

ЦИРЯТЬЕВА
Светлана Борисовна

**ЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
НВУ – ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
СТИМУЛЯЦИЕЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ**

14.00.27 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск 2002

Работа выполнена в Тюменской государственной медицинской академии

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Кечеруков Аламат Ибрагимович

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор

медицинских наук, профессор

Альперович Борис Ильич

Заслуженный деятель науки Республики

Башкортостан, доктор медицинских наук,

профессор

Нартайлаков Мажит Ахмедович

Доктор медицинских наук

Баранов Андрей Игоревич

Ведущая организация **Институт хирургии им. А.В. Вишневского (Москва)**

Защита состоится «_____» _____ 2002 г. в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208. 096. 01 при Сибирском
государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт,
2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно – медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр.
Ленина, 107).

Автореферат разослан «25» ноября 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Бражникова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Цирроз печени является серьезной социально – экономической и клинко – эпидемиологической проблемой здравоохранения. Важную роль в его развитии играют вирусы гепатита, в частности HBV [Ивашкин В.Т., 1994; Апросина З.Г., 1996; Подымова С.Д., 1996; Соринсон С.Н. 1996]. По данным ВОЗ в мире насчитывается более 2 млрд. человек, имеющих признаки текущей или завершившейся HBV - инфекции, в том числе более 400 млн. хронических носителей вируса [Радченко В.Г., 2000]. Пораженность населения Тюменской области вирусом гепатита В за период с 1993 по 1997 годы возросла в 1,3 раза [Огурцов А.А., 1999]. Цирроз печени признан Национальным институтом США 7-ой ведущей причиной смерти в мире [Alan H. Lockwood, 2000]. Летальность при этом заболевании остается высокой. Неслучайно постановлением Правительства России № 651 от 25.06.98 г. ситуация с гепатитом В в стране определена как чрезвычайная.

Среди больных HBV – циррозом печени пятилетняя выживаемость составляет 20 - 40% [Котенко О.Г., 1997]. По данным других авторов [Нон М., Лин Н., 1995] этот показатель составляет 58,8 %, а к девятому году в живых остается один из пяти пациентов. Продолжительность жизни больных при появлении кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка составляет до 1 года – 80%, до 3 лет – 40%, до 5 лет – 15% и ни в одном случае не достигает 10 лет [Вакенкевич Л.Н., 1989].

Изучению проблемы цирроза печени посвящено большое число работ, но многие вопросы, касающиеся ранней диагностики, прогноза и лечебной тактики остаются спорными. Об этом же свидетельствуют неудовлетворительные результаты лечения. В работах З.Г. Апросиной [1981; 1993], С.Н. Соринсона [1984], G. M. Fraser et I. Harman [1996], P. Gentilini et al [1999], Sh. Scherlock [1993; 1997] показано, что HBV - инфекция является системным заболеванием. Однако вопросы изучения системного поражения при HBV – циррозе печени и поиск критериев тяжести заболевания с использованием морфометрических критериев, по мнению V. J. Desmet [1994], остаются нерешенными.

Этиотропная терапия интерферонами при HBV – инфекции применяется более 20 лет. Однако, по данным G.J.M. Alexander et al [1987], J. H. Hoofnagle [1997], устойчивая ремиссия даже при соблюдении строгих показаний к назначению интерферонов наступает только у 25 – 40% пациентов. Рецидив инфекции после интерферонотерапии отмечается от 10% [Крель П.Е., 1997] до 70 – 90% [Malaguarnera M., 1997].

Трансплантация печени с 1980 года вышла из категории экспериментальных операций. Однако трудности широкого внедрения данной операции для лечения больных в нашей стране, прежде всего связаны с высокой дороговизной операции и проблемами органного донорства. Летальность в листе ожидания по данным А.Б.

Константинова и С.В. Готье [1999] в России составляет 60%. По данным Московского городского центра трансплантологии продолжительность жизни при трансплантации печени составляет 85% в течение 1 года и 70% в течение 5 лет.

Выполнение порто – кавальных анастомозов различной селективности обеспечивает 5 – летнюю выживаемость от 56 до 78% [Цацаниди К.Н., Ерамишанцев А.К., 1989]. Наложение перитонеовенозного шунта с использованием клапана Ле – Вина купирует отечно – асцитический синдром в 63% случаев, но в 38% наступает тромбоз клапана, что приводит к необходимости повторных операций [Лебезев В.М., 1994]. Использование методов рентгенэндоваскулярной окклюзии для борьбы с синдромом портальной гипертензии остается предметом дискуссии. Одни авторы [Таразов П.Г., 1999] считают эмболизацию селезеночной артерии менее эффективной, чем традиционная хирургическая спленэктомия и не рекомендуют вмешательство к широкому клиническому применению. Другие же [Адылова Г.С., Салимов Ш.Т., 2000] утверждают, что эмболизация селезеночной артерии является относительно безопасным и эффективным методом коррекции портальной гипертензии.

Для лечения хронических гепатитов и циррозов печени применяются способы хирургической стимуляции репаративной регенерации печени. Известны работы Д.С. Саркисова [1965], Д.Л. Пиковского [1968], Д.В. Усова [1978; 1994], Р.Х. Васильева и И.А. Сафина [1983], С.А. Пышкина [1986], Б.И. Альперовича [1992], М.А. Нартайлакова [2002]. Одновременное использование методов стимуляции репаративной регенерации и коррекции портальной гипертензии обеспечивает 5 – летнюю выживаемость в 67% [Илиева И.Г., Андреев Г.Н., 1990].

Таким образом, многие вопросы, касающиеся ранней диагностики, сопутствующей патологии, лечебной тактики при HBV – циррозе печени остаются еще до конца нерешенными. Решению ряда вопросов по данной проблеме посвящена наша работа.

Цель исследования: Улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с HBV – циррозом печени путем этапного хирургического лечения больных стимуляцией репаративной регенерации. **Исходя из цели исследования определены задачи:**

1. Изучить наиболее характерные клинические, лабораторные и морфологические особенности HBV - цирроза печени.
2. Выявить критерии тяжести заболевания.
3. Обосновать принципы этапного лечения.
4. Разработать показания и противопоказания к хирургической стимуляции репаративной регенерации.
5. Определить причины и структуру ранних и поздних послеоперационных осложнений.
6. Показать закономерности восстановительных процессов в печени после хирургической стимуляции репаративной регенерации.

7. На основании сравнительной оценки комплексного консервативного и этапного хирургического лечения разработать общую тактику лечения HBV – цирроза печени.

Научная новизна работы. Проведено комплексное изучение HBV - цирроза печени. Впервые показана частота развития синдрома портальной гипертензии и сопутствующей патологии, как проявление внепеченочной репликации вируса гепатита В, выявлены клинико – морфологические критерии тяжести заболевания.

Доказано, что объем регенераторных возможностей и степень компенсации функции печени зависит от состояния паренхиматозно – стромальных взаимоотношений в органе. Впервые разработаны показания и противопоказания к хирургической диатермогепатокоагуляции для стимуляции репаративной регенерации при HBV - циррозе печени. Показаны закономерности восстановительных процессов в печени после стимуляции репаративной регенерации. Разработана тактика этапного лечения больных HBV – циррозом печени: этиотропная и симптоматическая терапия, методы рентгенэндоваскулярной окклюзии и стимуляция репаративной регенерации печени. Впервые на нашей кафедре разработан и внедрен в клиническую практику «Способ хирургического лечения цирроза печени» [патент № 2107465 от 27.03.98 г., приоритет изобретения от 08.04.93 г].

Использование методов рентгенэндоваскулярной окклюзии селезеночной артерии и варикозных вен пищевода показано на стадии субкомпенсации и декомпенсации HBV – цирроза печени снижает уровень портального давления на 50 - 100 мм водного столба и позволяет уменьшить травматичность оперативного пособия с применением стимуляции репаративной регенерации при субкомпенсации процесса.

Стимуляция репаративной регенерации печени при ранней стадии заболевания приводит к регрессии или стабилизации цирротических изменений и показана при компенсированной и субкомпенсированной стадиях у больных с сероконверсией HBV – инфекции.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов этапного лечения HBV – цирроза печени показал, что применение предлагаемого нами способа снижает летальность ближайшего послеоперационного периода до 8,1%, увеличивает выживаемость больных с компенсированным HBV – циррозом печени до 100% через 10 лет наблюдения; при субкомпенсации до 95,3%; при декомпенсации до 41,2%.

Теоретическое и практическое значение работы. Теоретические аспекты работы – культуры тканей печени *in vivo* – расширяют возможности использования метода культур при определении объема биологических потенций патологически измененных органов, могут быть использованы для разработки показаний и противопоказаний новых оперативных вмешательств в хирургической

гастроэнтерологии, а также для интерпретации имеющихся клинических и экспериментальных данных.

Практическое значение работы связано с разработкой принципиально нового комплексного этапного лечения больных с HBV – циррозом печени. Предлагаемые методики обследования позволяют консолидировать усилия инфекционистов и хирургов по ранней диагностике и диспансеризации больных, создают условия преемственности в лечении. Разработанное этапное лечение HBV – цирроза печени при широком внедрении в практику здравоохранения позволит существенно улучшить качество специализированной медицинской помощи и значительно повысит продолжительность жизни больных HBV – циррозом печени.

Реализация и апробация работы. Результаты работы внедрены в учебный процесс лечебного и педиатрического факультетов Тюменской государственной медицинской академии. Предложенный способ этапного лечения больных HBV – циррозом печени используется в работе клинической городской инфекционной больницы г. Тюмени, отделении рентгенэндоваскулярной хирургии областной клинической больницы г. Тюмени и отделении общей хирургии отделенческой больницы ст. Тюмень, многопрофильной клинике Тюменской государственной медицинской академии.

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на конференции СО АМН СССР (Новосибирск, 1988), на республиканской конференции «Управление морфогенезом тканевого и органного процессов адаптации» (Иркутск, 1989), «Проблемы гистофизиологии соединительной ткани» (Новосибирск, 1989), на 2 Всероссийской конференции хирургов «Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки» (Тюмень, 1990), на Всероссийской конференции «Актуальные вопросы лазерной медицины» (Москва, 1991), на съездах анатомов, гистологов и эмбриологов (Смоленск, 1992, Тюмень, 1994), на международных научных конференциях «Медицина и охрана здоровья» (Полтава, 1994, Тюмень, 1994, 1997, 1998, 2002), на 5 и 6 международном конгрессах по иммунореабилитации и реабилитации в медицине (Сан – Франциско, 1999, 2000), на 5 Всероссийской конференции «Новые технологии в хирургии» (Уфа, 2001), на заседании Ассоциации хирургов Тюменской области (2002).

Положения, выносимые на защиту.

1. Ведущими клиническими признаками при HBV – циррозе печени являются геморрагический синдром, в 100% сопровождающийся развитием латентной формы хронического гломерулонефрита, относительной инсулиновой недостаточности и хронического гастрита. Наиболее значимыми критериями развития заболевания следует считать тромбоцитопению, увеличение АЛАТ, прямого билирубина, γ - глобулинов, времени рекальцификации плазмы, увеличение скорости объемного кровотока по v. Lienalis и коэффициента склеротизации.
2. Этапное хирургическое лечение HBV – цирроза печени является методом выбора. Рентгенэндоваскулярная окклюзия селезеночной артерии и варикозных вен

пищевода купируют синдром портальной гипертензии и снижают уровень портального давления на 50 – 100 мм вод. ст. Стимуляция репаративной регенерации позволяет добиться регрессии или стабилизации цирротических изменений.

3. Этапное хирургическое лечение HBV – цирроза печени снижает послеоперационную летальность до 8,1%. Выживаемость больных увеличивается на стадии компенсации до 100% через 10 лет наблюдения; при субкомпенсации 95,3% через 10 лет; при декомпенсации заболевания выживаемость составляет 41,2% через 10 лет.

Публикации. Результаты работы изложены в 59 публикациях (в том числе 5 в центральной печати), одной монографии, получен патент Российской Федерации № 2107465 от 27.03.98 г.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 259 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 41 микрофотографиями, 40 рисунками и 47 таблицами. Библиографический указатель включает 353 источника (171 отечественный и 182 иностранных).

Автор выражает глубокую благодарность заведующему кафедрой гистологии и эмбриологии Тюменской государственной медицинской академии профессору Г.С. Соловьеву и профессору кафедры В.Л. Янину за ценные советы и практическую помощь при выполнении данной работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения закономерностей формирования цирроза печени, восстановительных процессов после стимуляции репаративной регенерации и определения показаний и противопоказаний к применению хирургической стимуляции репаративной регенерации при циррозе печени выполнен эксперимент на 586 белых беспородных крысах. Во всех опытах для каждого из этапов эксперимента использовали по 4 – 5 животных. Все манипуляции проводились на наркотизированных животных. Моделировали цирроз печени по собственной методике: 10% раствор четыреххлористого углерода на растительном масле вводили животным через зонд в желудок по схеме 1 – 10 дней ежедневно, 11 – 20 день через день, 21 – 30 день через 1 – 2 дня, 2 – 8 месяцев 2 – 3 раза в неделю. Для определения показаний и противопоказаний к хирургической стимуляции репаративной регенерации печени использовали метод культур *in vivo* [Лазаренко Ф.М., 1958]. Измельченная донорская печень с нейтральным целлоидином в соотношении 1:2 имплантируется в подкожную клетчатку передней брюшной стенки реципиента. Наличие целлоидина создает очаг асептического воспаления. Культивируемые ткани при этом претерпевают ряд последовательных изменений: депрессии и адаптации, пролиферации и роста, органогенеза и дифференцировки, обратного развития. Имплантаты экстирпировали на 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 15, 30 сутки опыта. Для изучения динамики и закономерностей восстановительных

процессов после стимуляции репаративной регенерации было выделено 3 группы животных. Животные с нормальной печенью ($n = 65$), которым проводили диатермогепатокоагуляцию. Животные с экспериментальным циррозом печени ($n = 195$), которым проводили стимуляцию репаративной регенерации печени и животные с экспериментальным циррозом ($n = 65$), которым стимуляция репаративной регенерации печени не проводилась. Материал для исследования забирали на 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 15, 30, 60, 90, 120 сутки опыта и подвергали гистологическому исследованию.

Клинический раздел работы основан на результатах лечения 165 пациентов, находившихся с 1984 по 1996 годы в клинике кафедры общей хирургии Тюменской государственной медицинской академии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор А.И. Кечеруков). Больные поступали в клинику в экстренном порядке по ургентной хирургии с клиникой кровотечения из варикозно – расширенных вен пищевода или были направлены в плановом порядке гастроэнтерологами. У всех пациентов при серологическом тестировании выявлены маркеры репликации HBV – инфекции. Все больные разделены на 3 группы в зависимости от тяжести состояния. В I группу вошли пациенты с компенсированным HBV – циррозом печени (36 человек), во II группу – пациенты с субкомпенсированным (76 человек), в III группу – пациенты с декомпенсированным HBV – циррозом печени (53 пациента). В наших наблюдениях основную группу составили пациенты трудоспособного возраста (в 82,4% страдали лица от 21 до 60 лет). Женщин было больше (54%), чем мужчин. Давность заболевания до обращения в клинику в 77,6% составляла от 2 до 9 лет.

Методы обследования. Клиническое обследование больных начинали по общепринятой методике: выясняли жалобы, анамнез заболевания, проводили лабораторное и инструментальное обследование. Клинико – лабораторные показатели изучали в лаборатории отделенческой больницы ст. Тюмень по общепринятым методикам с отражением показателей в системе СИ [Хазанов А.И., 1988]. Исследовали показатели периферической крови, белково – синтетической, дезинтоксикационной функции печени, показатели пигментного и жирового обмена: эритроциты, цветной показатель, тромбоциты, лейкоциты, общий белок, альбумины, тимоловую пробу, щелочную фосфатазу, протромбиновый индекс, $\alpha 1$ - глобулины, $\alpha 2$ - глобулины, β - глобулины, γ - глобулины, АсАТ, АлАТ, общий билирубин, прямой билирубин, холестерин, общие липиды, эфиры холестерина, триглицериды, неэстерифицированные жирные кислоты, свободный холестерин, фосфолипиды, мочевины, креатинин, фибриноген, толерантность плазмы к гепарину, время рекальцификации. В качестве дополнительных методов использовали определение в сыворотке крови α – глюкозидазы, N – ацетил – β – D – глюкоаминидазы (NAG), аминопептидазы А (АРА), инсулина, С – пептида, глюкагона, кортизола, эластазы, $\alpha 1$ – антитрипсина, гликозаминогликанов, гепатоцит – зависимого фактора роста (HGF), свободного оксипролина сыворотки, белковосвязанного оксипролина плазмы, общего оксипролина мочи. Маркеры HBV – инфекции (HBV DNA, HBsAg,

НВeAg, анти – НВe Ig M et G, анти - НВcor Ig M et G) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории Тюменского областного Центра клинической иммунологии (главный врач - А.В. Попков) и в лечебно - диагностическом центре «Альтернатива» (главный врач – Е.Н. Нечай). Исследование показателей иммунитета у больных проводили в лаборатории Тюменского городского Центра иммунопрофилактики и иммунореабилитации (главный врач - к.м.н. Е.В. Чебышева). Изучали Т – систему иммунитета количественными методами: иммунотипирование лимфоцитов на цитометре, Т- лимфоциты (CD3±), Т – хелперы (CD±), Т – супрессоры (CD±). Изучение В - системы иммунитета проводили количественными методами: иммунофенотипирование лимфоцитов на цитометре В – лимфоциты (CD20) и функциональными методами: РБТЛ с ЛПС, определяли концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови по Манчини.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли на аппарате Toshiba SSA – 240А и «Logic-500» конвексным датчиком 3,75 МГц. Фиброгастродуоденоскопию выполняли аппаратами Olympus JF-20, Olympus GIF ХК 20, Olympus GIF Q 20. Спленопортография и спленоманометрия выполнена 34 пациентам по стандартной методике с измерением уровня портального давления аппаратом Вальдмана.

Для оценки макроскопического и микроскопического строения печени больным выполняли лапароскопию и краевую биопсию печени из левой доли. При контрольном обследовании выполняли слепую пункционную биопсию печени иглами Сильвермена и Менгини. Всего выполнено 386 биопсий печени, из них 264 пункционных в сроки от 1 года до 10 лет. Для светооптического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин. На санном микротоме готовили срезы толщиной 5 – 7 мкм, окрашивали гематоксилином Майера, по ван Гизон, заключали в канадский бальзам. Образцы печени для изучения в просвечивающем режиме электронного микроскопа фиксировали в 1% растворе OsO₄ на фосфатном буфере, дегитратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Получали ультратонкие срезы толщиной 35 – 45 нм на ультрамикротоме, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе.

Количественный анализ микроскопических изображений, постепенная математизация отдельных разделов морфологии дают возможность объективно оценить многие процессы, происходящие в тканях [Автандилов Г.Г., 1990; Лакин Г.Ф., 1990], однако поиск новых путей полуколичественной оценки склеротических изменений при циррозе печени остается актуальным [Desmet V.J., 1994; Pilette С., 1998]. Мы проводили морфометрию парафиновых срезов толщиной 5 – 7 мкм, окрашенных гематоксилином Майера и эозином. Определяли долю нормальных и дегенерирующих гепатоцитов с вычислением коэффициента нормализации

паренхимы (КНП) [Солопаева И.М., 1968]. Подсчитывали удельную долю ядер и цитоплазмы в нормальных гепатоцитах с последующим вычислением ядерно – цитоплазматических отношений (ЯЦО), удельную долю синусоидных капилляров. По соотношению доли синусоидных капилляров к доле паренхиматозных клеток вычисляли коэффициент кровоснабжения паренхимы (КВ). Кроме того, определяли удельную долю клеток Купфера (КК) и соединительной ткани. По отношению последней к паренхиме вычисляли коэффициент склеротизации (КС). Подсчитывали количество гепатоцитов с разными объемами ядер. N1 – гепатоциты с объемом ядра 94-175 мкм³ (lg 2.0 – 2.2); N2 – гепатоциты с объемом ядра 176-350 мкм³, (lg 2.3 – 2.5); N3 – гепатоциты с объемом ядра 351-692 мкм³, (lg 2.6 – 2.8).

Методы лечения. При обследовании у всех пациентов была выявлена стадия репликации HBV – цирроза печени, что явилось показанием для назначения противовирусной терапии. Для лечения использовали комбинацию «Интрона А» (Шеринг – Плау, США) внутримышечно через 48 часов в дозировке 5 МЕ в течение 6 месяцев и низкомолекулярный синтетический супериндуктор интерферонов «Неовир» 250 мг (2 мл 12,5% раствора) внутримышечно через 48 часов в течение 6 месяцев [Чесноков Е.В., Кашуба Э.А., 2000]. Все больные были разделены на 2 группы. Контрольная группа (79 человек) в дальнейшем получали комплексную консервативную терапию, 86 пациентов с доказанной сероконверсией составили основную группу и лечились оперативным путем.

Консервативная терапия состояла из повторных курсов интерферона, поскольку последние тормозят пролиферацию соединительной ткани [Rizzetto M., 1997], базисной и синдромальной терапии. Предоперационная подготовка и послеоперационное лечение включали все компоненты консервативной терапии, исключая противовирусную. Дополнительными методами лечения явились гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое и внутрисосудистое лазерное облучение крови.

Основная группа пациентов (86 человек) были оперированы после предварительной предоперационной подготовки. Хирургическое лечение носило этапный характер и зависело от стадии патологического процесса. После предоперационной подготовки больным с компенсированным HBV – циррозом применяли хирургическую стимуляцию репаративной регенерации печени по собственной методике (Патент № 2107465 от 27.03.98г.). Данный способ включает диатермогепатокоагуляцию переменным током высокой частоты (сила 7А и напряжение 3V). Операционный доступ: верхнесрединная лапаротомия, минидоступ, лапароскопия. Мозаичной диатермогепатокоагуляции подвергается передняя поверхность 2, 3, 4, и частично 5 сегментов (23 - 25%). Всего проведено 86 диатермогепатокоагуляций. При субкомпенсации цирроза первым этапом выполняли рентгенэндоваскулярную окклюзию селезеночной артерии (РЭСА) и варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка (РЭО ВРВП) для коррекции синдрома портальной гипертензии, вторым этапом проводили хирургическую

стимуляцию репаративной регенерации печени. При декомпенсации цирротического процесса объем помощи ограничивали РЭСА и РЭО ВРВП. Рентгенэндоваскулярные вмешательства проводили на базе отделения рентгенконтрастных исследований Тюменской областной клинической больницы (зав. отделением - Л.С. Касьянов). При РЭО ВРВП проводится транспеченочная катетеризация воротной и венечной вен, катетер максимально продвигается по направлению к расширенным венам свода желудка и пищевода для исключения ретроградного выброса эмболизирующего вещества (3% тромбовар) и обеспечения более протяженного тромбирования варикозно - расширенных вен. Селезеночная артерия катетеризируется по Сельдингеру, окклюзия достигается введением спиралей Гиантурко для достижения хронического тромбообразования. Всего выполнено 72 операции РЭСА и 58 РЭО ВРВП. При невозможности выполнения РЭСА выполняли операцию «вколачивания» селезенки [Усов Д.В., 1978] в левом подреберье - при верхнесрединной лапаротомии у нижнего полюса селезенки выкраивается лоскут брюшины 7-8 X 14-17 см по задне – боковой поверхности, заворачивается на селезенку и фиксируется к диафрагме отдельными узловыми швами. Методика применена у 8 пациентов.

Анализ отдаленных результатов лечения проводился при непосредственном обследовании больных в стационаре или методом анкетирования в сроки до 1 года, 1- 3 года, 3 - 5 лет, 5 - 7 лет, 7 - 9 лет и через 10 лет после первичного обращения или операции. Всего обследовано 73 из 86 пациентов основной группы и 49 из 79 пациентов группы контроля.

Оценку результатов лечения проводили на основе комплексной оценки клинического состояния пациентов, гистологической картины заболевания по данным пункционной биопсии и морфометрии (увеличение коэффициента нормализации паренхимы, уменьшение коэффициента склеротизации), а также нормализации функциональных биохимических тестов. При положительной динамике перечисленных факторов результат лечения признавали «хорошим», при динамике только одного фактора – «удовлетворительным». При прогрессировании заболевания – ухудшении общего состояния больного, биохимических тестов и/или рецидиве инфекции результат считали «неудовлетворительным».

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета Statistica 5.5. Проанализированы все данные по методу средних величин с учетом критерия Стьюдента. Результаты отражены в таблицах и графически с помощью программы Microsoft Graph 97 из стандартного пакета Windows NT 4.0. Применены методы корреляционного и дисперсионного анализа для определения критериев тяжести и влияния фактора на прогноз лечения. Иллюстрации сканированы при помощи сканера HP ScanJet 4s и пакета прикладных программ, импортированы в текст после предварительного редактирования программой Adobe Photoshop 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико – лабораторные и морфологические особенности HBV – цирроза печени, морфо – функциональные критерии тяжести заболевания.

Все жалобы больных хроническими диффузными заболеваниями печени можно объединить в болевой, астено - вегетативный, диспепсический синдромы, синдромы гепатомегалии, портальной гипертензии и холестаза. На стадии суб- и декомпенсации цирроза печени диагностика заболевания по субъективным и объективным признакам большой сложности не представляет. На стадии компенсации жалобы больных носят крайне неконкретный характер. Мы провели анализ частоты различных синдромов у больных HBV – циррозом печени по сравнению с выявлением этих же синдромов при циррозах печени различной этиологии по данным ведущих гепатологов (таблица 1).

Как видно из таблицы, частота болевого синдрома, синдромов гепатомегалии и холестаза одинакова. У больных HBV – циррозом печени геморрагический синдром встречается в 2 раза чаще, чем его описывают ведущие гепатологи при циррозах печени других этиологии, а выявляемый в 54% случаев у больных HBV – циррозом печени диспепсический синдром не описывают вообще.

Таблица 1.
Частота синдромов при циррозе печени.

Синдромы цирроза печени	З.Г. Апросина (1981)	А.Ф. Блюгер (1988)	С.Д. Подымова (1998)	Наши данные (HBV – цирроз печени)
Болевой	80			81
Астено – вегетативный	89			32
Диспепсический				54
Гепатомегалия	92	65	88	87
Геморрагический	22			45
Холестаз	29	30	43,2	27,5

Для HBV – инфекции характерна как печеночная, так и внепеченочная репликация, что является «одним из важнейших открытий последних лет в гепатологии» [Серов В.В., 1996]. Однако вопросы системного поражения организма при HBV - циррозе печени остаются недостаточно изученными, создавая трудности в диагностике и лечении этого заболевания [Апросина З.Г., 1995; Шулутко Б.И., 1995; Соринсон С.Н., 1996, Wight D.G.D. 1993; Scherlock S., Doodlu J., 1997]. Поражение различных внутренних органов при вирусном циррозе печени связано как с инфицированием многих органов вирусом, так и с развитием портальной гипертензии [Серов В.В., Лапиш К., 1989; Хазанов А.И., 1994].

Мы проанализировали частоту сопутствующей патологии у больных HBV – циррозом печени и провели более детальное обследование больных для выяснения вопроса, являются ли сопутствующие заболевания проявлением внепеченочной репликации HBV – инфекции (таблица 2).

Имеющиеся данные о частоте поражения почек у больных с HBV - инфекцией противоречивы [Gentilini P, Laffi G., 1992; Gine`s A, Escorsell A, Gines P., 1993; Cadranel J.F., Denis J., Pauwels A., et al., 1999]. Нами у всех обследованных пациентов (100%) обнаружено снижение функциональной способности почек.

Таблица 2.
Сопутствующие заболевания при HBV - циррозе печени (манифестные формы).

Сопутствующие заболевания	Количество наблюдений, n= 165	
	Абс.	%
Заболевания почек	28	17%
Описторхоз	20	12%
Сахарный диабет	18	11%
Желчнокаменная болезнь	16	9,7%
Хронический гастрит	165	100%
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	94	56,9%

Изменения энзимов мочи достоверно отличаются от контрольных величин (таблица 3) и характерны для латентной формы хронического гломерулонефрита.

Таблица 3.
Тесты функциональной способности почек у больных HBV - циррозом печени

Показатель, U/mmol	Контроль n= 20	Компенсация n=29	Субкомпенсация n= 25	Декомпенсация n= 20
Щелочная фосфатаза	2,13± 0,12	2,38± 0,17	2,58± 0,18	2,69± 0,16*
α- глюкозидаза	0,74± 0,15	0,78± 0,18	1,22± 0,12*	1,44± 0,16*
NAG	0,145± 0,03	0,149± 0,04	0,179± 0,05*	0,189± 0,05*
АРА	0,35± 0,12	0,36± 0,14	0,64± 0,13*	0,81± 0,15*
Креатинин мочи	12,13± 4,48	14,06± 3,54	15,24± 4,12	16,05± 4,52
Белок мочи	10,34± 2,35	11,89± 3,35	14,42± 3,48	18,56± 3,54*

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к контролю; NAG - N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, АРА - аминопептидаза А.

Наши данные согласуются с данными литературы о связи гломерулонефрита с вирусом гепатита В как с одним из возможных этиологических факторов [Шулутко Б.И., 1996, Thadhani R, Pascual M, Bonventre J.V., 1996]. Установленный нами факт гиперэнзимурии у больных HBV - циррозом печени важен для оценки степени тяжести основного заболевания и назначения адекватного лечения совместно с нефрологом.

Сахарный диабет как сопутствующее заболевание при HBV - циррозе печени встречался у 11% пациентов. Функциональная взаимосвязь печени и поджелудочной железы известна и не требует доказательств, однако литературные данные о поражении поджелудочной железы и изменении ее секреторной функции при HBV - инфекции противоречивы [Kruszynska Y.T., Home P.D., 1991; Nolte W., Hartmann H., 1995; Fraser G.M., Harman I., Meller N., 1996]. После изучения инкреторной функции

поджелудочной железы (таблица 4), мы пришли к выводу, что у больных HBV – циррозом печени угнетена инкреторная деятельность β - клеток, о чем свидетельствует резкое повышение уровня С – пептида. Повышение уровня инсулина при нормальном содержании сахара в сыворотке крови свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину и нарушении гормон – регулирующей функции печени. Стойкое повышение кортизола в сыворотке крови является проявлением защитно – приспособительной реакции. Таким образом, при HBV – циррозе печени в 100% случаев имеет место относительная инсулиновая недостаточность, что требует более детального обследования больных для коррекции терапии глюкозой и инсулином.

Таблица 4

Содержание сахара и гормонов в крови у больных HBV циррозом печени.

Показатель	Контроль n= 20	Компенсация n=34	Субкомпенсация n= 35	Декомпенсация n= 30
Глюкоза, мМ/л	3,33± 5,55	4,6± 0,27	5,79± 0,19	6,79± 0,51
Инсулин, нМ/л	43,84± 11,2	94,52± 15,6*	125,9± 14,6*	179,48± 34,5*
С-пептид, нМ/л	0,05± 0,01	0,19± 0,11*	0,16± 0,12*	0,22± 0,08*
Глюкагон, нМ/л	37,63± 13,1	40,69± 27,52	42,24± 14,9	46,25± 27,5
Кортизол, нМ/л	435,54± 44,5	804,62± 59,6*	923,5± 45,6*	794,48± 32,6*

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к контролю

По данным ФГДС у всех пациентов (100%) выявлен хронический гастрит и у 94 пациентов (56,9%) - язвенная болезнь с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке. Зависимости между стадией цирротического процесса в печени и изменениями со стороны органов желудочно - кишечного тракта не выявлено. В отдельных работах [Закиров И.Г., Фаткуллин Б.Ш., 1999; Волкова А.В., Шикк Ж.А., 1999], отмечается повышенная инфицированность желудочно- кишечного тракта *H. pylori* у больных с хроническими вирусными гепатитами, влияние *H. pylori* на состояние иммунного статуса пациентов. А в целом изменения слизистой оболочки органов желудочно - кишечного тракта при хронических гепатитах и гепатопатиях трактуются как синдром регенераторно - пластической недостаточности [Непомнящих Д.Л., 1998].

Для выявления связи морфологических параметров HBV – цирроза печени с результатами клинических и лабораторных исследований мы воспользовались ранговым дисперсионным анализом (таблица 5) с оценкой категориальных переменных односторонним точным критерием Фишера. В качестве фактора использовали стадию HBV – цирроза печени. Силу корреляционной связи определяли по непараметрическому коэффициенту корреляции Спирмена, поскольку результаты исследований имели дискретное распределение. Всего проанализировано 80 показателей.

Таблица 5.

Коэффициент корреляции Спирмена и критерий Фишера между лабораторными и морфометрическими критериями и тяжестью HBV – цирроза печени.

Критерии	Коэффициент корреляции Спирмена, r	Критерий Фишера, p
Эритроциты	-0,93	0,007
Лейкоциты	-0,84	0,02
Тромбоциты	-0,98	0,0001
АсАТ	0,78	0,09
АлАТ	0,99	0,08
Общий белок	-0,84	$5,9 \times 10^{-5}$
Альбумины	-0,84	0,0009
ПТИ	-0,82	0,0005
Фибриноген	-0,92	0,02
Толерантность плазмы	-0,05	0,0009
Время рекальцификации	0,99	0,0006
Холестерин	-0,08	0,04
Общие липиды	0,99	0,005
Эфиры холестерина	0,97	0,002
Триглицериды	0,99	0,01
Неэстерифицированные жирные кислоты	0,98	0,001
Свободный холестерин	0,78	0,008
Фосфолипиды	0,99	0,002
Мочевина	0,9	0,009
Креатинин	-0,92	0,01
Тимоловая проба	0,79	0,001
γ глобулины	0,92	0,002
Лимфоциты	0,99	0,003
T – лимфоциты	-0,95	0,007
B – лимфоциты	0,99	0,004
T – хелперы	-0,99	0,001
T – супрессоры	-0,99	0,0002
Ig G	0,93	0,0006
Ig A	0,77	0,35
Ig M	-0,85	0,005
Общий билирубин	0,69	0,03
Прямой билирубин	0,97	0,0006
Щелочная фосфатаза	0,72	0,17
Коэффициент склеротизации	0,99	0,0003
Коэффициент нормализации паренхимы	-0,92	0,05
Коэффициент кровоснабжения	-0,99	0,01
Клетки Купефра	-0,92	0,01
Гепатоциты N1 класса	-0,97	0,03
Гепатоциты N3 класса	0,94	0,0008
Ядерно – цитоплазмальные отношения	0,92	0,01
Активность эластазы	0,88	0,01
$\alpha 1$ – антитрипсин	0,98	0,0007
Гликозаминогликаны	-0,78	0,3
Свободный оксипролин сыворотки	0,93	0,17
Белковосвязанный оксипролин плазмы	0,97	$5,7 \times 10^{-6}$
Общий оксипролин мочи	0,95	0,003
Объемный кровоток по v. Lienali	0,97	0,004
Диаметр селезеночной артерии	0,98	0,01

При анализе показателей периферической крови тесная корреляционная зависимость со стадией HBV – цирроза печени выявлена для эритроцитов ($r = -0,93$,

$p=0,007$) и для тромбоцитов ($r=-0,98$, $p=0,0001$). Однако с учетом клинических данных - геморрагического синдрома и спленомегалии и гиперспленизма, выявляемых на ранних стадиях заболевания, представляется целесообразным в качестве критерия диагностики использовать уровень тромбоцитов. Из показателей цитолитического синдрома сильная корреляционная зависимость определяется для АлАТ ($r=0,99$, $p=0,08$). Активность АлАТ, таким образом, может служить критерием выраженности некроза паренхимы при HBV – циррозе печени. Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанные с синтезом белка – общий белок и альбумины, с нарастанием степени тяжести цирротического процесса изменяются с высокой достоверностью ($p=5 \times 10^{-5}$ и $0,0009$ соответственно), однако имеют невысокий коэффициент корреляции ($r=-0,84$) и не могут выступать в качестве показателя степени тяжести HBV - цирроза печени. Среди индикаторов гепатодепрессии, связанных с синтезом прокоагулянтов и антисвертывающих компонентов крови наиболее достоверным показателем является время рекальцификации плазмы ($r=0,99$, $p=0,0006$). Удлинение времени рекальцификации является признаком развивающейся гипокоагуляции при прогрессировании HBV - цирроза печени. Исследование индикаторов гепатодепрессии, связанных с синтезом липидов, не нашло пока широкого применения в клинической практике. Высокая степень корреляции среди индикаторов мезенхимально - воспалительного синдрома выявлена для γ – глобулинов, белковосвязанного оксипролина плазмы и общего оксипролина мочи ($r=0,92, 0,97, 0,95$ соответственно). Однако в практических целях используется только определение γ – глобулинов, что и позволяет рекомендовать этот показатель в качестве критерия диагностики с высоким уровнем достоверности ($p=0,002$). Увеличение γ - глобулинов также отражает состояние гуморального иммунитета.

При HBV – циррозе печени происходит снижение как общего количества Т – лимфоцитов, так и Т – хелперов и Т – супрессоров. Более достоверным показателем является уровень Т – супрессоров ($r=-0,99$, $p=0,0002$).

Значимыми индикаторами холестаза при ранних стадиях HBV - цирроза печени является показатель прямого билирубина ($r=0,97$, $p=0,0006$). Возможно, это связано с механическим компонентом, поскольку при HBV – циррозе печени в 80% наблюдений при ультразвуковом исследовании или на операции мы находили увеличенные перихоледохеальные лимфатические узлы.

При проведении корреляционного и дисперсионного анализа для морфометрических критериев установлено, что сильная корреляционная зависимость с высоким уровнем достоверности определяется для коэффициента склеротизации ($r=0,99$, $p=0,0003$). Определение коэффициента склеротизации является основным в определении степени HBV – цирроза печени. Коэффициент нормализации паренхимы также зависит от стадии цирроза ($r=-0,92$, $p=0,05$). Невысокий уровень достоверности объясняется высокими компенсаторными возможностями печени, когда количество функционирующих паренхиматозных

элементов долго остается на одном уровне и резко уменьшается только при развитии острой печеночной недостаточности. Корреляционный анализ подтвердил нашу гипотезу о роли гипертрофированных гепатоцитов N3 класса в развитии компенсаторных реакций. Сильная корреляционная зависимость с высоким уровнем достоверности характерна для этого показателя и стадии развития HBV – цирроза печени ($r= 0,94$, $p= 0,0008$).

Анализируя показатели кровотока по общей печеночной и селезеночной артериям и селезеночной и воротной венам при доплерографии, а также изменения архитектоники ветвей чревного ствола при целиакографии установлено, что показатели объемного кровотока по v. Lienalis и изменения цитоархитектоники а. Lienalis являются значимыми для диагностики HBV - цирроза печени ($r= 0,97$, $0,98$; $p= 0,004$, $0,01$ соответственно).

Исходя из вышеизложенного, критериями ранней диагностики HBV - цирроза печени следует считать такие лабораторные показатели: тромбоциты, АлАТ, уровень прямого билирубина, время рекальцификации плазмы, тимоловая проба, уровень γ – глобулинов, коэффициент склеротизации и скорость объемного кровотока по v. Lienalis.

Экспериментальная модель токсического цирроза печени получена нами по собственной методике на белых беспородных крысах. Методом культур в организме *in vivo* определены показания и противопоказания к хирургической стимуляции репаративной регенерации при циррозе печени.

При компенсированном и субкомпенсированном циррозе печени в культурах *in vivo* сохраняется органотипический рост гепатоцитов, при декомпенсации процесса - отсутствует (рисунок 1).

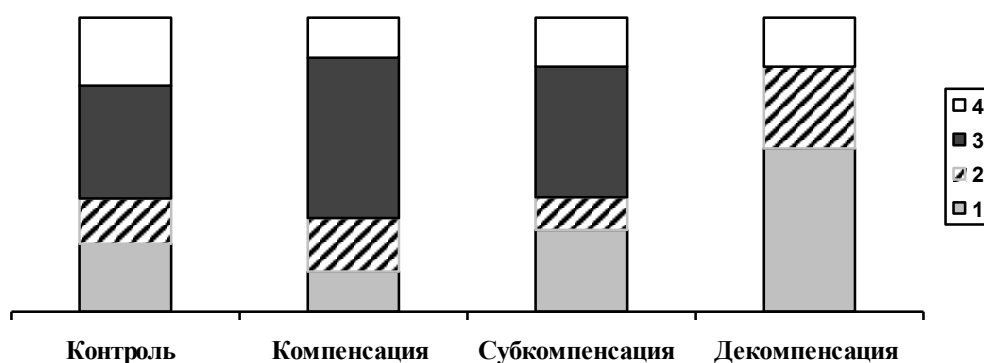


Рисунок 1. Закономерности роста тканей печени в культурах *in vivo* при HBV – циррозе. 1 - стадия депрессии и адаптации; 2 - стадия активизации и роста; 3 - стадия органогенеза и дифференцировки; 4 - стадия обратного развития.

Это связано со снижением регенераторных и пластических свойств клеток паренхимы печени при HBV - циррозе. Исходя из вышеизложенного, можно сделать

вывод, что хирургическая стимуляция репаративной регенерации показана на компенсированной и субкомпенсированной стадиях заболевания.

В условиях клиники мы провели сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных HBV – циррозом печени, получавших комплексную консервативную терапию и этапное хирургическое лечение с применением стимуляции репаративной регенерации.

До настоящего времени рентгенэндоваскулярная окклюзия селезеночной артерии широко применяется для подавления патологической функции селезенки при циррозе печени [Гранов А.М., Борисов А.Е., 1986; Рабкин И.Х., 1987]. Нами рентгенэмболизация селезеночной артерии выполнена у 59 пациентов на стадии суб- и декомпенсации HBV – цирроза печени и у 13 больных (18,1%) попытка оказалась неудачной из-за выраженных изменений citoархитектоники сосуда. Рентгенэндоваскулярная окклюзия варикозно – расширенных вен пищевода с профилактической целью выполнена у 58 пациентов. Варикоз вен пищевода и желудка полностью был купирован в 12,9%, уменьшился в 54,8%, без динамики – 32,3%.

Коррекция синдрома портальной гипертензии методами рентгенэндоваскулярной окклюзии позволяет снизить уровень портального давления и, тем самым, риск развития кровотечения в послеоперационном периоде. В среднем портальное давление снижалось на 50 – 100 мм водного столба. При рентгенэндоваскулярной окклюзии селезеночной артерии не только снижается уровень портального давления, но и происходит коррекция гиперфункции селезенки.

Изучение результатов лабораторных исследований показало, что рентгенэндоваскулярная окклюзия селезеночной артерии приводит к повышению уровня тромбоцитов (рисунок 2).



Рисунок 2. Динамика содержания тромбоцитов у больных после РЭСА.

Кроме того, рентгенэндоваскулярная окклюзия селезеночной артерии приводит к купированию синдрома холестаза и нормализации или уменьшению уровня прямого билирубина (рисунок 3).

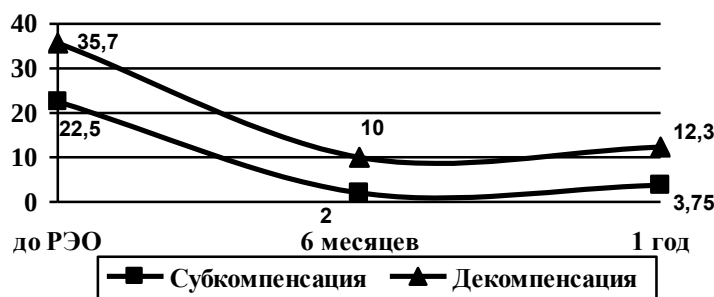


Рисунок 3. Динамика содержания прямого билирубина у больных после РЭСА.

Таким образом, рентгенэндоваскулярная окклюзия селезеночной артерии с созданием условий хронического тромбообразования, позволяет избежать осложнений в виде ишемических некрозов селезенки и является техническим приемом, позволяющим достигать лечебного эффекта благодаря декомпрессии портального кровотока, позволяет купировать или стабилизировать синдром гиперспленизма, синдром холестаза, отечно - асцитический синдром. Клинически полное купирование отечно – асцитического синдрома достигнуто в 33% наблюдений, асцит уменьшился в 40%, динамики не отмечено в 27% случаев. Явления гиперспленизма уменьшились в 60%.

Основной этап операции состоит в стимуляции репаративной регенерации печени. В качестве способа используем диатермогепатокоагуляцию передней поверхности органа. Стимуляция репаративной регенерации печени показана на ранних стадиях развития заболевания, когда компенсаторные возможности органа позволяют справиться с дополнительной функциональной нагрузкой и обеспечить восстановительные процессы. Глубина поражения при диатермогепатокоагуляции составляет 1 – 3 мм. Создание узкой зоны некротизированных тканей является принципиально важным, так как не исключает большого числа клеточных элементов из числа функционирующих структур. В месте коагуляции выделяются 3 зоны: коагуляции, пограничная зона между коагулированными и жизнеспособными тканями и перифокальная зона. В последующем в месте коагуляции формируется демаркационно – некротический вал. В первых двух зонах гепатоциты гибнут или находятся в состоянии парабиоза. В перифокальной зоне выявляется выраженная реакция микроциркуляторного русла, проявляющаяся в расширении синусоидных капилляров и происходит дедифференцировка соединительно-тканной стромы, которая идет в направлении от зон некроза и с течением времени распространяется на весь орган. Дедифференцированная соединительная ткань индуцирует пролиферацию прилежащих к ней гепатоцитов. Интенсивно активизированные клетки Купфера играют основную роль в росте и инволюции соединительной ткани [Regnault A., 1999]. В соответствии с концепцией «биомеханического соответствия» макрофаги определяет не только структуру, но и архитектуру межклеточного матрикса [Midorikawa Y., 1999], регулируют выработку цитокинов, ингибиторов

протеаз, идентифицируют медиаторы апоптоза. Восстановление структуры органа после хирургической стимуляции репаративной регенерации происходит за счет пролиферации гепатоцитов N1 класса. Их количество увеличено до 25 - 28%. Проллиферирующие гепатоциты представлены мелкими клетками с базофильной цитоплазмой и ядром, богатым хроматином. В ядрах хорошо визуализируется ядрышковый аппарат. Компенсация функции печени происходит за счет гепатоцитов N3 класса, количество которых возрастает до 16-22%. При анализе динамики гепатоцитов N1 и N3 классов (рисунок 4) после хирургической стимуляции репаративной регенерации в печени устанавливается очередность процессов пролиферации и гипертрофии, характерных для физиологической регенерации неизменной печени [Иванова Н.И., 1990].

Вышеотмеченное позволяет говорить о том, что восстановительные процессы в органе представляют собой комплексную реакцию микроциркуляторного русла, коллагенолиза и увеличения количества функционирующих гепатоцитов за счет морфолаксиса и регенерационной гипертрофии.

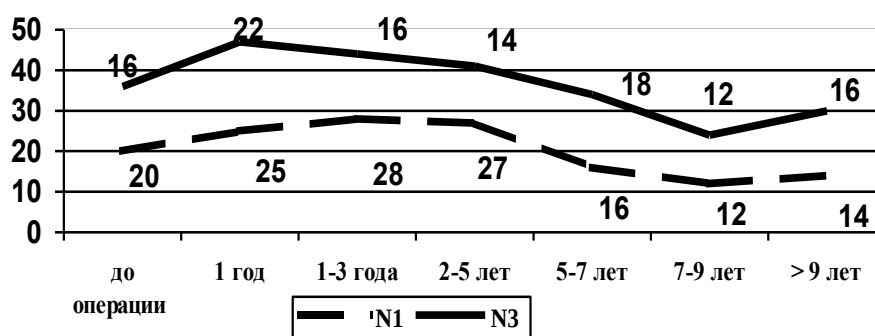


Рисунок 4. Динамика процессов пролиферации и гипертрофии после хирургической стимуляции репаративной регенерации HBV – цирроза печени.

Из наиболее частых осложнений послеоперационного периода у больных циррозом печени в литературе отмечаются тромбоз сосудов портальной системы, рецидивы гастроэзофагальных кровотечений, острая печеночная недостаточность, пневмонии, эвентерация, асцит – перитонит [Bellentani S, 1994; Quinn PG, 1997; Gentilini P, 1997]. А.В. Береснев и Ш.С. Чургосиев [1990] отмечают печеночную недостаточность и кровотечения из варикозно – расширенных вен пищевода основной причиной летальных исходов в раннем послеоперационном периоде после периаартериальной неврезектомии общей печеночной артерии у больных хроническим гепатитом и компенсированным циррозом печени в 6,75% случаев. Применение шунтирующих операций в сочетании со спленэктомией повышает летальность в ближайшем послеоперационном периоде до 22,5%, без спленэктомии – 10,9% [Ерамишанцев А.К., 1990]. Имплантация перитонеовенозного шунта с

использованием клапан Ле-Вина заканчивается смертью больных в 15,3% случаев [Лебезев В.М., 1990].

В наших наблюдениях в ближайшем послеоперационном периоде осложнения развились у 12 пациентов из 86, что составило 13,4%. Нагноение подкожно - жировой клетчатки зафиксировано у 1 пациента (1,2%). Подкожная эвентерация произошла также у 1 пациента. У 2 пациентов с декомпенсированным HBV - циррозом печени в послеоперационном периоде развилась гипостатическая пневмония (2,3%), которая разрешилась проведением консервативных мероприятий. Из осложнений, приведших к летальному исходу, следует отметить кровотечение из варикозно - расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка у 2 пациентов (2,3%), прогрессирование печеночной недостаточности у 4 пациентов (4,6%) и асцит - перитонит у одного больного (1,2%). Таким образом, послеоперационная летальность составила 8,1%. Результаты лечения больных с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным HBV – циррозом печени были неоднозначными, поэтому сравнительный анализ мы проводим по группам.

На стадии компенсации после этапного хирургического лечения интенсивно происходили процессы репарации, обеспечивающие нормализацию структуры печени. В группе контроля отмечали прогрессирование цирроза. Индикаторами морфологических изменений выступают коэффициент нормализации паренхимы и коэффициент склеротизации. Динамика коэффициента нормализации паренхимы представлена на рисунке 5.



Рисунок 5. HBV – цирроз печени, компенсация. Динамика коэффициента нормализации паренхимы.

На графике четко прослеживается рост коэффициента нормализации паренхимы у больных основной группы. У пациентов группы контроля значительных колебаний коэффициента нет.

Абсолютно другая динамика наблюдается для коэффициента склеротизации (рисунок 6). У больных основной группы в течение первого года после стимуляции репаративной регенерации коэффициент склеротизации выше исходных показателей. Это связано с процессами дедифференцировки соединительной ткани, накоплением межклеточного вещества, новообразованием кровеносных сосудов. Создаются оптимальные взаимоотношения в системе эпителий (гепатоциты) –

соединительная ткань, позволяющие реализовать процессы репаративной регенерации.

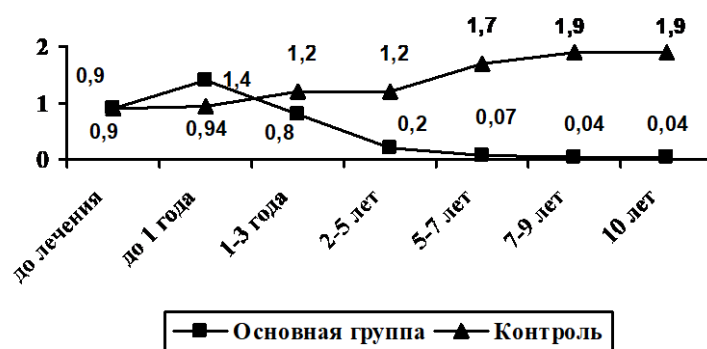


Рисунок 6. HBV – цирроз печени, компенсация. Динамика коэффициента склеротизации.

В группе контроля происходит постоянный поступательный рост коэффициента склеротизации, характеризующий прогрессирование HBV – цирроза печени.

Немаловажное значение, на наш взгляд, представляет динамика виремии у больных основной и контрольной групп (рисунок 7). Как мы упоминали ранее, в основной группе этапное хирургическое лечение проводилось после достижения сероконверсии HBV – инфекции.

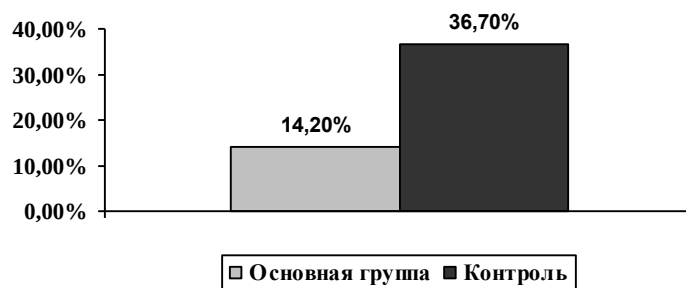


Рисунок 7. HBV – цирроз печени, компенсация. Динамика виремии.

Больным группы контроля назначали повторные курсы противовирусной терапии, поскольку интерфероны тормозят развитие соединительной ткани в печени. После повторного курса сероконверсия была достигнута у 14 пациентов из 22 (63,6%), не ответили на противовирусную терапию 8 пациентов (36,4%). Рецидив инфекции зафиксирован у 5 пациентов контрольной группы (35,7%) и у 2 из 14 пациентов основной группы (14,2%).

На стадии субкомпенсированного HBV – цирроза печени этапное хирургическое лечение позволило уменьшить выраженность синдрома портальной гипертензии и гиперспленизма. На рисунке 8 видно значительное снижение уровня портального давления.

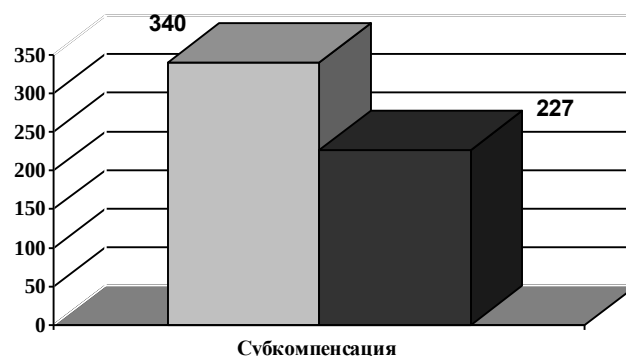


Рисунок 8. HBV – цирроз печени, субкомпенсация. Уровень портального давления до и после выполнения РЭСА.

Анализ динамики тромбоцитов в основной и контрольной группах подтверждает это. В основной группе происходит повышение уровня тромбоцитов, в то время как в группе контроля количество тромбоцитов прогрессивно снижается (рисунок 9).

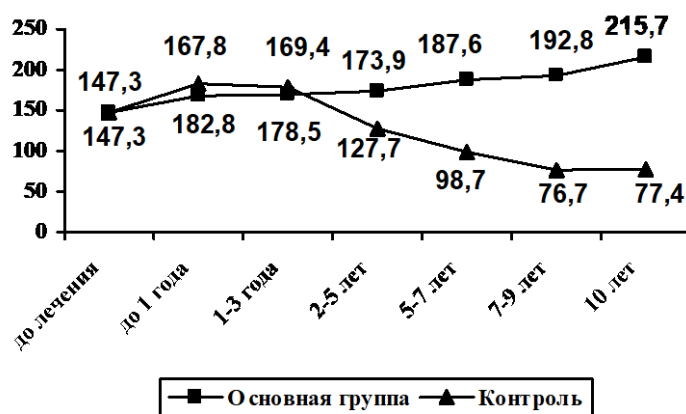


Рисунок 9. HBV – цирроз печени, субкомпенсация. Динамика тромбоцитов.

Большой интерес, на наш взгляд, представляет динамика морфометрических критериев – коэффициента склеротизации и коэффициента нормализации паренхимы.

В основной группе больных прослеживается рост коэффициента нормализации паренхимы, в группе контроля происходит его незначительное постепенное снижение.

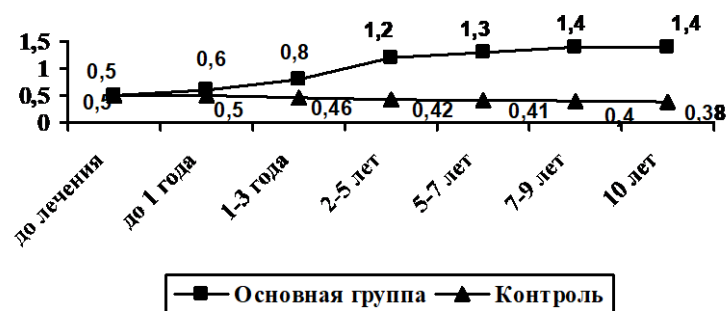


Рисунок 10. HBV – цирроз печени, субкомпенсация. Динамика коэффициента нормализации паренхимы.

Динамика коэффициента склеротизации представлена на рисунке 11.

Как видно из графика, в группе контроля коэффициент склеротизации увеличивается, а в основной группе больных только в течение первых трех лет после операции происходит умеренное уменьшение коэффициента. Это и характеризует стабилизацию цирротической трансформации.

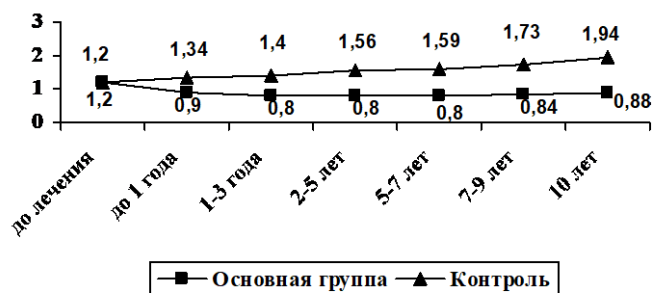


Рисунок 11. HBV – цирроз печени, субкомпенсация. Динамика коэффициента склеротизации паренхимы.

Динамика виремии у больных с субкомпенсированным HBV – циррозом печени представлена на рисунке 12.

При назначении повторных курсов противовирусной терапии больным с субкомпенсацией сероконверсия достигнута у 7 из 27 пациентов (25,9%), не ответили на лечение 20 пациентов (74,1%). Рецидив инфекции у 3 пациентов (11,1%) больных контрольной группы. У больных основной группы после этапного хирургического лечения рецидив инфекции возник у 6 из 49 пациентов (12,2%).

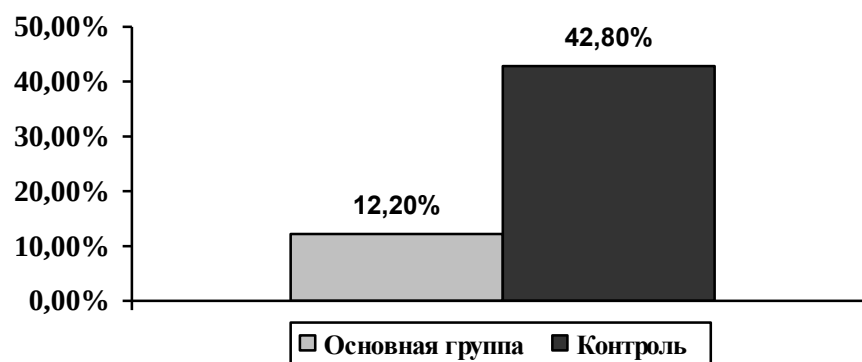


Рисунок 12. HBV – цирроз печени, субкомпенсация. Динамика виремии.

Давая сравнительную оценку этапного хирургического и консервативного комплексного лечения у больных с декомпенсированным HBV – циррозом печени, следует отметить низкую неэффективность проводимых лечебных мероприятий. Анализ динамики коэффициента нормализации паренхимы и коэффициента склеротизации показывает отсутствие достоверных отличий между показателями основной и контрольной групп.

Литературные сведения об отдаленных результатах лечения больных циррозом печени немногочисленны. По данным Цацаниди К.Н., (1989) пятилетняя выживаемость больных после выполнения порто – кавальных анастомозов различной селективности составляет от 56 до 78%, после периаартериальной неврэктомии общей печеночной артерии у больных хроническим гепатитом и компенсированным циррозом печени 88,7% [Береснев А.В., 1990], после различных вариантов стимуляции репаративной регенерации в сочетании с интраоперационным лигированием вен кардиального отдела желудка и нижней трети пищевода, гастроренопексией и оментогепатопексией у больных циррозом печени, осложненным портальной гипертензией 67,5% [Илиева И.Г., 1990].

Результаты лечения цирроза печени стимуляцией репаративной регенерации с применением спленоренальных анастомозов прослежены Г.М. Лукояновой и А.Н. Дикушиным [1990] в течение 8 лет. Хорошими и удовлетворительными они признаны в 92,5%. С.А. Пышкин [1986] отмечает хороший результат лечения цирроза печени стимуляцией репаративной регенерации через 10 лет наблюдения в 91% случаев. При имплантации перитонеовенозного шунта с использованием клапана Ле-Вина в отдаленные сроки хорошие и удовлетворительные результаты зафиксированы у 63,4% пациентов [Лебезев В.М., Бохян Т.С., 1990].

Проведенный нами сравнительный анализ результатов лечения больных HBV – циррозом печени основной и контрольной групп позволил выявить определенные преимущества этапного хирургического лечения (таблица 6). Применение методов рентгенэндоваскулярной окклюзии селезеночной артерии и варикозно расширенных вен пищевода позволяет снизить риск развития пищеводно

– желудочного кровотечения, купировать синдром гиперспленизма и синдром портальной гипертензии.

Таблица 6.

Морфо – функциональные критерии тяжести через 10 лет наблюдения после комплексного консервативного и этапного хирургического лечения.

Показатели	Исходные данные	Компенсация		Субкомпенсация		Декомпенсация	
		Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа
Тг, *10 ⁹ /л	119,7±15,4	176,9±19,2	276,9±9,7***	77,4±12,3**	215,7±9,6*	57,4±13,1*	134,5±11,7*
АлАТ, ммоль/л	1,03±0,2	1,1±0,8*	0,1±0,008**	1,9±0,1**	0,2±0,09*	1,9±0,09***	0,5±0,08*
Пр. билирубин, мкмоль/л	35,7±5,3	16,9±5,8**	-	67,9±7,5**	1,9±0,9	87,3±4,5***	33,4±0,09
Рекальциф., сек	135,5±11,5	138,7±0,9***	68,7±1,1**	146,4±7,4*	83,3±2,1*	176,4±1,4**	103,1±0,09**
Уровень γ-глобулинов, %	32,8±2,2	32,3±9,3	12,3±0,3**	44,3±11,1**	13,7±2,6*	54,3±1,1***	23,8±0,7**
Коэффициент склеротизации	1,7±0,1	1,9±1,2***	0,04±0,02***	1,94±0,08***	0,88±0,02	2,24±0,1**	1,6±0,02
Коэффициент нормализации паренхимы	0,3±0,01	0,3±0,07	2,8±0,007***	0,38±0,08**	1,4±0,007	0,28±0,07	1,1±0,007

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 по отношению к исходным данным

При этом, чем выше исходный уровень портального давления, тем на большую величину происходит снижение давления после рентгенэндоваскулярной окклюзии селезеночной артерии. В среднем портальное давление снижается на 50 – 100 мм вод. ст. Использование стимуляции репаративной регенерации на стадии компенсированного HBV - цирроза печени приводит к регрессии цирротической трансформации органа. При субкомпенсации возможна лишь стабилизация цирротического процесса, однако при этом происходит стимуляция процессов пролиферации гепатоцитов и компенсация функции печени. Анализ отдаленных результатов лечения в основной и контрольной группах подтверждает это. Через 5 лет в основной и контрольной группе пациентов с компенсацией заболевания летальных исходов не было (таблица 7).

Таблица 7

Показатели выживаемости больных основной и контрольной групп.

Результат лечения	Показатели выживаемости					
	Компенсация		Субкомпенсация		Декомпенсация	
	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
Контроль	100%	42,8%	68,4%	26,3%	56,5%	13,04%
Основная группа	100%	100%	97,6%	95,3%	76,5%	41,2%

Через 10 лет наблюдения в основной группе летальных исходов также не было, в группе контроля выживаемость составила 42,8%. При субкомпенсированном HBV – циррозе печени через 5 лет в основной группе выживаемость составила 97,6%, в группе контроля – 68,4%. Через 10 лет в основной группе показатель снизился до 95,3%, а в контрольной группе выжили только 26,3%.

При декомпенсации показатели были закономерно хуже. Через 5 лет выживаемость в основной группе составила 76,5%, в контрольной - 56,5%. Через 10 лет в основной группе погибли больше половины пациентов (выживаемость 41,2%), в группе контроля цифры выживаемости были крайне неутешительными - 13,04%.

ВЫВОДЫ

1. В клинической картине HBV – цирроза печени ведущим признаком заболевания является геморрагический синдром, в 100% случаев сочетающийся с хроническим гастритом, хроническим гломерулонефритом, инсулиновой недостаточностью.

2. Ранними критериями HBV - цирроза печени следует считать тромбоцитопению, повышение АлАТ, γ - глобулинов, прямого билирубина, времени рекальцификации плазмы, увеличение скорости объемного кровотока по v. Lienalis, повышение коэффициента склеротизации.

3. Лечение больных HBV - циррозом печени должно быть комплексным, этапным. На первом этапе выполняется коррекция синдрома портальной гипертензии методами рентгенэндоваскулярной окклюзии в сочетании с этиотропной и симптоматической консервативной терапией. Вторым этапом – хирургическая стимуляция репаративной регенерации печени.

4. Этапное хирургическое лечение с применением стимуляции репаративной регенерации печени при HBV – циррозе является методом выбора. Показаниями к лечению являются стадии компенсации и субкомпенсации.

5. Предложенная тактика приводит к регрессии и стабилизации цирротической трансформации. Восстановительные процессы происходят в форме морфолаксиса и регенерационной гипертрофии.

6. Осложнения в послеоперационном периоде возникают в 13,4%. Основными причинами их являются прогрессирование печеночной недостаточности, нарастание портальной гипертензии с развитием кровотечений из варикозно – расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка, асцит – перитонит.

7. При этапном хирургическом лечении HBV – цирроза печени на стадии субкомпенсации послеоперационная летальность составляет 6,1%, на стадии декомпенсации – 17,4%. Общая послеоперационная летальность составляет 8,1%.

8. Применение разработанного нами метода, по сравнению с традиционной консервативной терапией, позволяет увеличить выживаемость больных на стадии компенсации до 100% через 10 лет наблюдения; при субкомпенсации 95,3% через 10 лет; при декомпенсации заболевания выживаемость через 10 лет составляет 41,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентов, находящихся на лечении по поводу хронического гастрита, хронического гломерулонефрита, заболеваний поджелудочной железы рекомендуется обследовать на маркеры HBV – инфекции.

Для ранней диагностики HBV – цирроза печени при диспансерном наблюдении за больными хроническим гепатитом В следует учитывать динамику уровня тромбоцитов, АлАТ, γ - глобулинов, прямого билирубина, времени рекальцификации плазмы. Критерием формирования синдрома портальной гипертензии является увеличение скорости объемного кровотока по v. Lienalis при доплерографии. Окончательный диагноз и стадия заболевания определяется с учетом морфометрических показателей – коэффициента склеротизации и коэффициента нормализации паренхимы, данных целиакографии.

Объем лечения больных зависит от стадии процесса и должно носить комплексный, этапный характер.

- При компенсированной стадии назначается этиотропная терапия интерферонами, ламивудином, индукторами эндогенных интерферонов в течение 6 месяцев и проводится курс симптоматической гепатотропной терапии в течение 10 дней. Введение лекарственных препаратов проводится внутривенно фракционно курсами

в течение 10 – 15 дней: витамины, коферменты: аскорбиновая кислота, тиамин, пиридоксин, цианкобаламин, рибоксин, кокарбоксилаза, аденозинтрифосфорная кислота и др. Гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, инфузионные растворы аминокислот – гепастерил А, гепастерил Б. Средства, улучшающие микроциркуляцию: пентоксифиллин, среднемолекулярные декстраны. Антациды: комбинированные препараты, содержащие гидроокись алюминия и гидроокись магния. Блокаторы гистаминовых H₂ – рецепторов: ранитидин, фамотидин. Ферменты: комбинированные препараты, содержащие панкреатин. Иммуномодуляторы: левамизол, нуклеинат натрия. После предоперационной подготовки выполняется хирургическая стимуляция репаративной регенерации. В течение первых трех лет курсы гепатотропной терапии проводятся 1 – 2 раза в год. В последующие 5 лет – 1 раз в год.

- При субкомпенсированном HBV – циррозе печени этиотропная и симптоматическая терапия сочетается с методами рентгенэндоваскулярной окклюзии селезеночной артерии и/или вен пищевода для коррекции синдрома портальной гипертензии. Через 6 месяцев – операция хирургическая стимуляция репаративной регенерации печени. При невозможности выполнить рентгенэндоваскулярную окклюзию селезеночной артерии выполняется «вколачивание» селезенки или перевязка селезеночной артерии. В отдаленном послеоперационном периоде курсы гепатотропной терапии проводятся 2 - 3 раза в год. При рецидиве синдрома портальной гипертензии показано повторное применение рентгенэндоваскулярных методов коррекции.

- При декомпенсированном HBV – циррозе печени показана этиотропная и симптоматическая гепатотропная терапия 3 - 4 раза в год. Коррекция синдрома портальной гипертензии малоинвазивными методами рентгенэндоваскулярной окклюзии селезеночной артерии и варикозно – расширенных вен пищевода малоэффективна.

Диспансерное наблюдение за больными с хроническим гепатитом или циррозом печени, ассоциированным с вирусом гепатита В, следует вести в условиях специализированного гепатологического Центра, что позволяет значительным

образом улучшить непосредственные и отдаленные результаты комплексного консервативного и этапного хирургического лечения.

Публикации, монографии, изобретения по теме диссертации.

1. Профилактика и лечение печеночной недостаточности.- Сб. Хирургическое лечение портальной гипертензии и травм печени.- Харьков, 1986.- С. 73 - 74 (в соавт с Д.В. Усовым, А.В. Криничным, А.Г. Синяковым).
2. Оценка способов получения модели цирроза печени.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тез. докл. конф. хирургов.- Тюмень, 1987.- С. 33-34.
3. Динамика морфологических изменений в печени после стимуляции репаративной регенерации.- Эпителий и соединительная ткань в нормальных, экспериментальных и патологических условиях: Тез. докладов конференции СО АМН СССР, посв. 100-летию академика Ф.М. Лазаренко.- Тюмень, 1988.- С.232-233 (в соавт. с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой).
4. Экспериментальные модели цирроза печени.- Актуальные вопросы теоретической и практической медицины.- Тез. докладов обл. конф. мол. ученых.- Тюмень, 1988.- С.10.
5. Принципиальные вопросы лечебной тактики при циррозе печени.- Фундаментальны науки – медицине и здравоохранению: Тез. докл. конф.- Иркутск, 1989.- С. 77 (в соавт. с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой, Е.В. Чесноковым).
6. Лазерная стимуляция регенерации печени в эксперименте.- Компенсаторно – приспособительные механизмы внутренних органов и головного мозга в норме, патологии и эксперименте: Тез. докл. обл. конф.- Тюмень 1989.- С. 22-23 (в соавт. с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой, Е.В. Чесноковым).
7. Реактивность тканей цирротически измененной печени в культурах в организме методом Ф.М. Лазаренко.- Компенсаторно – приспособительные механизмы внутренних органов и головного мозга в норме, патологии и эксперименте: Тез. докл. обл. конф.- Тюмень 1989.- С. 17-20.
8. Эпидемиология и основные проявления цирроза печени.- Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Сибири и на Дальнем Востоке: Тез. докл. научно-пр. конф.- Красноярск, 1989.- С.11-12 (в соавт с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой, Е.В. Чесноковым, П.В. Белоусом).
9. Реактивность тканей печени в нормальных, экспериментальных и патологических условиях.- Управление морфогенезом тканей и органов в процессах адаптации: Тез. докл. 1 Респ. научн. конф.- Иркутск, 1989.- С. 103-104 (в соавт. с Л.П. Туравининой, О.Ф. Истоминой).
10. Стимуляция восстановительных процессов в патологически измененной печени.- Клеточно – тканевые механизмы адаптации к действию повреждающих факторов.- Сб. научных трудов.- Омск, 1990.- С.69 – 71.
11. Основные клинические проявления цирроза печени.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тез.

- докл. 2 Всероссийской конференции хирургов.- Тюмень, 1990.- С 14-16 (в соавт. с Е.В. Чесноковым, О.Я. Коптяевой).
12. Клиническая характеристика больных циррозом печени.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тез. докл. 2 Всероссийской конференции хирургов.- Тюмень, 1990.- С 13-14 (в соавт. с Е.В. Чесноковым, О.Я. Коптяевой, Д.В. Усовым)
13. Непосредственные результаты лечения больных циррозом печени стимуляцией репаративной регенерации печени.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тез. докл. 2 Всероссийской конференции хирургов.- Тюмень, 1990.- С 21-23 (в соавт. с Д.В. Усовым, Е.В. Чесноковым, О.Я. Коптяевой).
14. Клиническая оценка отдаленных результатов лечения больных циррозом печени методом стимуляции репаративной регенерации.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тез. докл. 2 Всероссийской конференции хирургов.- Тюмень, 1990.- С 23-26 (в соавт. с Е.В. Чесноковым, О.Я. Коптяевой, С.А. Гультяевым).
15. Закономерности структурных изменений при циррозе печени и стимуляция восстановительных процессов.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки. Тез. докл. 2 Всероссийской конференции хирургов.- Тюмень, 1990.- С 31-32.
16. Факторы, обеспечивающие прогресс в лечении цирроза печени.- Физиология пищеварения и всасывания: Тез. докл. 15 Всесоюзной конференции.- Краснодар, 1990.- С.644-645 (в соавт. с Д.В. Усовым, Е.В. Чесноковым, О.Я. Коптяевой).
17. Тесты суждения о регенераторной активности печени.- Новые технические решения в диагностике и лечении патологии органов билиопанкреатодуоденальной зоны: Тез докладов конф. ВОИР- Краснодар, 1990 –С. 36-37 (в соавт. с П.В. Дунаевым)
18. Действие низкоинтенсивного лазерного излучения на печень в эксперименте.- Новые технические решения в диагностике и лечении патологии органов билиопанкреатодуоденальной зоны: Тез докладов конф. ВОИР- Краснодар, 1990 –С. 18-19 (в соавт. с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой).
19. Тесты суждения о регенераторной активности печени.- Новые технические решения в диагностике и лечении патологии органов билиопанкреатодуоденальной зоны: Тез докладов конф.- Краснодар, 1990 –С. 36-37 (в соавт. с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой).
20. Принципиальные вопросы решения проблемы лечения больных циррозом печени.- Тез. докл. Медицинские, социальные и экологические проблемы при добыче, транспорте и переработке газа.- Тюмень, 1991.-С. 325-326 (в соавт. с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой, С.В. Горельчиком).
21. Комплексное лечение хронических диффузных заболеваний печени.- Тез. докл. 1 Всеросс. конф. Актуальные вопросы лазерной медицины.- Москва, 1991.-С. 84 (в соавт. с Д.В. Усовым, О.Я. Коптяевой, Е.В. Чесноковым).

22. Структурная и гистохимическая характеристика изменений в печени в условиях гипертермии и интоксикации четыреххлористым углеродом.- Влияние антропогенных факторов на морфогенез и структурные преобразования органов: Материалы Всероссийской конференции, Астрахань, 1991.- С. 144- 145 (в соавт. С П.В. Дунаевым, О.Ф. Истоминой, В.Л. Яниным).
23. Основные принципы диагностики хронических диффузных заболеваний печени и их осложнений.- Методические рекомендации, Тюмень, 1992.- С. 67. (в соавт. с Д.В. Усовым., Е.В. Чесноковым, О.Я. Коптяевой, С.В. Горельчиком).
24. Реакция тканей печени на воздействия экстремальных факторов в постнатальном онтогенезе.- Материалы 11 Всесоюзного съезда АГЭ, Смоленск, 1992.- С. 56 (в соавт. С Л.П. Туравининой, О.Ф. Истоминой).
25. Гистохимические критерии оценки изменений в гепатоцитах под влиянием экстремальных факторов.- Материалы областной научно - практической конференции “Обмен веществ в норме и патологии.- Тюмень, 1992.- С. 104 (в соавт. С Л.П. Туравининой, О.Ф. Истоминой).
26. Опыт хирургического лечения хронических диффузных заболеваний печени стимуляцией репаративной регенерации.- Сб. научных работ, посв. 30-летию ТГМИ: Патология печени в клинике и эксперименте.- Тюмень, 1993.- С.9-19 (в соавт с Д.В. Усовым, Е.В. Чесноковым).
- 27. Патент № 2107465 на изобретение “Способ хирургического лечения цирроза печени по Д.В. Усову” выдан 27.03.98 г., Приоритет изобретения т 08.04.93 г. (в соавт. с Д.В. Усовым, Е.В. Чесноковым, С.В. Горельчиком, А.Н. Ливерко, П.Н. Жвавым).**
28. Анализ восстановительных процессов в цирротически измененной печени в клинике и эксперименте.- Тез. докл. 3 съезда анатомов, гистологов и эмбриологов РФ.- Тюмень, 1994.- С. 217.
29. Перестройка сосудистого бассейна печени под влиянием экстремальных факторов.- Материалы междунар. Научной конф. “Инд. Анатомич. Изменчивость тканей, систем, органов человека и ее значение для практики”.- Полтава, 1994.- С. 88-89 (в соавт. С П.В. Дунаевым, О.Ф. Истоминой, Л.П. Туравининой).
30. Морфо - функциональная характеристика реакции тканей печени на экстремальные воздействия на различных этапах онтогенеза.- Росс. Морфол. Журнал.- 1994.- № 4.- С. 52 (в соавт. С Л.П. Туравининой, О.Ф. Истоминой).
- 31. Регенерация печени и обратимость цирроза в клинической практике.-Тюмень, 1994.- С. 384 (в соавт. с Д.В. Усовым). Монография**
32. Морфофункциональная характеристика тканей печени при гипертермии организма и экспериментальном циррозе: Материалы 3 Всеросс. Конференции “Влияние антропогенных факторов на структуру клеток и тканей.- Волгоград, 1995.- С. 137 (в соавт. С Л.П. Туравининой, О.Ф. Истоминой).
33. Краткая характеристика, профилактика и лечение вирусных гепатитов и их последствий.- Труды региональной конференции “Характеристика, профилактика и

- лечение вирусных гепатитов и их последствий.- Тюмень, 1996.- С. 16-21 (в соавт. с Д.В. Усовым, В.П. Попковым).
34. Влияние экстремальных факторов на ткани печени в онтогенезе: Медицина и охрана здоровья - мат. Междунар. симпозиума.- Тюмень 1996.- С. 77- 78 (в соавт. С П,В, Дунаевым, Л.П. Туравиной, О.Ф. Истоминой).
35. Способы и первый опыт антивирусной терапии при хронических поражениях печени.- Труды региональной конференции "Характеристика, профилактика и лечение вирусных гепатитов и их последствий.- Тюмень, 1996.- С. 22-25 (в соавт. с Д.В. Усовым, В.П. Попковым).
36. Ультрафиолетовое и внутрисосудистое лазерное облучение крови как один из методов комплексного лечения антигенемии при вирусных гепатитах.- Труды региональной конференции "Характеристика, профилактика и лечение вирусных гепатитов и их последствий.- Тюмень, 1996.- С. 26-27 (в соавт. с Д.В. Усовым, В.П. Попковым).
37. К вопросу о классификации хронических диффузных заболеваний печени. Патоморфология основных форм диффузных поражений печени.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки.- Труды мемориальной конференции, пос. 70-летию профессора Д.В. Усова.-Тюмень 1997.- С. 1-7.
38. Особенности патогенетического лечения хронического гепатита и цирроза печени вирусной этиологии.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки.- Труды мемориальной конференции, пос. 70-летию профессора Д.В. Усова.-Тюмень 1997.- С. 11-14 (в соавт. с С.В. Горельчиком, В.П. Попковым).
39. Влияние экстремальных факторов на некоторые органы.- Медицина и охрана здоровья - мат. Междунар. симпозиума.- Тюмень 1997.- С. 184- 185 (в соавт. С П,В, Дунаевым, Л.П. Туравиной, О.Ф. Истоминой).
40. Экспериментальное изучение патогенеза хронизации токсических повреждений печени.- Диагностика и лечение заболеваний печени, поджелудочной железы, селезенки и двенадцатиперстной кишки.-Труды мемориальной конференции, пос. 70-летию профессора Д.В. Усова.-Тюмень 1997.- С. 15-17 (в соавт. с Е.В. Чесноковым, Э.Н. Барковой).
41. Хронический гепатит и цирроз печени.- Методические рекомендации СО РАМН.- Новосибирск, 1997, -С. 35.
42. Реакция тканей печени на воздействие экстремальных факторов.- Архив АГЭ.- 1998.- Т. 113, № 3. С. 45 (в соавт. С П.В. Дунаевым, Г.С. Соловьвым, Л.П. Туравиной, О.Ф. Истоминой).
43. Нарушение процессов метаболизма в патогенезе острого и хронического вирусного гепатита В.- Методические рекомендации Новосибирск, 1998.- С.27. (в соавт. с Д.Л. Непомнящих, С.П. Оловянниковым).

44. Реакция производных энтодермы на воздействие экстремальных факторов.- Медицина и охрана здоровья - мат. Междунар. симпозиума.- Тюмень 1998.- С. 252 (в соавт. С П,В, Дунаевым, Г.С. Соловьевым, Л.П. Туравиной, О.Ф. Истоминой)
45. Концентрация цинка и меди в крови у пациентов с острым и хроническим гепатитом В.-Мат. 5 международного конгресса по иммунореабилитации и реабилитации в медицине.-1999.-С.46. (в соавт. с Э.А. Кашубой, С.П. Оловянниковым, А.И. Кечеруковым).
46. Метаболизм соединительной ткани и паренхиматозно – стромальные отношения при HBV – инфекции.- Мат. научно- практической конференции “Актуальные вопросы инфекционной патологии”.- Барнаул, 1999.- С. 136 – 137 (в соавт. с Е.А. Немилостевой).
47. К лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением.-Материалы 5 Всероссийской конференции “Новые технологии в хирургии”.- Уфа, 2001, С 70- 71 (в соавт. с А.И. Кечеруковым, А.А. Барадулиным)
48. Функциональные методы диагностики заболеваний печени.- Методические рекомендации ТюмГМА.- 2001, С. 27. (в соавт с Е.В. Платоновым, А.И. Кечеруковым, В.Н. Горбачевым)
49. Динамика изменений уровня гормонов поджелудочной железы в оценке тяжести хронического гепатита В. В.-Мат. 6 международного конгресса по иммунореабилитации и реабилитации в медицине.-2000.-С.46.
50. Роль хирургической службы в структуре регионального гепатологического центра. – Мир вирусных гепатитов – 2001, 3 – С. 29
51. Кечеруков А.И., Цирятёва С.Б. Комплексное лечение больных с хроническим гепатитом и циррозом печени. Материалы международной конференции «Медико – биологические проблемы здоровья человека на Севере. Ч. 3. Сургут. 2002. С. 167- 170.
52. Закономерности восстановительных процессов в печени при HBV – циррозе печени после стимуляции репаративной регенерации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Принято в печать 06.02. 10 С.
53. Отдаленные результаты лечения больных HBV – циррозом печени стимуляцией репаративной регенерации. Хирургия им. Н.И. Пирогова. 6 С. Принято в печать 05.02.
54. Морфо – функциональные критерии тяжести HBV – цирроза печени. Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии и колопроктологии 9 С. Принято в печать 07.02.
55. Внепеченочные проявления HBV – цирроза печени. Эпидемиология и инфекционные болезни. 12 С. (в соавт с Э.А. Кашубой). Принято в печать 06.02.

ЦИРЯТЬЕВА Светлана Борисовна

ЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НВУ – ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
СТИМУЛЯЦИЕЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Тираж 120 экз.

Отпечатано издательским центром «Академия»
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, каб. 321. Факс: (3452) 25-29-48