеличение 70.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что на фоне криодеструкции происходит восстановление структуры печеночной ткани, за счет выраженной активизации процессов репаративной регенерации, которая происходит не только за счет пролиферации, но и за счет их гипертрофии. Динамика изменения КС и КНП в основной и контрольной группах, как наиболее важных показателей дегенеративно – дистрофических процессов в печени, наглядно и достоверно это показывает.

ГЛАВА IV. КРИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В КЛИНИКЕ

Выполнение криодеструкции цирротически измененной печени, как операции, направленной на стимуляцию регенераторных процессов, проведено у 7 - ми больных. Один больной был прооперирован в 1979 г., шестеро других – в период с 2002 по 2004 гг. Оперативное вмешательство производилось на базе 1 хирургического отделения МК ЛПМУ «Городская больница №3» (клиника кафедры хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ). Все больные были госпитализированы в плановом порядке. Стоит отметить, что до этого они проходили лечение в других клиниках, причем двое из них перенесли эксплоративную лапаротомию (один – оперировался по поводу механической желтухи, у второй больной была попытка выполнения лапароскопической холецистэктомии). В обоих случаях был обнаружен цирроз печени. У трех больных цирроз печени явился фоновым заболеванием, в одном случае – кист печени, в двух других – желчнокаменной болезни и еще в одном случае – сопутствующим заболеванием (основное – послеоперационная вентральная грыжа). Таким образом, из семи больных у четырех цирроз печени сочетался с другой патологией (желчнокаменная болезнь, кисты печени).

После поступления все больные подвергались стандартным методам обследования, включающим в себя сбор жалоб, анамнеза, объективного осмотра и параклинических методов обследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование печени и ее сосудистой системы с применением доплерографии, исследование поглотительно – экскреторной функции печени вофавердиновым методом, ЭГДС).

Для всех больных характерным оказалось наличие абдоминально – болевого синдрома. Боли в правом подреберье редко когда носили острый коликообразный характер (только после погрешности в диете). Чаще всего боли были тупыми без четкой иррадиации и непостоянными во времени.

Вторым синдромом, также встретившимся у всех больных, был астенический, проявлявшийся слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности. У одного больного наблюдался синдром желтухи, у другой больной – асцит.

При сборе анамнеза пытались, прежде всего, уточнить время первых признаков заболевания. К сожалению, достоверно точно сказать об этом мы не можем ни у одного больного. Причин этому несколько. Во – первых, у трех больных цирроз печени сочетался с желчекаменной болезнью или кистами печени. И та, и другая нозологическая единица могут давать боли в правом подреберье, а, учитывая то, что цирроз печени – это более или менее длительно текущий хронический процесс, который на начальных этапах может и не проявляться клинической симптоматикой, то можно предположить, что существующий болевой синдром у наших больных был проявлением или желчекаменной болезни, или кист печени. Во – вторых, у трех больных иммунологическими методами обнаружены маркеры парентеральных вирусных гепатитов, однако даже ретроспективный анализ у этих больных не позволяет обнаружить факт перенесенного острого вирусного гепатита. Единственным путем попадания вируса в организм у 2 - х больных, возможно, явилась гемотрансфузия 19 и 22 года назад, проводившаяся в одном случае по поводу массивной кровопотери после кесарева сечения с надвлагалищной ампутацией матки, во втором – после осложненного аборта. Еще у одной больной вообще не обнаружено вероятного источника инфицирования вирусным гепатитом. Говоря в целом, из 7 - ми больных у двоих цирроз печени оказался по сути операционной находкой, у одной больной обнаружился при скрининговом ультразвуковом исследовании по поводу кист печени и еще у одной больной, когда совокупность инструментальных методов (УЗИ) в сочетании с ярко выраженной клинической симптоматикой (геморрагический синдром, асцит), уже не оставляла сомнений в циррозе, причем в декомпенсированной его стадии.

При объективном осмотре обращали внимание на цвет кожных покровов. Ярко выраженной желтухи не было ни у одного больного, только у одной больной отмечалась легкая иктеричность кожи и склер, что, в общем – то, подтверждалось и биохимическим анализом крови (повышение билирубина). У одной больной встретился геморрагический синдром, проявлявшийся в наличии различной формы и давности кровоизлияний на теле, у другой – пальмарная эритема и «raper money skin» симптом (обилие мелких, нитевидных, иррегулярно расположенных подкожных сосудов на лице). У этой же больной определялась увеличенная бугристая умеренно болезненная печень и селезенка. Асцит был у одной больной.

Из лабораторных анализов: легкой степени анемия (Hb - 102 г/л) встретилась у одной больной, ускорение СОЭ – у 5 - ти больных (от 25 до 42 мм/ч), повышение билирубина (36,4 – 10,5 – 25,9), тимоловой пробы (16,8 ЕД), снижение сулемовой пробы (0,9 мл) – у одной больной, повышение уровня АлАТ (до 2,53 ммоль/чхл) – у четырех больных. Содержание общего белка у всех больных оказалось в пределах нормы (от 78,4 до 92,7 г/л). У пяти больных отмечено снижение ПТИ (от 70,4 до 83,3 %). Таким образом, у всех больных встретились более или менее выраженные цитолитический, мезенхимально – воспалительный синдромы, синдромы анемии и желтухи, что является довольно характерным для лабораторной диагностики цирроза печени. Иммунологические методы исследования позволили определить этиологию цирроза у 3 – х больных. Вирусный гепатит В – у одной больной, микст – инфекция (ВГВ + ВГС) – у двух больных.

Из дополнительных методов исследования нами использовались УЗИ печени и ее сосудистой системы, исследование поглотительно – экскреторной функции печени вофавердиновым методом и ЭГДС. При выполнении сонографии печени только у одной больной отмечено ее значительное увеличение (+ 8 см). У всех больных отмечалась мелкобугристая поверхность, закругление нижнего края, диффузная неоднородность паренхимы печени с множественными участками

повышенной (паренхиматозные очаги фиброза, участки фиброза в перипортальных зонах и вокруг желчевыводящих протоков) и пониженной (очаги регенерации и островки нормальной ткани) эхогенности (рис. 37)

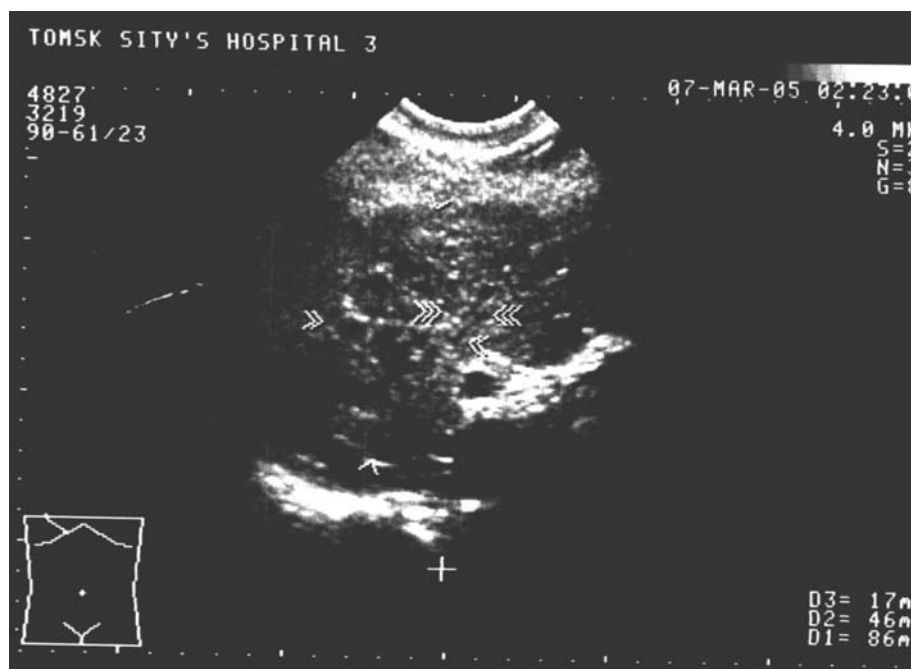


Рис. 37. УЗИ печени. Выраженная диффузная неоднородность паренхимы

Выполнение доплерографии и исследование поглотительно – экскреторной функции печени не выявило существенных гемодинамических расстройств ни у одного больного. Проведение ЭГДС позволило выявить очаговое варикозное расширение вен пищевода только у одной больной.

Комплексная оценка полученных данных позволила установить стадию цирроза печени следующим образом: у 4 - х больных – компенсация, у трех – декомпенсация. Стадия процесса устанавливалась на основании международной классификации циррозов печени (Лос – Анджелес, 1994) в зависимости от выраженности печеночно – клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Печеночно – клеточная недостаточность оценивалась по Чайлд – Пью (Child, Pugh). Принадлежность к классу А, В или С устанавливалась после подсчета баллов по следующим критериям: уровень билирубина, альбумина, ПТИ, наличие или отсутствие энцефалопатии, асцита. Четверо больных отнесены к классу А (компенсация)

- 5 – 6 баллов, соответственно, и трое больных - к классу В (декомпенсация)
- 7 – 9 баллов.

Предоперационная подготовка. Проведение полноценной предоперационной подготовки больных с циррозом печени представляется нам задачей ничуть не менее важной, чем само оперативное пособие. Причины этому достаточно очевидны. Несмотря на то, что печень – это орган, обладающий мощными компенсаторными возможностями, полностью оценить резервы цирротически измененного органа – достаточно сложная задача. Любое оперативное вмешательство на печени потенциально опасно развитием печеночной недостаточности, лечение которой и в современных условиях представляет собой достаточно сложную и до конца не изученную проблему. Снижение риска развития печеночной недостаточности, на наш взгляд, возможно за счет комплексной оценки функционального состояния печени на основе изучения биохимических показателей крови, напрямую отражающих состояние органа (глюкоза, билирубин, осадочные пробы, общий белок, аминотрансферазы, мочевины, креатинин, протромбиновый индекс, фибриноген). Весь комплекс предоперационных мероприятий был направлен на решение следующих задач:

1. Снижение активности процесса.
2. Ликвидация или, по крайней мере, уменьшение проявлений (осложнений) цирроза печени – асцита, портальной гипертензии.
3. Проведение заместительной терапии (ликвидация анемии, диспротеинемии).

Наибольшие сложности в предоперационной подготовке возникли у одной больной с декомпенсированным циррозом (класс В по Child – Pugh). В данном случае пришлось решать все три задачи. Активность процесса у данной больной выражалась в наличии холестатического (повышение общего билирубина до 36,4 мкмоль/л за счет прямой фракции – 25,9), цитолитического (повышение АлАТ до 2,53 ммоль/ч×л), мезенхимально – воспалительного (повышение тимоловой пробы до 16,8 ед.) и

гепатодепрессивного синдрома (снижение ПТИ и фибриногена). Консервативная терапия включала в себя назначение диеты в пределах стола № 5 с ограничением поваренной соли (асцит). Дезинтоксикационная терапия включала в себя внутривенное капельное введение 5 % раствора глюкозы 500 мл с 5 % - ным раствором аскорбиновой кислоты – 4 мл и введение 200 мл гемодеза. Для улучшения клеточного метаболизма назначались витамины В₆ и В₁₂, которые чередовались через день и эссенциале по 5 мл ежедневно. Учитывая вирусный характер поражения печени и среднюю активность процесса назначали преднизолон в суточной дозе – 30 мг.

Лечение асцита осуществляли путем комбинирования диуретических препаратов: антагонистов альдостерона и препаратов тиазидового ряда. Нами использовалась комбинация спиронолактон (100 мг/сут) – фуросемид (40 мг/сут). На этом фоне удалось достигнуть увеличения диуреза на 500 мл в сутки. Учитывая довольно низкие дозы диуретиков, у нас оставался резерв в возможности увеличения суточного диуреза, однако во избежание резкого снижения ОЦК и электролитного дисбаланса мы не стали еще более его форсировать. В принципе, эта тактика оправдала себя. Практически полной ликвидации асцита удалось достигнуть за 10 суток.

Заместительная терапия потребовала двукратного переливания эритроцитарной массы общим объемом 490 мл (коррекция анемии). Коррекция диспротеинемии проводилась внутривенными инфузиями 5 % - го раствора альбумина (3 раза по 100 мл) и свежезамороженной плазмы (2 раза общим объемом 550 мл).

Весь комплекс консервативных мероприятий в случае декомпенсированного активного цирроза печени позволил нам за относительно короткий срок (10 суток) добиться ликвидации асцита, резкого снижения активности процесса (показатели билирубина, АлАТ, осадочных проб к этому времени не отличались от нормальных), ликвидировать анемию и диспротеинемию.

В случаях с компенсированным циррозом печени показатель предоперационного койко-дня был еще короче (от 2 – х до 5). Причина этому достаточно очевидна – отсутствие или крайне низкая активность процесса, отсутствие асцита. Консервативные мероприятия в этом случае были направлены на создание функционального резерва печени. Назначались внутривенные инфузии раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой, эссенциале и витамины группы В. Этой терапии оказывалось достаточно для коррекции существующих нарушений (повышение трансаминаз, изменение осадочных проб).

Техника операции

Операцию выполняли под эндотрахеальным наркозом. Во всех случаях за исключением одного (наличие послеоперационной грыжи в месте верхнее – срединной лапаротомии) нами использовался косой доступ в правом подреберье (доступ Кохера), поскольку он обеспечивает достаточный хороший обзор и подход к обеим долям печени. После вскрытия брюшной полости проводилась визуальная оценка состояния печени (размер, цвет, форма), при пальпаторном исследовании оценивалась консистенция органа. После этого выполнялась биопсия. Для этого из края печени скальпелем иссекался биоптат размером 1×1×1 см. Гемостаз этого участка достигался наложением блоковидного шва. Учитывая то, что цирроз печени оказался фоновым заболеванием для желчнокаменной болезни (у 2 – х больных) и кист печени (1 больная), то в этих трех случаях операция носила симультанный характер: холецистэктомия + криодеструкция, иссечение кист печени + криодеструкция. Криодеструкция выполнялась с помощью оригинальной криоустановки (рис. 38), разработанной в Зональном Гепатологическом Центре г. Томска (патент РФ 2189795 от 27.09.2002 «Криохирургический инструмент»).



Рис. 38. Кривоустановка.

Рабочей частью установки являлся криодеструктор (рис. 39). Основным элементом криодеструктора – наконечник, выполненный в виде полусферы. Для увеличения его внутренней площади, увеличения теплообмена на внутренней поверхности его размещены иглы.



Рис. 39. Криодеструктор.

Их длина и диаметр рассчитаны таким образом, чтобы газовая прослойка была только на внутренней поверхности полусферы, а иглы имели температуру жидкого азота. Постоянная циркуляция азота позволяет поддерживать температуру наконечника от -150°C до $-195,8^{\circ}\text{C}$.

Технические характеристики криодеструктора:

- диаметр наконечника (мм) – от 20 – 40
- высота наконечника (мм) – 23
- температура наконечника на воздухе – $195,8^{\circ}\text{C}$
- температура наконечника в ткани печени от -150°C до -180°C .

Криодеструкция печени выполнялась посегментарно из 10 – 15 точек. Исключением являлись I, VII, VIII сегменты, поскольку для доступа к ним потребовалось бы либо расширение операционного доступа, либо мобилизация печени, что, на наш взгляд, не является оправданным. Экспозиция криодеструктора на печени составляла 30 секунд на каждой точке. После отнятия криодеструктора от печени на ней образовывалось ледяное пятно, диаметр которого превышал изначальный диаметр криодеструктора (рис. 40).



Рис. 40. Ледяное пятно на печени.

Ледяные пятна на печени располагались в мозаичном порядке. Цвет их постепенно из белого становился темно – багровым и оставался таким до самого конца операции. Брюшная полость либо ушивалась наглухо, либо оставлялся дренаж в подпеченочное пространство (в случае сочетания операции с холецистэктомией или иссечением кист печени).

Приводим клинический пример.

Больная К. (история болезни № 537), 50 лет, 22.01.04 госпитализирована в клинику в плановом порядке с диагнозом «желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит. Фоновое заболевание: цирроз печени, вирусной этиологии (ВГС), неактивная фаза, компенсация». При поступлении предъявляла жалобы на приступы болей в правом подреберье, тошноту, рвоту появляющиеся после погрешности в диете (жирная, жареная пища). Из анамнеза заболевания удалось установить, что подобные приступы болей беспокоят уже на протяжении 30 лет. Впервые камни в желчном пузыре обнаружены после проведения УЗИ в 1983 г. Вирусными гепатитами никогда не болела. В 1985 г. перенесла переливание крови по поводу постгеморрагической анемии после аборта. В ноябре 2002 г. планировалась лапароскопическая холецистэктомия, однако на операции при ревизии обнаружены макроскопические признаки цирроза печени. Операция была прекращена. Объективное исследование: кожа и склеры обычной окраски. На коже лица и грудной клетки – телеангиоэктазии. Живот обычной формы, при пальпации умеренно болезненный в правом подреберье. Желчный пузырь не пальпируется, печень не увеличена. УЗИ: печень не увеличена, поверхность местами мелкобугристая, структура диффузно неоднородная, неравномерно повышенной эхогенности. Желчный пузырь уменьшен в размерах, весь просвет его выполняет конкремент. Допплерография печени: сосуды печени, портальной системы имеют правильный ход. Диаметр v. portae – 1,3 см, скорость кровотока 26,4 см/сек, объем кровотока по воротной вене 1980 мл/мин. Печеночная артерия: скорость кровотока 94 см/сек. Селезеночная

артерия – 55 см/сек. При ЭГДС – диффузный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, дуоденит. В биохимическом анализе крови: повышение тимоловой пробы до 5,2 ед., снижение ПТИ до 83,3 %. Результаты тестирования ИФА на вирусные гепатиты: антиВГС IgG – «+». Предоперационная подготовка – 4 суток. 27.01.04 – операция: холецистэктомия, криодеструкция печени. На операции: печень обычных размеров с явлениями мелкоочагового цирроза. Желчный пузырь сморщен. Просвет его выполнен конкрементом. Холецистэктомия от шейки. Криодеструкция печени из 14 точек в шахматном порядке (8 точек в правой доле, 6 – в левой). Тампон и трубка к Винслову отверстию. Гладкое послеоперационное течение. При УЗИ – контроле на 8 сутки после операции - печень не увеличена, структура диффузно неоднородная, неравномерно повышенной эхогенности, с участками невыраженной очаговой инфильтрации (зоны криодеструкции), (рис.41). Допплерография сосудов печени – без динамики В брюшной полости и подпеченочно жидкости нет. Выписана на 13 сутки после операции.

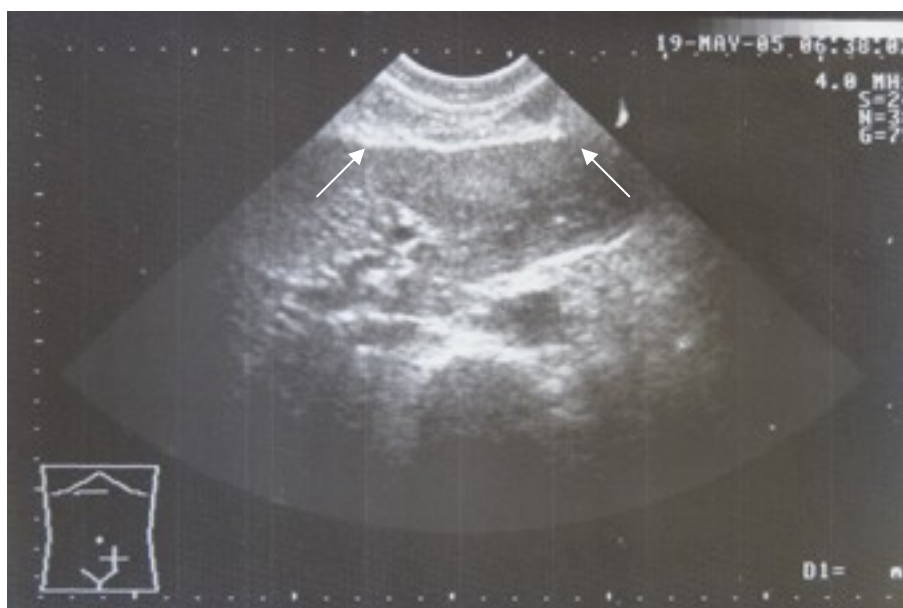


Рис.41.УЗИ печени. Зона криодеструкции 8 суток после операции.

У данной больной показатель койко-дня составил 18, что сопоставимо с обычной открытой холецистэктомией. Дополнительная операция (криодеструкция) ни в коей мере не утяжелила послеоперационный период. Единственными зафиксированными лабораторными изменениями были

лейкоцитоз $16,2 \times 10^9/\text{л}$ и повышение уровня АлАТ (2,38 ммоль/ч×л) в первые сутки после операции. Оба эти показателя нормализовались к моменту выписки. В другом случае мы не отметили и этих изменений. Клинический пример.

Больная К. (история болезни № 5193), 50 лет, 08.09.03 госпитализирована в клинику в плановом порядке с диагнозом «желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит. Фоновое заболевание: цирроз печени, вирусной этиологии (ВГВ), активная фаза, декомпенсация (асцит, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода)». При поступлении предъявляла жалобы на тяжесть в правом подреберье, увеличение живота в объеме, потерю массы тела. Из анамнеза заболевания установлено, что дискомфорт в правом подреберье беспокоит на протяжении 1 года. Наблюдалась у терапевта поликлиники по поводу желчнокаменной болезни. Проводимое лечение существенного улучшения не давало. С того же времени стала отмечать потерю массы тела. За 4 недели до госпитализации в клинику стала отмечать быстрое увеличение живота в объеме. Через некоторое время развился интенсивный болевой приступ в правом подреберье, по поводу чего была госпитализирована в хирургическое отделение одной из клиник. Болевой приступ был купирован консервативными мероприятиями, при УЗИ печени обнаружены признаки цирроза. Вирусными гепатитами не болела, операций и гемотрансфузий не было. При объективном осмотре: легкая иктеричность кожи и склер, пониженного питания. Живот резко увеличен в объеме, участвует в акте дыхания. На коже живота – умеренно выраженная венозная сеть. При пальпации живот мягкий, незначительно болезненный в правом подреберье. Печень резко увеличена, выступает из под края реберной дуги на 8 см, край плотный, закруглен, бугристый. УЗИ: печень увеличена, выступает из под края реберной дуги на 8 см. Поверхность местами мелкобугристая, нижний край закруглен. Структура однородная, мелкозернистая, повышенной эхогенности. Желчные протоки не расширены. Воротная вена расширена до

16 мм. Желчный пузырь 105×54 мм. В гартмановском кармане – фиксированный камень. Селезенка увеличена - 133×48 мм. В брюшной полости большое количество свободной жидкости.

Допплерография печени – диаметр общей печеночной артерии 4,3 мм, объемная скорость кровотока максимальная 468 мл/мин. Диаметр воротной вены от 14 до 15 мм на разных участках, объемная скорость кровотока от 800 до 1,3 л/мин. ЭГДС – очаговое варикозное расширение вен нижней трети пищевода. В анализах: легкая анемия (Hb 102 г/л), повышение билирубина (36,4 мкмоль/л – общий, непрямой – 25,9 мкмоль/л), резкое повышение тимоловой пробы (16,8 ед.), АлАТ (2,53 ммоль/чл), АсАТ (2,49 ммоль/чл), снижение фибриногена (2,5 г/л). Маркеры вирусных гепатитов: антиHBs – 62 мМЕ/мл, антиHBs_{ог} суммарные – «+». Предоперационная подготовка на протяжении 13 суток: внутривенное введение глюкозы, гемодеза, эссенциале, альбумина, витаминотерапия, гормоны, диуретики, переливание эритроцитарной массы и плазмы. Асцит купирован, биохимические показатели крови в пределах нормы. Операция 24.09.03 – холецистэктомия, криодеструкция печени, оментогепатопексия. На операции: асцит, печень бугристая, белесоватого цвета, плотная. Большой желчный пузырь с камнем в шейке. Холецистэктомия от дна. Биопсия печени. Криодеструкция печени из 10 точек (6 справа, 4 слева) с экспозицией 30 секунд. Оментогепатопексия. Дренаж к ложу желчного пузыря. Гладкое послеоперационное течение. Дренаж удален на 5 сутки (отделяемого по нему не было). УЗИ – контроль на 5 сутки: сохраняется увеличение печени, капсула диафрагмальной поверхности печени фрагментарно утолщена до 5 – 6 мм, с размытым контуром. Эхогенность прилежащих отделов печени несколько выше, чем в отдаленных зонах. В брюшной полости небольшое количество свободной жидкости, больше в малом тазу, толщина слоя над мочевым пузырем – 20 мм. Допплерография печени – без динамики. Выписана на 11 сутки после операции. Патологоанатомическое заключение: присланный фрагмент из печени представлен фиброзной тканью без четкой

дольковой структуры с распространенной лимфо – лейкоцитарной инфильтрацией, среди которой видны мелкие желчные протоки и встречаются небольшие группы атрофичных гепатоцитов.

У данной больной в послеоперационном периоде отмечено развитие анемии (Hb 80,2 г/л), что было связано с кровопотерей на этапе холецистэктомии. Изменения биохимических показателей крови (билирубина, трансаминаз, мочевины) не отмечено. Общий койко – день составил – 26, из которых 16 пришлось на предоперационную подготовку.

Оценивая оба клинических примера, приведенных выше, можно отметить общность заболеваний – желчнокаменная болезнь на фоне цирроза печени вирусной этиологии. Единственным существенным отличием явилась стадия процесса. В первом случае – компенсация, во втором – декомпенсация. В наших примерах это оказалось важным только для оценки длительности пребывания больных в стационаре. Интересно, что сколь либо существенных различий в течении послеоперационного периода у этих больных обнаружено не было. И в том и в другом случае обошлось без развития каких – либо осложнений. Что касается остальных пяти прооперированных нами больных, то и у них мы наблюдали гладкий послеоперационный период. Ни в одном случае не понадобилось проведения интенсивной терапии.

Отдаленные результаты прослежены нами у одной больной (1 год после перенесенной операции цистэктомии + криодеструкции печени). Больная была отнесена нами к классу А по Child – Pugh (компенсация). Субъективно больная чувствует себя удовлетворительно. Периодически беспокоит тяжесть в правом подреберье. При объективном осмотре – кожные покровы обычной окраски. Асцита нет. При ультразвуковом исследовании: печень не увеличена, правильной формы, контуры ровные, структура однородная. При доплерографии сосудов печени – гемодинамические показатели в пределах нормы. В общем и биохимическом анализах крови – без отклонений от нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С медицинскими аспектами (во многом нерешенными) проблемы лечения хронических гепатитов и циррозов печени напрямую связаны экономические потери страны, складывающиеся из дорогостоящего и продолжительного лечения данных заболеваний, реабилитацией больных, высокой смертности и частоты инвалидизации. Наибольшие экономические потери от заболеваемости в 2000 г. связаны с гепатитом В - 2,3 млрд. руб. Несколько меньше ущерб от гепатита С - 1,6 млрд. руб. и еще меньше от гепатита А - 1,2 млрд. руб. В 2000 г. экономический ущерб от всех вирусных гепатитов в стране превысил 5 млрд. рублей, что в структуре суммарного ущерба от наиболее распространенных инфекционных болезней (25 нозологических форм без гриппа и ОРВИ) составило 63% (Шаханина И. Л. С соав. 2001). Что касается цирроза печени, то в экономически развитых странах он входит в число шести основных причин смертности в возрасте 35 – 60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения (Садовникова И. И., 2003). На сегодняшний день не существует этиотропной терапии циррозов печени, а единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении хронических вирусных гепатитов является интерферон - α . Данный факт со всей очевидностью показывает необходимость поиска и внедрения в клиническую практику новых методов лечения данной группы болезней. В связи с этим представляется интересным оценить влияние криодеструкции печени на течение хронического гепатита и цирроза печени в эксперименте и клинике.

Известно, что печёночные клетки относятся к клеточной популяции, характеризующейся крайне медленным восстановлением за счёт неактивной физиологической регенерации.

При моделировании токсического поражения печени специфичным “печёночным” ядом четырёххлористым углеродом, избирательно поражающим печень, развивается токсический гепатит, переходящий в цирроз печени.

Проведённая нами в эксперименте сравнительная оценка результатов криодеструкции при гепатитах и циррозах показала, что в отношении стимуляции регенеративных изменений в печёночной ткани криодеструкция и при гепатитах, и при циррозах даёт положительный результат. Вместе с тем, выявился ряд особенностей течения регенерационного процесса и обратимости патологических изменений при криодеструкции, проведённой на фоне течения экспериментального гепатита и цирроза.

Гистологическая картина печёночной ткани животных с течением гепатита без криодеструкции (контрольная группа) характеризуется относительно медленным восстановлением. В начале эксперимента (стадия токсического гепатита и цирроза печени) наблюдаются выраженные дистрофические изменения, характеризующиеся резким набуханием и вакуолизацией цитоплазмы, появлением большого количества дегенерирующих гепатоцитов (КНП – $2,06 \pm 0,01$ при норме - $4,583 \pm 0,001$). Через 1 сутки во всей паренхиме печени появляются центрлобулярные некрозы, в области которых регистрируется большое количество лизирующихся клеток. Через 30 суток от начала эксперимента начинается медленная регенерация некротизированных центрлобулярных клеток, развивающаяся от перипортальных зон (КНП – $2,20 \pm 0,06$).

Удаётся проследить, как поврежденные клетки выходят из печеночных пластинок. Некротизированные гепатоциты захватываются макрофагами, которые увеличиваются в объеме и образуют небольшие скопления в синусоидах и вокруг печеночных триад. Одновременно появляется значительное количество двуядерных гепатоцитов, что свидетельствует о гиперпластических процессах, способствующих восстановлению печёночной ткани за счёт увеличения количества функционирующих гепатоцитов.

К концу эксперимента через 90 суток отмечается тенденция к относительному восстановлению паренхимы (КНП - $2,70 \pm 0,08$), что меньше нормы почти в 1,5 раза.

У экспериментальных животных основной группы, которым была проведена криодеструкция, в первые часы наблюдается резкое нарушение архитектоники ткани печени с максимальной выраженностью дегенеративных изменений к концу 3-х суток (КНП – $1,9 \pm 0,1$), а затем статистически достоверное восстановление паренхимы, регистрирующееся к концу 14-х суток (КНП – $3,2 \pm 0,1$). Через 90 суток дегенерирующих гепатоцитов очень мало и КНП приближается к норме $4,33 \pm 0,05$. По периферии долек отмечается незначительное развитие молодой соединительной ткани. Полосы стромы окружают крупные порталные ветви, активизируются элементы фибробластной системы, КС к концу эксперимента у основной группы животных равен $0,064 \pm 0,002$ (при норме – $0,058 \pm 0,001$), что характеризует относительную нормализацию параметров паренхиматозно – стромальных взаимоотношений.

Регенераторные процессы разворачиваются по всей толще сохранившейся части органа, т. е. протекают по типу регенераторной гипертрофии. Уже в первые сутки в перипортальных гепатоцитах начинается интенсивный синтез ДНК, затем он в виде волны распространяется по направлению к центральной вене и через сутки в интерфазе находится почти 30% печеночных клеток. При этом «волна» митозов также движется от периферии к центру дольки. Волнообразное вступление гепатоцитов в митоз, по-видимому, обеспечивает сохранение печени своей функции: одна часть клеток делится и не может в это время функционировать, другая — продолжает работать.

В условиях нашего эксперимента при моделировании цирроза печени у контрольной группы животных наблюдается избыточное разрастание соединительной ткани, сопровождающееся заметной перестройкой паренхимы.

В начале эксперимента в печени контрольной группы отмечается значительное поражение печёночной ткани. Балочное строение печени

нарушено, по всей паренхиме регистрируются очаги некроза различной величины. Выражена лимфо – гистиоцитарная инфильтрация паренхимы. Портальные тракты расширены, содержат большое количество лимфоцитов и гистиоцитов. Отмечается реакция со стороны купферовских клеток. КНП составляет $1,071 \pm 0,002$. Затем, в динамике эксперимента отмечается медленное частичное восстановление паренхимы печени и КНП составляет через 90 суток - $2,59 \pm 0,02$, что существенно отличается от нормальных значений.

Тяжи соединительной ткани становятся шире, инфильтрованы лимфоцитами, отмечается пролиферация фибробластов. КС медленно уменьшается и по окончании эксперимента достигает $0,154 \pm 0,002$, что выше исходных значений почти втрое.

В противоположность вышесказанному, у экспериментальных животных основной группы, которым была проведена криодеструкция, отмечалась положительная динамика морфологических изменений, которая характеризовалась постепенной нормализацией строения печёночной паренхимы. К концу 90-х суток КНП составил значение - $4,43 \pm 0,02$, что почти равно исходному.

Восстановление паренхимы печени происходит не только за счёт пролиферации гепатоцитов, но и за счёт их гипертрофии. В гепатоцитах, как и в любых других клетках, поддерживается динамическое равновесие между процессами анаболизма и катаболизма. Увеличение массы гепатоцитов возникает в результате, как интенсификации синтеза белка, так и торможения процессов распада. О состоянии катаболизма в гепатоцитах можно судить по количеству аутофагических вакуолей - чем их больше, тем интенсивнее протекают эти процессы. Было установлено, что на 1 – 2-е сутки после криодеструкции печени аутофагические вакуоли почти полностью исчезают из цитоплазмы, а в последующие дни их количество остаётся в 2-3 раза ниже нормы. Подобное торможение катаболизма белка рассматривается как важный адаптационный механизм

перехода от физиологического равновесия между синтезом и распадом белка к положительному балансу, обеспечивающему компенсаторное увеличение массы паренхимы печени.

Высокая регенераторная способность печёночной ткани обнаруживается после диффузных поражений её паренхимы. В этих условиях наряду с пролиферацией гепатоцитов особое значение приобретает внутриклеточная регенерация. При постгепатитном циррозе заметно возрастает количество полиплоидных и многоядерных клеток, содержание ДНК в которых вдвое больше, чем в обычных гепатоцитах. Различные токсические вещества ведут к более обширным некрозам и, в качестве реакции на них, развивается более выраженная пролиферация печёночных клеток. После введения четырёххлористого углерода резко активизируется синтез ДНК, через 60 часов он достигает 60 % в гепатоцитах. Несколько раньше усиления синтеза ДНК начинает увеличиваться интенсивность синтеза РНК. Всё это обеспечивает развёртывание как клеточной (тканевой), так и внутриклеточной регенерации. За счёт пролиферации гепатоцитов происходит восстановление поражённых участков печени.

Обширные некрозы и поражения печени, обусловленные длительным воздействием патогенного фактора, ведут к неполной регенерации. При этом значительные участки паренхимы замещаются соединительной тканью.

Так, у экспериментальных животных основной группы на фоне криодеструкции в начальной стадии эксперимента отмечается зона коагуляционного некроза, окружённая демаркационным валом, состоящим из полиморфноядерных клеток. Зона некроза непосредственно прилегает к неповреждённой печёночной паренхиме. На 14-е сутки зона некроза замещается соединительной тканью. Повсеместно отмечается значительное развитие междольковой соединительной ткани. Активизация фибробластов приводит к развитию тяжёлой соединительной ткани, которые

разъединяют печёночную паренхиму на ложнодольки. Но в дальнейшем, на фоне оперативного вмешательства методом криодеструкции, отчётливо наблюдается тенденция в активному восстановлению печёночной ткани. КС через 90 суток после криодеструкции составляет значение, близкое к норме - $0,064 \pm 0,002$. Отмечается значительное увеличение размеров ложнодолек, в которых находятся многоядерные гепатоциты, уменьшение количества соединительной ткани. Соединительнотканые тяжи становятся уже, теряют непрерывность. Нормализуется сосудистое русло, печёночные балки правильно ориентированы относительно сосудов, наблюдается выраженная капилляризация синусоидов.

К концу эксперимента после криодеструкции у животных основной группы наблюдается значительное истончение соединительнотканых тяжей, они резко растянуты паренхимой, в которой находится большое количество активно делящихся гепатоцитов. Из этого видно, что основным процессом в ходе обратного развития цирротических изменений является размножение печёночных клеток, усиливающееся на фоне криодеструкции. В результате такого размножения происходит формирование новых печёночных балок. Вместе с постепенным восстановлением сосудистого русла восстанавливается дольчатое строение печени.

Исходя из литературных данных, цирроз печени считается необратимым процессом. В то же время данные, полученные нами, свидетельствуют о возможности обратного развития цирроза. Цирротические изменения регрессируют очень медленно, постепенно резорбируются соединительнотканые септы, увеличиваются размеры окружённых ими островков паренхимы. При этом наблюдается полиплоидизация и гипертрофия гепатоцитов, увеличивается количество двуядерных клеток.

Полученные экспериментальные данные позволили применить методику криодеструкции печени для лечения цирроза в клинических

условиях. Используя оригинальную криотехнику, прооперировано 7 больных с вирусными и токсическими циррозами печени. Непосредственные результаты операции показали ее безопасность в плане развития интра – и послеоперационных осложнений, а отдаленные результаты через 1 год - эффективность в плане стабилизации состояния больных.

ВЫВОДЫ

1. Интоксикация 50% раствором четыреххлористого углерода на протяжении 2,5 месяцев вызывает микро – и макроскопические изменения печени крыс характерные для хронического гепатита и цирроза печени.
2. Криодеструкция печени крыс с хроническим гепатитом и циррозом печени выполненная из 10 точек с экспозицией 10 секунд оказывает стимулирующее влияние на процессы регенерации органа.
3. Криодеструкция цирротически измененной печени оказывает регрессирующее влияние на процессы фибротической перестройки органа. Оценка коэффициента склеротизации в основной группе животных через 3 месяца показывает значительное его уменьшение, практически достигающее нормы – $0,064 \pm 0,002$.
4. Криодеструкция цирротически измененной печени вызывает гистологическую нормализацию структуры органа, что проявляется увеличением коэффициента нормализации паренхимы вплоть до нормальных цифр - $4,43 \pm 0,02$, исчезновением ложных долек и восстановлением сосудистой системы.
5. Криодеструкция печени является безопасной операцией в плане развития интра - и послеоперационных осложнений. Не было отмечено послеоперационной летальности, в послеоперационном периоде – кровотечения, желчеистечения, образования абсцессов брюшной полости, печеночной недостаточности.
6. Применение криодеструкции печени у больных с циррозом печени оказывается простым в техническом исполнении и эффективным в плане стабилизации процесса (исчезновение клинических проявлений заболевания, нормализация печеночного кровотока и биохимических показателей крови).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение криодеструкции у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения, в связи с чем представляется оправданным направление таких больных в хирургические стационары для оперативного лечения.
2. Представляется перспективным более широкое внедрение криохирургической аппаратуры в хирургические стационары общего профиля.
3. Применение криодеструкции для лечения хронического гепатита и цирроза печени возможно как в случае вирусной, так и токсической природы поражения печени.
4. Криодеструкция печени показана больным преимущественно в компенсированной и субкомпенсированной стадии заболевания, когда еще сохраняются морфологические основы регенерации.
5. В стадии декомпенсации криодеструкция возможна в ближайшие сроки после появления признаков осложнений цирроза печени – портальной гипертензии, асцита, с учетом возможности их коррекции в предоперационном периоде.

Список литературы

1. Автандилов Г. Г. Введение в количественную и патологическую морфологию / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия/ Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
4. Акилов Х. А. Коагулопатия и реологические свойства крови после перитонеоатриального шунтирования у больных циррозом печени с резистентным асцитом / Х. А. Акилов, Ф. Г. Назыров, И. З. Далимов // Медицинский журнал Узбекистана. – 1988. – № 3. – С. 13 – 14.
5. Алов И. А. Цитофизиология и патология митоза / И. А. Алов. – М.: Медицина, 1972. – 264 с.
6. Алымов В. А. Экспериментальное изучение некоторых вопросов хирургического лечения циррозов печени: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Горький, 1969. – 16 с.
7. Альперович Б. И. Криохирurgia печени и поджелудочной железы / Б. И. Альперович, Л. М. Парамонова, Н. В. Мерзликин // Томск: изд – во Томского ун – та, 1985. – 124 с.
8. Альперович Б.И. Современные возможности криохирургии печени и поджелудочной железы / Б. И. Альперович // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1992. – №1. – С. 104–107.
9. Ардамацкая А. Н. Краевая резекция печени при затянувшемся хроническом гепатите и циррозе печени / А. Н. Ардамацкая // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1985. – Т.10, № 6. – С.32 – 35.
10. Артериализующие операции при аутогенном экспериментальном циррозе печени / А. М. Фещенко, А. В. Поздняков // Хирургическая анатомия органов, сосудисто – нервных пучков и паравазальных тканей

- в условиях патологии и эксперимента. Научные труды. – Новосибирск, 1988. – Т. 129. – С. 43 – 45.
11. Астапенко В. Г. О хирургическом лечении цирроза печени / В. Г. Астапенко, О. И. Рубахов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1981. – Т.126, № 3. – С. 49 – 52.
 12. Ахунджанов Б. А. Отдаленные результаты хирургического лечения цирроза печени с использованием стимуляторов регенерации / Б. А. Ахунджанов // Хирургия. – 1978. – № 10. – С.34 – 36.
 13. Ахунджанов Б.А. Хирургическое лечение цирроза печени с использованием стимуляторов регенерации: Автореф. дис...д – ра мед. наук. – Москва, 1978. – 34 с.
 14. Байков А. Н. Оформление научной работы / А. Н. Байков, И. И. Иванчук. – Томск: СГМУ, 1999. – 128 с.
 15. Батанов А.Н Влияние трансплантации фетальных тканей печени на репаративные процессы при экспериментальном циррозе печени: Автореф. дис...кан. мед. наук. – Челябинск, 2001. – 22 с.
 16. Бебуришвили А.Г. Хирургическое лечение диффузных поражений печени: Автореф. дис...д – ра мед. наук. – Москва, 1986. – 33 с.
 17. Береснев А. В. Влияние некоторых оперативных вмешательств на функцию и регенерацию нормальной и цирротически измененной печени (экспериментальное исследование): Автореф. дис...д-ра мед. наук. – Харьков, 1969. – 30 с.
 18. Береснев А. В. О хирургическом способе лечения цирроза печени / А. В. Береснев, Л. И. Шестирко, П. М. Назаренко // Клиническая хирургия. – 1983. – № 9. – С. 43 – 45.
 19. Береснев А. В. перевязка левой ветви воротной вены при циррозе печени в эксперименте // А. В. Береснев, А. С. Набалт // Клиническая хирургия. – 1972. – № 3. – С. 12 – 14.

20. Береснев А. В. Хирургическая тактика при циррозе печени / А. В. Береснев, П. М. Назаренко // Клиническая хирургия. – 1981. – № 9. – С. 35 – 37.
21. Блюгер А. Ф. Практическая гепатология / А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий. – Рига: Звайгзне, 1984. – 405 с.
22. Боголюбов В. М. Клиническое значение вофавердиновой пробы, отражающей поглотительную функцию печени / В. М. Боголюбов, В. И. Фомичев // Терапевтический архив. – 1976. – № 3. – С. 60 – 63.
23. Бондарь З. А. Результаты спленэктомии при лечении некоторых форм циррозов печени / З. А. Бондарь, В. Л. Узянова, Р. П. Золотницкая // Терапевтический архив. – 1964. – Т. 36, № 4. – С. 12 – 19.
24. Борисов А. Е. О целесообразности редукции артериального кровотока печени при поздних стадиях цирроза / А. Е. Борисов // Клиническая хирургия. – 1983. – № 9. – С. 50 – 51.
25. Вахидов В. В. Этапное хирургическое лечение больных циррозом печени с портальной гипертензией / В. В. Вахидов, А. В. Вахидов, Ф. Г. Назыров // Хирургия. – 1988. – № 6. – С. 132 – 136.
26. Виноградов В. В. Денервация общей печеночной артерии как метод лечения хронических гепатитов и циррозов печени / В. В. Виноградов, Ю. Ф. Пауткин // Хирургия. – 1972. – № 7. – С. 112 – 115.
27. Власов В. С. Экспериментальные данные о компенсаторной регенерации печени после перевязки печеночных протоков в норме и при циррозе / В. С. Власов // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1971. – № 3. – С. 24 – 28.
28. Внутривенная гемодинамика после перевязки селезеночной артерии у больных циррозом печени с портальной гипертензией / А. В. Вахидов, К. С. Далимов, Ф. Г. Назыров и др. // Медицинский журнал Узбекистана. – 1987. – № 5. – С. 9 – 11.
29. Волков А. В. Морфологические преимущества мезентерико – кавального анастомоза по данным морфометрии тканевого

- микрорайона печени / А. В. Волков, Г. А. Моргунов, С. А. Старостин // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 137 – 138.
30. Вусик А. Н. Хирургическое лечение циррозов печени с использованием имплантантов из никелида титана: Дис...д-ра мед. наук. – Томск, 1999. – 314 с.
31. Выбор метода лечения при циррозе печени / В. И. Тарабрин, Г. В. Моисеенков // *Физиология и хирургия печени. Сборник научных трудов.* – Томск, 1982. – С. 109 – 110.
32. Гагушин В. А. К хирургии цирроза печени: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Горький, 1968. – 24 с.
33. Галеев М. А. Операции при хроническом гепатите и циррозе печени / М. А. Галеев, И. А. Сафин, А. В. Нигматулина // *Хирургия.* – 1983. – № 1. – С. 27 – 31.
34. Гальперин Э. И. Получение цирроза печени и асцита в эксперименте / Э. И. Гальперин // *Экспериментальная хирургия.* – 1960. – № 1. – С. 46 – 49.
35. Гранов А. М. Отдаленные результаты эмболизации печеночной и селезеночной артерий при циррозе печени / А. М. Гранов, В. К. Рыжков, П. Г. Таразов // *Хирургия.* – 1991. – № 11. – С. 84 – 88.
36. Григорьев Н.И. Строение и регенерация печени после ее местного повреждения / Н. И. Григорьев. – Л.: Медицина, 1975. – 192 с.
37. Гуцол А. А. Практическая морфометрия органов и тканей / А. А. Гуцол, Б. Ю. Кондратьев. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1988. – 136 с.
38. Далгат Д. М. Лазеротерапия хронического гепатита и цирроза печени / Д. М. Далгат, А. И. Хамидов, Р. Т. Меджидов // *Хирургия.* – 1987. - № 1. – С. 153 – 157.
39. Далецкий А. С. Экспериментальное исследование криохирургического метода и возможности его применения в детской хирургии: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Москва, 1975. – 22 с.

40. Далимов К. С. Влияние перевязки селезеночной артерии на воротно – печеночную гемодинамику при циррозе печени с портальной гипертензией / К. С. Далимов, П. М. Хамидов // Клиническая хирургия. – 1981. – № 9. – С. 63 – 64.
41. Димов П. Г. Морфологическая и клиническая характеристика вариантов хронического активного гепатита и цирроза печени вирусной этиологии с различным эффектом хирургической стимуляции регенерации органа: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Саратов, 1990. – 22 с.
42. Долецкий А. С. Экспериментальное исследование криохирургического метода и возможности его применения в детской хирургии: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Москва, 1975. – 22 с.
43. Емельянова Ю.М. Опыт лечения цирроза печени перевязкой ветвей чревной артерии / Ю.М. Емельянова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1962. – Т.88, № 2. –С.57 – 62.
- 44.Ерамишанцев А. К. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России / А. К. Ерамишанцев // Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии и колопроктологии. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 75 – 77.
- 45.Ершов Ф.И. Новые лекарственные средства в терапии вирусных гепатитов / Ф. И. Ершов, Н.В Касьянова // Консилиум – медикум. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 8 – 18.
46. Ефимишин Н. С. Значение денервации общей печеночной артерии при циррозе печени / Н. С. Ефимишин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1969. – Т.103, № 12. – С. 20 – 22.
47. Журавлев В. А. Реинфузия асцитической жидкости при лечении асцитов у больных циррозом печени / В. А. Журавлев, В. П. Сухоруков, Б. А. Шишкин // Советская медицина. – 1983. – № 3. С. 95 – 97.
48. Журавлева М. В. / М. В. Журавлева, Л. С. Рубецкой // Архив патологии. – 1970. – Т.32, № 9. –С.19 – 24.

49. Захаров С. Н. Хирургическое лечение циррозов печени, осложненных портальной гипертензией / С. Н. Захаров, В. А. Баскаков, Ю. Н. Свитич // Здравоохранение Казахстана. – 1982. – № 4. – С.67 – 69.
50. Змызгова А.В. Вирусные гепатиты / А. В. Змызгова. – М.: Медицина, 1999. – 158 с.
51. Ибадильдин А.С. Клиническое значение полисиндромности при циррозе печени и современные подходы к ее хирургическому лечению: Автореф. дис.... д – ра мед. наук. – Санкт Петербург, 1994. – 41 с.
52. Изменение гемодинамики и ангиоархитектоники гепатолиенального бассейна после эмболизации селезеночной артерии при циррозе печени / А. В. Вахидов, А. В. Девятов, Ф. Г. Назыров, Н. М. Муртаев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1989. – Т.142, № 2. – С. 24 – 27.
53. Изменения крови после спленэктомии при циррозе печени / М. А. Галеев, Р. Г. Фархутдинов, В. Г. Гайсина и др.// Клиническая медицина. – 1977. – Т. 55, № 11. – С. 85 – 89.
54. Инфекционные осложнения после спленэктомии у больных циррозом печени / М. И. Лыткин, В. Н. Диденко, А. А. Новик и др.// Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1989. – Т.142, № 4. – С. 69 – 73.
55. Использование многократного лазерного облучения в хирургическом лечении диффузных поражений печени / А. В. Береснев, А. В. Качанов, В. А. Сипливый, А. Г. Петюнин // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 134 – 135.
56. Исследование полиплоидизации гепатоцитов при некоторых хронических заболеваниях печени / Б. П. Кудрявцев, М. В. Кудрявцева, Г. А. Сакута и др. // Цитология. – 1993. – Т. 35, № 5. – С. 70 – 82.
57. К механизму гемостатического эффекта низкой температуры / В. В. Шафранов, Т. А. Белоус, О. А. Алентьева и др. // Клиническая хирургия. – 1979. - № 1. – С. 28 – 30.

58. Кандель Э. И. Итоги развития криохирургии и перспективы дальнейших исследований / Э. И. Кандель, Д. Р. Чирешкин, А. И. Шальников // Вестник АН СССР. – 1978. – № 3. – С. 3 – 13.
59. Карлсон Б. Регенерация: Пер. с англ. / Б. Карлсон. – М.: Медицина, 1986. – 293 с.
60. Кинетика процесса регенерации при экспериментальном хроническом гепатите / Н. И. Иванова, Т. Ф. Жданова // Регенерация, адаптация, гомеостаз. Сборник научных трудов. – Горький, 1990. – С. 37 – 43.
61. Кириллов Б. П. Создание дополнительного окольного кровообращения в эксперименте и клинике / Б. П. Кириллов. – М.: Медгиз, 1960. – 140 с.
62. Ковалев А. А. Результаты хирургического лечения затяжного вирусного холестатического гепатита / А. А. Ковалев, Т. Н. Никоненко // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 148 – 149.
63. Королев Б. А. Хирургия циррозов печени / Б. А. Королев, В. А. Гагушин. – М.: Медицина, 1973. – 159 с.
64. Коррекция гемодинамики после перитонеоатриального шунтирования при циррозе печени с резистентным асцитом / А. В. Вахидов, Ф. Г. Назыров, Х. А. Акилов и др. // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1988. – Т. 140, № 2. – С. 164 – 168.
65. Краковский А. И. Исследование печеночного кровообращения при механической желтухе / А. И. Краковский, Н. Ф. Иванников // Хирургия. – 1974. – № 9. – С. 81 – 84.
66. Криовоздействие в абдоминальной хирургии / В. С. Земсков, Ю. Н. Муськин, Н. Н. Корпан, В. В. Скиба // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1985. – Т. 135, № 9. – С. 141 – 144.
67. Криовоздействие в хирургии печени / С. А. Шалимов, Ю. Н. Муськин, И. Р. Рустамов и др. // Клиническая хирургия. – 1979. – № 9. – С. 37 – 39.

68. Курочкина А. И. Современные методы анализа медицинских данных / А. И. Курочкина, Е. Н. Тимин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Том 3, № 1. – С.127 – 131.
69. Лапароскопическая криодеструкция печени / И. В. Козлов // *Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тезисы докладов конференции хирургов*. – Тюмень, 1990. – Т. 1. – С. 26-27.
70. Лечение гемангиомы печени методом криодеструкции / Б. В. Даманский, Ю. Н. Стельмаченко, А. В. Васильчук и др. // *Клиническая хирургия*. –1989. – № 5. – С. 58 – 59.
71. Лиознер Л. Д. Новое в учении о регенерации /Л.Д. Лиознер. – М.: Медицина, 1977. – 358 с.
72. Лиознер Л.Д. Основные проблемы учения о регенерации. / Л. Д. Лиознер. – М.: Наука, 1975. – 104 с.
73. Логинов А. С. Вофавердиновый метод исследования поглотительно – экскреторной функции печени / А. С. Логинов, З. Д. Кондашева // *Терапевтический архив*. – 1970. – № 6. – С. 101 – 103.
74. Локальная криодеструкция печени / Б. М. Даценко, Б. П. Сандомирский, Т. И. Тамм и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 269 – 270.
75. Лыткин М. И. Достоверное и сомнительное в хирургическом лечении цирроза печени с портальной гипертензией / М. И. Лыткин // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 1971. – Т.107, № 7. – С. 108 – 114.
76. Лыткин М. И. Отдаленные результаты сплено – ренального шунтирования при портальной гипертензии // М. И. Лыткин, И. А. Ерюхин // *Хирургия*. – 1972. – № 1. – С. 109 – 115.
77. Лыткин М. И. Эмболизация печеночной артерии и декомпрессия портальной системы при циррозе печени, осложненном кровотечением / М. И. Лыткин, В. М. Диденко // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 1987. – Т.138, № 6. –С.47 – 48.

78. Малле – Ги Пьер. Околоартериальная печеночная неврэктомия при лечении паренхиматозной желтухи / Пьер Малле – Ги // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1965. – Т.95, № 11. – С. 39 – 46.
79. Малышев Ю. И. Рациональная методика резекции печени при хроническом гепатите и циррозе печени / Ю. И. Малышев, М. А. Калугина, С. А. Пышкин // Клиническая хирургия. – 1978. - № 10. – С. 59 – 62.
80. Манкус Т. Г. Результаты перевязки печеночной артерии / Т. Г. Манкус // Медицинский журнал Узбекистана. – 1967. – № 2. – С. 18 – 20.
81. Мартынов А. Ю. Сравнительная оценка эффективности частичной резекции печени, криогенной деструкции и лазерной коагуляции части ее поверхности для стимуляции регенераторных процессов при циррозе: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Омск, 1979. – 20 с.
82. Мартынов А. Ю. Экспериментальное обоснование криогенной и лазерной деструкции части циррозной печени для стимуляции регенераторных процессов / А. Ю. Мартынов, Н. В. Кайгородова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1979. – Т.123, № 12. – С. 29 – 33.
83. Милонов О. Б. Хирургические аспекты лечения хронического гепатита / О. Б. Милонов, А. А. Мовчун // Хирургия. – 1979. – № 6. – С. 121 – 122.
84. Митрофанов Е. И. К вопросу о патогенезе и хирургическом лечении цирроза печени / Е. И. Митрофанов // Клиническая хирургия. – 1974. – № 7. – С. 5 – 9.
85. Моносзон И. А. Изучение репаративной регенерации и обратимости патологического состояния цирротически измененной печени крыс при разной степени развития цирроза после различных объемов резекции печени: Автореф. дис...канд. биол. наук. – Горький, 1968. – 24 с.
86. Морфо – функциональные критерии тяжести HBV – цирроза печени / С. Б. Цирятьева, А. И. Кечеруков // Всероссийская конференция

- хирургов 15 – 16 сентября 2003 г., г. Тюмень. – Тюмень: Изд – во Тюм. Ун-та, 2003. – С. 198 – 201.
87. Морфологическая диагностика цирроза печени по материалам пункционных биопсий / А. И. Аруин, С. Д. Шепелева, В. Д. Ткачев. – Цирроз печени (клиника, диагностика и лечение). – Москва, 1990. - С. 96 – 101.
88. Надинская М. Ю. Лечение хронических вирусных гепатитов / М. Ю. Надинская // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 6. – С. 271 – 274.
89. Нарциссов Т. В. Резекция печени при циррозе / Т. В. Нарциссов // Хирургия. – 1973. – № 5. – С.79 – 84.
90. Непосредственные результаты лечения больных циррозом печени стимуляцией репаративной регенерации печени / П. В. Белоус, Д. В. Усов, О. Я. Копятева и др. // Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. – Тюмень, 1990. – С. 21 – 23.
91. О некоторых возможностях криохирургии печени / Б. И. Альперович // Непроходимость желчных путей. Тезисы конференции хирургов 8 – 10 сентября 1977 г. – Томск, 1977. – С. 76 – 79.
92. Ответная реакция печени на лазерное воздействие в эксперименте и клинике / О. Я. Копятева, Д. В. Усов, М. Т. Александров и др. // Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. – Тюмень, 1990. – С. 30 – 40.
93. Отдаленные результаты хирургического лечения хронических гепатитов и цирроза печени в стадии компенсации / А. В. Береснев, Ш. С. Чургосиев, Л. И. Шестирко // Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. – Тюмень, 1990. – С. 19 – 21.

94. Пальцын А. А. Электронно – автордиографическое изучение ядерно – цитоплазматических отношений при репаративной регенерации: Автореф. дис...д-ра биол. наук. – Москва, 1975. – 22 с.
95. Пиковский Д. П. Дифференцированное хирургическое лечение цирроза печени / Д. П. Пиковский, А. Г. Бебуришвили, Б. В. Алексеев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1980. – Т.125, № 10. – С. 23 – 27.
96. Пирцхалава Т. Л. Хроническая катетеризация грудного лимфатического протока в лечении цирроза печени / Т. Л. Пирцхалава, В. О. Бертов, Д. А. Гранов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1994. – № 6. – С. 20 – 21.
97. Подвысоцкий В. В. Возрождение печеночной ткани у млекопитающих животных / В. В. Подвысоцкий. – Киев, 1886. – 86 с.
98. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. – М.: Медицина, 1993. – 539 с.
99. Применение сверхнизких температур в хирургической гепатологии / Р. К. Валитов, С. Н. Еломенко, В. А. Рудаков и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 263 – 264.
100. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений / Б. П. Солопаев // Регенерация, адаптация, гомеостаз. Сборник научных трудов. – Горький, 1990. – С. 6 – 14.
101. Проскурякова И. С. Морфофункциональные аспекты регенерации печени при экспериментальной коррекции токсического гепатита / И. С. Проскурякова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – № 6. – С. 656 – 659.
102. Пышкин С. А. Возможности хирургического лечения хронического активного гепатита и цирроза печени: Автореф. дис...д-ра мед. наук. – Пермь, 1986. – 36 с.

103. Пышкин С. А. Показания к хирургическому лечению хронического гепатита и цирроза печени / А. С. Пышкин, Ю. И. Малышев, П. Г. Димов // Клиническая хирургия. – 1986. – № 9. – С.29 - 32.
104. Регенеративная хирургия при хронических активных гепатитах и циррозах печени / М. А. Нартайлаков, Э. Р. Мулдашев, Р. С. Мингазов и др. // Всероссийская конференция хирургов 15 – 16 сентября 2003 г., г. Тюмень. – Тюмень: Изд – во Тюм. Ун-та, 2003. – С. 196 – 198.
105. Резекция переднего печеночного сплетения для профилактики хронического гепатита и цирроза печени у больных затяжным холестатическим гепатитом / А. С. Никоненко, А. А. Ковалев, И. Н. Гнутов, Т. Н. Никоненко // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1986. – Т.136, № 4. – С. 26 – 29.
106. Резекция печени и оментопаренхимопексия в лечении цирроза печени и портальной гипертензии / Б. А. Королев, Д. Л. Пиковский // Труды Уральской конференции хирургов, г. Пермь, 24 – 27 июня 1969 г. – Пермь, 1971. – С. 457.
107. Результаты спленэктомии у больных циррозом печени / А. К. Ерамишанцев, И. Б. Коршунов, А. Г. Шерцингер и др. // Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тезисы докладов конференции хирургов. – Тюмень, 1990. – Т. 1. – С. 29 – 27.
108. Рейзис А. Р. Противовирусное лечение хронического гепатита В у детей и подростков / А. Р. Рейзис // Русский медицинский журнал. – 2003. Т. 11, № 3. – С. 129 – 131.
109. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства при циррозе печени / А. М. Гранов, А. Е. Борисов, В. П. Земляной и др. // XI всесоюзный съезд рентгенологов и радиологов (тезисы докладов). – Москва – Обнинск, 1984. – С. 147.

110. Рудаков В. А. Использование новых технологий воздействия сверхнизких температур в хирургии неоперабельных очаговых поражений печени / В. А. Рудаков, Т. Г. Сергиенко, Г. Н. Охотина и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 279.
111. Рябина З. А. Полиплоидизация и гипертрофия клеток в процессах роста и восстановления / З. А. Рябина, В. А. Бенюш. – М.: Медицина, 1973. – 208 с.
112. Рябина З. А. Цитологический анализ процесса регенерации печени у млекопитающих: Автореф. дис...д-ра. биол. наук. – Москва, 1968. – 28 с.
113. Садовникова В. В. Репаративная регенерация печени, патологически измененной воздействием марганцевокислого калия: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Горький, 1972. – 17 с.
114. Садовникова И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения Рейзис А. / И. И. Садовникова // *Русский медицинский журнал*. – 2003. Т. 5, № 2. – С. 37 – 32.
115. Сандомирский Б. П. Криохирургия печени. Состояние вопроса и перспективы развития / Б. П. Сандомирский, Н. И. Коцько // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 1978. – Т.121, № 9. – С. 135 – 138.
116. Сандомирский Б. П. Эффективность криовоздействия при резекции печени в эксперименте / Б. П. Сандомирский, Н. И. Коцько, Л. И. Золочевская // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 1979. – Т.122, № 4. – С. 24 – 26.
117. Саркисов Д. С. Очерки истории общей патологии / Д. С. Саркисов. – М.: Медицина, 1993. – 512 с.
118. Саркисов Д. С. Пути восстановления цирротически измененной печени / Д. С. Саркисов, Л. С. Рубецкой. – М.: Медицина, 1965. – 139 с.
119. Саркисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение / Д. С. Саркисов. – М.: Медицина, 1970. – 284 с.

120. Сафин И. А. Комплексное лечение хронических гепатитов и циррозов печени: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Уфа, 1973. – 18 с.
121. Связь циррозов печени с инфицированностью вирусами гепатитов В и С / А. И. Хазанов, А. С. Ивлев, А. П. Васильев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1994. – № 2. – С. 16-20.
122. Селективная ваготомия печени при циррозе и хроническом гепатите / О. Е. Нифантьев, Ю. А. Малиголова // Материалы к четвертому всероссийскому съезду хирургов. – Пермь, 1973. – С. 533.
123. Серов В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В. В. Серов, К. Лапиш. – М.: Медицина, 1989. – 336 с.
124. Серов В.В. Современная классификация хронических гепатитов./ В. В. Серов // Русский медицинский журнал. – 1996. – Т.4, № 3. – С. 1 – 7.
125. Сидорова В. Ф. Регенерация печени у млекопитающих / В. Ф. Сидорова, З. А. Рябина, Е. М. Лейкина. – Л.: Медицина, 1966. – 205 с.
126. Симонов В. В. Цирроз печени и синдром портальной гипертензии (этиология, патологическая анатомия, клиника и хирургическое лечение): Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Ленинград, 1972. – 26 с.
127. Соколова Г. М. Эффективность спленэктомии и тканевых портокавальных анастомозов у больных циррозом печени / Г. М. Соколова // Врачебное дело. – 1967. – № 4. – С. 24 – 28.
128. Солопаев Б. П. Биология и медицина (проблема восстановления органов и тканей) / Б. П. Солопаев. – М.: Знание, 1964. – 31 с.
129. Солопаев Б. П. Регенерация печени с экспериментальным циррозом после четырехкратной резекции / Б. П. Солопаев, Н. А. Бобылева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –

130. Солопаева И. М. Стимуляция регенерации нормальной и патологически измененной печени: Автореф. дис...д-ра. мед. наук. – Горький, 1969. – 32 с.
131. Сочетанное применение эндоваскулярной эмболизации и эндоскопического склерозирования вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией / А. В. Боур, А. Г. Шерцингер, В. А. Черкасов, А. К. Ерамишанцев // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 17 – 21.
132. Стимуляция регенераторных процессов методом электрокоагуляции печени при циррозах с учетом суточных биоритмов обмена / Д. В. Усов, П. В. Дунаев, С. В. Цирятьева и др. // *Биоритмы пищеварительной системы и гомеостаз.* – Томск, 1994. – С.370 – 372.
133. Тащиев Р. К. Патоморфоз печени после криодеструкции (экспериментальное исследование) / Р. К. Тащиев, С. В. Луценко // *Клиническая хирургия.* – 1983. – № 1. – С. 23 – 25.
134. Усов Д. В. К вопросу об обратимости цирроза печени / Д. В. Усов // *Клиническая хирургия.* – 1965. – № 10. – С. 3 – 7.
135. Усов Д. В. Лечение больных циррозом печени / Д. В. Усов // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* – 1969. – Т.103, № 9. – С. 41 – 47.
136. Усов Д. В. Хирургическое лечение цирроза печени / Д. В. Усов // *Хирургия.* – 1981. – № 1. – С. 73 – 76.
137. Усов Д. В. Цирроз печени и возможности его обратимости: Автореф. дис...д-ра мед. наук. – Волгоград, 1970. – 38 с.
138. Федоров В. Д. Современные возможности криохирургии / В. Д. Федоров, Х. Ф. Гуриева., М. Б.Мейтув // *Хирургия.* – 1973. – № 2. – С. 131 – 136.

139. Федоров В. Д. Функционально – морфологические изменения и регенерация печени после ее резекции / В. Д. Федоров, В. А. Вишневский, А. В. Подколзин // Хирургия. – 1993. – № 6. – С. 14 – 21.
140. Фомичев В. И. Применение красителя вофавердина для исследования печеночного кровотока / В. И. Фомичев // Клиническая медицина. – 1975. – № 1. – С. 71 – 73.
141. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени / А. И. Хазанов. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.
142. Хирургическое лечение и профилактика осложнений цирроза печени / А. А. Шалимов, А. В. Береснев, В. Н. Короткий и др.; под ред. А. А. Шалимова. – К.: Здоров`я, 1988. – 136 с.
143. Хирургическое лечение цирроза печени, основанное на стимуляции регенераторных процессов / Т. В. Нарциссов, В. Я. Васютков // Успехи гепатологии. Сборник научных статей. – Рига, РМИ, 1982. – Вып. 10. – С.462 – 472.
144. Хирургия хронического гепатита / О. Б. Милонов, А. А. Мовчун, З. С. Завенян и др. // Хирургия. – 1989. – № 12. – С. 62 – 67.
145. Хорионический гонадотропин как стимулятор регенерации печени и перспективы его использования / И. М. Солопаева // Регенерация, адаптация, гомеостаз. Сборник научных трудов. – Горький, 1990. – С. 14 – 21.
146. Целесообразна ли резекция печени как способ лечения истинных циррозов? / Л. С. Рубецкой // Исследование обратимости острых и хронических изменений внутренних органов. Сборник трудов под ред. А. А. Вишневского, Д. С. Саркисова. – Москва, 1962. – Вып. 1. – С. 150 – 157.
147. Цирятьева С. Б. Реактивность тканей печени и закономерности регенерации их при циррозе.: Дис... канд. мед. наук. – Тюмень, 1992. – 208 с.

148. Цирятъева С. Б. Этапное хирургическое лечение HBV – цирроза печени стимуляцией репаративной регенерации: Дис... д-ра мед. наук. – Тюмень, 2002. – 260 с.
149. Цыбырне К. А. Современные аспекты хирургического лечения цирроза печени / К. А. Цыбырне, Н. И. Штиберц, Г. А. Ангелич // Здоровоохранение Кишинева. – 1988. – № 4. – С. 3 – 5.
150. Чургосиев Ш. С. Отдаленные результаты хирургического лечения хронического гепатита: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Харьков, 1990. – 25 с.
151. Шерцингер А. Г. Эндоскопический гемостаз в экстренной хирургии / А. Г. Шерцингер, Л. Я. Тимен, А. В. Боур // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 4.
152. Шестирко Л. И. Операция экстраперитонизации правой доли печени с облучением ее гелий – неоновым лазером в лечении цирроза печени в стадии компенсации / Л. И. Шестирко, А. В. Качанов// Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. – Харьков, 1988. – С. 47 – 49.
153. Яковенко Э. П. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 291 – 295.
154. Яшина И. Н. О различиях в ходе регенерации после однократной и повторной частичной гепатэктомии у крыс: Автореф. дис... канд. биол. наук. – Москва, 1971. – 21 с.
155. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies / M. Chevallier, S. Guerret, P. Chossegras et. al. // Hepatology (United States). – 1994. – Vol. 20, № 2. – P. 349 – 355.
156. Allison D. Therapeutic embolisation of the hepatic artery: a review of 75 procedures / D. Allison, H. Jordan, O. Hennessy // Lancet. – 1985. – Vol. 32. – P. 595 – 599.

157. Ambrosini A. Peri-arterial neurectomy of the hepatic artery in the treatment of jaundice caused by hepatitis // A. Ambrosini, T. Longo, G. Zanella // *Lyon. Chir.* – 1963. – Vol. 59. – P. 43 – 51.
158. Bataller R Practical recommendations for the treatment of ascites and its complications / R. Bataller, P. Gines, V. Arroyo // *Drugs (New Zealand)*. – 1997. – Vol. 54, № 4. – P. 571 – 580.
159. Bengmark S. Experimental studies on liver regeneration after resection / S. Bengmark, R. Olsson // *Langenbecks Arch. Klin. Chir. Ver Dtsch. Z. Chir.* – 1964. – Vol. 308. – P. 778 – 782.
160. Bustamante J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / J. Bustamante, A. Rimola, P. Ventura // *Hepatol.* – 1999. – Vol. 30, № 5. – P. 890– 895.
161. Capussotti I. Liver function and encephalopathy after partial vs direct side – to – side portacaval shunt: a prospective randomized clinical trial / I. Capussotti, V. Vergara, R. Polastri // *Surgery.* – 2000. – Vol. 127. – P. 614– 621.
162. Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role / E. Christensen // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 1414 – 1424.
163. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors // P. Gines, E. Quintero, V. Arroyo et. al. // *Hepatology (United States)*. – 1987. – Vol. 7, № 1. – P. 122 – 128.
164. De Ferron A. / Hepatic regeneration after partial hepatectomy during liver cirrhosis / A. De Ferron // *Presse. Med.* – 1964. – Vol. 72 № 6. – P. 1645 – 1647.
165. Desmet V. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V. Desmet, M. Gerber, J. Hoofnagle // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 1513 – 1520.

166. Desmet V. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V. Desmet, M. Gerber, J. Hoofnagle // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19. – P. 1513 – 1520.
167. Doseranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of Lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B / E. Sokal, E. Roberts et. al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 44. – P.590 – 597.
168. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding: a prospective randomized study / A. Avgerinos, A. Armonis, S. Manolakopoulos et. al. // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 1034 – 1041.
169. Endoscopic variceal ligation is a sufficient procedure for the treatment of oesophageal varices in patients with hepatitis C liver cirrhosis: comparison with injection sclerotherapy / Y. Hata, E. Hamada, M. Takahashi et. al. // *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia)*. – 1999. – Vol.14, №3. P. 236 – 240.
170. Fujimoto J. Gene therapy for liver cirrhosis / J. Fujimoto // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 33 – 36.
171. Ganchev G. Periarterial neurectomy of the hepatic artery as a method for treating epidemic hepatitis and its late complications / G. Ganchev, S. Baev, I. Kiuchukov // *Khirurgiia (Sofiia)*. – 1970. – Vol. 23, № 4. – P. 321 – 325.
172. Histopa-thological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis with semi-quantitative scores / C. Pilette, M. Rousselet, P. Bedossa et. al. // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 439 – 446.
173. Hoofnagle J. The treatment of chronic viral hepatitis / J. Hoofnagle, A. Di Biceglie // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 347 – 356.
174. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay / H. Halard, S. Kessler, S. Evelyn et al. // *Cl. and Diagnostic Laboratory Immunology*. – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 298 – 300.

175. Islami A. Regenerative hyperplasia of the cirrhotic liver following partial hepatectomy / A. Islami, G. Pack, J. Hubbard // *Cancer*. – 1958. – Vol. 11, № 4. – P. 663 – 686.
176. Islami A. Comparative tolerance to poisons of normal liver tissue and regenerated liver tissue after major hepatectomy / A. Islami, G. Pack, J. Hubbard // *J. Lab. Clin. Med.* – 1959. – Vol. 53, № 4. – 586 – 590.
177. Islami A. Demonstration of liver regeneration by splenoportal venography / A. Islami, G. Pack // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* – 1959. – Vol.81, № 5. – P. 855 – 858.
178. Islami A. The humoral factor in regeneration of the liver in parabiotic rats / A. Islami, G. Pack, J. Hubbard // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1959. – Vol. 108, № 5. – 549 – 554.
179. Kyrle P. Neurectomy of the common hepatic artery in icterus caused by hepatitis / P. Kyrle // *Lyon. Chir.* – 1960. – Vol. 56. – P. 55 – 61.
180. Kyrle P. Sympathectomy of the hepatic artery in the treatment of hepatic jaundice / P. Kyrle // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1962. – Vol. 74. – P. 447 – 450.
181. Lehner A. Periarterial surgery on the common hepatic artery in therapy of hepatic jaundice / A. Lehner // *Langenbecks Arch. Klin. Chir. Ver Dtsch. Z. Chir.* – 1955. – Vol. 282. – P. 847 – 853.
182. Ligation of the hepatic and splenic arteries in liver cirrhosis; report of two cases / E. Joseph, N. Rabinovici, A. De Vries et. al. // *Act. Med. Orient.* – 1953. – Vol. 12, № 5. – P.123 – 129.
183. Liver regeneration following portocaval shunt / B. Fisher, S. Lee, E. Fisher et. al. // *Surgery.* – 1962. – Vol. 52. – P. 88.
184. Long course and prognostic factors of virus – induced cirrhosis of the liver / P. Gentilini, G. Laffi, G. La Villa et. al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 1 – 7.

185. Long course and prognostic factors of virus – induced cirrhosis of the liver / P. Gentilini, G. Laffi, G. La Villa et. al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 1 – 7.
186. Lost and recovery of liver regeneration in rats with fulminate hepatic failure / S. Equchi, H. Lilja, W. Hewitt et. al // *J. Syrg. Res.* – 1997. – Vol. 72, № 2. – P. 112 – 122.
187. Mallet – Guy P. Denervation of the hepatic artery in the treatment of parenchymal jaundice / P. Mallet – Guy // *Pol. Przegl. Chir.* – 1963. – Vol. 35. – P. 720 – 722.
188. Mallet – Guy P. Examples of various indications of hepatic periarterial neurectomy in prolonged or recurring forms of infectious hepatitis / P. Mallet – Guy, J. Feroldi, L. Eicholz // *Arch. Mal. Appar. Dig. Mal. Nutr.* – 1959. – Vol. 48, № 3. – P. 213 – 220.
189. Mallet – Guy P. Neurectomy of the hepatic artery in the treatment of various types of jaundice caused by hepatitis / P. Mallet – Guy // *J. Med. (Oporto).* – 1952. – Vol. 19. – P. 51 – 52.
190. Mallet – Guy P. Sympathectomie peri – artere – hepaticque hour hepative avec ictere datant de 6 mois / P. Mallet – Guy // *Lyon. Chir.* – 1950. – Vol.45. – P. 242 – 247.
191. Marinaccio G. Hepatic periarterial neurectomy in chronic and recurring jaundice / G. Marinaccio, G. Bonomo // *Lyon Chir.* – 1967. – Vol. 63, № 6. – P. 825 – 838.
192. Marras G. Regeneration of the liver after partial hepatectomy in rats treated with thallos acetate // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* – 1954. – Vol. 30 № 7. – P. 925 – 926.
193. Pai M. Regeneration of liver tissue after partial hepatectomy in laboratory rats: its effect on the composition of blood and liver tissue / M. Pai // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 1962. – Vol. 6. – P. 106 – 110.

194. Paris J. Indications and results of hepatic periarterial neurectomy in jaundice due to hepatitis // J. Paris, Y. Salembier, A. Armand // Lille Med. – 1968. – Vol. 13, № 6. – P. 652 – 665.
195. Perioperative continuous hepatocyte growth factor supply prevents postoperative liver failure in rats with liver cirrhosis / T. Kaido, S. Seto, S. Yamaoka et al. // J. Surg. Res. –1998. – Vol. 78, № 2. – P. 173 – 178.
196. Postoperative course following total right hepatic lobectomy / A. Islami, G. Pack, T. Miller et. al. // Surgery. – 1956. – Vol. 39, № 4. – P. 551 – 556.
197. Quinn P. Detection of chronic liver disease: costs and benefits / P. Quinn, D. Johnston // Gastroenterologist. – 1997. – № 5. – P. 58 – 77.
198. Rabinovici N. Hemodynamic changes in the hepatectomized liver of the rat and their relationship to regeneration / N. Rabinovici, E. Wiener // J. Surg. Res. – 1963. – Vol. 3. – P. 3 – 8.
199. Rabinovici N. Liver regeneration after partial hepatectomy in carbon tetrachloride-induced cirrhosis in the rat / N. Rabinovici, E. Wiener // Gastroenterology. – 1961. – Vol. 40. – P. 416 – 422.
200. Rabinovici N. Partial hepatectomy as a stimulus to regeneration of the liver in experimental cirrhosis. Preliminary report / N. Rabinovici, E. Wiener // Israel. Med. J. – 1958. – Vol. 17, № 7 – 8. – P. 169 – 172.
201. Rabinovici N. Response to partial hepatectomy in the cirrhotic rat / N. Rabinovici // Epatologia. – 1964. – № 10. – P. 323 – 331.
202. Rabinovici N. The effect of regeneration on the hemodynamics of the cirrhotic liver after hepatectomy / N. Rabinovici, J. Vardi // Surg. Gynecol. Obstet. – 1963. – Vol. 116. – P. 533 – 538.
203. Regeneration of human liver after major hepatectomy / G. Pack, A. Islami, J. Hubbard, et al. // Surgery. – 1962. – Vol. 52. – P. 617 – 623.
204. Regenerative hyperplasia of the liver following major hepatectomy; chemical analysis of the regenerated liver and comparative nuclear counts /

- A. Islami, G. Pack, M. Schwartz et al. // *Ann. Surg.* – 1959. – Vol. 150, № 1. – P. 85 – 89.
205. Tanner N. Discussion: gastroduodenal bleeding as a surgical emergency resolves itself into three problems / N. Tanner // *Proc. Roy. Soc. Med.* – 1950. – Vol. 43. – P. 147 – 153.
206. Yamamoto T. Perinodular arteriolar plexus in liver cirrhosis. Scanning electron microscopy of microvascular casts / T. Yamamoto, T. Kobayashi, M. Phillips // *Liver.* – 1984. – Vol. 4, № 1. – P. 50 – 54.