Министерство образования Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

П.В. Гарелик, Э.В. Могилевец

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Монография

Гродно
ГрГМУ
2015

Репозиторий ГрГМУ

УДК 616.149.66-008.331.1]-089
ББК 54.576.655
Г20

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ»
(протокол № 5 от 06.05.2015 г.).

Авторы: зав. каф. общей хирургии УО «ГрГМУ», д-р мед. наук, проф. П.В. Гарелик;
доц. 1-й каф. хирургических болезней УО «ГрГМУ», канд. мед. наук Э.В. Могилевец.

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургии ГУО «БелМАПО», чл.-корр. НАН РБ А.В. Воробей;
д-р мед. наук, проф. каф. общей хирургии УО «ГрГМУ» Г.Г. Мармыш.

Гарелик, П.В.

Г20 Хирургические аспекты коррекции портальной гипертензии : монография / П.В. Гарелик, Э.В. Могилевец. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 328 с.
ISNB 978-985-558-529-0.

В монографии содержатся современные сведения о патогенезе, клинике, диагностике и лечении портальной гипертензии на фоне цирроза печени, портальной гипертезии нецирротического генеза, эволюции развития портокавальных анастомозов, асцитического синдрома, печеночной недостаточности, энцефалопатии и синдрома гиперспленизма. Описано использование фармакологических методов, низкоинтенсивного лазерного излучения и стволовых клеток с целью оптимизации паренхиматозной регенерации печени при циррозе. Уделено внимание методам лечения цирроза печени, основанным на стимуляции репаративной регенерации. Изложены основы метода фотодинамической терапии и известные области его применения. Теоретически и экспериментально обоснована перспективность и эффективность метода фотодинамического воздействия на паренхиму печени с целью стимуляции и коррекции ее регенерации в условиях токсического гепатита и цирроза. Издание предназначено для врачей-хирургов, эндоскопистов, гастроэнтерологов, студентов медицинских вузов, слушателей факультетов повышения квалификации.

УДК 616.149.66-008.331.1]-089
ББК 54.576.655

ISNB 978-985-558-529-0

© Гарелик П.В., Могилевец Э.В., 2015
© УО «ГрГМУ», 2015

Репозиторий ГрГМУ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 5

ПРЕДИСЛОВИЕ 7

ВВЕДЕНИЕ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ 9

Глава 1
МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ 13

Глава 2
ОПЕРАЦИИ АЗИГОПОРТАЛЬНОГО РАЗОБЩЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА 32

Глава 3
СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ РЕЦИДИВОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗОНДА СЕНГСТАКЕНА-БЛЕКМОРА У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 44

Глава 4
СПОСОБ РАЗОБЩЕНИЯ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АЗИГОПОРТАЛЬНОЙ ДИСКОННЕКЦИИ 56

Глава 5
МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ АНОРЕКТАЛЬНЫХ ВАРИКСОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 61

Глава 6
ОПЕРАЦИИ ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 65

Глава 7
КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 76

Глава 8
КОРРЕКЦИЯ АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 92

Глава 9
ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 105

Репозиторий ГрГМУ

Глава 10
ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ НЕЦИРРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА.....119

Глава 11
МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ 136

Глава 12
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ 145

Глава 13
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ.....164

13.1 Модель экспериментального исследования 164

13.2 Морфологические изменения печени при предварительно индуцированном хроническом токсическом гепатите на фоне применения фотодинамической терапии 172

13.3 Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных при воздействии фотодинамической терапии на фоне индуцированного хронического токсического гепатита.....179

13.4 Влияние фотодинамической терапии на состояние аминокислотного пула плазмы крови экспериментальных животных при предварительно индуцированном хроническом токсическом гепатите.....182

13.5 Морфологические изменения печени при индуцированном циррозе печени на фоне применения фотодинамической терапии.....194

13.6 Гистохимическое исследование печени крыс с индуцированным циррозом печени на фоне применения разработанного способа фотодинамической терапии 207

13.7 Ультраструктурные изменения печени крыс при индуцированном циррозе печени на фоне применен ия фотодинамической терапии.....216

13.8 Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных при воздействии фотодинамической терапией на фоне индуцированного цирроза печени 241

13.9 Состояние аминокислотного пула плазмы крови у животных с индуцированным циррозом печени на фоне применения фотодинамической терапии.....245

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....264

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 268

Репозиторий ГрГМУ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1-МГис – 1-метилгистидин
3-Мгис – 3-метилгистидин
а-ААК – а-аминоадипиновая кислота
а-АМК – а-аминомасляная кислота
β-Ала – β-аланин
β-АМК – β-аминомасляная кислота
TIPS – трансъюгулярное портосистемное шунтирование
ААК – ароматические аминокислоты
Ала – аланин
АлАТ – аланинаминотрансфераза
Анс – ансерин
Арг – аргинин
АРУЦ – аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
Асн – аспарагин
Асп – аспарагиновая кислота
Вал – валин
ГАМК –γ-аминомасляная кислота
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
Гис – гистидин
Гли – глицин
Глн – глутамин
ЗА – заменимые аминокислоты
Иле – изолейцин
КФ – кислая фосфатаза
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
Лей – лейцин
Лиз – лизин
Мет – метионин
НА – незаменимые аминокислоты
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
ОПро – оксипролин
Орн – орнитин
ПВ – протромбиновое время
Про – пролин
Произв. АК – производные аминокислот
Прот. АК – протеиногенные аминокислоты

Репозиторий ГрГМУ

ПТИ – протромбиновый индекс
Сар – сарколизин
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
Сер – серин
Сумма АК – суммарное содержание аминокислот
Тау – таурин
Тир – тирозин
Тре – треонин
Трп – триптофан
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ФДТ – фотодинамическая терапия
Фен – фенилаланин
ФСер – фосфосерин
ФЭА – фосфоэтаноламин
ЦК – цистеиновая кислота
Цтн – цистатионин
Цтр – цитруллин
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭФ – этаноламин

Репозиторий ГрГМУ

ПРЕДИСЛОВИЕ

В Республике Беларусь в последние годы достигнуты значительные результаты лечения пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных поражений печени. Внедрены в клиническую практику ортотопическая трансплантация полноразмерного аллотрансплантата печени от трупного донора по классической методике, методики формирования анастомозов между нижними полыми венами реципиента и донора «piggy back», а также с помощью кава-кава пластики. Осуществляются симультанная трансплантация печени с почкой, split-трансплантация, пересадка левого латерального сектора печени ребенку от живого родственного донора с использованием микрохирургической техники.

В то же время общемировая практика свидетельствует, с одной стороны, о том, что, несмотря на рост количества трансплантаций печени, в мире остается актуальной проблема дефицита донорских органов и значительное количество пациентов из листа ожидания не дожидаются аллотрансплантата. С другой стороны, время функционирования пересаженного органа даже с учетом ретрансплантаций ограничено и зависит от многих факторов. В связи с изложенным выше остается актуальной проблема максимального пролонгирования функционирования собственной печени в дотрансплантационном периоде с целью увеличения общей продолжительности жизни пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных заболеваний печени. Об этом свидетельствует продолжение исследований в данном направлении ведущими специалистами в гепатологии. Особо актуальным является совершенствование методов лечения цирроза печени и его осложнений у той большой группы пациентов, где трансплантация печени не показана или же невозможна. Поэтому продление жизни данной категории пациентов разными методами, в том числе и хирургическими, следует приветствовать.

Учитывая это, авторами было принято решение об исследовании имеющихся данных по проблематике стимуляции и коррекции регенерации печени при циррозе. В монографии анализируются современные сведения о патогенезе, клинике, диагностике и лечении портальной гипертензии на фоне цирроза печени, внепеченочной портальной гипертензии нецирротического генеза, эволюции раз-

Репозиторий ГрГМУ

вития портокавальных анастомозов, варикозного расширения вен пищеводно-кардиальной зоны с кровотечениями из них, асцитического синдрома, печеночной недостаточности, энцефалопатии и синдрома гиперспленизма. Приведено использование фармакологических методов, низкоинтенсивного лазерного излучения и стволовых клеток с целью оптимизации регенерации паренхимы печени при циррозе. Уделено внимание методам лечения цирроза печени, основанным на стимуляции репаративной регенерации. Изложены основы метода фотодинамической терапии и известные области его применения. Теоретически и экспериментально обоснована перспективность и эффективность фотодинамического воздействия на паренхиму печени с целью коррекции ее регенерации в условиях токсического гепатита и цирроза.

Написание настоящей монографии оказалось бы невыполнимой задачей без участия заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ, д-ра биол. наук профессора Зиматкина С.М., ассистента кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ, канд. мед. наук Лиса Р.Е., ассистента кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ, канд. мед. наук Поплавской Е.А., доцента кафедры патологической анатомии ГрГМУ, канд. мед. наук Прокопчика Н.И., старшего научного сотрудника НИЛ НИЧ ГрГМУ, канд. биол. наук Кравчук Р.И., принимавших непосредственное участие в анализе морфологических, в том числе гистохимических и ультраструктурных, изменений печени в эспериментальной части данного исследования. Неоценимый вклад в создание разделов, посвященных изучению состояния аминокислотного пула плазмы крови экспериментальных животных при предварительно сформированном хроническом токсическом гепатите и циррозе печени, внесли старший научный сотрудник НИЛ НИЧ ГрГМУ, доцент кафедры биологической химии, канд. биол. наук Дорошенко Е.М. и старший научный сотрудник НИЛ НИЧ ГрГМУ, канд. биол. наук Смирнов В.Ю. При обосновании и разработке способа фотодинамической коррекции регенерации печени весьма ценной была помощь заведующего кафедрой лазерной физики и спектроскопии Гродненского государственного университета имени Янки Купалы, доктора физико-математических наук, профессора Ануфрика С.С.

Репозиторий ГрГМУ

ВВЕДЕНИЕ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Цирроз печени является хроническим, многофакторным по причинам, диффузным, прогрессивно развивающимся заболеванием печени. Ему присуще снижение числа печеночных клеток, развитие соединительной ткани, изменение ангиоархитектоники паренхимы печени с формированием регенераторных узлов. С течением времени развиваются печеночная недостаточность и портальная гипертензия с асцитическим синдромом, коагулопатия, гепаторенальный синдром и другие проявления заболевания [23, 145, 167, 461].

Отмечается увеличение частоты диффузных заболеваний печени с формированием при их прогрессировании синдрома портальной гипертензии. Так, цирроз печени встречается в 14–30 случаях на 100 000 населения и является одной из ведущих причин стойкого повышения давления в портальной системе [183, 216].

По данным ряда авторов, портальная гипертензия манифестирует у 80–90% пациентов с циррозом печени, который входит в шестерку наиболее частых причин смерти пациентов от 35 до 60 лет. Доминирует среди причин цирроза печени вирусная этиология, составляя 60%. Ежегодно вирусный цирроз печени является причиной смерти у 40 млн человек. В случае констатации синдрома портальной гипертензии на фоне цирроза печени средняя продолжительность жизни составляет 18 мес., причем в 51% случаев летальный исход обусловлен пищеводно-желудочным кровотечением. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка возникают у трети пациентов с циррозом печени. Около 30–50% пациентов погибают при первом эпизоде кровотечения в течение 6 недель, рецидив кровотечения отмечается на протяжении года у 25% пациентов с циррозом класса А, у 50% – с циррозом класса В, и у 75% – с циррозом класса С. Данное осложнение является причиной смерти у 10–15% пациентов с циррозом печени. Годичная выживаемость при классах А и В цирроза достигает 70%, а при классе С – 30% [114, 217, 674].

Репозиторий ГрГМУ

Среди этиологических факторов развития цирроза печени рассматриваются вирусные и аутоимунные гепатиты, хроническая алкогольная интоксикация, генетические дефекты метаболизма (низкая концентрация α1-антитрипсина, галактозо-1фосфат-уридилтрансферазы, амило-1,6-гликозидазы), нарушения обмена железа и меди, хронические интоксикации токсическими веществами (афлатоксинами, отравления грибами, гепатотоксичными субстанциями, соединениями тяжелых металлов), длительное применение некоторых лекарственных средств (метотрексат, анаболические стероиды, ипразид, соединения мышьяка, метилдофа, гидразид изоникотиновой кислоты, ПАСК, анаприлин в высоких дозировках и др.), длительный внутри- либо внепеченочный холестаз, чаще возникающий при билиарном циррозе печени, хронический внутрипеченочный венозный стаз при сердечной недостаточности, болезнь Рандлю-Ослера, сочетанное воздействие факторов и, возможно, другие еще не изученные причины [126, 145, 167, 204, 400, 680, 713].

Несмотря на ряд этиологических различий на начальных стадиях развития, патогенез цирроза печени характеризуется следующими закономерностями дальнейшего прогрессирования. Так, общим ключевым фактором является повреждение гепатоцитов с развитием некроза паренхимы. В результате ретикулиновый матрикс теряет свою форму, формируется соединительная ткань. Происходит перемещение сосудов портального тракта с их расположением вблизи центральной вены. Возникают предпосылки образования внутрипеченочных шунтов между ветвями печеночной артерии и воротной вены, с одной стороны, и центральными венами, являющимися притоками печеночных вен, с другой стороны. В результате шунтирования крови нарушается механизм обмена в области терминальных пластинок в синусоидах и в неизмененных участках паренхимы, что ведет к развитию ишемии и дальнейшей некротизации печеночных клеток. Выход в связи с гибелью гепатоцитов факторов, активирующих регенерацию, ведет к образованию своеобразных регенераторных узлов, которые вызывают ухудшение перфузии печеночной паренхимы вследствие сдавления сосудов, что запускает повторный каскад гибели гепатоцитов, обусловленной ишемией [39, 70, 90, 126, 167, 349, 704, 713].

Репозиторий ГрГМУ

Некроз гепатоцитов способствует развитию воспаления с лимфоидной инфильтрацией в этой зоне, которое, вовлекая в процесс балки гепатоцитов и участки возле центральной вены, в свою очередь создает условия для нарушения кровообращения в паренхиме печени и на постсинусоидальном уровне [38, 39, 447, 680].

Следствием воспалительной реакции является развитие соединительной ткани в виде фиброзных перемычек – септ, в которых формируются сосудистые анастомозы с развитием внутрипеченочного шунтирования. Септы, проходя от портальных трактов к центральным венам, делят печеночные дольки на псевдодольки с нарушенной ангиоархитектоникой, отличной от неизмененной паренхимы. В них происходит шунтирование крови от ветвей печеночной артерии и воротной вены напрямую, минуя гепатоциты псевдодолек к центральным венам и далее – в печеночные вены. Это в свою очередь способствует нарушению питания гепатоцитов псевдодолек и их гибели, чему также благоприятствует прямое нарушение кровотока вследствие компрессии соединительнотканным компонентом. Таким образом, наблюдается патологическая регенерация с формированием печеночной паренхимы с нарушенной ангиоархитектоникой, внутрипеченочным шунтированием и патологическим механизмом самопрогрессирования [38, 39, 126, 447, 713].

Морфологически различают мелкоузловую (встречается при алкогольном, билиарном, кардиальном и пигментном циррозе печени), крупноузловую, смешанную и неполную септальную форму циррозов печени. При мелкоузловой форме в паренхиме печени обнаруживаются узлы размерами до 3 мм в диаметре, равновеликие, распределенные равномерно, разобщенные регулярными соединительнотканными септами, формирующими одинаковые по размеру псевдодольки. Последние, в отличие от истинных, не имеют в центре печеночной вены и направляющихся к ней портальных триад. Макроскопически размеры печени при этой форме увеличены незначительно. При крупноузловом циррозе форма поверхности печени значительно изменена за счет наличия узлов, диаметр которых превышает 3 мм, распределенных неравномерно, разобщенных нерегулярными и разновеликими соединительнотканными септами, которые образуют псевдо-

Репозиторий ГрГМУ

дольки, содержащие несколько портальных трактов и печеночных (центральных) вен. При смешанной форме цирроза печени микроскопически обнаруживают признаки двух вышеназванных форм. Возможно, эта форма является переходной стадией при трансформации мелкоузловой формы в крупноузловую.

При неполной септальной форме цирроза печени фиброзные перемычки пронизывают печеночную паренхиму и в ряде случаев не имеют связи с печеночной веной. В связи с этим репарации при данной форме присущ рассеянный характер. Микроскопически при этом наблюдается наличие нескольких рядов печеночных балок. Новообразование печеночных клеток носит псевдодуктулярный характер. Гистологически цирроз печени подразделяют на монолобулярный (регенераторные узелки захватывают одну печеночную дольку), мультилобулярный (регенераторные узелки захватывают несколько печеночных долек) и смешанный [98, 126, 145, 167].

Репозиторий ГрГМУ

Глава 1

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Известно, что процесс увеличения давления в системе воротной вены при циррозе печени и портальной гипертензии включает повышение внутрипеченочного сопротивления кровотоку и усиление кровотока в спланхнической системе сосудов (гипердинамическая циркуляция). Уровень увеличения сопротивления кровотоку может быть разным в зависимости от заболевания печени. Так, он может быть на пресинусоидальном уровне, как при шистосомозе, либо на постсинусоидальном, как при веноокклюзионной болезни печени. Синусоидальный уровень обструкции, который вызывают многие заболевания, обуславливают регенераторные узлы, внутрипеченочные шунты и процессы воспаления. Помимо этого, нарушение типичной структурной организации микрососудистого русла печени при процессах повреждения и репарации также может вести к увеличению внутрипеченочного сопротивления [107, 247, 460, 491].

Портальная гипертензия, возникающая при прогрессировании цирроза печени, обусловлена повышением сопротивления внутрипеченочному кровотоку. Длительный период времени этот процесс считали результатом только изменения тканевой ангиоархитектоники печени, обусловленной прогрессирующим фиброзом печени. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о наличии также явления повышения внутрипеченочного сосудистого тонуса, которое может быть воспроизведено с помощью фармакологических субстанций. Обсуждается определенная роль в развитии портальной гипертензии клеток Ито (перицитов, липоцитов, звездчатых клеток печени) в связи с их сократительными способностями и вкладом в процесс накопления экстрацеллюлярного фибриллярного матрикса. Исходя из этого, ряд

Репозиторий ГрГМУ

вазоконстрикторов, синтез которых усиливается в процессе фиброгенеза в печени, могут способствовать сокращению звездчатых клеток печени, а также других резидентных клеток, имеющих способность к сокращению. В связи с этим анализ имеющихся сведений о регуляции сосудистого тонуса в портальной системе, биологии и патофизиологии клеток печени, а также данных о роли вазоактивных субстанций в развитии портальной гипертензии является актуальным [91, 436, 584].

Ацинус Раппапорта включает паренхиму между двумя центролобулярными венами. Его основанием является портальная триада, содержащая воротную венулу, печеночную артериолу и холангиолу с сопровождающими их нервами и лимфатическими сосудами. Кровь протекает по синусоидам, окруженным гепатоцитами, из воротных венул в центролобулярные вены. В ацинусах выделяют центролобулярные, медиолобулярные и перипортальные зоны [53, 575].

Процесс протекания крови в ацинусах Раппапорта регулируется синусоидальными сфинктерами на входе и на выходе, образованными клетками, выстилающими синусоиды. Регуляция кровотока также происходит из-за артериального притока на входе в синусоиды, вследствие различий морфологической структуры синусоидов в разных зонах и лейкоцитарной инфильтрации при ряде патологических состояний [515, 670].

Длина синусоида человека составляет порядка 233–477 мкм, скорость протекания в них эритроцитов равняется 270–410 мкм/с. Давление в терминальных веточках воротной вены достигает 4,8 мм рт. ст., в печеночных артериолах – 30–35 мм рт. ст., в собирающих сосудах – 1,7 мм рт. ст. [574].

Большая общая площадь поперечного сечения всех синусоидов, вместе взятых, обуславливает низкую в обычных условиях сосудистую резистентность синусоидов, достаточный градиент давления и скорость кровотока в них. Установлено, что повышение портального давления возникает при облитерации 80% общей площади сечения синусоидов печени [216, 480].

Синусоидальный отдел печеночной циркуляции отличается от других капиллярных сетей организма человека. Его эндотелиальный слой состоит из плоских клеток без тесного контакта,

Репозиторий ГрГМУ

межклеточных соединений и базальной мембраны. Присутствие элементов цитоскелета в местах фенестраций эндотелия предполагает наличие возможности их сокращения, что в свою очередь будет изменять скорость поступления жидкости в пространство Диссе. Это пространство расположено между синусоидальной поверхностью мембраны гепатоцитов и эндотелиальными клетками, выстилающими синусоиды. В нем присутствуют различные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие как коллаген III, I и IV типов, протеогликаны, ламинин и фибронектин. Фибриллярный коллаген I и III типов необходим для фиксации и поддержания клеток, в то время как ламинин, коллаген IV типа и протеогликаны образуют матрикс, способствующий обмену макромолекулами между синусоидальной кровью и гепатоцитами. Калибр синусоидов, варьируя от 6 до 30 мкм, может увеличиваться до 180 мкм. Перипортальные синусоиды – узкие и извилистые, что способствует обмену между синусоидальной кровью и клетками, перивенозные синусоиды в свою очередь более прямые и широкие. Изменение их калибра, вероятнее всего, в большинстве случаев носит пассивный характер и обусловлено изменением регионального кровотока, но зависит также от сократительной способности клеток Ито и изменениях диаметра фенестраций эндотелия. Различают два типа сфинктероподобных структур на входе в синусоиды. Одна из них локализуется между терминальной портальной венулой и синусоидом и отличается наличием больших эндотелиальных клеток, окруженных клетками Ито. Вторая находится в месте соединения терминальной печеночной артериолы с синусоидом и соответствует прекапиллярному сфинктеру [512, 555, 584].

В нормальных физиологических условиях печень является главным местом сопротивления портальному кровотоку, несмотря на то, что портальная микроциркуляция способна воспринять весь объем крови, притекающий от органов пищеварительной системы. Приток крови к печени регулируется резистивными сосудами тех внутренних органов, от которых венозная кровь оттекает в систему воротной вены. На роль основного места сопротивления кровотоку в нормальной печени претендуют терминальные печеночные венулы, мелкие воротные венулы, а также

Репозиторий ГрГМУ

присутствующие на синусоидальном уровне звездчатые клетки печени и множественные фенестрации эндотелиального слоя. Артериальный приток к печени регулируется в свою очередь главным образом в зависимости от текущих потребностей печеночной паренхимы. Помимо того, компенсаторные механизмы присутствуют в функционировании венозной и артериальной систем печени, приводя к усилению артериального притока в случае уменьшения венозной составляющей. Это происходит в результате взаимодействия между сосудами портальной триады, синусоидами, венулами, окружающими желчные протоки, которые открываются в ответ на нервную и гуморальную стимуляцию [36, 480, 579].

В этих условиях блокада портального кровотока приводит к изменениям во всей зоне, расположенной дистальнее обструкции. Данная зона является секторальной, имеет треугольную форму вследствие дихотомического ветвления ветвей в системе воротной вены и артериальной реакции, ограниченной этой территорией. Кроме того, при состояниях, сопровождающихся расширением желчных протоков, происходит сдавление перибилиарных сосудистых сплетений, не имеющих мышечных стенок и покрывающих протоки как сеть. Ввиду того, что сплетения вносят свой вклад в приток портальной крови в синусоиды, их сдавление ведет к дальнейшему снижению портального притока и компенсаторному увеличению артериальной составляющей притока в эти образования [77, 555].

Более подробно описывают синусоидальные эндотелиоциты в своем обзоре Braef F. и Visse E (2002). Так, они констатируют, что эти клетки формируют покрытие печеночных капилляров, отделяющее паренхиматозные клетки и звездчатые клетки печени от синусоидальной крови. Их структура отличается от структуры эндотелиальных клеток, покрывающих более крупные кровеносные сосуды и капилляры других локализаций. Так, помимо отсутствия отчетливой базальной мембраны в тонкой стенке синусоидов присутствуют открытые поры (фенестры). Эти особенности в морфологической структуре способствуют протективной роли эндотелия синусоидов, формирующего защитный барьер для патогенов и избирательно пропускающего вещества, поступающие из крови в

Репозиторий ГрГМУ

паренхиматозные клетки и клетки Ито, а также в обратном направлении. Эндотелиоциты данной локализации обладают также высокой способностью к эндоцитозу. Эта функция подтверждается наличием множества эндоцитозных пузырьков, а также активным поглощением большого количества веществ из крови с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза [273, 447].

Эндотелиоциты синусоидов печени рассматриваются как высокоэффективная система очищения крови от множества макромолекулярных веществ, возникающих в процессе метаболизма различных тканей. Помимо эндоцитоза, транспорт через печеночный синусоидальный эпителий осуществляется через фенестрации без мембраны. При этом эндосомальные и лизосомальные отделы не участвуют в данном процессе. В результате происходит двусторонний обмен жидкостью, солями и частицами, способствующий интенсивному взаимодействию между кровью и микроворсинчатой поверхностью паренхиматозных клеток. Размеры пор колеблются от 150 до 175 нм, встречаются с частотой от 9 до 13 на 1 мкм^2, что составляет 10% поверхности стенки. Если в перипортальной зоне синусоидов они имеют большие размеры, то в центролобулярной фенестры меньше, но более многочисленны. Они не закупориваются большинством макромолекул и создают условия для обмена свободной жидкости и растворенных в ней веществ при низком гидростатическом давлении (2–3 мм рт. ст.). Фенестры являются динамическими структурами, диаметр и количество которых изменяется в ответ на разное содержание гормонов, лекарств, токсинов, при различных заболеваниях либо в ответ на изменения в прилежащем экстрацеллюлярном матриксе. Изменения в их структуре и функционировании могут оказывать отрицательное воздействие на гепатоциты и функцию печени в целом [555, 657].

Изменение размеров синусоидальных пор может происходить под воздействием различных стимулов, в том числе кровяного давления, эндотоксинов, серотонина, никотина и алкоголя. Ряд исследований посвящено механизму, при котором гормоны и лекарства, повреждающие структуру цитоскелета, приводят к изменению количества и диаметра фенестр. Из этих исследований очевидно, что препараты, изменяющие концентрацию кальция в си-

Репозиторий ГрГМУ

нусоидальном эндотелии, также изменят диаметр пор [435, 641].

Последующие работы показывают, что $Ca^{2+}Mg^{2+}$АТФ-аза и Ca^{2+} АТФ-аза, локализованные на цитоплазматической мембране, могут быть вовлечены в регуляцию концентрации кальция в цитоплазме. Кроме того, выявлено, что препараты, которые взаимодействуют с цитоскелетом эндотелиоцитов, способны изменять количество пор в эндотелиальном слое. Ряд сообщений посвящено динамике изменений эндотелиальных фенестр при различных патологических состояниях печени, таких как инвазия печени метастатическими клетками опухоли или вирусами, холодовое воздействие, воздействие радиации, гипоксия и увеличение венозного давления [273, 410, 638].

Ряд функций эндотелия могут иметь отношение к регуляции синусоидального давления. Фильтрация липопротеинов через открытые поры является простейшим механизмом стерической селекции. Фенестры ограничивают свободный доступ к паренхиматозным клеткам. Для преодоления затруднений в транспорте жидкости и липидных макромолекул в пространство Диссе и к паренхиматозным клеткам постулируются гипотезы «форсированного просеивания» и «эндотелиального массажа» [641, 657].

Так, первый механизм основывается на заключении, что эритроциты ограничивают пространство, в котором происходит броуновское движение липопротеинов и таким образом увеличивают вероятность проникновения капель липопротеинов через эндотелиальные фенестры. Красные кровяные клетки протекают через синусоиды в большом количестве, деликатно контактируя с фенестрированным эндотелиальным слоем, и в то же время постоянно меняют свою форму, исходя из размеров синусоидов. Учитывая этот факт, можно резюмировать, что эритроциты оказывают значительное влияние на проникновение молекул с размерами, превосходящими размеры молекул воды, через печеночное сито. Согласно гипотезе «эндотелиального массажа», просвет синусоидов временно обтурируют лейкоциты вследствие того, что размеры лейкоцитов равняются 8,5 мкм и поэтому они с трудом продвигаются по синусоидам, диаметр которых варьирует от 5,9 в перипортальной зоне до 7,1 – в центролобулярной. Следует отметить, что лейкоциты обладают меньшей в сравнении с эритроцитами пластичностью и не столь легко адаптируются к изме-

Репозиторий ГрГМУ

нениям диаметра и препятствиям на уровне синусоидов. В результате они приводят к растяжению фенестрированного эндотелия и сдавлению пространства Диссе. Следствие данного явления – проталкивание жидкости в пространстве Диссе и, при наличии в этих участках фенестр эндотелиального слоя, жидкость будет покидать это пространство. После прохождения лейкоцитов размеры пространства Диссе возвращаются в норму, что приводит к всасыванию туда новой жидкости. Таким образом, постоянство давления в системе воротной вены поддерживается (в том числе) за счет распределения силы, действующей в латеральном направлении в эндотелиальном сите. Таким образом, правомерен вывод, что прогрессирующая потеря фенестр, которая обнаруживается в капилляризированных синусоидах, является начальной причиной нарушения регуляции этого постоянства и повышения портального давления [555, 657].

Говоря о роли звездчатых клеток печени, необходимо отметить, что они расположены в пространстве Диссе в тесном контакте с гепатоцитами и эндотелиальным слоем синусоидов. В печени человека клетки Ито расположены вдоль синусоидов с расстоянием между ядрами 40 мкм. Приведенные данные указывают на то, что синусоиды обеспечены звездчатыми клетками печени с определенной фиксированной дистанцией. Имеющиеся факты говорят о том, что хотя процентное содержание клеток Ито составляет лишь 5–8% от общего количества клеток печени, их пространственное расположение и способность к растяжению позволяет им охватывать всю синусоидальную сеть печени. Наиболее характерной ультраструктурной чертой звездчатых клеток печени у взрослых является наличие в цитоплазме липидных включений диаметром от 1 до 2 мкм. В связи с этим их называют также жиросодержащими (жиронакапливающими) клетками, а также липоцитами. Липидные включения участвуют в хранении в печени ретиниловых эфиров в связи с ключевой ролью клеток Ито в метаболизме и хранении ретиноидов [74, 479, 693].

Открытие способности звездчатых клеток печени к сокращению представляется ключевым достижением в изучении биологии клеток данного типа. Сокращение указанных клеток в активированном состоянии in vitro обнаружено в ответ на различ-

Репозиторий ГрГМУ

ные вазоконстрикторы. Выявленное экспериментальное свидетельство, скорее всего, будет более представительным при изучении сократительной способности клеток Ито в фиброзированной печени, где их сокращение в активированном состоянии в ответ на различные стимулы может иметь важные последствия для прогрессирования портальной гипертензии, а также для сокращения зрелой соединительной ткани. В ряде исследований, демонстрирующих сократительную способность звездчатых клеток печени, обосновывается их роль в возникновении и развитии портальной гипертензии [125, 555, 583].

Из-за своей локализации, ультраструктурных особенностей и сходства с перицитами, регулирующими кровоток в других органах, было предположено, что клетки Ито функционируют как печень-специфические перициты. Так, уже установлено, что ветви нервов автономной нервной системы, проходя в пространстве Диссе, имеют контактные поверхности для звездчатых клеток печени. Вблизи этих клеток выявлены также нервные окончания, содержащие субстанцию Р и вазоактивый интестинальный пептид (VIP). В нервных волокнах неизмененной и фиброзированной печени определена экспрессия типичной для центральной нервной системы молекулы адгезии (N-CAM), а также из всех типов клеток печени лишь в клетках Ито установлена экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) [289, 330, 455, 622].

Данные наблюдения, наряду с подтверждением потенциальных функциональных взаимодействий между автономной нервной системой и клетками Ито, изменяют представление о происхождении этих клеток. Между тем ранее считалось, что они имеют миогенное происхождение в связи с экспрессией десмина и гладкомышечного α-актина. Однако в активированном состоянии они также экспрессируют нестин, VI класс промежуточного филаментного протеина, который идентифицируется как маркер стволовых нервных клеток. Выявление этого клеточного маркера специфично лишь для звездчатых клеток печени и перицитов сосудов паренхимы мозга среди всех органоспецифических перицитов. Установлено также появление у них таких маркеров, как синаптофизин, нейротропинов (включая фактор роста нервов (NGF), нейротропный фактор мозга, нейротропин 3 и нейротро-

Репозиторий ГрГМУ

пин 4/5), а также рецепторов к нейротропину.

Обобщая эти и другие данные, резюмируем, что имеется комплексное взаимодействие между патофизиологической ролью клеток Ито и функцией периферической нервной системы [307, 555].

Приведенные выше и ряд других исследований свидетельствуют о роли звездчатых клеток печени в регуляции синусоидального кровотока в неизмененной ткани печени. Так, изучение печеночной микроциркуляции с помощью витальной микроскопии говорит о том, что данные клетки могут быть вовлечены в регуляцию синусоидального тонуса. Дополнительные сведения получены при изучении количественных характеристик сократительной способности клеток Ито с помощью методов, способных определять развитие контрактильных сил в ответ на воздействие вазоконстрикторов. Выводы, сделанные в ходе исследований, говорят о том, что магнитуда и кинетика сокращений и расслаблений совпадают с гипотезой о влиянии данных клеток на синусоидальную резистентность [668, 711].

Способность звездчатых клеток печени к сокращению возрастает после повреждения, что чаще всего ассоциируют с сильной положительной регуляцией гладкомышечного α-актина среди других гладкомышечных белков. Эти белки обеспечивают клеточную механику сокращения. Проведенные исследования с использованием техники микроскопии in vivo указывают на важную роль сокращений клеток Ито в регуляции синусоидальной динамики, а также на тот факт, что данные клетки в активированном состоянии способствуют повышению портального давления при циррозе печени [305, 591, 710].

Широко изучается вклад звездчатых клеток печени в прогрессирование фиброза печени. В результате хронических заболеваний печени клетки Ито и постоянно присутствующие в портальных трактах фибробласты и миофибробласты, продуцирующие элементы экстрацеллюлярного матрикса, проходят процесс активации и приобретают фенотип, характеризующийся повышенными пролиферативными, двигательными и сократительными способностями. Фиброз печени является исходом многих хронических заболеваний, включая вирусный и аутоиммунный гепа-

Репозиторий ГрГМУ

тит, хронический алкоголизм и билиарную обструкцию. Длительное повреждение печени приводит к разрушению гепатоцитов, что в свою очередь активирует звездчатые клетки печени и способствует формированию воспалительной инфильтрации в паренхиме. При этом клетки Ито играют важнейшую роль в фиброгенезе. Они продуцируют коллаген I типа, секретируют профиброгенные цитокины и ингибируют ферменты, разрушающие матрикс (тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы), в результате чего образуются депозиты экстрацеллюлярного матрикса. Многие экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об обратимости данного процесса за счет апоптоза активированных звездчатых клеток печени, в связи с чем их и выбирают в качестве мишени при разработке терапии фиброза [115, 138, 407, 446, 594, 648, 669].

Таким образом, в микроциркуляторной системе печени три функциональные единицы могут регулировать портальный кровоток. К ним относятся терминальные портальные венулы вместе с печеночными артериолами, синусоиды и терминальные печеночные венулы. При этом пре- и постсинусоидальные участки системы (терминальные портальные и терминальные печеночные венулы) регулируются сокращением сосудистых гладкомышечных клеток. На синусоидальном уровне главные клеточные компоненты, имеющие регулирующую портальное давление роль, включают эндотелиоциты и звездчатые клетки печени. Причем, как отмечалось выше, эндотелий регулирует давление, изменяя размер фенестр. В свою очередь клетки Ито, обладая сократительной способностью, с помощью цитоплазматических отростков оплетают эндотелий синусоидов. Приведенные данные обусловили понимание их функции как печень-специфических перицитов, которые в других тканях, являясь гладкомышечноподобными клетками, регулируют капиллярный кровоток [348, 411, 511, 617].

Ряд вазоактивных веществ показали свою эффективность в регуляции сократительной способности активированных клеток Ито. Так, сокращение этих клеток в культуре стимулируют эндотелин (1, 2, 3), тромбин, ангиотензин-II, субстанция Р, аденозин, тромбоксан, вазопрессин, фактор активации тромбоцитов, цистенил-лейкотриены, простагландин F2α, тромбоксан А2 и др.

Репозиторий ГрГМУ

Релаксации способствуют адреномедуллин, оксид азота (NO), монооксид углерода, предсердный натрийуретический пептид, С-тип натрийуретического пептида, простагландин Е2, липопростагландин Е1, простациклин, адреномедуллин, вещества, увеличивающие содержание цАМФ. В данном процессе наиболее изучена роль оксида азота и эндотелина-1 [555, 590].

Эндотелин-1 – протеин, состоящий из 21 аминокислоты, секретируется эндотелием и другими типами клеток, играет важную роль в разных типах тканей и клеток, в том числе и в печени [333, 660].

Инфузия эндотелина-1 в изолированно перфузирующуюся печень крысы приводит к сохраняющемуся дозозависимому повышению портального давления, взаимосвязанному с усилением гликогенолиза и использованием кислорода. В изолированных клетках печени крыс он также стимулирует гликогенолиз, кроме того, влияет на обмен кальция. Показано, что эндотелин-1 может взаимодействовать с клетками печени. Так, культивированные синусоидальные эндотелиальные клетки, выделенные из печени крыс, синтезируют эндотелин-1, а звездчатые клетки печени экспрессируют на цитоплазме связывающие участки для него in vivo и in vitro. Эндотелин-1 вызывает дозозависимое повышение внутриклеточного содержания свободного кальция и сокращение клеток данного типа. Представляет интерес информация об экспрессии звездчатыми клетками печени крыс и человека матричной РНК prepro-эндотелин-1 и обнаружении эндотелина-1 в клеточных супернатантах в ответ на такие стимуляторы, как ангиотензин II, фактор роста тромбоцитов и трансформирующего фактора роста-β, а также в ответ на сам эндотелин-1. Это свидетельствует о его паракринной и аутокринной функциях [290, 355, 555].

Считается, что синтез эндотелина-1 в звездчатых клетках печени регулируется именно за счет изменения активности эндотелин- превращающего фермента-1, который переводит предшественник эндотелина-1 в активный фермент, а не за счет модуляции активности предшественника prepro-эндотелина-1. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что стимуляция комплексирования матричной РНК эндотелина-1 происходит в клетках Ито после повреждения печени и во время активации в изо-

Репозиторий ГрГМУ

лированных вне организма клетках. В дополнение к этому трансформирующий фактор роста β1, являющийся важным регулятором репаративного процесса, стимулирует синтез эндотелина-1 за счет индукции процесса стабилизации его матричной РНК. Таким образом, очевидно, что процесс активации клеток Ито и их фенотипической модуляции тесно связан с эндотелиальной системой [287, 614].

Способность клеток Ито синтезировать и выделять эндотелин-1 связывается с преобладанием на поверхности цитоплазмы рецепторов эндотелина А либо эндотелина В, обнаруживаемых в сериях клеточных субкультур. Так, рецепторы эндотелина А выявляются в ранней фазе активации, в то время как рецепторы эндотелина В становятся преобладающими в стадии «миофибробластоподобных» клеток. Появление рецепторов эндотелина В предотвращается инкубацией звездчатых клеток печени с ретиноевой кислотой во время процесса активации, что подтверждает факт связи повышенной экспрессии этих рецепторов с фенотипической трансформацией клеток Ито в «миофибробластоподобные» клетки. Изменение количества родственных эндотелину рецепторов на поверхности цитоплазмы может быть связано с трансформацией возможных паракринных и аутокринных эффектов эндотелина-1 на звездчатые клетки печени во время процесса активации. В связи с этим установлено следующее: когда на поверхности клеток Ито преобладают рецепторы эндотелина А (в ранней фазе активации), стимуляция эндотелином-1 вызывает дозозависимое усиление клеточного роста, активности регулирующих внеклеточный сигнал киназ и активности гена c-fos. Эти эффекты, вероятно, связанные с активацией сигнального пути ERK, полностью блокируются предварительным применением BQ-123-специфического антагониста рецепторов эндотелина А [244, 355, 565].

В то же время на поздних стадиях активации, при возрастании количества рецепторов эндотелина В, эндотелин-1 вызывает преимущественно антипролиферативный эффект, связанный с активацией рецепторов данного подтипа. Это происходит из-за стимуляции синтеза простагландинов после связывания с рецепторами эндотелина В, что вызывает повышение внутриклеточной

Репозиторий ГрГМУ

цАМФ, которая в свою очередь снижает активность ERK и Jun N-концевой киназы. В дополнение и цАМФ, и простагландины стимулируют связывающие площадки рецепторов эндотелина В, что может означать наличие положительной обратной связи. Установлено также влияние цАМФ на рецепторную систему эндотелина-1. Происходит быстрая десенситизация рецепторов эндотелина А в активированных клетках Ито и резкое снижение их чувствительности к эндотелину-1 в отношении кальциевых сигналов и сократительной способности. Десенситизация рецепторов эндотелина А наблюдается также в ответ на простагландин E_2, аденозин и стимуляцию рецепторов эндотелина В [394, 395, 578].

Говоря о роли клеток Ито в патогенезе портальной гипертензии, необходимо отметить, что у человека вызываемое эндотелием-1 сокращение данных клеток возникает на любой стадии их активации. Вследствие того, что сокращение звездчатых клеток печени во всех случаях блокируется антагонистами рецепторов эндотелина А и не воспроизводится селективными агонистами рецепторов эндотелина В, возможно, что сигнальный путь регуляции сокращения клеток Ито требует активации небольшого количества рецепторов эндотелина А и несколько отклоняется от описанного выше. Таким образом, эндотелин-1 может действовать как потенциальный вазоконстриктор, регулирующий интрагепатическую циркуляцию в цирротической печени с определенной ролью в патогенезе портальной гипертензии. В этой связи показательны исследования, явно указывающие на то, что эндотелин-1 как на стадии матричной РНК, так и на белковом уровне значимо экспрессируется в различных клеточных элементах, присутствующих в цирротически измененной печени, частично – в синусоидальном эндотелии, клетках Ито в активированном состоянии и локализующихся в синусоидах регенеративных узлов, по краям фиброзных септ, в новообразующихся сосудах среди фиброзных волокон. Клинические исследования показывают наличие прямой связи между наличием рецепторов к эндотелину, избытком его матричной РНК и степенью портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени [76, 355, 384, 555].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в процессе повреждения и протекания раневого процесса играют

Репозиторий ГрГМУ

определенную роль биологически активные пептиды. Так, во многих работах указывается на вовлечение в этот процесс эндотелинов. Доказан факт повышения уровня эндотелина-1 в процессе повреждения и регенерации печеночной паренхимы при циррозе печени, при этом его источником является сама паренхима [339, 412, 557].

Механизм усиления синтеза эндотелина-1 в поврежденной печени является комплексным. Если в нормальной печени его синтез наблюдается преимущественно в эндотелиальных клетках, то при повреждении он в большей степени вырабатывается звездчатыми клетками печени. В клетках Ито после повреждения возрастает также продукция pre эндотелина-1. За счет опосредованной регуляции активности эндотелин-превращающего фермента 1 типа печени трансформирующий фактор роста β повышает скорость его синтеза при повреждении паренхимы и активации звездчатых клеток печени [287, 290].

Обсуждается роль оксида азота в качестве релаксирующего фактора в функционировании звездчатых клеток печени. Известно, что NO является маленькой молекулой относительно стабильного свободнорадикального газа, который диффундирует через мембраны в клетки, где реагирует с молекулярными мишенями. Необходимо отметить, что стимулируемые оксидом азота биохимические реакции зависят от его концентрации, а также от незначительных изменений внутриклеточного и внеклеточного состава. Исходя из его биологического действия, ряд авторов образно называют его «обоюдоострым мечом». Это связано с тем, что он может действовать в качестве сигнальной молекулы в различных защитных физиологических процессах, нейрональных взаимодействиях и регуляции сосудистого тонуса.

В то же время избыточный синтез данной молекулы и нарушение его регуляции может стать причиной ряда патологических состояний, включая сосудистый шок, хронические воспалительные процессы, диабет, или им способствовать. Несмотря на короткий период полураспада данной молекулы, биохимические взаимодействия NO с радикалами кислорода приводят к синтезу длительно существующих соединений, таких как пероксинитриты, с существенными местными эффектами [39, 282, 322, 555].

Репозиторий ГрГМУ

Молекула оксида азота синтезируется из L-аргинина одной из трех изоформ NO-синтазы. Конститутивная форма NO-синтазы вырабатывает небольшое количество NO, активность ее изменяется в ответ на колебания внутриклеточного содержания кальция, синтезируется она эндотелиальными клетками и нейронами. В то же время можество других клеток экспрессирует индуцибельную форму данного фермента, которая связывается с кальмодулином при различных концентрациях кальция и продуцирует значительно большее количество оксида азота. Активность конститутивной формы фермента изменяется под воздействием гипоксии, деформации, цитокинов, активность индуцибельной формы регулируется большим количеством стимулов, включая цитокины и липополисахариды [85, 269, 336, 555].

На основании полученных данных о повышении давления в системе воротной вены при интрапортальном введении ингибитора NO-синтазы N^{ω}-нитро-L-аргинина был сделан вывод о роли оксида азота в регуляции синусоидального кровотока в неизмененной печени. Интерес представляют данные об активности в клетках Ито, как в неизмененной печени, так и в клеточной культуре, конститутивной NO-синтазы и продукции оксида азота, количество которого возрастает в ответ на увеличение притока крови. При циррозе печени выявлено наличие эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся уменьшением содержания оксида азота в микроциркуляторном русле печени. Такое явление может напрямую способствовать повышению внутрипеченочной резистентности, типичной для портальной гипертензии [354, 470, 503, 592].

Эти данные подтверждают экспериментальные исследования на культуре клеток и модели на животных, при которых производили перенос гена нейрональной изоформы NO-синтазы в синусоидальные эндотелиоциты либо ряд других перисинусоидальных клеток, таких как звездчатые клетки печени. При этом активность NO-синтазы в звездчатых клетках печени крыс и синусоидальных эндотелиоцитах приводила к увеличению синтеза оксида азота, а также к уменьшению индуцируемой эндотелином-1 сократительной способности клеток Ито. Более того, в разных моделях цирроза печени и портальной гипертензии у крыс трансдукция в печень рекомбинантной нейрональной

Репозиторий ГрГМУ

NO-синтазы значительно уменьшала внутрипеченочную резистентность и давление в системе воротной вены [91, 385].

Обоснованное подтверждение связи функции звездчатых клеток печени с оксидом азота получено в моделях на культурах клеток. Так, добавление оксида азота приводило к предотвращению эндотелин-1 индуцированных сокращений, расслаблению предварительно сокращенных клеток, а также к уменьшению экспрессии актина гладкомышечных клеток (α-SMA). Кроме того, экспрессию индуцибельной формы NO-синтазы и продукцию оксида азота в звездчатых клетках печени вызывали интерферон-γ и другие цитокины как в изолированном виде, так и в комбинации с липополисахаридами, а также фрагменты гиалуроновой кислоты. В дополнение к данному влиянию на сократительную способность клеток Ито и миофибриллярные белки показано, что оксид азота уменьшает экспрессию матричной РНК проколлагена I типа и секрецию кодируемого ей белка. В связи с этим оксид азота может влиять на процесс прогрессирования портальной гипертензии, уменьшая накопление фибриллярного матрикса в таких ключевых областях, как фиброзные септы, что подтверждено в эксперименте при моделировании фиброза печени на крысах [500, 593, 626, 640].

Таким образом, уменьшение синтеза оксида азота, типичное для цирроза печени, может усиливать процессы фиброгенеза. Следовательно, назначение пероральных донаторов NO перспективно в качестве потенциальной антифиброгенной терапии, что подтверждается исследованиями, выполненными на звездчатых клетках печени человека, а также на экспериментальных моделях фиброгенеза печени [498, 504].

При циррозе на фоне уменьшения продукции NO в печени наблюдается его избыточный синтез в эндотелии других локализаций (аорта, верхняя брыжеечная артерия). Это явление, возможно, выполняет компенсаторную роль с целью снижения резистентности к портальному кровотоку в печени, однако оно вносит в свою очередь негативный вклад в патогенезе хронического гиперкинетического синдрома. При данном состоянии вследствие снижения системной и спланхнической сосудистой резистентности и артериального давления возрастание сердечного выброса приобретает хроническое течение. Наблюдается артериальная

Репозиторий ГрГМУ

гипореактивность к различным рецептор-зависимым и рецептор-независимым вазоконстрикторам. Продемонстрирована возможность усиления данных процессов в случае кишечной бактериальной транслокации [490].

Исследования с помощью метода локальной фиксации потенциала (patch-clamp techniques) дают дополнительную информацию о роли мембранных ионных каналов, потенциально связанных с влиянием вазоактивных веществ на клетки Ито. Быстропроводящие Ca^{2+}-активируемые K^{+} каналы подсемейства BK (Ca) модулируют эффект вазоактивных субстанций на звездчатые клетки печени. Эти каналы были обнаружены в активированных клетках Ито печени человека и, следовательно, они могут влиять на сократительный эффект эндотелина-1 и расслабляющий эффект оксида азота [417].

Ангиотензин II, появляющийся в организме в результате воздействия на ангиотензин I ангиотензинпревращающего фермента, имеет множество биологических эффектов. Его синтез является результатом работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом ренин превращает неактивный белок плазмы ангиотензиноген в ангиотензин I. Воздействуя на АТ 1 рецепторы, зрелый активный пептид – ангиотензин II – оказывает воздействие на сосудистые гладкомышечные клетки, выражающееся в их сокращении, пролиферации и синтезе экстрацеллюлярного матрикса.

Роль ангиотензина II в печени связывают с нахождением на цитоплазматической мембране клеток Ито рецепторов к ангиотензину I, связываясь с которыми, последний вызывает сокращение и пролиферацию данного вида клеток. Кроме того, установлено, что главным источником ангиотензина II в печени являются звездчатые клетки за счет синтеза ангиотензиногена и экспрессии ангиотензинпревращающего фермента. Активность фермента повышается при процессах, сопровождающихся повреждением печеночной паренхимы, что приводит к увеличению количества ангиотензина II. Таким образом, в поврежденной печени повышается локальная продукция ангиотензина II, появляющаяся параллельно с увеличением синтеза эндотелина. Первичным эффектом ангиотензина II печени считают синтез экстрацеллюлярного матрикса при процессах репарации [251, 252, 312, 335, 495, 586].

Репозиторий ГрГМУ

Исследуется вазоконстрикторный вклад в патогенез портальной гипертензии таких биологически активных веществ, как эйкозаноиды (лейкотриены, тромбоксан A_2, простагландин F_{2a}, эпоксиэйкозатриеноиды, катехоламины. Так, выявлено увеличение синтеза цистениловых лейкотриенов в цирротически измененной печени крыс. Способность производить цистениловые лейкотриены имеют гепатоциты. Необходимо отметить также, что эти соединения приводят к сильному сократительному ответу в активированных клетках Ито.

Требуются дальнейшие научные исследования для более полного уяснения всех механизмов взаимодействия этих и других соединений при прогрессировании портальной гипертензии.

Известны результаты изучения эффектов вазодилататоров естественного происхождения на сократительную способность звездчатых клеток печени. Так, предсердный натрийуретический пептид и натрийуретический пептид С-типа уменьшали сокращение клеток Ито в ответ на стимуляцию эндотелином-1 или тромбином. Помимо этого, натрийуретический пептид С-типа уменьшал скорость пролиферации клеток Ито, вызываемую тромбоцитарным фактором роста ВВ.

Схожее влияние на активность клеток Ито оказывают эндогенный СО, простагландины D2, E2, I2, каннабиноид эндогенного происхождения (анандамид) и ряд других соединений [266, 410, 590].

Эти данные в еще большей степени подтверждают концепцию нарушения баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами в интрагепатической циркуляции цирротически измененной печени. Важно также, что концентрация веществ, стимулирующих сокращение звездчатых клеток печени, возрастает в микроциркуляторном русле цирротической печени при таких состояниях, как инфекция в брюшной полости. При данном состоянии наблюдается ухудшение клинической картины портальной гипертензии, сопровождающееся увеличением частоты кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Вышеизложенные сведения необходимо учитывать для правильного применения фармакологических препаратов при лечении портальной гипертензии в свете клеточного и молекулярного механизма ее прогрессирования [36, 392, 703].

Репозиторий ГрГМУ

Таким образом, в приведенном обзоре анализируются имеющиеся сведения по проблеме клеточного и молекулярного взаимодействия в процессе развития портальной гипертензии, уделено внимание строению микроциркуляторного русла печени. Сделан акцент на свойствах синусоидального эндотелия и звездчатых клетках печени. Имеющиеся факты свидетельствуют об их активном участии в регуляции портальной гемодинамики в норме и при развитии цирроза печени. Подробно освещено влияние ряда вазоактивных веществ на сократительные свойства клеток Ито. Изложенные данные могут быть использованы для разработки в эксперименте и последующей апробации в клинике действенных методов профилактики и лечения осложнений портальной гипертензии.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 2

ОПЕРАЦИИ АЗИГОПОРТАЛЬНОГО РАЗОБЩЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка обоснованно считается наиболее частой причиной высокой смертности пациентов с внутрипеченочной формой портальной гипертензии, являясь самостоятельным фактором либо способствуя прогрессированию печеночно-клеточной недостаточности. Угроза разрыва вен пищевода с кровотечением из них отмечается у 30% пациентов на протяжении первых двух лет после констатации диагноза цирроза печени, летальность при первом случае кровотечения составляет 50%, при повторном, которое развивается в 60% случаев, достигает 70–80% [2, 155, 216, 658].

В нашей стране, как и в большинстве других государств, отмечается постоянная негативная тенденция к росту числа пациентов с циррозом печени, осложненным развитием кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и дна желудка. Существует неполная удовлетворенность эффективностью имеющихся методик консервативного и оперативного лечения. Несмотря на возможности современных технологических условий визуализации источников кровотечения в пищеводно-кардиальной зоне, разработку и внедрение новых перспективных методов коррекции данной патологии, остается актуальной проблема интенсивного поиска путей улучшения результатов лечения [8, 134, 174].

Важную роль в прогрессировании портальной гипертензии при циррозе печени играют препятствие кровотоку на постсинусоидальном уровне вследствие компрессии регенераторными узлами и фиброзной тканью. На уровне синусоидов этому способствует перисинусоидальное развитие соединительной ткани и инфильтрация лимфоцитами. Дополнительным фактором в развитии портальной гипертензии является шунтирование крови из печеночной артерии в воротную вену на уровне вновь сформиро-

Репозиторий ГрГМУ

вавшихся фиброзных перемычек – септ, что создает предпосылки для повышения давления. Свой вклад в нарушение портальной гемодинамики вносит усиленный приток крови к печени [39, 70, 90, 126, 167, 349, 704, 713].

Печень в обычных условиях выполняет значительную буферную функцию, стабилизирующую сердечно-сосудистую систему. В неизмененной печеночной паренхиме снижение притока крови по воротной вене приводит к снижению внутрипеченочного давления проксимальнее печеночных вен. Объем крови, который недополучает печень, поступая в центральную венозную систему, приводит к увеличению венозного возврата к сердцу и сердечного выброса. Повышенный сердечный выброс повышает спланхнический кровоток и приводит к частичной коррекции венозного притока к печени. Этот механизм может полностью отсутствовать при наличии фиброза печени и портокавального шунтирования [701].

В патогенезе кровотечений при разных уровнях блока портального кровотока важную роль играет длительное превышение давления в портальной системе свыше 10–12 мм рт. ст., способствующее формированию коллатеральных шунтирующих путей оттока крови. Наиболее частыми источниками кровотечений становятся портокавальные анастомозы кардиоэзофагеальной зоны [86, 197, 216].

Двунаправленный характер оттока венозной крови от пищевода в естественных условиях происходит по ветвям парной, полунепарной и щитовидных вен в систему верхней воротной, а также вследствие наличия анастомозов с ветвями левой желудочной вены в систему воротной вены. В случаях повышения портального давления осуществляется сброс крови из системы воротной вены в систему верхней полой, с постепенным расширением вен, степень которого обусловлена анатомическими особенностями анастомозов и уровнем портального давления [86, 142].

Отличительной чертой венозного оттока от пищевода является расположение вен пищевода в четыре слоя: внутриэпителиальные вены, поверхностное, а затем глубокое подслизистое сплетение (здесь расположены наибольшие по диаметру вены, связанные с венозной сетью желудка), адвентициальное сплетение. Наиболее выражено развитие венозных сосудов в нижней

Репозиторий ГрГМУ

трети пищевода [86, 216]. При портальной гипертензии происходит расширение вен преимущественно собственной пластинки слизистой и подслизистой основы пищевода. Имеет значение выделение палисадной зоны в пищеводе и на 3–4 см краниальнее кардиального отверстия в связи с тем, что именно в этой зоне в 90% происходит разрыв варикозно расширенных вен. Способствующими возникновению кровотечений в данной зоне являются также эрозивно-язвенные изменения слизистой. В кардиальной части желудка отмечается дилатация существующих вен, происходят кавернозные изменения [139, 190, 255].

А.Г. Шерцингер и соавторы выделяют 4 типа варикозно расширенных вен желудка. К 1-му типу относятся вены, локализующиеся преимущественно по малой кривизне желудка. Вены, распространяющиеся также на свод желудка, включают во 2-й тип. Изолированные вены дна желудка автор классифицирует как 3-й тип. Эктопические варикозно расширенные вены тела, антрального отдела желудка или двенадцатиперстной кишки относятся к 4-му типу, являются наименее опасными в плане угрозы кровотечений из них. По диаметру варикозное расширение вен пищевода и желудка подразделяют на I (2–3 мм), II (3–5 мм) и III (свыше 5 мм) степени, согласно А.Г. Шерцингеру. Правомочно также подразделение расширения вен следующим образом: I степень – вены спадаются при инсуффляции воздуха при фиброгастроскопии, II – отсутствие уменьшения диаметра вен при инсуффляции, III – варикозные вены практически полностью перекрывают просвет пищевода [5, 218, 219].

Операции азигопортального разобщения являются эффективной группой вмешательств при профилактике и лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка на фоне портальной гипертензии. Они могут быть выполнены у пациентов с исходно клинически значимой энцефалопатией, невысокими значениями портального кровотока, обширным тромбозом сосудов портальной системы. Целесообразно разделение данной группы операций по степени разобщения на частичные (эндоскопическая склеротерапия, рентгенэндоваскулярная эмболизация левой желудочной вены, трансэзофагеальное и трансгастральное прошивание варикозно расширенных вен, диссекция

Репозиторий ГрГМУ

пищевода и операции деваскуляризации) и тотальные (гастрэктомия, проксимальная резекция желудка и абдоминального отдела пищевода, операции Sugiura M., Futagava S.). Эффективность и долговременность эффекта данной группы операций напрямую зависит от обширности разъединения и прекращения сброса крови из портальной системы в систему внутриэпителиального и подслизистого пищеводных сплетений [7, 108].

Критериями и факторами риска развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода являются диаметр вен, окраска слизистой над ними, наличие ангиоэктазий, но особая роль придается наличию и выраженности сопутствующего эзофагита. Применяя в своей практике операции азигопортального разъединения наряду с операциями селективного и парциального шунтирования, авторы отмечают среди преимуществ операций первой группы отсутствие нарушения кровоснабжения печени и, следовательно, предупреждение ухудшения ее функции. Кроме того, к достоинствам данной группы операций следует отнести относительную простоту технического исполнения и приемлемые отдаленные результаты, что в немалой степени способствует широте их применения [86, 183, 206].

Среди предложенных методик отметим операцию J. Boerema, которая заключалась в перевязке варикозно измененных вен отдельными узловыми швами после продольного рассечения пищевода из торакотомного доступа, с дополнительным интравенозным введением с целью их облитерации 66% раствора глюкозы. G.Crile изменил методику, применяя вместо отдельных швов на варикозно расширенные вены непрерывный шов. С целью пересечения также неизмененных вен для профилактики рецидивов кровотечений N. Tanner осуществлял поперечную транссекцию пищевода и дальнейшее послойное восстановление его целостности [86]. Учитывая опасность развития медиастинита вследствие несостоятельности швов, а также стенозирование просвета пищевода, F. Burcharth и соавт. предложили выполнять прошивание варикозно-расширенных вен трансмурально, без нарушения целостности пищевода [279].

V. Rapant использовал с этой целью изолированное циркулярное рассечение мышечной оболочки с последующей диссекцией ее от подслизистой основы. После выполнения прошивания

Репозиторий ГрГМУ

варикозно расширенных вен целостность мышечной оболочки восстанавливалась. R. Walker применял продольное рассечение мышечной оболочки пищевода, поперечно рассекал подслизистую основу и слизистую оболочку. Выполнив перевязку кровоточащих варикозно расширенных вен, слизистую оболочку и подслизистую основу ушивали обвивным швом, дефект в мышечной оболочке ушивали отдельными швами. Общим недостатком данных операций является их неэффективность при варикозном расширении вен желудка [86].

Методика, предусматривавшая пересечение малого сальника, желудочно-селезеночной связки, левой желудочной артерии и вены с последующей транссекцией желудка в субкардиальном отделе, внедрена N. Tanner, вначале использовавшего торакоабдоминальный, а затем – лишь лапаротомный доступ.

Выполнение азигопортального разобщения из торакального доступа предлагал D. Skinner, который производил деваскуляризацию пищевода и дна желудка и обшивание обвивным швом кардиального отверстия через гастротомию. R. Linton проводил наложение непрерывных швов на варикозно-расширенные вены пищевода из отдельных продольных разрезов пищевода и дна желудка при проведении торакотомии [86, 466].

Сочетание спленэктомии с выделением верхней трети желудка, перевязка левой желудочной артерии и вены, коротких вен желудка, рассечение в субкардиальном отделе желудка серозно-мышечного слоя, прошивание варикозно-расширенных вен без вскрытия просвета желудка при кровотечениях из варикозно-расширенных вен предложено М.А. Топчибашевым [186].

Предложено выполнять во время операции Таннера перевязку вен кардиального отдела желудка и пищевода [144]. Предложено использование сшивающих аппаратов с целью разобщения варикозно-расширенных вен задней стенки желудка в кардиальном отделе после выполнения гастротомии [129].

В дополнение к прошиванию варикозно-расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка внедрена пломбировка просвета вен, а также выполнение их склерозирования с ультразвуковой навигацией [26, 32, 400].

Эффективным пособием при внепеченочной портальной гипертензии у пациентов с ранее выполненными оперативными

Репозиторий ГрГМУ

вмешательствами с рецидивами пищеводных кровотечений может являться частичная эзофагогастрэктомия – резекция дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка. Авторы отмечают низкий процент рецидивов кровотечений не только в ближайшем, но и в отдаленном послеоперационном периоде [55, 123].

Широко распространенной операцией на территории СНГ является операция Таннера в модификации М.Д. Пациоры. Она заключается в гастротомии и прошивании вен желудка вблизи кардиального отверстия, а также вен брюшной части пищевода на расстоянии около 4–5 см.

Летальность при выполнении операции М.Д. Пациоры по экстренным, срочным и отсроченным показаниям составила 27–46,3%, рецидивы кровотечений в ближайшем послеоперационном периоде составили 7,7–18,1%, а в отдаленном – 8,7–20%, были обусловлены перенаправлением кровотока через оставленные не прошитыми варикозные вены с последующим их разрывом [59, 108, 140, 141, 158, 221]. Ранний рецидив кровотечения (3–5 сутки) чаще всего обусловлен прорезыванием лигатур, что обусловлено усилением перистальтики при начале кормления в послеоперационном периоде, а в более поздние сроки (6–12 сутки) – эрозивно-язвенными изменениями за счет нарушения трофики слизистой [57, 220].

Предложен оригинальный метод тотального разобщения, включающий мобилизацию пищевода и желудка, параэзофагеальную и парагастральную деваскуляризацию, перевязку левых желудочных сосудов, прошивание желудка аппаратом УО-60 или лигатурным методом с последующим формированием кардиофундального анастомоза [59, 108].

С целью усиления эффекта транссекции пищевода по Уолкеру, Сугиура с соавторами модифицировали данную операцию, включив в нее экстенсивную деваскуляризацию с использованием торакального и абдоминального доступов. Показаниями к операции считаются наличие кровотечения либо его угрозы из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов классов А и В по Чайлд-Пью, при неэффективности эндоскопических методов. Противопоказанием к операции служит наличие цирроза класса С по Чайлд-Пью. В настоящее время используется три модификации данного вида операции.

Репозиторий ГрГМУ

Первая классическая методика предусматривает торакотомию в седьмом межреберье, продолжаемую в верхнесрединную лапаротомию. Производится деваскуляризация пищевода с сохранением стволов блуждающих нервов и коллатеральных вен на протяжении от уровня нижней легочной вены до предбрюшинной жировой ткани. Особое значение придается сохранению расширенных коллатеральных вен средостения возле пищевода, которые продолжают функционировать как естественные портокавальные шунты в послеоперационном периоде. Далее выполняется продольное пересечение мышечной оболочки пищевода по его передней поверхности. Циркулярно рассекается слизистая оболочка с сохранением мышечной оболочки по задней поверхности. Слизистая и мышечная оболочки пищевода сшиваются отдельными швами. Последующими этапами операции являются диафрагмотомия, спленэктомия, деваскуляризация брюшной части пищевода, кардиальной части и 7 см малой кривизны желудка, пилоропластика. Операция завершается дренированием левого поддиафрагмального пространства и плевральной полости, ушиванием медиастинальной плевры, диафрагмы, лапаротомного и торакотомного доступов.

Модифицированный способ данной операции, предусматривающий сохранение селезенки, имеет различия в способе абдоминального этапа операции. Он включает рассечение печеночно-желудочной и желудочно-ободочной связки, лигирование правых и левых желудочных артерий и вен, разобщение правой желудочно-сальниковой вены ниже привратника, при этом сохраняется одноименная артерия. Далее выполняется деваскуляризация большой кривизны и дна желудка до пищевода с сохранением селезенки, деваскуляризация пищевода производится на 7 см проксимальнее кардиальной вырезки, рассекаются передний и задний блуждающие нервы, производится пилоропластика.

Существует также альтернативный метод данного оперативного вмешательства, выполняющийся из поперечного лапаротомного доступа. Первым и наиболее трудоемким этапом в условиях портальной гипертензии является спленэктомия. В дальнейшем производится деваскуляризация желудка по ранее описанной методике при сохранении селезенки. Отличительным моментом яв-

Репозиторий ГрГМУ

ляется сохранение правой желудочной артерии и вены, а также основного ствола левой желудочной вены и ее анастомозов с ветвями непарной вены, располагающимися вне просвета пищевода и желудка. Для этого лигирование ветвей левой желудочной вены, осуществляющих отток от пищевода и желудка, ведется вблизи стенок органов. Выполняется мобилизация 12 см пищевода вверх от пищеводно-желудочного перехода с пересечением всех поперечных сосудов, направляющихся к пищеводу. В то же время венозные коллатерали, располагающиеся вдоль пищевода, лигировать нельзя. После выполнения гастротомии с помощью циркулярного сшивающего аппарата осуществляется пересечение с прошиванием пищевода на расстоянии 5 см от пищеводно-желудочного перехода. Ушивается гастротомическое отверстие и производится внеслизистая пилоропластика [11, 206, 642, 643].

Показания к спленэктомии, включаемой как компонент операций разобщения либо применяемой при изолированной окклюзии селезеночной вены, существенно сужены вследствие наличия ряда специфических осложнений и неоднозначной трактовки влияния последней на диффузный процесс в печени при циррозе и на иммунную систему [448, 462, 587].

Описано использование лапаротомного доступа для проведения деваскуляризации грудной части пищевода ниже легочных вен, абдоминальной части пищевода и проксимальной половины желудка, выполнения стволовой ваготомии, транссекции пищевода циркулярным аппаратом, пилоропластики и фундопликации по Ниссену [207, 212].

Обсуждается эффективность дополнения транссекции пищевода со спленэктомией и аутотрансплантацией ткани селезенки в забрюшинное пространство, отмечен иммуномодулирующий эффект данного пособия [231, 632].

Общими рисками при операциях азигопортального разобщения, сопровождающихся вскрытием просвета желудка или пищевода, следует считать риск несостоятельности швов. В ряде случаев после транссекции пищевода развиваются дисфагия, свищи пищевода, эрозии и язвы пищевода [86, 488, 628, 635, 676].

Представляет интерес разобщающая операция, предусматривающая формирование арефлюксного клапана с целью профилак-

Репозиторий ГрГМУ

тики гастро-эзофагеального рефлюкса. После выполнения верхнесрединной лапаротомии производится селективная проксимальная ваготомия и ушивание десерозированного участка малой кривизны желудка. После этого производится мобилизация кардиальной части и дна желудка с лигированием коротких вен желудка и ветвей левой желудочной артерии и вены на расстоянии 10–12 см от кардиальной части. Лигируются все сосудистые структуры, относящиеся к 5–6 см брюшной части пищевода. Далее выполняется циркулярное рассечение стенки желудка до подслизистой основы ниже кардиального отверстия на 1,5 см в области малой кривизны и на 2,5 см в области большой кривизны. Рассечение мышечной оболочки пищевода производится поперечно к его оси на 1,5 см выше кардиального отверстия по малой кривизне и на 2,5 см – по большой кривизне. С помощью атравматичного шовного материала Z-образно производится прошивание вен подслизистого слоя вне просвета пищевода и желудка. Верхний край рассеченного мышечного слоя пищевода сшивается с нижним краем рассеченного серозно-мышечного слоя желудка после прошивания гофрирующими швами подслизистой основы желудка для сопоставления диаметров сшиваемых структур. В результате формируется клапан за счет инвагинации участка, выкроенного ранее. С помощью наложения отдельных швов между дном желудка и пищеводом угол между ними равняется 30°. Операция завершается оментогепатопексией [86, 128, 154, 183].

Весьма обнадеживающие результаты получены при сочетании методик азигопортального разобщения с разными вариантами селективного и парциального портокавального шунтирования. Так, В.М. Лебезев с соавторами (2007) доказали более высокую эффективность операций, сочетающих парциальное портокавальное шунтирование с операцией М.Д. Пациоры, для профилактики ранних и отдаленных рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в сравнении с результатами изолированного применения данных методик. Ряд авторов в качестве показаний к дополнению операций деваскуляризации желудка и пищевода проксимальным спленоренальным шунтом указывают уровень портального давления, превышающий 22 мм рт. ст. после выполнения спленэктомии и деваскуляризации [95, 283, 345, 357].

Репозиторий ГрГМУ

Среди множества оперативных методик, предложенных для коррекции осложнений цирроза печени, операции азигопортального разобщения (деваскуляризации) завоевали прочные позиции в связи с доказанной эффективностью. Преимуществом их является возможность выполнения с хорошими результатами у пациентов с циррозом классов А и В по Child-Pugh в связи с отсутствием снижения печеночной перфузии. Долговременность эффекта профилактики рецидивов кровотечения при операциях данной группы напрямую зависит от обширности выполненного вмешательства. В то же время расширение объема вмешательства с использованием травматичного торакоабдоминального доступа зачастую повышает вероятность осложнений в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим обоснованным является поиск и разработка модификаций операций данной группы, в том числе и с использованием современных малоинвазивных технологий [69, 86, 156, 175].

Заслуживает внимания применение некоторыми авторами лапароскопической рукавной резекции желудка для лечения ожирения и профилактики кровотечений при изолированном желудочном варикозе у пациентов с избыточным весом. Сущность методики состоит в деваскуляризации большой кривизны и дна желудка с последующей их резекцией с помощью сшивающего аппарата [645].

Эндоскопическое склерозирование и лигирование варикозно расширенных вен пищевода – наиболее часто применяемые методы первичной и вторичной профилактики и лечения кровотечений при портальной гипертензии. Авторы рекомендуют применять склерозирование для профилактики кровотечений при расширении вен II степени и лигирование при III–IV степени. При этом эндоскопическое лигирование отличается высокой результативностью как при остановке кровотечения, так и при профилактике его рецидивов, имеет сравнительно невысокий процент осложнений и позволяет в большом проценте случаев добиться полной облитерации варикозно расширенных вен пищевода и желудка при относительно небольшом количестве повторных сеансов лигирования. Эффективность эндоскопического лигирования достигает 92,9% при остановке кровотечения, однако автора-

Репозиторий ГрГМУ

ми отмечается наличие рецидивов в ближайшем периоде после операции порядка 12,2%, и в отдаленном – 20,4%. Данные методы рекомендуется применять при варикозном расширении вен гастроэзофагеальной зоны 1 и 2 типов по А.Г. Шерцингеру [16, 44, 97, 187, 225, 233, 287, 465].

В то же время, по данным эндосонографии, отмечено формирование глубоко расположенных варикозно расширенных вен пищевода, а также распространение варикоза на желудок после применения эндоскопического лигирования, развития инфаркта селезенки после склерозирования варикозно расширенных вен дна желудка цианокрилатом. Перспективным представляется установка саморасширяющегося металлического стента с покрытием в случаях эпизодов кровотечений из язв пищевода, образующихся в местах отторжения лигатур, с последующим удалением стента на 8-е сутки. Некоторые авторы предлагают использовать установку саморасширяющегося стента в качестве самостоятельного метода остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода [238, 424, 464, 586, 633].

Кроме того, рядом исследователей в ходе изучения причин рецидивов кровотечений после эндоскопического склерозирования важная роль придается наличию крупных периэзофагеальных коллатеральных вен и перфорантных вен. Так, в исследовании с использованием эндоскопического ультразвукового метода установлено, что у пациентов с рецидивами кровотечений статистически значимо чаще встречаются крупные периэзофагеальные вены, большее количество и диаметр перфорантных вен пищевода [352].

Это является анатомической предпосылкой выполнения операций, в том числе и малоинвазивных, направленных на прекращение кровотока по перфорантным венам, наряду с одномоментным либо отсроченным воздействием на варикозно расширенные вены подслизистого сплетения. Отмечены хорошие клинические результаты применения операций открытой эзофагогастральной деваскуляризации со спленэктомией в сочетании с послеоперационной эндоскопической эрадикацией варикозно расширенных вен пищевода и желудка [474].

Применение таких рентгенэндоваскулярных методов, как чрескожная чреспеченочная эмболизация левой желудочной вены

Репозиторий ГрГМУ

и ее ветвей спиралями Гиантурко, конусными эмболами «Торнадо», оказалось эффективным при безуспешности использования консервативных гемостатических методов, зонда Блекмора-Сенгстакена и эндоскопического гемостаза. Это является особо актуальным у пациентов с высоким риском выполнения открытой операции, так как данное вмешательство является малоинвазивным и выполняется под местным обезболиванием, при необходимости может быть повторено неоднократно [224, 259].

Широкое внедрение лапароскопических технологий в хирургию и совершенствование навыков хирургов привело к внедрению лапароскопической спленэктомии и эзофагогастральной деваскуляризации в группу операций азигопортального разобщения с привнесением всех преимуществ малоинвазивной хирургии перед традиционным способом выполнения данной операции. Весьма перспективным примером высокотехнологичных малоинвазивных методик комплексного действия служит сочетание лапароскопического азигопортального разобщения и спленэктомии с эндоскопическим лигированием и склерозированием варикозно расширенных вен пищевода и рентгенэндоваскулярной эмболизацией артерий и вен данного бассейна, а также с трансъюгулярным портосистемным шунтированием [40, 180, 223, 226, 456, 457, 707].

Таким образом, операции азигопортального разобщения, сочетая достаточную эффективность наряду с возможностью их выполнения в общехирургических стационарах, сохранили свою актуальность и остались в арсенале методов лечения и профилактики рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Вслед за развитием малоинвазивных технологий следует ожидать более широкого внедрения новых методик их выполения. Это в свою очередь может привести к расширению контингента пациентов с портальной гипертензией, подлежащих данному виду терапии, а также к улучшению переносимости ими указанных процедур.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 3

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ РЕЦИДИВОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗОНДА СЕНГСТАКЕНА-БЛЕКМОРА У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Согласно рекомендациям рабочего консенсуса BavenoV (2010 г.) установлены критерии неэффективности методов остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Эпизод острого кровотечения ограничивается временными рамками в 120 часов (5 суток). Признаками неэффективного гемостаза являются летальный исход, либо одно из следующих клинических проявлений, свидетельствующих о необходимости смены метода: а) свежая рвота с кровью, либо аспирация более 100 мл свежей крови по назогастральному зонду через 2 и более часа после начала консервативного или эндоскопического гемостаза; б) развитие гиповолемического шока; в) снижение уровня гемоглобина на 30 г/л (гематокрита на ≈9% в течение 24 часов при отсутствии гемотрансфузии [376].

Повторный эпизод кровотечения в стационаре наступает у 25–37% пациентов с варикозным расширением вен пищевода и желудка на фоне портальной гипертензии. Манифестируя у 60–80% пациентов на протяжении 120 часов от момента госпитализации он приводит к летальному исходу у 2/3 пациентов. Рецидивирующее кровотечение становится причиной срыва нестойкого механизма адаптации у этой категории пациентов, приводит к прогрессированию печеночной энцефалопатии, присоединению гепаторенального синдрома. Это зачастую препятствует адекватной подготовке пациента к другим более надежным методам [13]. Эндоскопические методы гемостаза рекомендуются консенсусом BavenoV к применению у всех пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Эндоскопическоелигирование является методом выбора при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. В тоже время частота рецидивов кровотечений при экстренномлигировании составляет 12,1–15,4%. Причинами являются лигатурные язвы. Рецидив воз-

Репозиторий ГрГМУ

никает на 4 сутки после планового лигирования и на 11 – после экстренного [216, 376].Эндоскопическоесклерозирование может применяться при технических трудностях с эндоскопическим лигированием. В то же время, после использования данного пособия у ряда пациентов возникают такие ранние осложнения как тромбофлебиты склерозированных вен, рецидивы кровотечений вследствие различных причин. Частота рецидивов при этом составляет 36,2%, слизистые изъязвления выявляются в 37% случаев, стриктуры пищевода развиваются в 4,7%, перфорация пищевода – в 1,5% [376, 687]. Баллонная тампонада зондом Сенгстакена-Блэкмора остается надежным резервным методом остановки массивного неконтролируемого другими методами кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, позволяя подготовить пациента для выполнения окончательного гемостаза. Данный метод должен применяться лишь при массивном кровотечении как временная мера до применения других способов гемостаза (максимально 24 часа, предпочтительно в отделении интенсивной терапии) [323, 376]. Эффективность контроля кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода с помощью зонда обтуратора достигает 40–96%, а при варикозном расширении вен желудка 0–25% [13].

Развитие изъязвлений и некрозов слизистой пищевода и желудка, ассоциирующиеся с его использованием, ухудшают результаты лечения пациентов с циррозом печени и варикозно расширенными венами пищевода и желудка способствуя ранним рецидивам кровотечений [47, 666].

Актуальным в связи с этим является разработка методов, предупреждающих осложнения, связанные с применением зонда обтуратора.

Проведено исследование результатов лечения 85 пациентов, обращавшихся в «Центр гастродуоденальных кровотечений» на базе 1-го хирургического отделения УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» по поводу цирроза печени с портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Диагноз цирроза пациентам устанавливался на основании биопсии печени, выполнявшейся во время предыдущих госпитализаций либо базировался на типичных клинических, лабораторных и ультразвуковых данных. Класс цир-

Репозиторий ГрГМУ

роза оценивался по Child-Pugh. Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, тяжести кровотечения, срокам госпитализации, степени варикозного расширения вен пищевода, классу цирроза по Child-Pugh. Из исследования исключались пациенты, которым проводилась вазоактивная терапия с целью получения более достоверных результатов. Характеристика групп приведена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Характеристика групп пациентов

Показатель	Группа № 1 (модифицированная методика), n=30	Группа № 2 (стандартная методика), n=55
Возраст	54 (47; 58)	55 (47; 63)
Пол: мужчины женщины	 21 (70%) 9 (30%)	 33 (60%) 22 (40%)
Степень тяжести кровотечения: легкая средняя тяжелая	 6 (20%) 14 (46,7%) 10 (33,3%)	 15 (27,3%) 18 (32,7%) 22 (40%)
Степень варикозного расширения вен	II (100%)	II (100%)
Класс цирроза по Child-Pugh: A B C	 4 (13,3%) 20 (66,7%) 6 (20%)	 8 (14,6%) 35 (63,6%) 12 (21,8%)

Пациентам обеих групп при поступлении выполнялась ФЭГДС для поиска источника кровотечения и оценки состояния вен пищевода. При эндоскопической диагностике варикозно расширенных вен пищевода и желудка использовали классификацию А.Г. Шерцингера: I степень – диаметр вен 2–3 мм, II – 3–5 мм, III – более 5 мм [219].

Пациентам при продолжающемся активном кровотечении проводилась постановка зонда Сенгстакена-Блэкмора в качестве основного метода гемостаза (44 пациента группы № 2 и 23 группы № 1), либо после проведения эндоскопического склерозирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка (11 пациентов группы № 2, 7 группы № 1). В группе № 1 (модифициро-

Репозиторий ГрГМУ

ванная методика) в дополнение проводилось предварительное нанесение на баллоны зонда 12,5 г лекарственного средства в форме мази. В состав мази входят: цефалексин – 0,95 г, пролин – 0,75 г в 100 г; окисленная целлюлоза. Данная комбинация используется также имплантационно в виде салфеток.

Цефалексин – цефалоспориновый антибиотик первого поколения широкого спектра бактерицидного действия (грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium diphtheriae; грамотрицательных бактерий: Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Shigella spp., Salmonella spp., Escherichia coli), неактивен в отношении Haemophilus influenzae, Proteus spp., Mycobacterium tuberculosis, анаэробных микроорганизмов [110].

Окисленная целлюлоза широко применяется в современной медицине в качестве носителя ряда лекарственных веществ (благодаря электростатическому взаимодействию карбоксильных групп с основными группами иммоболизируемых компонентов), что обеспечивает их достаточную активность, а также продолжительность эффекта. Кроме того, сама по себе обладает множеством рядом положительных медико-биологических характеристик [75]. Целлюлоза один из гемостатических материалов, повышающих свертывание крови в месте их аппликации. Выявлено, что образование фибрина и активация тромбоцитов при использовании окисленной целлюлозы протекает с участием фактора XII [341, 403]. Доказана высокая эффективность окисленной целлюлозы для достижения гемостаза и контроля кровотечения, особенно при резекции печени, операциях на матке, почке [239, 361, 371, 615, 616]. Освещается способность окисленно-восстановленной целлюлозы с коллагеном ускорять миграцию и пролиферацию фибробластов invitro, а также invivo ускорять закрытие ран (модель хронической раны) и оптимизировать гистологическую картину. Раневое покрытие из окисленно-восстановленной целлюлозы с коллагеном инактивирует вредное действие протеаз, свободных радикалов и избытка ионов металлов и повышает количество факторов роста [663, 664]. Пролин (пирролидин-2-карбоновая кислота) – заменимая протеиногенная аминокислота, имеет циклическую форму, входит в состав большинства белковых молекул, является предшественником оксипролина – основной аминокисло-

Репозиторий ГрГМУ

ты коллагена (преимущественно III и IV типов) [68]. Наличие достаточного количества L-пролина должно способствовать производству коллагена и заживлению ран. Некоторые авторы отмечают, что производные пролина могут иметь противовоспалительные свойства, а также способны снижать болевую чувствительность в эксперименте [30, 31]. Таким образом, входящие в состав мази компоненты оказывают гемостатическое, антимикробное и противовоспалительное действие, способствуют ускорению регенерации. Следовательно, потенциально могут способствовать профилактике возникновения тромбофлебитов и предотвращать расплавление стенки варикозно расширенных вен пищевода и желудка, обеспечить более быстрое протекание процессов регенерации дефектов в варикозно расширенных венах пищевода и желудка и слизистой пищевода и предотвратить ранние рецидивы кровотечений после извлечения зонда Сенгстакена-Блэкмора. Это позволит использовать данный благоприятный период для применения других более долговременных методов профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Всем пациентам выполнялся общий анализ крови, биохимическое исследование крови, оценивались показатели коагулограммы, тестировались маркеры гепатитов В и С. Проводилось ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы с оценкой показателей портального кровотока в динамике. Определяли диаметр воротной вены, давление, линейную и объемную скорость кровотока в ней. Показатели оценивались до постановки зонда и после его извлечения. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ «Statistica 8.0», данные в таблицах представлены в виде Me (25%; 75%), для сравнения групп использовались методы непараметрической статистики.

При использовании зонда обтуратора с нанесенной на поверхность баллонов мази описанного состава отмечено улучшение эффективности гемостаза. Рецидивы кровотечения отмечены у 21 (38,2%) пациента без применения мази после извлечения зонда, в то время как при использовании предложенного метода рецидив кровотечения отмечен был у 3 (10%) пациентов (χ^2=7,6, p<0,05). Летальность в группе пациентов с использованием стан-

Репозиторий ГрГМУ

дартного лечения составила 30,9%, в то время как при применении модифицированной методики – 3,3% (χ^2=8,84, p<0,05).

При проведении ФГДС на 3–7 сутки у 25 (86,2%) пациентов после применения мази отмечалось уменьшение дефекта слизистой оболочки пищевода. В то же время в группе без ее использования (ФГДС выполнена 45 пациентам) уменьшение дефекта выявлено лишь в 3 (6,7%) случаях (χ^2=47,9, p<0,001), при этом у 12 (26,6%) пациентов отмечено ухудшение эндоскопической картины в виде увеличения размеров эрозии в области слизистой пищевода, у 30 (66,7%) пациентов размеры остались прежними.

Меньшие изменения претерпели показатели портального кровотока в основной группе, вероятно вследствие более надежного гемостаза. Так линейная и объемная скорость кровотока статистически значимо не изменились у пациентов с применением предложенного метода лечения, в то время как в группе сравнения снижались к 3 суткам (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Показатели кровотока в воротной вене

Показатель	Группа № 1 (модифицированная методика)		Группа № 2 (стандартная методика)	
	исходно, n=24	через 3 суток, n=24	исходно, n=26	через 3 суток, n=16
Линейная скорость кровотока, см/с	20,15 (18,3; 22,6)	20,25 (18,25; 22,55)	21,2 (18,4; 23,1)	20,3 (15,7; 21,1)$^{+++}$
Δ %	0 (-0,15; 0,6)*** 0 (-0,78; 3,05)%***		-1,2 (-2; -0,6) -6,55 (-14,29; -3)%	
Объемная скорость кровотока, мл/мин	850 (846,5; 859)	850 (845,5; 859,5)	859 (850; 869)	847 (841; 860)$^{+++}$
Δ %	0 (-1; 1,5)*** 0 (-0,12; 0,18)%***		-5 (-12; -3) -0,57 (-1,39; -0,34)%	

Примечания

1 – *, **, *** – различия по сравнению с группой №2 статистически значимы с использованием критерия Манна-Уитни (p<0,05, p<0,01 и p<0,001, соответственно);

2 – $^{+}$, $^{++}$, $^{+++}$ – различия с исходными значениями статистически значимы с использованием критерия Вилкоксона (p<0,05, p<0,01 и p<0,001, соответственно).

Репозиторий ГрГМУ

Показатели общего анализа крови приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Показатели общего анализа крови

Показатель	Группа № 1 (модифицированная методика)		Группа № 2 (стандартная методика)	
	исходно	через 3 суток	исходно	через 3 суток
Er, х 10^{12}/л	2,80 (2,56; 3,02)	3 (2,88; 3,32)*	2,94 (2,6; 3,3)	2,9 (2,5; 3,1)
ΔEr, х 10^{12}/л %	0,22 (0,08; 0,4)***+++ 6,1 (2,21; 16,04)%***		-0,19 (-0,3; 0,1)+ -6,2 (-10,9; 3,4)%	
Hb, г/л	85,1 (78,4; 98,3)	95,7 (90,4; 102,5)	95,6 (80; 105,2)	89,7 (78,7; 100)
ΔHb, г/л %	7,4 (2,2; 15,3)***+++ 8,25 (2,24; 25)%***		-5,05 (-13,2; 4,7)+ -5,6 (-14; 4,8)%	
Ht	0,28 (0,24; 0,32)	0,34 (0,3; 0,37)	0,32 (0,3; 0,4)	0,32 (0,3; 0,4)
ΔHt %	0,05 (0,02; 0,08)***+++ 15,93 (6,25; 40)%***		-0,02 (-0,1; 0) -6 (-18,3; 0)%	
L, х 10^{9}/л	6,95 (5,8; 12,8)*	6,2 (4,4; 8,87)	7,5 (5,5; 11)	5,85 (4,5; 8,8)
ΔL, х 10^{9}/л %	-0,9 (-3,6; 2) -12,5 (-44,6; 38,6)%		-1,35 (-4,3; 0,6)++ -15,2 (-43,6; 8,1)%	

Примечания

1 – *, **, *** – различия по сравнению с группой № 2 статистически значимы с использованием критерия Манна-Уитни ($p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно);

2 – $^{+}$, $^{++}$, $^{+++}$ – различия с исходными значениями статистически значимы с использованием критерия Вилкоксона ($p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно).

Как видно из таблицы 3, исходные показатели статистически значимо не различались между собой. На фоне стояния зонда Сенгстакена-Блэкмора без нанесения покрытия происходило статистически значимое снижение количества эритроцитов (на -6,2 (-10,9; 3,4)%) и гемоглобина (на -5,6 (-14; 4,8)%), в то же время при использовании мази описанного состава снижения данных показателей не отмечалось, что может свидетельствовать о более надежном гемостазе у пациентов данной группы.

Проанализированы тенденции изменений биохимических показателей, значения которых приведены в таблице 4.4.

Репозиторий ГрГМУ

Таблица 4.4 – Биохимические показатели крови

Показатель	Группа № 1 (модифицированная методика)		Группа № 2 (стандартная методика)	
	исходно	через 3 суток	исходно	через 3 суток
Общий белок, г/л	63,2 (56,7; 68,2)	65,7 (56,7; 74,3)***	61,4 (56,3; 66,9)	58,8 (53,2; 64,5)
Δ Общий белок, г/л %	2,1 (0,4; 7,2)***++ 3,00 (0,66; 10,9)%***		-2,3 (-5,1; 0)++ -3,7 (-8,8; 0)%	
Альбумин, г/л	36,4 (28,6; 48,3)	37,1 (34; 50,2)**	32,2 (30,2; 38,6)	30,1 (28,3; 36,3)
Δ Альбумин, г/л %	1,9 (1,1; 4)***+++ 5,81 (2,83; 8,66)%***		-1,8 (-3,2; -0,5)+++ -5,6 (-10; -1,4)%	
Холестерин, ммоль/л	3,85 (3,55; 4,7)	4,05 (3,65; 4,7)**	3,8 (3,6; 3,9)	3,6 (3,2; 3,8)
Δ Холестерин, ммоль/л %	0 (0; 0,3)*** 0 (0; 8,11)%***		-0,1 (-0,35; 0)+++ -2,7 (-9,1; 0)%	
АсАТ, Ед/л	59,1 (43,6; 88,2)	51,45 (39,65; 83)	51,8 (34,6; 82)	63,7 (48; 96,4)
ΔАсАТ, Ед/л %	-5,5 (-11,25; -1,55)***+++ -10,8 (-18,3; -2,58)%***		3,4 (0,6; 11,3)+++ 6,1 (1,2; 18,7)%	
АлАТ, Ед/л	36,6 (22,7; 56,7)	30,9 (19,8; 45,4)*	33 (24,7; 43,6)	39,1 (32; 62,4)
ΔАлАТ, Ед/л %	-4,09 (-7,77; -0,9)***+++ -13,5 (-20,6; -2,03)%***		5,3 (0,4; 14,5)+++ 16,5 (1; 44,2)%	
Коэфф Де Ритиса	0,62 (0,41; 0,74)	0,54 (0,39; 0,71)	0,67 (0,48; 1,06)	0,71 (0,54; 1,12)
ΔКоэфф Де Ритиса, %	0 (-0,1; 0,03)* -2,1 (-13,1; 4,05)%*		0,03 (-0,05; 0,08) 4,3 (-4,4; 17,3)%	
ЛДГ, Ед/л	376,5 (355,8; 441,7)	362,9 (338,7; 440,7)	394,2 (364,7; 416,4)	395,8 (372,1; 416,9)
ΔЛДГ, Ед/л %	-11,3 (-33,3; -2,1)***+++ -3,03 (-8,9; -0,55)%***		5,7 (-2; 33,4)++ 1,6 (-0,5; 8,5)%	
Общий билирубин, мкмоль/л	40 (24,6; 54,3)	29,3 (21; 43,7)*	36,6 (24,3; 61,2)	43,7 (29,3; 75,2)
Δ Общий билирубин, %	-3,5 (-8,67; -1)***+++ -9,71 (-22,1; -2,29)%***		4,18 (-0,25; 16,32)++ 13,5 (-1,0; 46,6)%	
Прямой билирубин, мкмоль/л	19,1 (15,5; 27,2)	12,3 (10,4; 22,4)	12,4 (9,6; 33)	21 (11,5; 39,1)

Репозиторий ГрГМУ

Продолжение таблицы 4.4

Δ Прямой билирубин, % % % %	-3,03 (-6,4; -1,03)***+++ -14,63 (-37,8; -4,73)%***		2,18 (0; 13,54)+ 12,6 (0; 80)%	
ЩФ, Ед/л	207,9 (178,4; 238,4)	186,2 (128,4; 216,5)**	203,9 (174,7; 248,4)	234,6 (186,9; 282,8)
ΔЩФ, Ед/л %	-18,3 (-34,8; -7,9)***+++ -7,79 (-15,6; -4,12)%***		7,25 (-1,5; 36)+++ 3,9 (-0,7; 15,9)%	
ГГТП, Ед/л	96,3 (74,2; 129,9)**	78,1 (65,6; 128,4)	68,4 (63,1; 78,2)	74,5 (67,3; 88,9)
ΔГГТП, Ед/л %	-8,6 (-22,6; 2,3)***+++ -7,58 (-18,65; 1,15)%***		3,9 (0,6; 11,7)+++ 4,9 (1; 16,7)%	
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (5,6; 7,9)	5,5 (4,8; 6,8)	6,55 (5,7; 8,1)	6,1 (4,9; 7,4)
Δ Глюкоза, ммоль/л, % %	-0,8 (-1,9; -0,3)*+++ -14,3 (-27,3; -3,85)%*		-0,2 (-1,6; 0,2)+ -2,3 (-23,2; 2,6)%	
Мочевина, ммоль/л	9,6 (7; 14,1)	8 (5,2; 10,6)**	10,5 (8; 16,9)	10 (7; 14,2)
Δ Мочевина, ммоль/л %	-0,7 (-4,09; -0,1)++ -6,9 (-38,4; -1,41)%		-0,2 (-3,2; 0,7) -1,5 (-25; 5,9)%	
Креатинин, мкмоль/л	89,2 (73,9; 102,9)*	72,6 (66,5; 97,3)*	112,6 (98; 140,9)	115,7 (90,3; 146)
Δ Креатинин, мкмоль/л %	-5,25 (-11; -1,3)*+++ -4,63 (-20,9; -1,69)%*		0,7 (-6,4; 8,1) 0,6 (-5,7; 7,5)%	
К, ммоль/л	4,35 (3,81; 4,59)	4,09 (3,48; 4,43)	4,34 (4,02; 4,92)	4,08 (3,58; 4,62)
Δ К, ммоль/л %	-0,14 (-0,65; 0,02) -3,14 (-16,1; 0,72)%		-0,2 (-0,84; 0,21)+ -4,8 (-16,2; 4,6)%	
Na, ммоль/л	139,5 (133,6; 141,9)	137,9 (132,9; 141,2)	138,4 (133,4; 140,7)	137,4 (134; 142,2)
ΔNa, ммоль/л %	0 (-2,2; 4,7) 0 (-1,65; 3,31)%		0,8 (-3,2; 4,7) 0,6 (-2,2; 3,3)%	
Cl, ммоль/л	105,2 (98,5; 108,6)	106,5 (102; 110,5)	103,9 (99,1; 108)	104,8 (100,1; 110,8)
ΔCl, ммоль/л %	0,15 (-2,9; 7,1) 0,14 (-2,68; 7,07)%		1,1 (-1,8; 6) 1,1 (-1,7; 5,6)%	

Примечания

1 – *, **, *** – различия по сравнению с группой № 2 статистически значимы с использованием критерия Манна-Уитни ($p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно);

2 – $^{+}$, $^{++}$, $^{+++}$ – различия с исходными значениями статистически значимы с использованием критерия Вилкоксона ($p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно).

Репозиторий ГрГМУ

Так при использовании стандартной методики постановки зонда Сенгстакена-Блэкмора отмечалось ухудшение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, вероятно за счет неустойчивого гемостаза, которое оказывает отрицательное влияние на функционально неполноценные гепатоциты при циррозе печени.

На ухудшение синтетической функции печени указывает, прежде всего, статистически значимое снижение уровня общего белка (на 3,7 (-8,8; 0)%; $p<0,01$), и в большей степени альбумина (на 5,6 (-10; -1,4)%; $p<0,001$), а также уровня холестерина (на 2,7 (-9,1; 0)%; $p<0,001$). Повышалась активность АлАТ (на 16,5 (1; 44,2)%, $p<0,001$), АсАТ (на 6,1 (1,2; 18,7)%; $p<0,001$), ЛДГ (на 4,9 (1; 16,7)%; $p<0,01$). Следует отметить также увеличение уровня, как общего (на 13,5 (-1; 46,6)%; $p<0,01$), так и прямого билирубина, а также повышение активности ЩФ (на 3,9 (-0,7; 15,9)%; $p<0,001$) и ГГТП (на 4,9 (1; 16,7)%; $p<0,001$).

В то же время, у пациентов на фоне применения зонда обтуратора с покрытием мазью описанного состава уменьшения уровней общего белка, альбумина и холестерина не происходило. Что касается цитолитических маркеров, то здесь наблюдалась противоположная группе сравнения тенденция – происходило незначительное снижение активностей АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЩФ. По сравнению с исходными данными снижались уровни общего и прямого билирубина.

Отмечены также изменения со стороны некоторых других биохимических показателей. Так у пациентов после применения предложенной методики снижалось содержание креатинина крови, в то время как в группе сравнения его показатели не изменялись. Статистически значимых различий в изменении содержании электролитов между пациентами исследуемых групп отмечено не было.

Показатели гемостазиограммы приведены в таблице 4.5.

Статистически значимых различий в изменениях протромбинового времени (ПВ) и уровня фибриногена ни в одной из групп выявлено не было. В то же время, отмечалось увеличение ПТИ у пациентов при использовании модифицированной методики применения зонда-обтуратора на 6,78 (0; 16,4)%. Все выше-

Репозиторий ГрГМУ

перечисленное может свидетельствовать об ухудшении функционального состояния печени, обусловленного рецидивами кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, в группе со стандартной техникой постановки зонда-обтуратора и более эффективном гемостазе при применении предложенного способа лечения.

Таблица 4.5 – Показатели гемостазиограммы

Показатель	Группа №1 (модифицированная методика)		Группа №2 (стандартная методика)	
	исходно	через 3 суток	исходно	через 3 суток
ПВ, с	16,75 (13,95; 19)	16,2 (13,8; 17,1)	14,8 (12,5; 16,6)	15,6 (12,9; 17,8)
ΔПВ, с %	-0,4 (-1,8; 0,1) -2,11 (-10; 0,7)%		0,2 (-1,55; 0,8) 1,5 (-7,8; 5,8)%	
ПТИ	0,73 (0,65; 0,79)	0,8 (0,71; 0,85)	0,77 (0,63; 0,86)	0,74 (0,61; 0,82)
ΔПТИ %	0,045 (0; 0,12)**+ 6,78 (0; 16,4)%**		-0,03 (-0,08; 0,03) -3,4 (-12,5; 6,8)%	
Фибриноген, г/л	2,17 (1,76; 2,75)	2,4 (2,2; 2,64)	2,4 (2; 2,75)	2,2 (1,85; 3,15)
ΔФибриноген, г/л %	0,01 (0; 0,44) 5,56 (0; 25)%		-0,1 (-0,35; 0,2) -3,6 (-15,1; 8,8)%	

Примечания

1 – *, **, *** – различия по сравнению с группой № 2 статистически значимы с использованием критерия Манна-Уитни ($p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно);

2 – $^{+}$, $^{++}$, $^{+++}$ – различия с исходными значениями статистически значимы с использованием критерия Вилкоксона ($p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно).

Заключение. Таким образом, использование лекарственного средства в форме мази, содержащего цефалексин, пролин, окисленную целлюлозу в качестве покрытия баллонов зонда Сенгстакена-Блэкмора с целью улучшения результатов лечения пациентов с циррозом печени, портальной гипертензией и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка как самостоятельный метод, так и в сочетании с эндоскопической склерозацией, является эффективным, способствует ускорению

Репозиторий ГрГМУ

заживления дефектов в стенке варикозно расширенных вен и слизистой пищевода и желудка и снижает процент ранних рецидивов кровотечений, вследствие чего препятствует ухудшению функционального состояния гепатоцитов и приводит к снижению летальности [41].

На данный способ получено решение о выдаче патента на изобретение национального центра интеллектуальной собственности Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь № a20111706 от 24.09.2014.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 4

СПОСОБ РАЗОБЩЕНИЯ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АЗИГОПОРТАЛЬНОЙ ДИСКОННЕКЦИИ

В ходе выполнения операций азигопортального разобщения важная роль придается этапу максимально полного разъединения варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Оставленные незамеченными венозные стволы в послеоперационном периоде в условиях измененной портальной гемодинамики пропускают через себя еще большее количество венозной крови, постепенно расширяются и становятся источниками рецидивных кровотечений. Это зачастую может приводить к фатальным последствиям. С целью повышения надежности гемостаза дискутируется вопрос о необходимости включения транссекции пищевода как компонента данного вмешательства. Но его применение связано с риском несостоятельности эзофаго-эзофагоанастомоза. Трансмуральное лигирование варикозно расширенных вен пищевода и желудка нашло клиническое применение при выполнении операций деваскуляризации желудка и пищевода. Его применяют с целью снижения риска несостоятельности швов на желудке и пищеводе при открытых способах контроля кровотечений из венозных стволов. В то же время при традиционных способах трансмурального прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка сохраняется риск несостоятельности швов желудка и пищевода, а также транслокации микроорганизмов в брюшную полость.

Известна операция J. Boerema, которая заключается в перевязке варикозно измененных вен отдельными узловыми швами после продольного рассечения пищевода из торакотомного доступа, с дополнительным интравенозным введением с целью их облитерации 66% раствора глюкозы [86].

Предложен также способ профилактики рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, включающий изолированное циркулярное рассечение мышечной оболочки пи-

Репозиторий ГрГМУ

щевода с последующей диссекцией ее от подслизистой основы. После выполнения прошивания варикозно расширенных вен целостность мышечной оболочки восстанавливалась [86].

Способ Таннера предусматривает с целью пересечения неизмененных вен выполнение поперечной транссекции желудка с дальнейшим послойным восстановлением его целостности двухрядным швом [86].

Общим недостатком данных операций является их травматичность за счет вскрытия просвета желудка или пищевода и большая вероятность рецидива кровотечений.

Наиболее широко на территории стран СНГ применяется способ разобщения варикозно расширенных вен пищевода и желудка при проведении распространенной операции М.Д. Пациоры, который заключается в гастротомии и прошивании со стороны слизистой оболочки вен желудка вблизи кардиального отверстия отдельными узловыми швами, а также вен брюшной части пищевода на расстоянии около 4–5 см [86].

Недостатком способа является то, что варикозно расширенные вены пищевода и желудка определяются путем непосредственной визуализации их со стороны слизистой, для чего необходимо выполнять гастротомию. Зачастую даже расширенные вены могут быть маскированы складками слизистой, а расширенные – незначительно, либо неизмененные венозные стволы могут остаться незамеченными и стать впоследствии причинами рецидивов кровотечения. Летальность при выполнении операции М.Д. Пациоры по экстренным, срочным и отсроченным показаниям составляет 27–46,3%, рецидивы кровотечений в ближайшем послеоперационном периоде наблюдаются в 7,7–18,1%, а в отдаленном – в 8,7–20% и обусловлены перенаправлением кровотока через оставленные не прошитыми варикозные вены с последующим их разрывом [59, 108, 221]. Ранний рецидив кровотечения (3–5 сутки) чаще всего обусловлен прорезыванием лигатур, а в более поздние сроки (6–12 сутки) – эрозивно-язвенными изменениями за счет нарушения трофики слизистой [57, 220].

Общей опасностью для операций азигопортального разобщения, сопровождающихся вскрытием просвета желудка или пищевода, следует считать риск несостоятельности швов. В ряде

Репозиторий ГрГМУ

случаев после транссекции пищевода развиваются дисфагия, свищи пищевода, эрозии и язвы [86, 628, 635].

Учитывая это, нами предложен способ разобщения варикозно расширенных вен пищевода и желудка при операциях азигопортального разобщения, предусматривающий максимально полное разобщение варикозно расширенных вен пищевода и желудка с целью профилактики кровотечения из них без вскрытия просвета желудка и пищевода для снижения риска развития несостоятельности швов.

Способ осуществляют следующим образом. Во время проведения операции деваскуляризации желудка и пищевода (как открытым, так и лапароскопическим способом) после выполнения основного этапа производят прошивание варикозно расширенных вен пищевода и желудка специальным швом. Для этого пациенту интраоперационно выполняют фиброэзофагогастроскопию, что позволяет как за счет прямой визуализации, так и за счет эффекта трансиллюминации выявить расположение венозных стволов. Далее с помощью монофиламентного шовного материала 3.0 на колющей игле с длительным сроком рассасывания выполняют прошивание венозных стволов. Его производят следующим образом: под контролем фиброэзофагогастроскопии осуществляют вкол иглы по одну сторону от варикозно расширенных вен через всю толщу стенки, огибают вену в просвете желудка либо пищевода и производят выкол по другую от нее сторону в обратном направлении от слизистой к серозной оболочке, формируя петлю вокруг вены. После этого иглу с нитью проводят от места выкола в серозной оболочке в серозно-мышечном слое к месту первоначального вкола. Выполняют завязывание узла, который погружают в толщу стенки через место первоначального вкола. После прямой эндоскопической визуализации и прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка с помощью эффекта трансиллюминации выявляют дополнительные венозные стволы, которых может быть 3 и более, и прошивают их таким же образом. Контроль полноты перевязки всех варикозно расширенных вен пищевода и желудка осуществляют также при помощи фиброэзофагогастроскопии с эффектом трансиллюминации по запустеванию венозных стволов. После выполнения данного

Репозиторий ГрГМУ

этапа с целью профилактики транслокации микроорганизмов производят укрытие мест погружения узлов наложенных ранее швов с помощью отдельных серозно-мышечных швов.

Применение специального шва позволяет прицельно осуществлять прошивание варикозно расширенных вен пищевода и желудка без необходимости вскрытия просвета пищевода и желудка и, следовательно, избежать как осложнений, связанных с несостоятельностью анастомоза, так и рецидивов кровотечений.

Данным способом прооперированы 12 пациентов (4 из них лапароскопически) с благоприятным иходом. Приводим наблюдения, подтверждающие возможность осуществления способа.

Пациент Ш., 39 лет, ИБ № 8021. Диагноз: Цирроз печени, класс В по Child-Pugh. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода II ст. с рецидивирующим кровотечением. Хроническая полифакторная анемия легкой степени. Доставлен бригадой скорой помощи через 5 ч от начала кровотечения 23.09.2010. Выполнена ФГДС: варикозное расширение вен пищевода II ст., продолжающееся кровотечение из них. Проведена постановка зонда Блэкмора. На 15-е сутки от начала заболевания после проведенного консервативного лечения выполнена операция: лапароскопическая деваскуляризация желудка и абдоминального отдела пищевода. Прошивание варикозно расширеных вен пищевода и желудка по предложенной методике с использованием ФГДС для навигации, трансиллюминации и контроля полноты деваскуляризации. Послеоперационный период соответствовал тяжести перенесенного оперативного вмешательства. Протекал без осложнений. В послеоперационном периоде в течение 2 лет наблюдения рецидивов кровотечения не наблюдалось. При контрольных ФЭГДС исследованиях появления новых варикозно расширенных вен пищевода и желудка не было.

Пациент Л., 41 год, ИБ № 1630. Диагноз: Цирроз печени смешанной этиологии, класс В по Child-Pugh. Портальная гипертензия. Спленомегалия. Варикозное расширение вен пищевода II–III ст. Хронический обструктивный бронхит. Эмфизема легких. ДН I. При поступлении выполнена ФГДС: варикозное расширение вен пищевода II ст. После консервативного лечения на 11-е сутки после поступления выполнена операция: деваскуляри-

Репозиторий ГрГМУ

зация желудка и абдоминального отдела пищевода. СПВ. Пилоропластика. Прошивание варикозно расширенных вен пищевода и желудка по предложенному способу с использованием ФГДС для навигации, трансиллюминации и контроля полноты деваскуляризации. Послеоперационный период соответствовал тяжести перенесенного оперативного вмешательства, протекал без осложнений. Рецидивов кровотечения не наблюдалось в течение 2 лет наблюдения. При контрольных ФЭГДС исследованиях появления новых варикозно расширенных вен пищевода и желудка не было.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет своевременно обнаружить все варикозно расширенные венозные стволы и осуществить их лигирование без необходимости вскрытия просвета пищевода и желудка, что приводит как к уменьшению осложнений, связанных с несостоятельностью анастомоза, так и к снижению частоты рецидивов кровотечений. Он эффективен, доступен и может найти широкое применение в клинической практике. На данный метод получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение в Национальном центре интеллектуальной собственности государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь от 25.07.2013 № 20130669.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 5

МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ АНОРЕКТАЛЬНЫХ ВАРИКСОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

При портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени происходит открытие и функционирование портокавальных анастомозов в бассейне нижней брыжеечной вены. Это создает реальную угрозу возникновения и рецидивирования эпизодов кровотечений из аноректальных вариксов [379, 577].

В ряде случаев после операций азигопортального разобщения и эндоскопического склерозирования либо лигирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка вследствие перенаправления кровотока сброс портальной крови осуществляется по нижней брыжеечной и верхней прямокишечной венам, через геморроидальное сплетение в средние и нижние прямокишечные вены из системы нижней полой вены, что может приводить к увеличению частоты данного осложнения [604].

Предложены способы эндоскопического склерозирования, лигирования и степлерной транссекции слизистой оболочки прямой кишки, используемые ранее для лечения геморроя и адаптированно применяемые при наличии аноректальных вариксов на фоне портальной гипертензии [267, 709].

Необходимо отметить, что после данных вмешательств отмечается рецидивирование аноректального варикоза с кровотечениями вследствие изначально нерадикального характера вмешательства. Остается некорригированным сброс крови из системы воротной вены с повышенным давлением, что обуславливает повторное расширение подслизистых вен прямой кишки и возобновление кровотечений из них [267, 709].

Предложено применение разных вариантов портосистемного шунтирования при прямокишечном варикозе на фоне портальной гипертензии. При этом прямая декомпрессия данного венозного бассейна достигается шунтированием нижней брыжеечной вены в полую вену либо левую почечную [429, 573].

Репозиторий ГрГМУ

В то же время для пациентов с портальной гипертензией на фоне цирроза классов В и С по Child-Pugh данное вмешательство является зачастую противопоказанным и непереносимым вследствие травматичного доступа и прогрессирования печеночной энцефалопатии. Кроме того, необходимо наличие как сосудистого инструментария, так и соответствующих навыков у хирурга. Наряду с этим данный контингент пациентов наиболее часто оказывается в отделениях общехирургического профиля, не оснащенных необходимым оборудованием.

В связи с этим с целью расширения арсенала способов профилактики кровотечений из аноректальных вариксов у пациентов с портальной гипертензией нами был разработан способ хирургической профилактики кровотечений из аноректальных вариксов у данных пациентов с портальной гипертензией.

Способ осуществляют следующим образом. В дооперационном периоде проводят допплеровское ультразвуковое исследование, при котором определяют диаметр и направление кровотока по нижней брыжеечной вене. Наличие ретроградного кровотока по ней является показанием к проведению лигирования верхней прямокишечной вены в ходе оперативного вмешательства. При операциях по азигопортальному разобщению (открытая или лапароскопическая деваскуляризация желудка и абдоминального отдела пищевода по Sugiura-Futagava) в дополнение к классической методике вмешательства рассекают участок брюшины в области дистального сегмента брыжейки сигмовидной кишки с переходом на брюшину малого таза и выполняют поиск верхней прямокишечной вены, ориентиром для нахождения которой является пульсация одноименной артерии. Затем выполняют перевязку (в случае лапароскопического вмешательства – клипирование при помощи двух титановых клипс) вены с последующим восстановлением целостности брюшины. Перевязка верхней прямокишечной вены предотвращает сброс крови из системы воротной вены в подслизистое сплетение прямой кишки и таким образом осуществляется профилактика кровотечений в данной анатомической области.

Данным способом прооперированы 6 пациентов (3 из них лапароскопически) с благоприятным исходом, 5 составили группу

Репозиторий ГрГМУ

сравнения. Причиной портальной гипертензии у всех пациентов был цирроз печени, класс В по Child-Pugh. Методом диагностики аноректального варикоза перед операцией являлась ректороманоскопия. Расширение подслизистых вен прямой кишки отмечено во всех случаях. В послеоперационном периоде выполнялось повторное исследование. У пациентов, оперированных по предложенной методике, установлено уменьшение степени анального варикоза, вплоть до полного исчезновения в период наблюдения до 2 лет. У пациентов группы сравнения размеры варикозного расширения вен прямой кишки не уменьшались, у 2 (40%) отмечались рецидивы кровотечений из варикозно расширенных вен прямой кишки в разные сроки после оперативного вмешательства.

Приводим наблюдения, подтверждающие возможность осуществления способа.

Пациентка Л., 45 лет, ИБ № 8871. Диагноз: Цирроз печени, класс В по Child-Pugh. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода II степени. Рецидивы кровотечений из них в анамнезе. Атопический варикоз вен прямой кишки. Поступила 20.10.2010 для планового оперативного лечения.

27.10.2010 РРС: слизистая прямой кишки гиперемирована, в проекции внутреннего сфинктера расширение вен до 0,5 см.

21.10.2010 ультразвуковое исследование: Воротная вена 1,2 см. Нижняя брыжеечная вена 0,6 см, кровоток ретроградный. Операция № 644-649 28.10.2010: открытая деваскуляризация желудка и абдоминального отдела пищевода по Sugiura-Futagava. СПВ. Пилоропластика. Перевязка верхней прямокишечной вены. В ходе выполнения операции в дополнение к классической методике рассечен участок дистального сегмента брыжейки сигмовидной кишки с переходом на брюшину малого таза, найдена верхняя прямокишечная вена, ориентиром для нахождения которой является пульсация одноименной артерии. Выполнена перевязка вены с последующим восстановлением целостности брюшины.

В послеоперационном периоде 6.11.2010 выполнена РРС: визуализируются единичные вены прямой кишки, диаметром до 0,3 см. В течение 2-х лет наблюдения рецидивов геморроидального кровотечения не было. При контрольной РРС: вены прямой кишки не визуализируются.

Репозиторий ГрГМУ

Пациент Х., 45 лет, ИБ № 9630. Диагноз: Цирроз печени, класс В по Child-Pugh. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода II ст. Рецидивы кровотечений из них в анамнезе. Атопический варикоз вен прямой кишки. Поступил 08.11.2011 для планового оперативного лечения.

15.11.2011 РРС: в проекции внутреннего сфинктера прямой кишки отмечается расширение подслизистых вен до 0,5 см.

09.11.2011 ультразвуковое исследование. Воротная вена 1,6 см. Нижняя брыжеечная вена 0,65 см, характер кровотока ретроградный.

Операция 18.11.2011: лапароскопическая деваскуляризация желудка и абдоминального отдела пищевода. СПВ. Клипирование верхней брыжеечной вены. Во время операции после выполнения классического этапа деваскуляризации рассечен участок брюшины в области дистального сегмента брыжейки сигмовидной кишки с переходом на брюшину малого таза, после чего найдена верхняя прямокишечная вена. Выполнено ее клипирование при помощи двух титановых клипс с последующим восстановлением целостности брюшины.

Послеоперационный период соответствовал тяжести перенесенного оперативного вмешательства, протекал без осложнений. 28.11.2011 РРС: единичные вариксы диаметром до 0,2–0,3 см, спавшиеся геморроидальные узлы. В течение 1 года наблюдения рецидивов геморроидального кровотечения не было.

Таким образом, предложенная методика хирургической профилактики кровотечений из аноректальных вариксов у пациентов с портальной гипертензией способствует эффективной профилактике ретроградного сброса портальной крови в систему прямокишечных вен, вследствие чего снижает частоту возникновения кровотечений из аноректальных вариксов. Предлагаемый способ эффективен, доступен и может найти широкое применение в клинической практике. На данный метод получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение в Национальном центре интеллектуальной собственности государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь от 27.05.2013 № a20130668.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 6

ОПЕРАЦИИ ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.В. Экк впервые в эксперименте обосновал целесообразность выполнения портокавального анастомоза по поводу портальной гипертензии в 1877 г. Накопленный в дальнейшем мировой опыт показал, что формирование прямых тотальных портокавальных анастомозов грозит развитием печеночной энцефалопатии. В связи с этим при внепеченочной портальной гипертензии и портальной гипертензии при циррозе печени классов А и В, по Child-Pugh, распространение получили парциальные и селективные сосудистые анастомозы [1].

Так, в 1967 г. W.D. Warren предложена техника дистального спленоренального шунтирования, позволяющая сохранять кровоток по вортоной вене с селективной декомпрессией варикозно расширенных вен пищевода и желудка через короткие вены желудка и левую желудочно-сальниковую вену в селезеночную, левую почечную и далее – в полую вену. Операция выполняется через верхнесрединную либо поперечную лапаротомию. После выполнения биопсии печени рассекают желудочноободочную связку с сохранением кровотока по желудочно-сальниковым сосудам. Правую желудочно-сальниковую вену лигируют на уровне привратника с сохранением одноименной артерии. Выделяют селезеночную вену, лигируя ее ветви к поджелудочной железе, что является наиболее трудоемким этапом операции. Автор предлагал выделять селезеночную вену на 6–7 см от слияния ее с верхней брыжеечной веной в сторону хвоста поджелудочной железы. После этого выделяют левую почечную вену. При выделении сосудов все ткани тщательно лигируют перед пересечением для предупреждения послеоперационного хилезного асцита. Гонадные и левая надпочечниковая вены лигируются. Селезеночная вена пересекается у места слияния с верхней брыжеечной, дефект в которой ушивается обвивным швом. Формируется анастомоз селезеночной

Репозиторий ГрГМУ

вены с левой почечной конец в бок. Правая и левая желудочные, а также пупочная вены лигируются [92, 325, 698, 699].

Zeppa R. дополнил вмешательство тотальным выделением селезеночной вены на всем ее протяжении с целью максимальной селективности функционирования шунта. Это необходимо для долговременной селективности шунта вследствие профилактики формирования «панкреатического сифона» между воротной и селезеночной венами. Данный феномен при отсутствии профилактической дисконнекции всех панкреатических ветвей селезеночной вены может нивелировать перимущества селективности дистального спленоренального шунтирования в отношении частоты развития печеночной недостаточности и энцефалопатии, а также тромбоза воротной вены [35].

Дистальное спленоренальное шунтирование, выполняемое по соответствующим показаниям, способствует долговременному выживанию пациентов. Так 5-летняя выживаемость при анализе результатов 507 операций, выполненных в университетском центре Майами – «alma mater» данного вмешательства, – составила 58,9%, 10-летняя – 34,4%, 20-летняя – 12,5%. Хуже результаты были при алкогольном циррозе. Мультивариантный анализ выявил такие независимые факторы снижения продолжительности жизни после операции, как обеднение волосяного покрова, печеночная энцефалопатия, потребность в диуретиках, возраст. Рецидивы кровотечений в послеоперационном периоде отмечались в 12% случаев, асцит – в 17,5% и энцефалопатия – в 13,9%. Независимым послеоперационным фактором риска плохого прогноза являлся возврат к злоупотреблению алкоголем [230].

Внедрение в практику эндоскопического склерозирования и лигирования, других видов шунтирования, операций деваскуляризации, трансъюгулярного портосистемного шунтирования (TIPS) и трансплантации печени привело к некоторому уменьшению частоты использования дистально спленоренального шунтирования [705].

Следует отметить, что выполнение дистального спленоренального шунтирования не препятствует в последующем проведению трансплантации печени, является выходом при тромбозе и ретромбозе TIPS, который достигает 50% в течение 2 лет.

Репозиторий ГрГМУ

Дистальное спленоренальное шунтирование может быть окончательным видом монотерапии у пациентов с алкогольным циррозом печени и сохраненными функциональными резервами печени [230, 236, 406, 471].

Подтверждением данным положениям служат также результаты исследования исходов 119 случаев дистального спленоренального шунтирования, выполненных у пациентов с циррозом классов А и В по Child-Pugh с рецидивирующими кровотечениями в анамнезе. В 14,3% случаев вмешательство проводилось по поводу тромбоза выполнявшегося ранее TIPS.

У 11,7% пациентов манифестировала энцефалопатия, у 5,4% наблюдались рецидивы кровотечений, среди других, реже встречавшихся осложнений, отмечены тромбоз воротной вены, панкреатит, панкреатические псевдокисты, пневмония и раневая инфекция. Годичная выживаемость составила 85,9%. Доля тромбированных TIPS, как показания к дистальному спленоренальному шунтированию, возросла с 11,1% в первом 12-летнем интервале исследования до 26,7% во втором 8-летнем. У 13,5% пациентов, перенесших дистальное спленоренальное шунтирование, в последующем были выставлены показания к выполнению трансплантации печени в среднем через 5 лет после шунтирования без повышения частоты послетрансплантационных осложнений и летальности [328].

Представлен опыт дистального спленоренального шунтирования у 274 пациентов с цирррозом печени, выполненных в специализированном центре хирургии им. академика В. Вахидова (Узбекистан). Вирусный гепатит диагностирован у 80,7% пациентов, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ранее отмечались у 30%. Одно-, трех-, пятилетняя и более пяти лет выживаемость составила 87,6%, 74,5%, 71,5%, соответственно. Летальность в течение месяца после операции при мелкоузловом циррозе печени равнялась 12,8% в сравнении с 9,1% при крупноузловом циррозе, годичная летальность составила 14,7 и 9,1%, соответственно, трехгодичная – 3,5% в обеих группах. Более 70% пациентов 19-44 лет пережили 5-летний рубеж, данная выживаемость сохранялась 180 месяцев. В группе 19–44 лет пациентов с мелкоузловым циррозом печени годичная выживаемость равнялась 70%, пятилетняя – 60%. Ранняя после-

Репозиторий ГрГМУ

операционная летальность у пациентов данной группы составила 11%. Более 70% пациентов 19-44 лет с крупноузловым циррозом печени переживают 10-летний послетрансплантационных осложнений срок после дистального спленоренального шунтирования. Наиболее высокой была летальность в первые три года после операции. Для пациентов с кровотечением в анамнезе критическим периодом являлся ближайший послеоперационный период с летальностью 17,5%. Годичная выживаемость у пациентов с кровотечением в анамнезе составила 70% в сравнении с 92% у пациентов без такового [169].

Авторы применяли в своей практике формирование спленосупраренального (между селезеночной и левой надпочечниковой венами) и спленогенитального (между селезеночной и левой яичковой венами) анастомозов. Анатомические предпосылки для формирования данного типа портокавального шунтирования были в 11,7% из числа всех случаев (диаметр вен второго порядка не менее 0,9 см). Преимуществами авторы считают отсутствие необходимости выделения селезеночной вены по окружности и на протяжении, анастомоз имеет вид Н-образного, при этом имеется необходимость формирования лишь одной камеры анастомоза, не требуется проведения операции по забору внутренней яремной аутовены для вставки. Плюсами данного вида портокавального шунтирования является его парциальность, что важно для профилактики печеночной недостаточности и энцефалопатии. Осложнениями операций являлся тромбоз анастомозов в 2,4% случаев [67].

Ряд хирургов используют для коррекции портальной гипертензии спленоренальный анастомоз бок в бок, проксимальный спленоренальный анастомоз со спленэктомией, спленосупраренальный анастомоз, мезентерикокавальный анастомоз и изолированную спленэктомию по поводу левосторонней портальной гипертензии. При варикозном раширении вен пищевода и желудка II-III степени по Шерцингеру при наличии кровотечений в анамнезе либо угрозе таковых авторы считают необходимым выполнять шунтирующие операции как наиболее эффективно корригирующие портальную гипертензию. В случае тяжелой сопутствующей патологии либо цирроза класса С по Child-Pugh показано применение эндоскопических и эндоваскулярных методик [205].

Репозиторий ГрГМУ

Распространение получили также парциальные портокавальные анастомозы между притоками воротной вены (селезеночной, верхней и нижней брыжеечной) и нижней полой веной с ограниченным диаметром шунта для парциальной разгрузки портальной системы и сохранения проградиентного кровотока по воротной вене [230]. Наиболее стандартизирована и описана в соответствующих руководствах методика мезентерикокавального шунтирования. Возможны варианты его выполнения бок в бок, конец в бок, 2 конца в бок. Эти варианты шунтирования имеют недостатки тотального портокавального шунтирования в связи с диверсией либо обеднением портального кровотока, что может привести к развитию печеночной недостаточности и энцефалопатии. Приводятся описания анастомозирования притоков верхней и нижней брыжеечной вен с нижней полой веной. Методика Н-образного мезентерикокавального шунтирования с ограничением диаметра вставки до 8–10 мм – классический образец парциального портокавального шунтирования. Операция выполняется из срединного разреза либо поперечного подреберного. После выполнения биопсии печени выделяют верхнюю брыжеечную вену. Все рассекаемые попутно лимфатические протоки следует тщательно лигировать с целью профилактики асцита в послеоперационном периоде. Верхнюю брыжеечную вену выделяют на протяжении около 6 см, лигируя при этом мелкие ветви и контролируя кровоток по крупным ее притокам. Переднюю полуокружность нижней полой вены выделяют через брыжейку поперечной ободочной кишки ниже перехода нисходящей части двенадцатиперстной кишки в горизонтальную. Выделенные вены анастомозируют друг с другом посредством аутовенозного, дакронового либо PTFE протеза. В отличие от классического Н-мезентерикокавального анастомоза, предложена модификация, предусматривающая позиционирование шунта в виде буквы «С». При этом протез огибает горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки, что способствует формированию анастомоза с верхней брыжеечной веной в наибольшей по диаметру части, не нарушая пассаж по двенадцатиперстной кишке [35, 92, 216].

Анализируя свой опыт применения парциального мезентерикокавального шунтирования по поводу портальной гипертензии

Репозиторий ГрГМУ

на фоне цирроза печени, авторы отмечают в 10,5% случаев госпитальную летальность, в 10,5% – тромбозы шунтов, в 10,5% – печеночную энцефалопатию, трансплантация печени выполнялась у 10,5% пациентов. Годичная выживаемость составила 92%, пятилетняя – 75%. Сделан вывод о том, что данное оперативное вмешательство может быть операцией выбора для пациентов из листа ожидания трансплантации печени вследствие оставления интактными ворота печени с их анатомическими структурами [475].

Отмечено, что после парциального портокавального шунтирования осуществляется достаточная декомпрессия при сохранении проградиентного портального кровотока. Так, у 80% пациентов при диаметре шунта 8 мм сохраняется адекватная перфузия печени при снижении портального давления до 12 мм рт. ст. Это позволяет снизить частоту развития энцефалопатии до уровня, сопоставимого с селективным шунтированием, а также уменьшить риск рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка до значений, достигаемых после тотального портокавального шунтирования [35].

Широкое использование дистального спленоренального шунтирования в своей практике, а также парциальных вариантов портокавального шунтирования позволило установить, что кумулятивная одногодичная, трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость после применения данных методов лечения составила 84,4±3,5%, 66,6±5,1%, 50,4±5,9% и 25,3±6,2%, соответственно. Симтомы портосистемной энцефалопатии имелись в 18,2% случаев после парциального шунтирования и в 15,1% – после дистального спленоренального анастомоза. Тромбирование шунтов отмечено в 1,8% случаев после дистального спленоренального анастомоза и в 8,1% – после парциального шунтирования. Прогнозными показателями выживаемости стали: менее 10 баллов по шкале Child-Pugh, остаточная концентрация индоцианового зеленого <31%, объем печени >1200 мл, креатинин < 89 мкмоль/л, объемная скорость кровотока по портальной вене >550 мл/мин [130].

Результаты портосистемного шунтирования следует оценивать также гистологическими критериями, которыми, по мнению некоторых авторов, являются: объемная доля пораженных гепатоцитов, степень их некробиотических изменений и некроза,

Репозиторий ГрГМУ

а также соотношение морфологически неизмененных гепатоцитов с пораженными. Гистологическими предикторами хороших исходов портосистемного шунтирования с выживаемостью более 10 лет являются: пролиферация желчных протоков, васкуляризация тонких прослоек соединительной ткани, выраженное доминирование массы неизмененных гепатоцитов [121].

Приведены результаты лечения 1705 пациентов с синдромом портальной гипертензии в отделении экстренной хирургии и портальной гипертензии Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского на протяжении 5-летнего периода. В 78% случаев портальная гипертензия была обусловлена циррозом печени, в 22% диагностирована внепеченочная портальная гипертензия. По плановым показаниям поступило 63% пациентов, 37% – по срочным. К компенсированному классу цирроза печени относилось 228 пациентов, субкомпенсированному – 674, декомпенсированному – 436. Отмечено снижение летальности при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, которая в 2005 г. равнялась 17,9%, в 2009 г. – 9,7%. Среди методов лечения хирургические методики применялись в 33% случаев. Частота рецидивов кровотечений после портокавального шунтирования, выполнявшегося исключительно по плановым показаниям, – 6,8%, летальность – 2,5% [217].

Перспективным видом шунтирования при внепеченочной обструкции воротной вены является формирование мезентерико-портального шунта (Rex шунт), который восстанавливает гепатопетальный кровоток, снижает портальное давление, предотвращает кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и гиперспленизм. Венозный графт соединяет верхнюю брыжеечную вену и пупочный сегмент (Rex) левой ветви воротной вены в пределах Rex кармана печени. В предоперационном периоде с целью визуализации венозного притока и оттока применяются ультразвуковой и магнитнорезонансный методы, контрастирование с помощью CO_2. Данный вид шунтирования является предпочтительным в связи с сохранением естественного притока портальной крови к печени, применяется (в том числе) при тромбозе воротной вены после трансплантации [359, 563].

Репозиторий ГрГМУ

Предложен вариант лечения внепеченочной портальной гипертензии, заключающийся в анастомозировании нижней брыжеечной вены с левой ветвью воротной вены с помощью аутографта из левой внутренней яремной вены. В качестве варианта возможно шунтирование правой желудочносальниковой вены с левой ветвью воротной вены в случае достаточного диаметра [365].

Чрезъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS) помогает в 90% случаев произвести декомпрессию портальной системы при внутрипеченочной форме портальной гипертензии. Процедура не требует анестезии, сопровождается низкой летальностью, выполнима у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, которым противопоказано открытое хирургическое вмешательство. Гемостатический эффект TIPS при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода достигает 95% (70–90% при активных рецидивирующих) с частотой рецидивов менее 20%. Методика может применяться для вторичной профилактики кровотечений, при неудачах эндоскопической терапии. Портосистемная энцефалопатия и дисфункция стентов – это основные осложнения, ассоциированные с TIPS. Это является одним из сдерживающих факторов для использования данного вмешательства в качестве первой линии терапии рефрактерного асцита и гепаторенального синдрома. Более перспективным для долговременного функционирования представляется использование PTFE-покрытых стентов [313].

Ряд авторов отмечают, что раннее применение TIPS является более перспективным по сравнению со ступенчатой фармакотерапией, эндоскопическим лигированием и выполнением TIPS при неудаче данных методов. Так, при первой методике лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода ниже процент рецидивов геморрагий, более высокой была одногодичная выживаемость, пациенты меньше времени находились в отделениях реанимации и на стационарном лечении, при этом не отмечено увеличения количества осложнений [337].

Одним из осложнений TIPS является прогрессирование печеночной энцефалопатии. Способом ее предупреждения считается использование шунтов диаметром 8 мм, покрытых политетрафторэтиленом. Однако в рандомизированном исследовании

Репозиторий ГрГМУ

при наличии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или рефрактерного асцита устанавливали 8- или 10-миллиметровый трансъюгулярный портосистемный шунт. Отмечено меньшее число ассоциированных с портальной гипертензией осложнений в группе с 10- миллиметровым шунтом при одинаковой кумулятивной продолжительности жизни и частоте портальной энцефалопатии в обеих группах [309].

Проблема тромбирования внутрипеченочных портосистемных шунтов нашла решение в их реканализации с помощью чрезъюгулярного доступа. В качестве альтернативы существует возможность чрескожного чреспеченочного доступа к тромбированному шунту. Отмечая высокую эффективность TIPS, резервным оперативным вмешательством в случае неудачных попыток его выполнения является формирование селективных и парциальных портакавальных шунтов [293, 678].

Совершенствование инструментария и навыков хирургов привело к возможности успешного выполнения TIPS даже при наличии первичного тромбоза воротной вены. В случае визуализации внутрипеченочных ветвей воротной вены при непрямой портографии через верхнюю брыжеечную артерию TIPS выполняли трансъюгулярно. При отсутствии их тромбоза применяли чрескожный чрезпеченочный либо чресселезеночный доступ для рекана-лизации воротной вены с последующим выполнением TIPS [677].

С целью совмещения преимуществ селективности дистального спленоренального шунтирования и малоинвазивности рентгенэндоваскулярного доступа перспективными являются экспериментальные разработки формирования чрескожного ретроперитонеального спленоренального шунта [532].

Был проведен анализ клинических исследований в сравнительном аспекте результатов хирургического шунтирования и TIPS. Метаанализ сравнивал 30-дневную, 1- и 2-годичную выживаемость, а также частоту дисфункции шунтов. Оценивались данные трех проспективных рандомизированных исследований и одного ретроспективного, с включением результатов лечения пациентов с циррозом классов А и В по Child-Pugh. Статистически значимо лучшими были результаты двухгодичной выживаемости,

Репозиторий ГрГМУ

а также реже наступала дисфункция портокавальных шунтов, выполненных с помощью традиционной хирургической техники. В связи с этим авторы рекомендуют в качестве первой линии терапии кровотечений при портальной гипертензии хирургические варианты портокавального шунтирования [646].

Портокавальное шунтирование и операции деваскуляризации оказывают разные эффекты на портальное кровообращение. Так, преимуществами операций разобщения считают отсутствие снижения показателей кровотока по воротной вене в послеоперационном периоде. Авторы приводят результаты комбинированного применения спленоренального шунтирования совместно с перикардиальной девасуляризацией. Используя магнитнорезонансную ангиографию до и после вмешательства, интраоперационное измерение портального давления, авторы установили, что комбинированная методика позволяет снизить давление в воротной вене, уменьшить объемный кровоток по ней. При этом отмечено более значимое снижение портального давления в сравнении с показателями после перикардиальной деваскуляризации со спленэктомией. В то же время отсутствовало статистически значимое различие в значениях объемного кровотока по воротной вене, что свидетельствует об интеграции преимуществ операций азигопортального разобщения и портокавального шунтирования при их сочетанном применении [283].

Операции, сочетающие азигопортальное разобщение с селективным и парциальным портокавальным шунтированием, отличаются наибольшей эффективностью в плане профилактики рецидивов кровотечений. У данной группы вмешательств менее выражен эффект снижения перфузии печени в сравнении с изолированным портокавальным шунтированием и более низок процент рецидивов кровотечений в сравнении с азигопортальным разобщением, выполняемым как одиночное вмешательство. Авторы рекомендуют измерять интраоперационно портальное давление после перикардиальной деваскуляризации и спленэктомии и в случае превышения его уровня более 22 мм рт. ст. выполнять проксимальное спленоренальное шунтирование [283, 357, 383].

Таким образом, операции селективного и парциального портокавального шунтирования в качестве монокомпонентного по-

Репозиторий ГрГМУ

собия либо в составе комплексных методик остаются надежными методами профилактики и лечения осложнений портальной гипертензии. Несмотря на имеющуюся тенденцию использовать их лишь при неудачах эндоскопических и рентгеноэндоваскулярных методик, авторы ряда рандомизированных исследований, резюмируя результаты, все же рекомендуют применять операции портокавального шунтирования в качестве первой линии терапии [116, 326, 351, 559].

Репозиторий ГрГМУ

Глава 7

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

У пациентов, находящихся в хирургических стационарах с осложнениями портальной гипертензии, клиническая ситуация в ряде случаев усугубляется развитием явлений гиперспленизма. Так, согласно данным S Kedia с соавторами (2012), лабораторные проявления данного синдрома в виде цитопении выявляются в 11–64% случаев у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

М.И. Тутченко отмечает, что частота тромбоцитопении разной степени выраженности, от умеренных (количество тромбоцитов 150–100x10^9/л, лейкоцитов 3–4x10^9/л) до выраженных (количество тромбоцитов <100x10^9/л, лейкоцитов <2x10^9/л), может достигать 91,4% у данной категории пациентов. При этом критическая степень цитопении с уровнем тромбоцитов менее 30–40x10^9/л и лейкоцитов менее 2x10^9/л наблюдается в 8,5% случаев [191, 630].

Умеренная тромбоцитопения, являющаяся частой находкой при терминальных стадиях диффузных заболеваний печени, хорошо переносится в большинстве случаев, в то же время выраженное снижение содержания тромбоцитов менее 50x10^9/л значительно ухудшает гемостаз у пациентов с циррозом печени, создавая предпосылки для патологических кровотечений. Риск спонтанных кровотечений высок при уровне тромбоцитов ниже 20x10^9/л [530, 452, 636, 697].

Это негативно сказывается на общем течении заболевания и результатах лечения данной патологии. А.К. Ерамишанцев (2007) отмечает значительное увеличение количества послеоперационных осложнений при необходимости корригировать проявления гиперспленизма [56].

В условиях, когда хирург должен принимать решение о выборе способа профилактики и лечения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка как основной причины ле-

Репозиторий ГрГМУ

тального исхода у пациентов с портальной гипертензией, наличие данного синдрома в значительной мере ограничивает круг эффективных методов лечения. Помимо этого, риск геморрагических осложнений при выполнении оперативных вмешательств значительно возрастает. Отсюда следует, что четкое понимание причин происходящих процессов, необходимой этапности в коррекции синдрома гиперспленизма будет способствовать улучшению результатов лечения пациентов с хирургическими осложнениями цирроза печени. Использование по показаниям имеющихся в арсенале методов терапии проявлений гиперспленизма, а также разработка методов предоперационной подготовки, способствующих повышению содержания клеточных элементов в периферической крови, – актуальные проблемы, требующие дальнейшего изучения.

В патогенезе тромбоцитопении при гиперспленизме на фоне заболеваний печени помимо секвестрации тромбоцитов в увеличенной селезенке рассматриваются роль дефицита фолиевой кислоты, нарушения продукции тромбоцитов, сокращение срока их функционирования, дефицита тромбопоэтина, сепсиса, иммуноопосредованных механизмов повреждения, воздействие ряда медикаментов и ряд других факторов [58, 425, 452, 671].

Развивающийся феномен накопления тромбоцитов в увеличенной селезенке при гиперспленизме обусловлен различными механизмами. Способствуют увеличению секвестрации в селезенке, помимо тромбоцитов, зернистых лейкоцитов и эритроцитов, склеротические процессы в синусах селезенки и утолщение их стенок. Если в обычном состоянии в селезенке может находиться около трети общего количества тромбоцитов, то при данном синдроме их содержание в селезенке может достигать 90%. Подобное явление, обусловленное другими механизмами, нередко наблюдается при общем снижении температуры тела человека [109, 438, 463, 634].

Установлено, что спленомегалия, развивающаяся при портальной гипертензии, способствует угнетению регенераторного процесса в печени. В свою очередь обеднение клеточного состава крови усиливается негативным влиянием печени на процесс гемопоэза в костном мозге и рецидивирующими кровотечениями. Увеличение селезенки при портальной гипертензии обусловлено не только повышением уровня давления в системе воротной вены,

Репозиторий ГрГМУ

но в большой степени – развитием гиперплазии ткани органа и ее фиброзом. Данный процесс сопровождается также усилением кровотока, который в свою очередь вносит определенный вклад в прогрессирование синдрома портальной гипертензии [522, 597].

Исследовалась зависимость гиперспленизма и различных характеристик портальной гемодинамики от размеров селезенки. Объем селезенки коррелировал с площадью сечения и объемным кровотоком в воротной вене без явной зависимости от вязкости крови, градиента портального давления или кровотока в непарной вене. Отмечена корреляция усиления фагоцитарной активности макрофагов селезенки с увеличением ее объема, без связи с фагоцитарной активностью макрофагов печени. Отрицательная обратная зависимость наблюдалась между размерами селезенки и содержанием лейкоцитов ($r=0,43$, $p<0,05$), в то же время четкой взаимосвязи с уровнем гемоглобина и количеством тромбоцитов не отмечено. Авторы указывают на необходимость поиска других факторов, ответственных за снижение тромбоцитов при гиперспленизме. Такая обратная зависимость обнаружена между скоростью накопления радионуклидов селезенкой и содержанием гемоглобина ($r=0,48$, $p<0,04$), а также количеством лейкоцитов ($r=0,46$, $p<0,04$), без корреляции с уровнем тромбоцитов [481].

Устанавливая взаимосвязи между характеристиками портальной гемодинамики и функцией селезенки у пациентов с разными классами цирроза печени, M.B. Shi с соавт. выявили обратную корреляцию содержания эритроцитов и тромбоцитов с размерами селезенки. Статистически значимые различия диаметра селезеночной вены, вязкости крови и количества лейкоцитов отмечены у пациентов в зависимости от класса цирроза по Child. В то же время такой зависимости для размеров селезенки, уровня эритроцитов и тромбоцитов не найдено [686].

Принципы коррекции анемического синдрома достаточно хорошо известны общим хирургам, в то же время клинически значимые последствия развиваются также в результате прогрессирующего при гиперспленизме снижения уровня тромбоцитов. В связи с этим данные о механизмах их функционирования и патологических изменениях их функций представляют практический интерес.

Репозиторий ГрГМУ

Тромбоциты появляются в результате отделения от мегакариоцитов. Около трети от их общего количества находится в селезенке. Срок циркуляции в периферической крови составляет от недели до 10 дней. Вслед за снижением уровня тромбоцитов крови увеличиваются количество и размеры мегакариоцитов, а также количество их ядер с последующим возрастанием скорости сепарации от них тромбоцитов. Скорость синтеза последних увеличивается при возрастании уровня тромбпоэтина, синтезирующегося в почках и печени. Его уровень поддерживается постоянно, после образования он агрегируется с тромбоцитами крови. Размеры тромбоцитов колеблются от 0,3 до 0,5 микрометров. Они не содержат ядер, имеют гранулы в цитоплазме, т. е. являются грануломерами. На мембране тромбоцитов содержатся рецепторы, необходимые для связывания с факторами свертывания крови. В цитоплазме тромбоцитов находятся рибосомы, митохондрии, эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи, запасы гликогена, разнородные по природе гранулы, содержащие многочисленные регуляторные факторы, энергетические субстраты, макро- и микроэлементы. Мембрана тромбоцитов наряду с высоким содержанием гликозаминогликанов несет на своей поверхности множество рецепторов к экзогенным регуляторным молекулам, влияющим на функцию адгезии и агрегации тромбоцитов. Являясь преимущественно гликопротеинами по своей структуре, рецепторы мембраны тромбоцитов играют важную роль в осуществлении гемостаза. Наличие в цитоплазме тромбоцитов системы канальцев обуславливает изменение их формы и появление отростков в процессе осуществления гемостаза. Тромбоциты участвуют в процессе свертывания крови, скапливаясь в месте повреждения сосудистой стенки и формируя первичный тромбоцитарный тромб. В научных публикациях обсуждается ряд не связанных с гемостазом функций тромбоцитов [27, 111, 463].

Тромбоцитопении наряду с тромбоцитопатиями, нарушениями в коагуляционном гемостазе и дефектами сосудистой стенки могут приводить к неэффективному гемостазу. Тромбоцитопения, т.е. снижение уровня тромбоцитов ниже референсных значений, нередко сопровождается кровотечениями и развивается при различных состояниях. Так, снижение скорости синтеза тромбоцитов наблюдается при уменьшении скорости деления

Репозиторий ГрГМУ

клеток костного мозга при ряде врожденных либо приобретенных заболеваний, среди которых чаще встречаются лейкозы и апластическая анемия. Снижение содержания тромбоцитов отмечается при воздействии ионизирующей радиации, использовании ряда препаратов, обладающих цитостатическим действием, и других веществ. Увеличение скорости деградации тромбоцитов при ряде состояний является иммуноопосредованным либо может быть не связано с иммунными механизмами. Повышение скорости использования тромбоцитов наблюдается при геморрагиях и использовании экстракорпорального кровообращения. Клиническим признаком уменьшения уровня тромбоцитов считается появление геморрагий в виде петехий (небольших по диаметру геморрагий) или пятен размерами до 1–2 см в местах с незначительной травматизацией. Возможно рецидивирование кровотечений из других источников: слизистая носа, желудочно-кишечного тракта, матки и мочевыводящих путей. Крайними проявлениями могут стать отслойка сетчатки вследствие кровоизлияния либо внутримозговые гематомы. Геморрагический синдром на практике может возникнуть при снижении уровня тромбоцитов менее $20x10^9$/л и лишь в случаях, ассоциирующихся с инфекционным процессом, реальная опасность существует при более высоком уровне тромбоцитов. Вероятны внутрисуставные, внутримышечные, подкожные кровотечения, кровоизлияния в забрюшинную клетчатку. Манифестация кровоподтеков в области лица может сигнализировать о высоком риске внутримозговой гематомы [165, 171, 463].

При содержании тромбоцитов в количестве до $100x10^9$/л вследствие удовлетворительного функционирования системы гемостаза выполнение инвазивных процедур не противопоказано, при снижении уровня тромбоцитов до $50x10^9$ время кровотечения удлиняется, возрастает кровопотеря при инвазивных вмешательствах. Уменьшение количества тромбоцитов ниже $20x10^9$/л чревато самопроизвольными кровотечениями, неконтролируемыми кровотечениями при инвазивных процедурах, с большой кровопотерей. Снижение концентрации тромбоцитов менее $10x10^9$/л может приводить к неостанавливающимся кровотечениям из слизистых и внутримозговым гематомам, контролировать которые можно лишь при увеличении уровня тромбоцитов. Существенную угрозу несет резкое падение содержания тром-

Репозиторий ГрГМУ

боцитов, а именно уменьшение их количества больше 30% за 1–2 суток в ситуациях, требующих проведения антикоагулянтной терапии гепарином. При установлении причины снижения уровня тромбоцитов важно исключить другие, помимо гиперспленизма, причины. Так, при выяснении анамнеза заболевания уточняется наличие кровотечений либо внутрикожных кровоизлияний в прошлом, какие причины его вызывали и каким образом проводилась коррекция, насколько обильны кровотечения у пациентов женского пола при месячных, выясняется лекарственный анамнез, наличие заболеваний, ассоциирующихся с нарушениями системы гемостаза. Обследуя пациента, необходимо выяснить, какой характер носят кровотечения, их выраженность, срок с момента появления элементов геморрагических высыпаний, их расположение [165, 171, 463, 697].

В диагностике тромбоцитопении в случае, если уровень тромбоцитов составляет менее $50x10^9$/л в автоматических анализаторах, необходимо выполнить подсчет вручную. С целью дифференциальной диагностики с другими причинами снижения уровня тромбоцитов, а также для диагностики тромбоцитопатий возможно определение среднего объема тромбоцитов, показателя анизоцитоза тромбоцитов, тромбокрита. Средний объем тромбоцитов имеет тенденцию к увеличению с возрастом, при ряде заболеваний, у пациентов, перенесших удаление селезенки. Для своевременного установления патологии микроциркуляторного русла, иммунной и врожденной патологии целесообразно определение наличия каскообразных клеток, определение размеров тромбоцитов, их окраски. Следует определять также функциональную составляющую тромбоцитарного гемостаза. Так производится измерение продолжительности кровотечения из поверхностных ранок, наносимых по разным методикам в различных анатомических областях (по Дьюке, по Айви), в ряде методик с учетом объема кровотечения. Определяется агрегационная, адгезивная, ретракционная способность тромбоцитов, выявляется наличие антител к тромбоцитам. Кроме того, тестируются показатели плазменного гемостаза. Для установления причины снижения уровня тромбоцитов при ряде ситуаций целесообразно выполнить исследование пунктата костного мозга [66, 171, 463].

Репозиторий ГрГМУ

Коррекция тромбоцитопении является ступенчатой. В случае сопутствующего дефицита цианкобаламина либо фолиевой кислоты используют заместительную терапию соответствующими препаратами. Избегают приема медикаментозных средств, способных вызвать индукцию тромбоцитопении. Переливание тромбоцитарной массы перед инвазивными процедурами либо в условиях сочетания факторов риска осуществляется при уровне тромбоцитов менее $40x10^9$/л. При наличии у пациента заболеваний крови либо злокачественных новообразований минимальный уровень, являющийся показанием для переливания, снижается до $10–20x10^9$/л [109, 171, 463].

С целью коррекции иммунных форм тромбоцитопении нашли применение кортикостероиды из расчёта дозировки в 1 мг преднизолона на килограмм массы тела в сутки. Курс терапии составляет от трех до четырех недель, прекращается при исчезновении геморрагического синдрома. Критериями успешности лечения считается купирование геморрагических высыпаний либо завершение кровотечения. Тенденция к увеличению содержания тромбоцитов наблюдается через пять суток после стартовой терапии. При достижении эффекта дозировка препаратов постепенно уменьшается на 5 мг каждую неделю. Необходимо учитывать имеющиеся отрицательные стороны в применении глюкокортикоидов и нивелировать их. При сочетании тромбоцитопении со значительным снижением уровня лейкоцитов возможно включение в терапию препарата пентоксил для стимуляции лейкопоэза [109, 382, 389, 463].

Среди имеющихся в арсенале способов коррекции иммуноопосредованного снижения уровня тромбоцитов используются внутривенные формы иммуноглобулинов, замещающих на рецепторах тромбоцитов антитела к ним и снижающих вследствие этого скорость их разрушения. При этом наблюдается быстрый, но кратковременный (до месяца) положительный эффект. Возможным направлением в терапии тромбоцитопении при недостаточном эффекте других методов является использование препаратов, обладающих цитостатическим эффектом в сочетании с кортикостероидами в течение от двух до пяти месяцев. При положительном эффекте через два месяца производят постепенную

Репозиторий ГрГМУ

отмену глюкокортикоидов. Одним из современных, но дорогостоящих методов коррекции сниженного уровня тромбоцитов считается применение тромбопоэтина. Этот препарат из группы цитокинов, стимулирующих рост мегакариоцитов и отделение от них тромбоцитов, способствует более долговременному функционированию и делению гемопоэтических стволовых клеток. Тромбопоэтин рекомендован к использованию в случае неэффективности терапии глюкокортикоидами, иммуноглобулином либо спленэктомии при коррекции тромбоцитопении. Рекомендуемый целевой уровень тромбоцитов при использовании тромбопоэтина – их содержание в количестве ≥50 г 10^9/л [350, 454, 463, 507, 520].

По истечении четырех месяцев консервативной терапии в случае констатации отсутствия положительной тенденции в содержании тромбоцитов устанавливаются показания к удалению селезенки. Данное мероприятие способствует более длительной циркуляции тромбоцитов в периферической крови вследствие отсутствия после спленэктомии источника образования антител к тромбоцитарным антигенам, и органа, в котором происходит их деградация. Положительный эффект после спленэктомии наблюдается в 75% случаев. Среди показаний к удалению селезенки рассматриваются: отсутствие эффекта от консервативной терапии от трех месяцев до полугода; неконтролируемые кровотечения либо их рецидивирование при уменьшении дозировок кортикостероидов; уровень тромбоцитов порядка 10х10^9/л и менее без кровотечений; неэффективность коррекции тромбоцитопении при уровне тромбоцитов меньше 30х10^9/л в течение трех месяцев [463, 530, 630].

Сравнивая результаты 125 открытых и 22 лапароскопических спленэктомий, И.В. Видмане-Озола с соавторами отметили статистически значимые различия в возрасте пациентов. Так, в группе лапароскопической спленэктомии он составлял 39 лет, а у пациентов, перенесших открытую спленэктомию, – 55 лет. Осуществлялся также отбор на лапароскопическую спленэктомию по размеру селезенки. В группе пациентов, перенесших лапароскопическую спленэктомию, он составил 12,4 см, а в группе пациентов, подвергшихся открытой спленэктомии, – 19 см. Эти данные совпали с послеоперационным определением массы селе-

Репозиторий ГрГМУ

зенки, которая равнялась 269 г в группе с лапароскопической спленэктомией и 908 г – с открытой. В 8 случаях удалось локализовать в дооперационном периоде с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии атопически расположенные разрастания селезеночной ткани. Длительность операций составила 90 мин. при открытой спленэктомии и 143 мин. при лапароскопической, различия были статистически значимыми. Объем кровопотери достоверно не различался в обеих группах. Длительность нахождения пациентов в стационаре после операции была меньше на 1 сутки в группе с лапароскопической спленэктомией. Статистически значимой разницы в частоте послеоперационных осложнений не установлено и они составили порядка 23,2% у пациентов с открытой спленэктомией и 22,7% – с лапароскопической. В первой группе встречались гематомы и абсцесс в области операционного доступа, гематомы в левом поддиафрагмальном пространстве, ложная киста хвоста поджелудочной железы. У пациентов с лапароскопической спленэктомией чаще встречались гематомы в области стояния лапароскопических портов. Переход на открытую спленэктомию был выполнен в двух случаях в связи с большими размерами селезенки (>20 см) и перисплénитом. Резюмируя результаты своих данных, авторы отмечают возможность более широкого использования лапароскопической спленэктомии в старших возрастных группах, а также выполнение данного варианта вмешательства у пациентов с увеличенными размерами селезенки при накопленном хирургическом опыте и достаточном оснащении [93]. Это утверждение согласуется с данными других авторов, согласно которым к выполнению лапароскопической спленэктомии у пациентов со спленомегалией (размер по оси >15 см, вес >400 г) целесообразно приступать после выполнения 15 неосложненных лапароскопических спленэктомий при обычных размерах селезенки [93, 458].

При выполнении лапароскопической спленэктомии имеется возможность симультанной коррекции другой патологии со стороны органов брюшной полости (лапароскопическая холецистэктомия, биопсия печени и лимфоузлов различной локализации, резекция хвоста поджелудочной железы). Технические сложности, возникающие во время лапароскопической спленэктомии, могут

Репозиторий ГрГМУ

быть обусловлены, помимо прочих фактров, большими размерами селезенки (>15 см), необходимостью выявления и удаления эктопических селезенок, выраженными портосистемными коллатералями при портальной гипертензии на фоне цирроза печени вследствие высокого риска кровотечения [93, 458, 459].

Анализируя результаты лечения пациентов с подпеченочной портальной гипертензией, клинические признаки гиперспленизма (снижение уровня гемоглобина, содержания эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов) Н.Г. Сапронова с соавторами выявили в 71,4% случаев у данной категории пациентов. Авторы выполняли спленэктомию при гиперспленизме, аневризмах и артериовенозных шунтах в области селезеночной артерии в воротах селезенки. В случае левосторонней портальной гипертензии вследствие патологии со стороны поджелудочной железы (кисты), обосновывается спленэктомия с резекционными вмешательствами на поджелудочной железе либо удаление селезенки в качестве монотерапии. При этом эмболизация селезеночной артерии в данном исследовании рассматривается не окончательным методом коррекции гиперспленизма, а предоперационным этапом перед спленэктомией [132].

Приведенные данные согласуются с описанными результатами лапароскопических деваскуляризаций кардии и дна желудка в сочетании с редукцией селезеночного кровотока посредством клипирования селезеночной артерии. Так, авторы первоначально в раннем послеоперационном периоде отметили положительную тенденцию в коррекции гиперспленизма у 69,7% пациентов, проявившуюся увеличением количества тромбоцитов на следующий день после операции до 170–320 $\times 10^9$|л. Однако у 11,6% пациентов с содержанием тромбоцитов до операции 30–40$\times 10^9$|л и выраженной спленомегалией в течение недели после операции уровень тромбоцитов составлял 90–110$\times 10^9$. В отдаленном послеоперационном периоде через 0,5–1,5 года отмечалось увеличение размеров селезенки и снижение уровня тромбоцитов. Данные явления авторы связывают с развитием коллатерального кровоснабжения селезенки [191].

А.К. Ерамишанцев, обобщая 40-летний опыт лечения пациентов с портальной гипертензией, отмечает, что к операции спле-

Репозиторий ГрГМУ

нэктомии отношение хирургов эволюционировало. Известен период (1950–1980 гг.), когда спленэктомия (либо среди отечественных хирургов – лигирование селезеночной артерии) была обязательным компонентом нешунтирующих операций при портальной гипертензии. Мотивацией служили доводы о снижении давления в системе воротной вены, усилении притока артериальной крови к печени из-за ее перенаправления в системе чревного ствола, а также собственно коррекции гиперспленизма после этой операции. Автор отмечает, что после анализа собственного опыта и критического обзора литературы произошел пересмотр показаний к данной операции. Его причинами было увеличение послеоперационной летальности вследствие тромбоза ветвей воротной вены и дальнейшего рецидивирования кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Увеличению послеоперационной летальности способствовало также прогрессирование печеночной недостаточности, что автор объясняет большой кровопотерей, порядка двух литров, во время операций, включавших спленэктомию. При этом первоначальное лигирование либо рентгенэндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии значимо не снижали ее объем. Кроме того, в ряде случаев послеоперационный период осложнялся развитием аспленической геморрагической тромбоцитемией. Исходя из вышеизложенного, автор постулирует необходимость спленэктомии в ситуациях, когда диагностируется левосторонняя портальная гипертензия, сопровождающаяся кровотечениями из варикозно расширенных вен желудка, в случае наличия соустья между селезеночной артерией и веной, что приводит к портальной гипертензии, а таже при инфантилизме в сочетании с циррозом печени в подростковом возрасте. При этом автор высказывает мнение, что гиперспленизм не следует считать обоснованным показанием к удалению селезенки, так как послеоперационное увеличение уровня тромбоцитов и лейкоцитов либо никак не сказывается на течении цирроза печени, либо может способствовать развитию вышеперечисленных осложнений. Автор допускает возможность в ряде случаев считать обоснованным и положительно влияющим на течение цирроза печени выполнение спленэктомии при гемолитическом характере анемии с явлениями желтухи. При определенных обстоя-

Репозиторий ГрГМУ

тельствах во время операций азигопортального разобщения спленэктомия может быть выполнена по техническим соображениям, способствуя выполнению основного этапа операции [56].

Принимая во внимание вышеизложенное, следует заметить, что объем кровопотери при выполнении операций у пациентов с циррозом печени обусловлен многими факторами, среди которых доминируют нарушения в системе гемостаза и развитие множественных портосистемных коллатералей, осложняющих этапы мобилизации и диссекции. В некоторой мере решению данной проблемы может служить тщательная коррекция нарушений системы гемостаза в периоперационном периоде, а также использование современных систем для рассечения васкуляризированных тканей и собственно сосудов. К ним относятся монополярные электрокоагуляторы, гармоничный скальпель, биполярная коагуляция, в том числе с микропроцессорами, позволяющими дозировать уровень подаваемой энергии в зависимости от васкуляризированности тканей, определяемой по сопротивлению прохождению электрического тока.

В то же время, согласно данным K. Murato с соавт., у пациентов с циррозом печени спленэктомия приводила, помимо коррекции гиперспленизма, также к оптимизации синтеза белка, что у данных пациентов коррелировало с увеличением объема печени. Прогностическими факторами благоприятного влияния спленэктомии на функцию печени в предоперационном периоде служили большие размеры селезенки, а также низкий уровень аланинаминотрансферазы. У 4-х пациентов в послеоперационном периоде отмечен тромбоз воротной вены, который вследствие консервативного лечения не оказал отрицательного влияния на функцию печени. Авторы рассматривают спленэктомию как этап в комплексной ступенчатой терапии пациентов с циррозом печени в дотрансплантационном периоде. Эти данные созвучны с мнением S Kedia с соавт., считающих спленэктомию радикальным методом лечения тромбоцитопении [620, 630].

Среди потенциальных осложнений после спленэктомии дискутируются трудноконтролируемые постспленэктомические инфекционные осложнения, обусловленные инкапсулированными формами бактерий, таких как пневмококки, для профилактики

Репозиторий ГрГМУ

развития которых используется предоперационная вакцинация [46, 79, 620].

П.В. Гарелик (1989) экспериментально обосновал и внедрил в клиническую практику способ спленэктомии с аутотрансплантацией селезеночной ткани у пациентов с билиарным циррозом печени, осложненным явлениями спленомегали с гиперспленизмом. В результате экспериментального исследования установлено, что дополнение спленэктомии аутотрансплантацией ткани селезенки ведет к более выраженной регрессии заболевания в сравнении с группой животных с изолированной спленэктомией. При изучении явлений, происходящих с помещенной в сальник селезеночной тканью, отмечено, что наблюдается ее частичный некроз и рассасывание. Остающаяся часть ткани селезенки через 3 недели имеет соединительнотканнную капсулу, имеет органотипическое строение. В клинических условиях для аутотрансплантации использовалось 50 г ткани нижнего полюса селезенки, что составляло одну четвертую часть от веса здорового органа. После фрагментации ткани селезенки и 15–20-минутной экспозиции в антисептическом растворе она укладывалась в подготовленную прядь большого сальника с укрытием ее в виде рулона и позиционированием в ложе селезенки. Отмечены активация восстановительных и репаративных процессов в печени, поддержание недостающей функции селезенки в отдаленном периоде, нормализация показателей общего анализа крови наряду с отсутствием признаков асплении [15, 42].

Представляет интерес использование частичной резекции селезенки у пациентов с циррозом печени, портальной гипертензией с варикозным расширением вен пищевода 3–4 степени и вторичным гиперспленизмом. Во время данной операции выполняется деваскуляризация нижних двух третей органа, паренхиматозная резекция селезенки на этом уровне с сохранением ее верхнего полюса и наложением на раневую поверхность отдельных П-образных швов. После операции авторы использовали терапию, направленную на улучшение реологии крови. На протяжении года в послеоперационном периоде выявлено снижение признаков гиперспленизма, а также степени варикозного расширения вен пищевода. Кроме резекции селезенки, по мнению авторов, столь

Репозиторий ГрГМУ

долговременному эффекту оперативного вмешательства способствует развитие спонтанных портосистемных шунтов [136].

Эти данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих об эффективности сочетания частичной резекции селезенки с дистальным спленоренальным шунтированием. Приводятся результаты 20 сочетанных вмешательств, включавших вышеописанные компоненты. Результаты сравнивались с классическим вариантом наложения дистального спленоренального шунта у 21 пациента. Только у одного пациента (5%) в группе сочетанных вмешательств в послеоперационном периоде отмечена спленомегалия, в то время как в группе пациентов, перенесших изолированное шунтирование, увеличенные размеры селезенки в послеоперационном периоде констатированы у 13 пациентов (68%). Статистически значимо в первой группе увеличивалось и содержание тромбоцитов. Авторы отмечают преимущества комбинированной операции в связи с положительным эффектом в лечении как варикозно расширенных вен пищевода, так и в отношении коррекции гиперспленизма [329].

Анализируя результаты лечения 51 пациента, перенесшего парциальную резекцию селезенки в сочетании со спленоренальным шунтированием, авторы констатируют положительный эффект вмешательства на течение портальной гипертензии, проявления гиперспленизма и регенераторные процессы в печени [522].

Сообщается о благоприятном влиянии метода предоперационной эмболизации селезеночной артерии на исход спленэктомии. Так, объем кровопотери составил порядка 100 мл при удалении селезенки размерами 30*8 см с множественными венозными коллатералями в ее связочном аппарате, достигавшими 3 см в диаметре. При этом особо указывается на необходимость использования электрокоагуляции на этапах мобилизации селезенки наряду с лигированием [14, 131].

В ряде случаев существует возможность ограничить показания к спленэктомии как к методу коррекции гиперспленизма, осуществив его замену на парциальную рентгенэндоваскулярную эмболизацию селезеночной артерии, несущую меньший риск осложнений. Это связано с сохранением достаточного количества функционирующей селезеночной ткани, что позволяет избежать

Репозиторий ГрГМУ

септических осложнений. Данная процедура показывает многообещающие результаты, корригируя тромбоцитопению и лейкопению у пациентов с циррозом печени. Между тем требуется дальнейшее совершенствование техники вмешательства с целью снижения риска развития после него абсцессов селезенки, пневмонии и септицемии [124, 523, 524, 526, 659].

Известно, что у пациентов с циррозом печени зачастую развивается резистентность к инсулину и сахарный диабет. Авторы отмечают положительное влияние парциальной эмболизации селезеночной артерии на чувствительность к инсулину. Кроме того, ими показано уменьшение венозного оттока от селезенки и усиление венозного притока к печени от кишечника. Статистически значимо увеличивалось содержание тромбоцитов через две недели после эмболизации. Среди возможных механизмов положительного эффекта на углеводный обмен в данном случае рассматривается именно увеличение венозной составляющей кровоснабжения печени, а также снижение HCV вирусной нагрузки [525].

Показано, что парциальная эмболизация селезеночной артерии в течение года после ее выполнения способствует улучшению периферической картины крови при гиперспленизме. Выявлено, что у пациентов с классами цирроза А и В по Child также происходила оптимизация показателей общего холестерина, протромбинового времени и холинэстеразы на протяжении годичного срока наблюдения. Подобного положительного эффекта на функцию печени в группе пациентов с классом С по Child не отмечено [473].

Анализируя эффект парциальной эмболизации селезеночной артерии, авторы сравнивали результаты в группах с эмболизацией менее и более 30% просвета артерии. Отмечено, что во второй группе через две недели статистически значимо (в три раза) увеличивалось содержание тромбоцитов, данная тенденция устойчиво сохранялась на протяжении года. При этом уровень тромбоцитов был достоверно выше по сравнению с группой, где объем эмболизации составил менее 30%. В обеих группах через 2 недели происходило уменьшение протромбинового времени, данный эффект также сохранялся на протяжении года. Через 2 месяца выявлен переход из класса В в класс А по Child у 75% пациентов после

Репозиторий ГрГМУ

эмболизации селезеночной артерии. В то же время в группе пациентов с эмболизацией более 30% был выше процент осложнений. Авторы констатируют необходимость дальнейшего исследования связи между частотой осложнений и степенью эмболизации [358].

Представляются перспективными результаты экспериментальных исследований способа радиочастотной абляции при спленомегалии и гиперспленизме. Не отмечено осложнений и летальных исходов. Среди гистопатологических изменений в селезенке в зоне воздействия прослеживались локальный коагуляционный некроз, периферическая зона тромботического инфаркта с последующим рассасыванием в течение 4–6 недель и образованием зоны фиброза. В оставшейся паренхиме селезенки наблюдались окклюзия сосудов, фиброз, исчезновение селезеночных синусоидов (карнификация селезенки), что обуславливало уменьшение размеров органа. Созвучные результаты при данной патологии получены при клиническом применении метода термической абляции селезенки [362, 655].

Таким образом, при неэффективности консервативной коррекции гиперспленизма, рентгенэндоваскулярной эмболизации селезеночной артерии, лапароскопического лигирования селезеночной артерии и других малоинвазивных способов угнетения разрушения тромбоцитов в селезенке спленэктомия остается актуальным методом лечения и может использоваться как компонент комбинированных операций при осложнениях портальной гипертензии при циррозе печени. Представляют научный и практический интерес и, несомненно, являются перспективными разработки органосохраняющих способов хирургического ограничения патологической активности селезенки. При необходимости выполнения оперативных вмешательств у пациентов с осложнениями портальной гипертензии дополнительное наличие явлений гиперспленизма затрудняет выбор вида и объема операции и ухудшает послеоперационный прогноз. В связи с этим использование по показаниям имеющихся в арсенале методов терапии проявлений гиперспленизма, а также разработка способов предоперационной подготовки, способствующих повышению содержания клеточных элементов в периферической крови, особо актуальны для улучшения переносимости операций, корригирующих осложнения портальной гипертензии.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 8

КОРРЕКЦИЯ АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При поступлении в хирургические отделения у пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода в ряде случаев диагностируется асцитический синдром, усугубляющий прогноз и требующий соответствующей коррекции.

Течение цирроза печени осложняется отечно-асцитическим синдромом у 28–85% пациентов [104, 137, 492].

Пятилетняя выживаемость при циррозе печени без наличия асцитического синдрома равняется 45–80%, а при его развитии составляет 15–56% [48, 497].

При этом у 50–86% из последней категории пациентов продожительность жизни составляет не более года, и лишь у 20–50% превышает 2 года [214, 489, 497, 647].

В случае наличия асцита у 10–30% пациентов манифестирует спонтанный бактериальный перитонит. Высока вероятность его развития у пациентов с низким содержанием белка в асцитическом содержимом, кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка либо с другим источником желудочно-кишечного кровотечения [216, 601].

Лишь у 5–10% пациентов диагностируют резистентный к консервативной терапии асцит [320, 603].

Пациенты с асцитическим синдромом плохо переносят обширные травматические хирургически вмешательства. В связи с этим обоснованным в качестве подготовки к операциям, корригирующим портальную гипертензию, либо в качестве окончательной паллиативной помощи распространение получили различные малоинвазивные пособия, способствующие улучшению функции печени и временной асцитокоррекции [82, 175].

В развитии портальной гипертензии выделяют 3 периода. В первом из них вследствие затрудненного кровотока в портальной системе (узлы регенерации и развитие соединительной ткани при циррозе печени, препятствия кровотоку на уровне воротной

Репозиторий ГрГМУ

вены или ее ветвей, на уровне печеночных вен или нижней полой вены) происходит повышение венозного давления и относительное повышение доли артериального кровотока в кровоснабжении печени. Этому способствует также интерстициальный отек печени и повышенное лимфообразование [20, 137].

Во втором периоде к порто-лимфатической гипертензии присоединяется увеличение селезенки и коллатеральное кровообращение. Нарушение портопеченочной гемодинамики ведет к стимуляции окольного портокавального кровотока как в направлении нижней, так и верхней полой вен. После превышения дренирующих способностей притоков непарной вены свой вклад вносят системы позвоночной и грудной вен и, обуславливая повышение верхнекавальной гипертензии, усиливают степень варикозного расширения вен пищевода и желудка. Каскад изменений (увеличение печени→сдавление ретропеченочного сегмента нижней полой вены→расширение нижележащего сегмента полой вены и отек тканей→ флебиты и перифлебиты с распространением на печеночные вены) приводит в 22% случаев к синдрому Budd-Chiari [62, 137, 202].

Постсинусоидальное препятствие портальному кровотоку вследствие кавальной гипертензии способствует декомпенсации региональной и системной гемодинамики, вплоть до развития правожелудочковой недостаточности. Снижение эффективного кровотока в печени способствует прогрессированию нарушений углеводного, липидного, белкового, минерального и гормонального обмена [137, 175].

В третьем периоде развиваются осложнения в виде кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, синдрома холестаза, печеночной недостаточности, гиперспленизма и асцитического синдрома. В патогенезе последнего играют роль ряд факторов. Так, одни авторы отмечают прямую зависимость между уровнем портального давления и выраженностью асцита, другие же не находят столь явной их взаимосвязи [51, 572].

Увеличение уровня портального давления создает условия для появления асцита, но в то же время отмечается, что при внепеченочной форме портальной гипертензии даже с высоким давлением асцит диагностируется редко и появляется чаще после эпизо-

Репозиторий ГрГМУ

дов кровотечений, что связывается со снижением при этом уровня белка в плазме крови. В то же время цирроз печени с внутрипеченочной формой портальной гипертензии часто ассоциируется с наличием асцита даже при невысоких значениях уровня портального давления. В ряде случаев после выполнения портокавальных анастомозов не происходит исчезновения асцита либо он появляется у пациентов, не имевших его в предоперационном периоде.

Снижение уровня общего белка и особенно уровня альбумина, как важного компонента поддержания онкотического давления, считается значимым патогенетическим фактором манифестации асцита. Установлено явление денатурации альбумина, более выраженное в асцитической жидкости в сравнении с кровью. Высказывается предположение о том, что слияние токсинов либо лекарственных веществ с легко спирализирующейся частью молекулы альбумина приводит к его денатурации. В качестве таких агентов при циррозе печени могут выступать непрямой билирубин, желчные кислоты [137, 188].

В числе способствующих развитию асцита факторов рассматривается также исчезновение фолликулярного аппарата лимфатических узлов, расширение синусов с накоплением в них отечной жидкости, гиперплазия ретикулярной ткани, что способствует попаданию денатурированного альбумина в асцитическую жидкость [137, 175].

При наличии цирроза в печени происходит усиление образования лимфы и затрудняется ее отток. Усиленное лимфообразование первоначально приводит к ускорению ее протекания по грудному лимфатическому протоку, а впоследствии ведет к порто-лимфатической гипертензии. Это обуславливает накапливание лимфы в брюшной полости вследствие ее пропотевания в области капсулы печени и висцеральных лимфокапилляров [137, 164].

Происходящее вследствие секвестрации жидкости уменьшение объема циркулирующей крови запускает почечные гуморальные механизмы с усилением реабсорбции натрия, снижением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, что еще в большей степени способствует накоплению жидкости в организме [137, 386].

Развитие асцитического синдрома при цирррозе печени идет параллельно с формированием гиперкинетического типа гемоди-

Репозиторий ГрГМУ

намики, коррелируя со степенью выраженности асцита. Клинические проявления асцита ассоциируются с нарушением почечной функции, проявляющейся снижением эффективного почечного плазмотока, уменьшением клубочковой фильтрации и выведения натрия с мочой [194].

Печень является одним из ведущих источников лимфообразования. Циркуляция лимфы в организме человека может достигать 1,5–2 л в сутки. Равновесие, имеющееся в обычных условиях, при патологических изменениях в печени нарушается, появляется лимфатический отек ткани печени. Вследствие постсинусоидального блока при циррозе печени лимфообразование в ней может достигать 3–6 л в сутки. Это ведет к расширению грудного протока вследствие увеличивающейся циркуляции по нему. Препятствие току лимфы возникает в месте впадения грудного лимфатического протока в левый венозный угол, формирующийся в месте слияния левой подключичной и внутренней яремной вен вследствие относительного стеноза из-за ригидности. Постепенно в терминальном отделе грудного лимфатического протока формируется извитость, гиперплазия интимы, нарушается работа клапанов. Лимфостаз в свою очередь приводит к усугублению течения портальной гипертензии и асцитообразованию [62, 137].

Расстройство внутрипеченочного кровообращения при циррозе печени с дополнительным увеличением внутрисинусоидального давления вследствие ускоренного артериального притока, нарастание интерстициального отека в паренхиме печени наряду с нарастанием лимфопродукции приводит к асцитообразованию [137, 175].

При выполнении диагностических мероприятий у пациентов с асцитом на фоне портальной гипертензии, обусловленной циррозом печени, необходимо провести прежде всего дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как правожелудочковая сердечная недостаточность, синдром Бадда-Киари, гепатоцеллюлярный рак, кисты брюшной полости больших размеров. Диагностический алгоритм может содержать необходимый минимум либо его протокол расширяется в случае необходимости. Он включает измерение окружности живота на уровне пупка, определение в динамике веса пациента и объема выделяемой за сутки

Репозиторий ГрГМУ

мочи. Необходимо выполнять общеклиническое и биохимическое тестирование крови, мочи и асцитической жидкости, в ряде случаев данному виду исследования подвергается также лимфа. Рентгеновское исследование пищевода и желудка с контрастированием в настоящее время применяется реже в связи с высокой информативностью фиброэзофагогастродуоденоскопии. Ультразвуковое сканирование дает необходимую информацию о структуре и размерах печени, желчных протоков и поджелудочной железы, селезенки и почек, о характеристиках гемодинамики в воротной и нижней полой венах и их ветвях. С внедрением в клиническую практику спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с контрастированием не столь часто стали использоваться ангиографические методы исследования у данной категории пациентов (целиакография и селективная артериография с детектированием возвратных фаз, чрескожная чреспеченочная портография и спленопортография, кавагепометрия и кавагепатография, костоазигоурография и костоазигометрия). Уточняющими методами диагностики является лапароскопическая биопсия печени, уступающая в настоящее время место биопсии печени под ультразвуковым контролем либо трансъюгулярной биопсии, а также диагностический парацентез [137, 294, 426, 602].

Консервативная терапия асцитического синдрома начинается с коррекции диеты, которая включает ограничение количества жидкости, соли до 2 г в сутки и максимальное переносимое количество белка [604].

Фармакологическое воздействие при отсутствии эффекта от соблюдения диеты должно нарастать ступенчато как по составу, так и по дозировкам препаратов. Стартовая терапия включает калийсберегающие диуретики (спиронолактон в дозировке 100 мг в сутки), в случае неэффективности с последующим добавлением петлевых диуретиков (фуросемид 40 мг в сутки).

При проведении диуретической терапии необходимо стремиться к снижению массы тела на 1 кг в сутки при наличии асцита и отеков, либо на 500–750 г при изолированном асците. Требуется проводить мониторинг признаков портосистемной энцефалопатии, уровня натрия, калия, мочевины и креатинина в плазме. Дозировки спиронолактона и фуросемида могут быть постепенно увеличены

Репозиторий ГрГМУ

до 400 мг и 160 мг, соответственно. При динамике снижения веса менее 200 г в сутки либо развитии осложнений терапии диуретиками констатируется наличие рефрактерного асцита [590, 603].

Эффективность диуретической терапии может быть прогнозирована и оценена с помощью определения суточного выведения натрия с мочой. Так, при условии потребления соли не более 2 г в сутки (88 ммоль NaCL в сутки), в случае выведения на фоне проведения диуретической терапии более 78 ммоль NaCL в сутки с мочой и 10 ммоль NaCL с потом асцит будет поддаваться коррекции. Более доступным и воспроизводимым тестом, сопоставимым по информативности с суточной экскрецией NaCL, является соотношение уровня NA/K в анализе мочи. Значение данного коэффициента >1 сопоставимо с суточным выведением более 78 ммоль NaCL в сутки с той же прогностической значимостью [602].

Среди причин, ведущих к развитию рефрактерного асцита, рассматриваются превышение нормы потребления натрия, низкие дозировки диуретиков, снижение уровня калия, прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Истинно рефрактерный асцит, при котором выживаемость составляет 25%, развивается вследствие прогрессирования поражения печеночной паренхимы, развития спонтанного бактериального перитонита либо хилезного асцита, при наличии синдрома Budd-Chiari. Истинно рефрактерный асцит является показанием к проведению серийных парацентезов и трансъюгулярного портосистемного шунтирования (TIPS), требует рассмотрения показаний к выполнению трансплантации печени [175, 603, 673].

При этом TIPS не следует считать процедурой первой линии терапии рефрактерного асцита в связи с отсутствием статистически значимого подтверждения увеличения продолжительности жизни пациентов [478].

С целью коррекции онкотического давления и ОЦК при проведении массивных парацентезов показано введение 25% альбумина из расчета 8 г на 1 л извлеченной асцитической жидкости при объемах эксфузии более 5 л либо при наличии почечной недостаточности, что существенно повышает стоимость лечения. В случае отказа от выполнения переливания альбумина существует реальный риск повышения уровня мочевины, концентраций ренина и альдостерона, снижения уровня натрия [602].

Репозиторий ГрГМУ

Включение дофамина в комплексную терапию асцитического синдрома при циррозе печени ведет к уменьшению времени пребывания пациента в стационаре и более быстрой редукции асцита. При лечении резистентного к традиционной терапии асцита использование дофамина улучшает эффективный почечный плазмоток и функциональное состояние почек, у ряда пациентов способствует полному купированию асцита. В то же время показано, что включение дофамина в программу лечения гипотонии при циррозе печени допустимо лишь после исследования функционального почечного резерва [194, 196].

Консервативная предоперационная терапия асцитического синдрома, согласно данным ряда авторов, включает следующее: антиоксидантные и мемраностабилизирующие, улучшающие реологию, компонентную заместительную гемотерапию, переливание заранее заготовленной собственной крови, обменное переливание асцитической жидкости и ее производных, коррекцию водно-электролитного баланса, гепатопротекторную терапию, детоксикационные методы, иммунокорригирующие, витамины А, В, С, К, в ряде случаев – глюкокортикоидную и анаболическую стероидную терапию и гипероксибаротерапию [137, 175].

Асцитическая жидкость вследствие сопоставимого состава с плазмой крови является источником переносящего α-токоферол белка, обладает антиатерогенным действием. Излагая контраргументы против обычного парацентеза, авторы приводят данные о том, что при эксфузии 10–15 л асцитической жидкости вместе с ней теряются 180–420 г белка (преимущественно альбумина), аминокислоты, электролиты, микроэлементы. Для восполнения выведенного количества белка потребуется каждодневное введение 500 мл 10% или 1000 мл 5% альбумина в течение 4–10 дней.

Обосновываются методы асцитореинфузии свежей и заготовленной заранее асцитической жидкости, лазерномодифицированной и облученной ультрафиолетовым излучением, использование ее асцитосорбции и ультрафильтрации. Данные методики асцитотерапии представляются доступными и эффективными методами предоперационной подготовки пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией [137].

Установлена эффективность реинфузии концентрата асцитической жидкости у пациентов с портальной гипертензией.

Репозиторий ГрГМУ

Так, повышалась операбельность пациентов с предоперационным включением реинфузии в состав комплексной терапии. В сочетании со спленоренальным анастомозом внутривенные вливания концентрата асцитической жидкости положительно влияли на клиническую симптоматику и белковый баланс, снижали синдром цитолиза [102].

Хирургические методики при коррекции асцитического синдрома являются терапией последней линии, целесообразность их применения обуславливается лишь неэффективностью консервативных мероприятий.

Среди предложенных методик перечисляются разные варианты перитонео-венозного шунтирования, пластические и дренирующие операции на грудном лимфатическом протоке, рентгенэндоваскулярная эмболизация ветвей чревного ствола, лапароскопические и открытые модификации операции Кальба-Оппеля-Шалимова и органоанастомозов, различные варианты портокавального шунтирования, в том числе наименее инвазивного из них – трансъюгулярного портосистемного шунтирования.

При асците, осложненном спонтанным бактериальным перитонитом, наиболее обосновано при недостаточной эффективности консервативной комплексной терапии применение лапароскопической санации брюшной полости, и лишь при крайней необходимости после взвешенной оценки переносимости может выполняться открытая санация [137, 598].

Первая предложенная Ruotte (1907) методика перитонеовенозного шунтирования предусматривала прямой анастомоз большой подкожной вены с брюшинной полостью. Однонаправленное движение асцитической жидкости обуславливалось состоятельностью остиального клапана, однако незначительный диаметр соустья и его локализация способствовали его быстрому закрытию вследствие тромбообразования либо окклюзии сальником. Модификация операции Ruotte, внедренная А.Е. Борисовым, предусматривает расширение соустья с веной за счет косого либо Т-образного ее разреза, в то же время при диаметре вены менее 4–5 мм она также оказывается неэффективной [137, 175].

Решение гидродинамических проблем функционирования перитонеовенозных шунтов найдено в вариантах перитонеобед-

Репозиторий ГрГМУ

ренного шунтирования, предложенных А.А. Шалимовым и более широко распространенном методе перитонеоюгулярного шунтирования H.H. Le Veen.

Однако для операции А.А. Шалимова необходима состоятельность остиального клапана большой подкожной вены. Общими для методик данной группы операций являются опасность гиперволемии с правожелудочковой недостаточностью, коагулопатия, пирогенные реакции, дисфункция шунтов [137, 153, 213].

Печень является одним из ведущих источников лимфообразования. Циркуляция лимфы в организме человека может достигать 1,5–2 л в сутки. Равновесие, имеющееся в обычных условиях, при паталогических изменениях в печени нарушается, появляется лимфатический отек ткани печени. Вследствие постсинусоидального блока при циррозе печени лимфообразование в ней может достигать 3–6 л в сутки. Это ведет к расширению грудного протока вследствие увеличивающейся циркуляции по нему. Препятствие току лимфы возникает в месте впадения грудного лимфатического протока в левый венозный угол, формирующийся в месте слияния левой подключичной и внутренней яремной вен вследствие относительного стеноза из-за ригидности. Постепенно в терминальном отделе грудного лимфатического протока формируется извитость, гиперплазия интимы, нарушается работа клапанов. Лимфостаз в свою очередь приводит к усугублению течения портальной гипертензии и асцитообразованию [62, 137].

В связи с изложенным выше находят свое обоснование операции на грудном лимфатическом протоке: наружное и внутреннее дренирование, дуктолиз и их комбинации. Наружное дренирование является предпочтительным в случае печеночной декомпенсации, сочетающейся с резистентным асцитом или кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. В то же время оно не рекомендуется в случае компенсации и субкомпенсации функции печени, цирроза печени, осложненного анасаркой, превышении давления в грудном лимфатическом протоке выше 300 мм водн. ст. в случае наличия одного магистрального ствола. Наружное лимфонодулодренирование следует осуществлять на фоне активного цирроза печени с асцитом в стадии суб- и декомпенсации при прерывистом анатомическом типе строения

Репозиторий ГрГМУ

грудного лимфатического протока, с размерами лимфоузла 4–8 мм при неосуществимости наружного дренирования и лимфовенозного анастомоза.

Лимфовенозный анастомоз предпочтительно выполнять при циррозе печени с умеренной активностью и наличием резистентного асцита, циррозе печени в активной фазе при отсутствии асцита либо после его купирования другими методами. Его не рекомендуется осуществлять при компенсации печеночной функции, кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода, острой печеночной недостаточности, терминальной стадии цирроза печени.

Дуктолиз как методика выступает на первый план, когда грудной лимфатический проток имеет прерывистый и рассыпной типы строения, при незначительном расширении его притоков, небольшом размере лимфоузлов, склерозе прескаленной клетчатки, при градиенте давления меньше 300 мм водн. ст. [101, 137].

Сочетание наружного и внутреннего методов дренирования может потребоваться для профилактики как несостоятельности швов лимфовенозного анастомоза, так и длительного лимфоистечения при наружном типе дренирования.

Помимо временного характера ремиссии либо улучшения в течении асцитического синдрома среди недостатков данной группы хирургических вмешательств авторы приводят возможность травмы грудного лимфатического протока, внутренней яремной вены, риск воздушной эмболии, лимфореи, повышение частоты кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, угрозу правожелудочковой сердечной и печеночной недостаточности. Операции на грудном лимфатическом протоке рассматриваются как подготовительные к другим более эффективным методам коррекции асцита при циррозе печени [137, 208].

Расстройство внутрипеченочного кровообращения при циррозе печени с дополнительным увеличением внутрисинусоидального давления вследствие ускоренного артериального притока, нарастание интерстициального отека в паренхиме печени наряду с нарастанием лимфопродукции приводит к асцитообразованию. В связи с этим находят обоснование операции, ограничивающие артериальный приток к печени и снижающие синусоидальное давление, так как они обеспечивают уменьшение экстравазации

Репозиторий ГрГМУ

плазмы и перисинусоидальные пространства, уменьшение лимфопродукции [137, 175].

Предложенная Rienhoff перевязка печеночной артерии трансформировалась в операцию рентгенэндоваскулярной редукции печеночного кровотока, которая может быть выполнена при наличии цирроза печени с высокими значениями портолимфатического давления, асцитом, варикозным расширением вен пищевода и желудка, ангиографически подтвержденным усилением притока артериальной крови в печень. Данная процедура противопоказана при хроническом гепатите и начальных проявлениях цирроза печени, отсутствии кровотока по воротной вене, высокой билирубинемии, гипотонии и печеночно-клеточной недостаточности. Среди осложнений методики авторы указывают размещение спирали в желудочно-двенадцатиперстной артерии, временную тромбоцитопению. В отдаленные сроки отмечается постепенное повышение портального давления до исходного уровня. Обосновывается целесообразность сочетания эмболизации печеночной артерии с дренирующими операциями на грудном протоке [62, 96, 137].

В то же время в другом исследовании приводятся результаты лечения 199 пациентов с циррозом печени с портальной гипертензией и асцитическим синдромом, из которых 130 была выполнена эмболизация печеночной артерии. Оставшиеся 69 испытуемых получали консервативную терапию. В первой группе летальность составила 3%, уменьшение асцитического синдрома в раннем послеоперационном периоде отмечено у 55% подвергнутых эмболизации пациентов, но к году после операции отсутствие асцита отмечено лишь у 27%. Продолжительность жизни была выше у пациентов с циррозом класса В по Child-Pugh, получавших консервативную терапию и статистически значимо не различалась в классах А и С. Ввиду полученных данных автор не рекомендует применять эмболизацию печеночной артерии с целью коррекции асцитического синдрома при циррозе печени с портальной гипертензией [184].

Вклад селезеночного кровотока в портальное русло может составлять до 60%. Установлено, что у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией временная окклюзия селезеноч-

Репозиторий ГрГМУ

ной артерии приводит к значительному снижению давления в воротной вене. Найдена также взаимосвязь между размером селезенки и вкладом венозного притока по селезеночной вене в портальную гипертензию [346, 433].

Демонстрируется возможность применения эмболизации селезеночной артерии у пациентов с асцитом, обусловленным портальной гипертензией, при отсутствии условий для выполнения шунтирующих процедур либо в качестве первой линии терапии. Соотношение объемов селезенки к печени более 0,5 на основании волюметрии с помощью компьютерной томографии является предиктором снижения градиента портального давления более чем на 20%. Это свидетельствует о том, что данный параметр может быть использован в качестве критерия отбора пациентов, которым эмболизация селезеночной артерии позволит снизить портальное давление [346, 631, 684].

Процедура эмболизации селезеночной артерии способствует коррекции эритро-, лейко- и тромбоцитопении, снижению портального давления. Необходимо помнить о том, что при тотальной паренхиматозной эмболизации возможно развитие инфаркта и абсцессов селезенки [137, 175].

Представлена методика коррекции асцита при портальной гипертензии, заключающаяся в эмболизации печеночной и селезеночной артерий и баллонной окклюзии нижней полой вены. В то же время наиболее частым осложнением после данной процедуры является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, что обуславливает его первоочередную профилактику. В данной ситуации баллонная окклюзия нижней полой вены способствует снижению постсинусоидального надпеченочного давления в нижней полой вене. Это способствует снижению синусоидального давления и улучшению притока крови в печень [137, 157].

Среди методик, являющихся альтернативным зачастую непереносимым лапаротомным операциям при резистентном асците, рядом авторов выполняются лапароскопические варианты операции Кальба-Оппеля-Шалимова, гепатофренопексия, санация и дренирование при асците-перитоните в случае неэффективности консервативной его терапии. Так, при выполнении лапароскопической модификации операции Кальба-Оппеля-Шалимова

Репозиторий ГрГМУ

авторы рассекали париетальную брюшину от диафрагмы до таза с предварительной гидравлической препаровкой. Не являясь радикально корригирующими асцитический синдром, данная группа вмешательств рассматривается как компонент комплекса хирургических методик [94, 137].

Среди лапаротомных асцитокоррригирующих операций авторы приводят селективные и парциальные варианты портокавальных анастомозов (дистальный спленоренальный и мезентерикокавальный анастомозы). В то же время количество пациентов с выраженным асцитом, способных перенести обширное вмешательство, крайне невелико, требуется комплексная предоперационная подготовка с целью снижения послеоперационной летальности [137, 175].

Таким образом, асцитический синдром при портальной гипертензии имеет сложный патогенез, ухудшает прогноз и осложняет выбор методов лечения, требует взвешенного ступенчатого подхода в терапии.

На каждой из стадий развития асцитического синдрома на первый план могут выступать разные методики его коррекции. Существующие малоинвазивные методы лечения способствуют уменьшению и в ряде случаев купированию асцита, могут служить в качестве пособий, обеспечивающих улучшение переносимости более радикальных и в то же время более травматичных методик коррекции асцитического синдрома в частности, и других проявлений портальной гипертензии – в целом. Несомненно, многие наиболее перспективные малоинвазивные методики могут быть модифицированы с целью повышения их эффективности и безопасности. Требует исследования вопрос наиболее оптимального их сочетания с эндоскопическим склерозированием, операциями селективного и парциального портокавального шунтирования и азигопортального разобщения при проведении профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 9

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В практике хирургов на результатах лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени в ряде случаев негативно сказывается их низкая комплаентность вследствие проявлений печеночной энцефалопатии. Потенциальная вероятность ее проявления существует также после выполнения различных вариантов операций портокавального шунтирования. Печеночная энцефалопатия является манифестацией печеночной недостаточности в виде расстройства функционирования центральной нервной системы, крайним проявлением которого является печеночная кома. Факторами, способствующими проявлению печеночной энцефалопатии при циррозе печени, являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (повышается скорость образования нитрида водорода в просвете желудочно-кишечного тракта, обладающего токсическим действием на головной мозг), экзогенное поступление гепатотоксических соединений, в том числе ряда медикаментов, превышение суточной потребности в протеинах с последующим усилением их катаболизма до нитрида водорода, передозировка мочегонных либо одномоментная эвакуация больших объемов жидкости при асците вследствие снижения ОЦК, нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия, состояния, сопровождающиеся дальнейшим нарушением кровотока по воротной вене, портокавальное шунтирование при большом сбросе портальной крови, минуя печень, и ряд других ситуаций [99, 120, 126, 145, 160, 419].

Коррелируя со степенью нарушения функционирования органа, печеночная энцефалопатия используется в связи с этим в качестве одного из показателей классификации Child-Pugh при определении класса печеночной недостаточности. Данный вид энцефалопатии отнесли к типу С по результатам проведения XI Международного конгресса гастроэнтерологов [409, 588].

Репозиторий ГрГМУ

Развитие печеночной недостаточности при циррозе печени вызывается, с одной стороны, воздействием этиологического фактора, и с другой – вышеописанным механизмом самопрогрессирования цирроза независимо от этиологии с развитием внешнего и внутреннего шунтирования портальной крови. Уменьшение вследствие этого перфузии функционирующих гепатоцитов приводит к дальнейшему снижению их функции с развитием печеночной энцефалопатии и комы. Дополнительные факторы в патогенезе развития печеночной энцефалопатии и комы – снижение вследствие портокавального шунтирования активности функционирования ретикулогистиоцитарной системы, повышение в крови концентрации необезвреженных токсинов, неметаболизированных гормонов. Среди имеющихся теорий патогенеза печеночной энцефалопатии заслуживает внимания мнение о ее развитии вследствие расстройства деятельности астроглиальных клеток. Именно их рассматривают в качестве мишеней для потенциальных нейротоксинов при развитии печеночной энцефалопатии [19, 120, 216, 373].

Среди потенциально нейротоксичных веществ эндогенного происхождения рассматриваются нитрид водорода, некоторые аминокислоты, содержащие атом серы, метаболиты β-индолиламинопропионовой кислоты, α-амино-γ-метилтиомасляной кислоты, жирных кислот с короткой цепочкой, альфа-кетопропионовой кислоты, тиоспирты, гидроксибензол, индол. Способствуют манифестации печеночной энцефалопатии также ряд нейротрансмиттерных систем с соответствующими рецепторами, некоторые модуляторы воспалительного ответа, снижение уровня цинка [126, 150, 160, 445, 599].

Так, в нормальных условиях нитрид водорода (после образования в просвете кишечника в процессе азотистого обмена) вследствие энтерогепатической циркуляции поступает в печень, где метаболизируется до мочевины глутамина. Последняя фильтруется почками и в незначительном количестве выделяется в просвет кишечника. Около 20% нитрида водорода, изначально не подвергшегося трансформации в мочевину, превращается в глютаминовую кислоту и глютамин, который в печени и почках вновь метаболизируется до нитрида водорода и мочевины с замыканием цикла. При циррозе печени вследствие нарушения

Репозиторий ГрГМУ

внутрипеченочного метаболизма аммиака, увеличения количества потребления протеинов, видоизменения кишечной флоры, а также вследствие шунтирования крови наблюдается нарастание его концентрации в крови. Необходимо отметить, что нитрид водорода, не несущий заряда, способен проходить в центральную нервную систему, накапливаться там, способствовать перемещению туда фенилаланина, тирозина и триптофана. Реализация нейротоксического действия аммиака на уровне головного мозга включает непосредственное токсическое действие на нейроны со снижением скорости проведения импульсов, снижение синтеза и утилизации в них аденозинтрифосфорной кислоты, нарушение регуляции содержания ГАМК в нейронах головного мозга.

В связи с отсутствием орнитинового цикла в головном мозге в астроглиальных клетках из нитрида водорода и глутаминовой кислоты образуется амид глутаминовой кислоты, количество которого при высокой концентрации аммиака становится избыточным. Снижение концентрации рецепторов глутаминовой кислоты на мембранах астроглиальных клеток затрудняет ее поступление в клетки и увеличивает ее концентрацию, что ведет к повышению содержания аммиака [60, 160, 216, 570].

Усиление процессов распада белка с переключением энергетического обмена на катаболизм разветвленных аминокислот в качестве энергетического субстрата создает важную предпосылку для развития печеночной энцефалопатии. В результате вышеназванных процессов, а также вследствие нарушения обмена в печени гомоциклических аминокислот и превышения уровня последних, нарушается коэффициент равновесия между разветвленными и гомоциклическими аминокислотами (индекс Фишера), который в обычных условиях равняется 3–3,5. В данной ситуации его уровень уменьшается ниже 1,5. В процессе метаболизма гомоциклических аминокислот происходит их трансформация в соединения, с помощью которых может осуществляться передача нервных импульсов с одной нервной клетки на другую. Данные химические вещества занимают рецепторы таких естественных нейромедиаторов, как катехоламины, что приводит к снижению скорости передачи импульса и способствует развитию энцефалопатии [258, 649].

Репозиторий ГрГМУ

Усиленное перемещение фенилаланина, тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер способствует увеличению их концентрации в ЦНС и угнетению интенсивности работы энзимов, требующихся для новообразования таких нейротрансмиттеров, как дофамин и норэпинефрин. Это также способствует синтезу патологических нейромедиаторов со сниженной способностью передачи возбуждения на постсинаптическую мембрану, что в результате способствует развитию энцефалопатии [160, 258].

Увеличение количества пирувата и лактата приводит к снижению pH крови, способствующее повышению проницаемости клеточных мембран и гематоэнцефалического барьера с усилением поступления церебротоксических веществ в нейроны центральной нервной системы. Компенсаторное усиление дыхательной активности приводит к временному повышению pH, что потенциирует церебротоксическое воздействие нитрида водорода на центральную нервную систему [81].

Изменение метаболизма с дефицитом энергетических субстратов и переносчиков ведет к дополнительному угнетению функционирования головного мозга вследствие гипоксии. Изменение водно-электролитного баланса при печеночной энцефалопатии сопровождается снижением содержания калия в крови, снижением внутриклеточного pH и повышением его уровня в межклеточной жидкости. Это, как уже указывалось выше, способствует проникновению аммиака в центральную нервную систему и его депрессивному воздействию. Вследствие гибели печеночной паренхимы нарушается глюконеогенез, кроме того, снижению уровня глюкозы в крови способствует также уменьшение скорости его разрушения в печени. Сниженный уровень глюкозы становится дополнительным фактором, усиливающим степень развития печеночной энцефалопатии. В то же время описано развитие повышения уровня глюкозы при циррозе печени из-за увеличения скорости образования глюкагона и снижения чувствительности периферических тканей к инсулину [81, 292, 381].

Несмотря на отсутствие единой общепринятой концепции развития печеночной энцефалопатии, описанные выше процессы в итоге приводят к развитию у 30–70% пациентов с циррозом печени скрытой субклинически протекающей ее формы [161].

Репозиторий ГрГМУ

В клинической картине печеночной энцефалопатии вследствие вовлеченности в патологический процесс разных частей головного мозга присутствуют нарушения психической и неврологической сферы, выраженность которых может варьировать в динамике [100, 694].

Наиболее сложна для диагностики печеночная энцефалопатия, протекающая без явной клинической симптоматики, но приводящая в то же время к нарушению стандартной относительно устойчивой системы поведенческих реакций. Имеющиеся нарушения психической сферы могут иметь клинические особенности, характерные для поражения лобной и теменной долей. Выявить данную стадию печеночной энцефалопатии помогают психометрические методы, при этом отклонения наиболее часто обнаруживаются в речевых функциях [100, 564].

Нарушения психической сферы делят на расстройства речи, интеллекта, личности, сознания. Речь у данных пациентов замедляется, нечленораздельная, голос становится однообразным. При прогрессировании энцефалопатии появляется нарушение содержания речи, присутствуют частые повторы слов.

Палитра расстройств интеллекта может включать как легкие нарушения, так и выраженные, вплоть до помрачения сознания. Отдельные нарушения интеллекта протекают при ясном сознании и чаще характеризуются расстройством оптико-пространственных функций как на этапе распознавания, так и воссоздания объекта. Среди проявлений этого нарушения выявляют неспособность конструирования объекта из его составных частей либо его копирования (apraxia constructiva). Объективизировать и динамически определять стадию развития данного процесса помогает тест Рейтана, в котором пациент соединяет числа с учетом времени, затраченного на это. Прогрессирующее изменение почерка также может служить динамическим диагностическим тестом прогрессирования процесса [100, 182, 674].

Изменения личности при поражении лобных долей могут протекать в виде инфантилизма, дурашливости, вспыльчивости, отсутствия заинтересованности в выполнении обязательств в браке. При этом данные пациенты общительны, галантны, фривольны, полны энтузиазма, легко заводят новые знакомства.

Репозиторий ГрГМУ

Печеночной энцефалопатии свойственно расстройство сознания с диссомнией, наиболее ранним вариантом которой является гиперсомния с дальнейшим нарушением чередования сна и бодрствования и их несоответствия времени суток. Нарушения сознания прогрессируют, проявляясь вначале снижением двигательной активности, неподвижностью глазных яблок, медлительностью, бездействием, лаконичностью. В последующем пациент отзывается лишь на сильные раздражители, при дальнейшем утяжелении состояния развивается кома. При резком нарушении сознания возможна манифестация симптомов делириозного синдрома [151, 268].

Неврологические проявления печеночной энцефалопатии могут включать астериксис (печеночный тремор, флеппинг-тремор), который проявляется в виде неритмичных непроизвольных колебательных движений пальцев и кисти, в ряде случаев в движения вовлекаются вся верхняя конечность, мимические и жевательные мышцы, мышцы шеи, нарушается походка. Максимальное проявление астериксис имеет при статических нагрузках, связанных со стабилизацией заданного положения тела и может уменьшаться при передвижении или в покое, проявляется с обеих сторон тела, но не является симметричным. Астериксис ассоциируют с расстройством проведения центростремительных проприоцептивных сигналов в ствол мозга. При прогрессировании энцефалопатии и переходе ее в стадию комы астериксис не выявляется. Данный синдром может выявляться также при инсульте, почечной, дыхательной и сердечной недостаточности [49, 84].

Наблюдаются повышение проприоцептивных рефлексов, гипертонус мускулатуры, быстрые ритмичные сокращения мышц голени. При прогрессировании печеночной энцефалопатии и развитии комы данные рефлексы пропадают, вместо сгибательного подошвенного рефлекса может выявляться рефлекс Бабинского, отмечаются рефлексы Янишевского-Бехтерева и Оппенгейма, учащенное дыхание, повышение температуры, центральная слепота, появляющаяся в результате обратимого повреждения корковых зрительных зон [84, 172].

В практической реаниматологии с целью определения степени нарушения сознания и комы наиболее широко применяется Glasgow Coma Scale, подразумевающая балльную оценку двига-

Репозиторий ГрГМУ

тельной и речевой активности, открывания глаз. Интегральная сумма баллов позволяет дифференцировать вариант нормального уровня сознания, прекомы, сопора и глубокой комы [181, 391].

Согласно Международной ассоциации по изучению болезней печени (1992), целесообразно дифференцировать острую, подострую и хроническую печеночную энцефалопатии. При остром течении печеночной энцефалопатии наблюдается резкое ее возникновение, скоротечный и чрезвычайно тяжелый характер протекания. На фоне цирроза это может свидетельствовать о кризе и конечной стадии заболевания либо присоединении массивной гибели функционирующей печеночной паренхимы, обусловленной воздействием экзогенных гепатотоксических факторов. К обстоятельствам, создающим условия для развития острой печеночной энцефалопатии, относятся применение высоких доз мочегонных препаратов, эвакуация больших объемов жидкости при асците, потери электролитов при рвоте, уменьшение притока крови к печени при кровотечениях, развитие инфекционного процесса, нарушение моторики кишечника и прием пищи с высоким содержанием протеинов, портокавальные шунты больших диаметров, резкий перерыв в употреблении алкоголя, прием психотропных препаратов [52, 127, 149, 217].

Для подострой печеночной энцефалопатии характерно более продолжительное прогрессирование признаков. Хронический тип печеночной энцефалопатии наиболее присущ пациентам с циррозом печени с развившимися портокавальными анастомозами. При поиске спонтанно сформировавшихся портосистемных шунтов с целью их облитерации следует помнить, что возможно как наличие их большого количества малого диаметра, так и гемодинамически значимых анастомозов между селезеночной и желудочными венами, селезеночной и левой почечной венами либо между венозными сосудами, формирующими «голову медузы». При данном типе нарушения психической и неврологической сферы имеют разную эксплицитность, поддаются патогенетической терапии.

В развитии печеночной энцефалопатии выделяют 4 стадии: предвестников комы (прекома I), сомноленции (прекомы II), сопора (кома I) и стадию собственно комы. С целью комплексной диагностики этих стадий предлагается оценивать жалобы паци-

Репозиторий ГрГМУ

ента, нарушения психической и неврологической сферы, наличие или отсутствие печеночного тремора, с дополнительным использованием данных электроэнцефалограммы, подсчетом баллов по шкале Глазго [52, 127, 149, 217].

В реальных практических условиях, а также в научных целях для объективизации диагноза печеночной энцефалопатии применяют ряд методик. Так, используется определение скорости выполнения психометрических тестов. На электроэнцефалограмме осуществляют выявление ретардации α ритма и увеличение его максимальных отклонений, наличия δ или θ ритмов. Выявленные нарушения ритма регистрируются на начальных стадиях в проекции переднего отдела головного мозга, появляясь впоследствии также над теменной и затылочной долями. При долговременном поражении печени с хронической интоксикацией центральной нервной системы частота волн на электроэнцефалографии может меняться, приобретая характерную особенность уменьшения амплитуды (плоские электроэнцефалограммы).

Признаки, выявляемые при электроэнцефалографии, появляются раньше манифестации изменений со стороны биохимического анализа крови и появления в клинике нарушений психики. Осуществляют также диагностику уменьшения амплитуды вызванных потенциалов головного мозга различного генеза (зрительных, слуховых, соматосенсорных). Данная технология способствует диагностике функционирования центростремительных путей проведения, обладая в то же время несколько меньшей диагностической значимостью в сравнении с психометрическими методиками. Используется также определение с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса концентрации глутамина и соотношения миоинозитола к креатинину, определение концентрации глутаминовой кислоты и глутамина в цереброспинальной жидкости либо уровня нитрида азота в крови [148, 149, 217, 316, 373, 581].

При выполнении компьютерной или магнитно-резонансной томографии на фоне печеночной энцефалопатии выявляются признаки атрофии коры и отека головного мозга, вызванные снижением детоксикации в печени и имеющей более выраженный характер на фоне хронического процесса и длительного

Репозиторий ГрГМУ

употребления алкоголя. Эти изменения могут быть выражены не только качественно, но и количественно, в том числе и у пациентов без выраженной клиники, что объективизирует представленные данные [217, 295].

На аутопсии при изучении головного мозга невооруженным глазом в 50% случаев отмечается отек, чаще встречающийся после длительной тяжелой комы. При гистологическом посмертном исследовании головного мозга устанавливается увеличение числа астроглиальных клеток с большими ядрами и ядрышками, с периферическим расположением нуклеопротеида клеточного ядра и увеличением количества резервного полисахарида. Наиболее выражены перечисленные изменения в коре и стриопаллидарной системе, их ассоциируют с повышением уровня нитрида азота. Сходные микроструктурные характеристики обнаруживаются при исследовании головного мозга пациентов, страдавших при жизни болезнью Альцгеймера. При хронических процессах выявленные патологические процессы теряют способность развиваться в обратном направлении, выявляются признаки псевдосклероза Вестфаля. Помимо названных находок, обнаруживается уменьшение толщины коры головного мозга, снижение количества нервных клеток в стриопаллидуме, мозжечке и коре [217, 280, 324].

Перед началом коррекции печеночной энцефалопатии необходимо провести ее дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, сопровождающимися нарушениями в психической и неврологической сфере. Необходимо убедиться в отсутствии воздействия на организм пациента спиртных напитков, психофармакологических средств, выявить и устранить способствующие ее развитию дополнительные агенты. Выполняются мероприятия, способствующие уменьшению синтеза и всасывания аммиака и иных токсинов, способствующих развитию печеночной энцефалопатии. В питании данных пациентов с этой целью важно уделить внимание уменьшению уровня протеинов, с приоритетным содержанием растительных белков в связи с образованием меньшего количества аммиака при их переваривании и меньшего содержания в их составе α-амино-γ-метилтиомасляной кислоты и ароматических аминокислот. Помимо этого наблюдается послабляющий эффект при их употреблении, абсорбция и

Репозиторий ГрГМУ

элиминация токсинов растительными волокнами. Так, при остро развившейся печеночной энцефалопатии следует употреблять не более 20 г белка в сутки с последующим повышением его уровня на 10 г с периодичностью 1 раз в 2 дня с контролем симптомов энцефалопатии. При хронической энцефалопатии суточное количество белка составляет 40–60 г. Целесообразно применение питательных смесей с включением аминокислот с разветвленной цепью. Снижено также должно быть общее содержание жиров и углеводов и общая суточная калорийность диеты, которая включает большое количество овощных и фруктовых блюд. В случае нарастания тяжести печеночной энцефалопатии и развития печеночной комы необходим полный отказ от протеина в рационе. Целесообразно использование вечернего приема пищи. При невозможности проведения естественного питания его заменяют зондовым или парентеральным [22, 126, 145, 217, 694].

В арсенале консервативных методов с целью уменьшения синтеза в просвете желудочно-кишечного тракта нитрида водорода применяются неабсорбируемые аминогликозиды (неомицина сульфат), имеющие широкий спектр действия и оказывающие местное бактерицидное воздействие на микрофлору кишечника. В то же время частичная абсорбция неомицина при его долговременном использовании несет потенциальную угрозу развития нефротоксичности и тугоухости. При необходимости приемлема замена неомицина на мономицин, канамицин либо метронидазол, также применяемых короткими курсами. Имеются данные об эффективности использования для этих целей несистемного антибиотика рифаксимина. Являясь дериватом рифамицина, он ингибирует синтез РНК бактерий в просвете желудочно-кишечного тракта, лишь 0,4% от принятой перорально дозы антибиотика абсорбируется. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов после неэффективного курса применения лактулозы прием в течение 6 месяцев 550 мг рифаксимина дважды в день приводил к долговременному эффекту. Из побочных эффектов отмечены тошнота, рвота, абдоминальные боли, снижение веса, колит, ассоциированный с Clostridium difficile, отмеченный у двух пациентов. Терапевтический эффект рифаксимина в виде ремиссии печеночной энцефалопа-

Репозиторий ГрГМУ

тии достигал года у 83% пациентов. Показано улучшение когнитивных функций и качества жизни у пациентов, получавших терапию рифаксимином, широкому применению которого в некоторой степени препятствует его высокая стоимость [335, 529, 694].

Использование разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин и валин) стимулирует включение аммиака в синтез мышечных белков и улучшает когнитивные функции при минимальной печеночной энцефалопатии, но не препятствует рецидивам печеночной энцефалопатии. Если их эффективность в отношении печеночной энцефалопатии рядом авторов подвергается сомнению, то общепризнанным является их положительное влияние на питательный статус пациентов с циррозом печени и их мышечную массу. Однако дозировки не являются стандартизированными, и долговременная приверженность к их применению может быть трудно достижимой [344, 694].

Лактулоза нашла применение в качестве препарата, способствующего обезвреживанию, снижающего скорость синтеза и препятствующего абсорбции в кишечнике нитрида водорода, фенилаланина и тирозина. В слизистой кишечника отсутствуют собственные энзимы для декомпозиции лактулозы. Этому дисахариду, состоящему из галактозы и фруктозы, присущи свойства слабительного осмотического действия, под воздействием микрофлоры кишечника происходит ее гидролитическое расщепление с образованием лактата и закислением среды в толстом кишечнике. Это в свою очередь создает благоприятные условия для развития микрофлоры, антагонистической по отношению к микроорганизмам, продуцирующим в процессе жизнедеятельности аммиак. Близким действием обладают препараты лактоза, лактилол. При этом при применении последнего представителя второй генерации дисахаридов эффект наступает раньше и реже развивается диарея. При использовании средств данной группы добиваются наличия у пациентов стула дважды в день кашицеобразной консистенции. Следует избегать передозировки этих препаратов в связи с возможностью развития выраженной диареи и последующей гипернатриемии, гипокалиемии и алкалоза, обезвоживания и изменения функционального состояния почек [19,

Репозиторий ГрГМУ

105, 217, 694].

В связи с четко прослеживаемой взаимосвязью между нарушением пассажа по кишечнику и развитием печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени обоснованным является использование клизм с сернокислым магнием, лактулозой, фосфатных растворов для очищения толстого кишечника. Актуальным у пациентов с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, находящихся в тяжелом состоянии, является метод ирригации кишечника через зонд, проведенный в тощую кишку при фиброгастродуоденоскопии либо во время операции. При этом авторы констатируют необходимость обязательной предварительной остановки кровотечения различными методами. Отмечено улучшение неврологического статуса, биохимических показателей крови и аминокислотного спектра. Продолжительность применения последнего метода определяется по купированию клиники печеночной энцефалопатии и констатации светлой окраски стула [217, 227].

Для абсорбции циркулирующего в крови нитрида водорода и элиминации его из общего циркуляторного русла используются орницетил и глутаминовая кислота. Последняя является также антигиппоксантом, повышает скорость выработки АТФ, проведение импульса в межнейрональных связях [63, 81].

Обнадеживающие результаты показывает использование L-орнитина-L-аспартата, который стимулирует цикл мочевины и синтез глутамина, что является важным механизмом детоксикации аммиака. При его применении отсутствует необходимость в ограничении уровня употребления белка. Так, на фоне L-орнитина-L-аспартата у пациентов с печеночной энцефалопатией выявлено снижение выраженности клиники, уменьшение содержания нитрида водорода в плазме, объективное подтверждение эффективности препарата отражают тест связи чисел и метод определения вызванных зрительных потенциалов головного мозга [147, 161, 499].

Важным фактором в лечении печеночной энцефалопатии является борьба с нарушением кислотно-основного равновесия, проявляющегося негазовым алкалозом, в ряде случаев обусловленным приемом мочегонных препаратов с целью коррекции ас-

Репозиторий ГрГМУ

цитического синдрома. Имеющееся повышение pH облегчает проникновение нитрида водорода в центральную нервную систему. В данной ситуации целесообразным является включение в рацион продуктов, богатых калием, а также фармакологическое восполнение его дефицита [240].

Патогенетически обоснованным является использование совместно с традиционными инфузионными средами витаминов С, B_1, B_6. Применяются также растворы гемодеза и альбумина, обладающие способностью абсорбировать токсины, переводя их в неактивное состояние. Гемодез к тому же способствует увеличению диуреза, корригирует капиллярное кровообращение. Альбумин в свою очередь за счет увеличения коллоидно-осмотического давления создает условия для проникновения транссудата из межклеточного пространства в просвет сосудов, ограничивая избыточное скопление жидкости в межклеточном пространстве. Для устранения аминокислотного дисбаланса необходимо использовать аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью. Их положительный эффект отражает улучшение самочувствия пациентов и показателей электроэнцефалографии.

Среди более эффективных методов элиминации токсинов при печеночной энцефалопатии нашли свое применение гемосорбция, лимфосорбция, плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ, наружное дренирование грудного лимфатического протока, фильтрация крови через высокопроницаемые мембраны с восполнением потери жидкости инфузией. Большинство печеночных токсинов являются гидрофобными, связаны с белками плазмы крови и не могут быть удалены с помощью диализа. Для этих целей доступны системы, использующие альбумин в качестве транспортера гидрофобных соединений (альбуминовый диализ, MARS). Система Prometeus использует принцип фильтрации через высокопроницаемые мембраны субстанций с молекулярным весом до 300.000, что позволяет фильтровать большинство белков, связавших токсины. При дальнейшей рециркуляции в картриджах с абсорбентами раствор белков, освобожденных от токсинов, возвращается в общее циркуляторное русло.

Целесообразно использование субстанций, обладающих способностью связывания и выведения токсинов из просвета же-

Репозиторий ГрГМУ

лудочно-кишечного тракта [81, 126, 426, 451].

Патогенетическая коррекция печеночной энцефалопатии может расширяться за счет применения способа ликвидации самостоятельно развившихся либо хирургически сформированных портокавальных анастомозов. При этом с целью предупреждения рецидивов кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка следует предусмотреть применение альтернативного метода их профилактики. Перспективным способом ликвидации шунтов является рентгенэндоваскулярная баллонная окклюзия или эмболизация самостоятельно развившихся анастомозов между ветвями воротной и нижней полой вен. В случае неэффективности других методик при наличии показаний трансплантация печени способствует либо полному купированию клинических признаков печеночной энцефалопатии, либо существенному их регрессу [217, 382, 408, 560].

Таким образом, необходимо отметить, что включение патогенетически обоснованной терапии печеночной энцефалопатии в комплексное лечение пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, несомненно, будет способствовать как лучшей переносимости применяемых методов профилактики и лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, так и улучшению отдаленных результатов лечения.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 10

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ НЕЦИРРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Определение портальная гипертензия характеризует состояния, при которых происходит превышение нормального уровня давления в воротной вене, обусловленное препятствием на разных участках следования венозного притока к печени либо другими причинами.

Надпеченочная портальная гипертензия манифестирует при наличии окклюзии на уровне печеночных вен либо нижней полой вены. Внутрипеченочная ее форма разделяется на пресинусоидальный тип, синусоидальный и постсинусоидальный. Подпеченочный вариант портальной гипертензии обуславливается обструкцией воротной либо селезеночной вен, функционированием соустья между селезеночной артерией и веной [141, 195, 216].

Среди факторов, рассматриваемых в качестве этиологических при развитии подпеченочного типа портальной гипертензии, играют определенную роль гормональные контрацептивы, гнойные заболевания внутрибрюшных органов, травматические повреждения, фиброзные изменения забрюшинной клетчатки, гематологические заболевания, новообразования ретроперитонеального пространства, лимфогранулематоз, интраоперационная травма, патологический артериовенозный сброс в системе селезеночной вены, пересадка поджелудочной железы, образование аневризм селезеночной артерии и ее мальформации [189, 210, 211, 216].

В случае возникновения препятствия кровотоку на уровне селезеночной вены портальная гипертензия протекает по левостороннему типу. Наиболее часто к этому приводят воспалительные процессы и новообразования поджелудочной железы. Надпеченочный тип портальной гипертензии вызывается препятствием оттоку венозной крови от печени на уровне печеночных вен (синдром Бадда-Киари). Данный вид нарушения венозного оттока может возникнуть у пациентов с эритематозом, идиопатическим

Репозиторий ГрГМУ

гранулематозным васкулитом, болезнью Маркиафавы-Микёли, при хроническом рецидивирующем афтозе, употреблении гормональных контрацептивов, ряде онкологических заболеваний, мальформациях нижней полой вены, беременности и других заболеваний. Смешанный вариант портальной гипертензии возникает в случае сочетания цирроза печени либо печеночно-клеточного рака с тромбированием воротной вены, надпеченочный вариант портальной гипертензии может обуславливаться предсуществующей узловой трансформацией в отсутствии печеночной дисфункции, недоразвитие печеночных вен в ряде случаев комбинируется с циррозом печени либо внепеченочным тромбированием воротной вены [3, 189, 203, 211].

Весьма показательны данные о результатах диагностики и лечения пациентов с внепеченочной портальной гипертензией, опубликованные Н.Г. Сапроновой с соавт. (2013). Так, общее количество включенных в исследование пациентов составило 341. Подпеченочный тип портальной гипертензии констатирован в 12,3% наблюдений, внутрипеченочный – у 87,1%, и сочетание внутрипеченочного типа с надпеченочным – в 0,6% наблюдений. Анализируя более тщательно причины подпеченочной портальной гипертензии у 42 пациентов, авторы у 9 из них отмечают развитие левостороннего варианта с эпизодами кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и увеличением селезенки в связи нарушением проходимости селезеночной вены вследствие развития панкреатита и постнекротических кист. В одном случае констатировано наличие ретроперитонеального фиброза, в 6 – тромбирование просвета воротной вены, в 21 – остаточные изменения селезеночной вены после тромбоза, при этом в последней категории в 2 случаях наблюдалась комбинация с наличием аневризматического расширения селезеночной артерии, врожденная мальформация воротной вены отмечена у 5 пациентов.

С целью дифференциальной диагностики причин подпеченочной портальной гипертензии в данном исследовании использовались эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование с определением качественных и количественных параметров кровотока, ангиография селезеночной артерии, мезентерикопортография, а также компьютерная томография с ангиоусилени-

Репозиторий ГрГМУ

ем. Констатировано, что хотя наиболее информативным в плане характеристик кровотока по воротной вене является доплеровское узи, наилучшие результаты в диагностике дает квалифицированное сочетание и интерпретация данных методов. В качестве основного варианта оперативного вмешательства при подпеченочной портальной гипертензии выполнялось удаление селезенки, по показаниям дополнявшееся лигированием выявленных артериовенозных соустий, резекцией аневризматических расширений селезеночной артерии, резекцией хвоста поджелудочной железы с ложными кистами; изолированная эмболизация селезеночной артерии выполнена лишь в 2 случаях [132].

Портальная гипертензия, развивающаяся при отсутствии цирроза печени, может быть обусловлена заболеваниями разной этиологии. Чертой, объединяющей данную группу заболеваний, является повышение давления в системе воротной вены, обусловленное предпеченочными либо внутрипеченочными причинами, без фонового наличия цирроза печени. Давление заклинивания в печеночных венах при этом может оставаться в пределах референсных значений либо незначительно повышаться. Среди наиболее часто встречающихся заболеваний данной группы рассматриваются нецирротический портальный фиброз, имеющий альтернативное название – идиопатическая портальная гипертензия, а также внепеченочная обструкция воротной вены. Данные причины обуславливают до 20-30% всех случаев портальной гипертензии в развивающихся странах. К другим причинам нецирротического портального фиброза относятся шистосомоз, узловая регенеративная гиперплазия, частичная узловая трансформация, пелиоз и врожденный фиброз печени [25, 78, 607, 608].

В основе нецирротического портального фиброза и внепеченочной обструкции воротной вены лежат причины сосудистого происхождения. И если точные этиологические факторы в ряде случаев установить не удается, то для объяснения общих патогенетических механизмов их развития с различными исходами предложена следующая гипотеза. Так, у пациентов с генетической предрасположенностью на фоне инфекции либо гиперкоагуляционного статуса может развиться тромбоз воротной вены либо ее притоков. В том случае, если тромбоз воротной вены случа-

Репозиторий ГрГМУ

ется в раннем детском возрасте, это ведет к развитию внепеченочной обструкции воротной вены. В ситуации, когда повторные микротромбозы возникают в венозных ветвях среднего и малого диаметра, хроническая антигенеэмия и флебосклероз, а также пресинусоидальный фиброз и стимуляция ретикулоэндотелиальной системы способствуют манифестации неспецифического портального фиброза [127, 607, 608].

Говоря о проблеме неспецифического портального фиброза, следует отметить, что первоначально для обозначения ситуации наличия портальной гипертензии без цирроза печени, сочетающейся с флебосклерозом внутри- либо внепеченочных участков ветвей воротной вены Mikkelsen et al., ввели в обиход термин гепатопортальный склероз, использующийся специалистами США. Затем Boyer et al. предложил термин идиопатическая портальная гипертензия (IPH), который применяется в Японии. В то же время на рабочей конференции (1969), была обобщена вся имеющаяся к тому времени информация о данной проблеме, и данной патологии было присвоено определение нецирротического портального фиброза [364, 420, 421, 608].

Патогенез идиопатической портальной гипертензии до конца не ясен, предложен ряд гипотез, которые в разной степени могут объяснить развитие этого заболевания. В поддержку инфекционной гипотезы служит тот факт, что данное заболевание встречается у пациентов из наименее обеспеченных слоев общества. Сторонники приведенной гипотезы объясняют такое явление тем, что данная категория людей в ряде стран не получает должного антенатального и перинатального медицинского обслуживания. Это в свою очередь ведет к более высокой частоте встречаемости у них в раннем детском возрасте пупочного сепсиса, бактериальных инфекций, диареи. Рецидивирование данных состояний способствует развитию портальной пиемии, пилефлебиту мелких ветвей с последующим их тромбозом, склерозом и облитерацией. Подтверждением этой теории является также воспроизведение морфологической картины печени, подобной той, которая наблюдается при идиопатической портальной гипертензии, путем повторного внутрипортального введения убитой культуры кишечной палочки [103, 319, 360, 514, 608].

Репозиторий ГрГМУ

Имеет своих сторонников гипотеза о роли ряда микроэлементов и химических соединений в генезе данной патологии. Так, выявлено, что хроническое поступление в организм мышьяка ведет к развитию нецирротического портального фиброза. Биопсия печени у таких пациентов способствует выявлению перипортального фиброза, неполного септального цирроза в ряде случаев с развитием неоваскуляризации в пределах расширенных портальных зон, что является характерным для идиопатической портальной гипертензии. Гистологическая картина, подобная той, которая наблюдается при нецирротическом портальном фиброзе, установлена при хроническом воздействии на организм мономеров хлористого винила, сульфатов меди, применении метотрексата, передозировке витамина А, а также в почечных трансплантатах у реципиентов, получающих терапию 6-меркаптопурином, азатиоприном и кортикостероидами [24, 304, 396, 554, 606, 607].

Кроме того, рассматривается также иммунологическая теория, проводятся исследования аутоиммунной активности, направленной против мелких ветвей воротной вены. Так, выявлена большая частота экспрессии эндотелиальными клетками данной локализации HLA-DR антигена при нецирротическом портальном фиброзе в сравнении с хроническом активным гепатитом, циррозом печени и неизмененной печенью. Также установлена высокая частота встречаемости HLA-DR3 антигена у пациентов с данной патологией. Эти исследования могут свидетельствовать о том, что мелкие ветви воротной вены в маленьких и средних по размеру портальных трактах являются целью иммунологической атаки при идиопатической портальной гипертензии. Другими свидетельствами, служащими для подтверждения данной гипотезы, является снижение у пациентов этой категории соотношения Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, слабая реакция в аутологичной смешанной культуре лимфоцитов, частое сочетание идиопатической портальной гипертензии с аутоиммунными заболеваниями [233, 296, 370, 423, 517, 612].

При макроскопическом исследовании на аутопсии у пациентов с нецирротическим портальным фиброзом размеры печени могут быть увеличены либо оставаться неизменными. Поверх-

Репозиторий ГрГМУ

ность ее чаще гладкая, но в 10-15% случаев может быть бугристой, при этом у последней категории пациентов ретроспективно отмечается снижение функциональных печеночных тестов в отличие от остального их большинства. Воротная вена и ее ветви выдаются над поверхностью, имеют склерозированные стенки. В средних и малых по диаметру ветвях воротной вены отмечается наличие тромбоза [513, 526, 650].

Определение гистологической картины при идиопатической портальной гипертензии может быть обобщено как облитерирующая портовенопатия печени. Так, согласно данным Nakanuma et al., она характеризуется наличием разной степени выраженности плотного портального фиброза, облитерации воротных вен, портального воспаления, нерегулярных утолщений интимы портальных вен, организованных тромбозов и реканализации воротных вен, узловой гиперплазией паренхимы, аномальных новообразованных сосудов в дольках, внутридольковых фиброзных септ, субскапулярной атрофии, перидуктального фиброза междольковых желчных протоков. При этом у пациентов с наличием узловой трансформации выявляют выраженный подпеченочный и портальный фиброз. В более редких наблюдениях отмечена прогрессия неспецифического портального фиброза до развития неполного портального цирроза, который отличается наличием тонких неполных фиброзных септ от невыраженных узелков [24, 263, 414, 493, 650].

Идиопатическая портальная гипертензия чаще встречается у молодых пациентов из категории малообеспеченных слоев общества. Согласно данным ряда центров, не наблюдается явной связи заболевания с полом пациентов, в то же время результаты других исследований отмечают более частую встречаемость неспецифического портального цирроза у женщин. В клинике отмечается наличие однократного либо повторного кровотечения, спленомегалии и проявления гиперспленизма. При нецирротическом портальном фиброзе наблюдается сохранная функция печени, за исключением нодуллярного варианта, при котором может выявляться желтуха, умеренный асцит и снижение уровня альбумина. Гипохромная, микроцитозная анемия – частая находка у данных пациентов вследствие желудочно-кишечных кровотечений.

Репозиторий ГрГМУ

Проявления гиперспленизма в виде нормохромной, нормоцитозной анемии, лейкопении менее $4x10^9$/л и тромбоцитемии ниже $50x10^9$/л, протекающие чаще бессимптомно, также отмечаются в ряде случаев. Выявлены нарушения плазменного гемостаза и тромбоцитарной функции [24, 103, 263, 505, 566, 606, 650].

Таким образом, диагностическими критериями нецирротического портального фиброза являются: наличие спленомегалии, нормальные или незначительно измененные функциональные печеночные пробы, варикозное расширение вен пищевода и желудка, проходимые воротная и печеночные вены, нормальное или незначительно повышенное давление заклинивания в печеночной вене, отсутствие цирроза при биопсии печени. При ультразвуковом допплеровском исследовании выявляют наличие расширенной воротной вены, спленомегалии, спленоренальных шунтов и портокавальных анастомозов других локализаций. Увеличение давления в воротной вене может быть измерено прямой катетеризацией воротной вены с помощью чрескожного чреспеченочного доступа. Косвенно его можно оценить путем пункции селезенки и измерения давления в пульпе селезенки. Биопсия печени подтверждает отсутствие цирроза печени, при этом выявляют описанную ранее гистологическую картину, характерную для идиопатической портальной гипертензии [24, 103, 159, 608].

При лечении пациентов с гепатопортальным склерозом необходимо учитывать, что главной причиной смерти у данной категории пациентов при сохранной функции печени является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. В связи с этим успех лечения зависит от эффективности контроля и профилактики эпизодов кровотечений. При острых кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода при данном заболевании широко используется эндоскопическое лигирование и склерозирование, которые имеют одинаковую эффективность. Экстренное выполнение портокавального шунтирования требуется менее чем в 5% случаев. Для вторичной профилактики кровотечений используют β-блокаторы и эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен. При этом эффект β-блокаторов при нецирротическом портальном фиброзе невысок, имеются лишь единичные сообщения, подтверждающие его. В то же время

Репозиторий ГрГМУ

при шистосомозе их эффективность доказана в контролируемых исследованиях. Показана меньшая частота рецидивов кровотечений на фоне портального нецирротического фиброза при использовании эндоскопического лигирования в сравнении с применением пропранолола либо его комбинации с изосорбита мононитратом [444, 568, 608].

Необходимо также проводить первичную профилактику кровотечений из варикозно расширенных вен в связи с тем, что в противном случае у 95% пациентов в будущем возникнет кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Причем в данном случае эффективность β-блокаторов сопоставима с использованием эндоскопического лигирования. В ряде центров для пациентов данной категории предпочитают использовать профилактическое портокавальное шунтирование. При этом риск послеоперационной летальности крайне низок, так как функция печени сохранена. Другим осложнением нецирротического портального фиброза, требующим хирургического лечения, является синдром гиперспленизма. В качестве наиболее часто используемого варианта коррекции применяют спленэктомию с возможным формированием проксимального спленоренального шунта. Такие методы, как парциальная эмболизация селезеночной артерии, у данных пациентов используются реже. Отдаленные результаты лечения пациентов рассматриваемой группы являются хорошими, установлена меньшая летальность от кровотечений в сравнении с пациентами, страдающими циррозом печени. При полной эрадикации варикозно расширенных вен пищевода 5-летняя выживаемость составляет 100% [314, 608, 644].

Внепеченочная обструкция воротной вены является распространенной причиной желудочно-кишечных кровотечений в детском возрасте и наиболее часто бывает обусловлена тромбозом. Обычно происходит окклюзия тромбом на всем протяжении воротной вены с распространением на селезеночную вену, а также на верхнюю часть верхней брыжеечной вены. В небольшом проценте случаев наблюдается окклюзия лишь терминальной части воротной вены в области ворот печени. Наиболее частое место обструкции – место формирования ствола воротной вены, гораздо реже находят тотальный тромбоз воротной и селезеночной вен.

Репозиторий ГрГМУ

Изолированный тромбоз селезеночной вены, без вовлечения воротной, не входит в определение внепеченочной обструкции воротной вены, не относится к этому состоянию и тромбоз воротной вены на фоне предшествующего цирроза печени [366, 601].

Примерно в половине случаев внепеченочного тромбоза воротной вены причина не ясна. Среди факторов, обуславливающих его, рассматриваются ситуации, ведущие к повреждению воротной вены с последующим тромбозом. Это встречается при омфалите, катетеризации пупочной вены, перитоните, перенесенном в неонатальном возрасте, абдоминальной травме, ятрогенной операционной травме воротной вены, кистах и опухолях, сдавливающих ее в воротах печени. Наиболее частой причиной тромбоза воротной вены в новорожденном и детском возрасте является омфалит и абдоминальный сепсис. По вопросу причастности к развитию данного осложнения катетеризации пупочной вены мнения разных исследователей разнятся [89, 331, 654, 702, 708].

В ряде случаев внепеченочная обструкция воротной вены обусловлена редкими аномалиями, такими как стеноз, атрезия и агенезия ее ствола. В поддержку теории наследственного характера обструкции служит присутствие других врожденных дефектов сердечно-сосудистой системы [9, 558, 702].

Некоторые факторы косвенно ассоциируют с возникновением тромбоза воротной вены. Эта подгруппа причин включает такие состояния, как сепсис новорожденных вследствие заболеваний, не локализующихся в брюшной полости, ситуации, сопровождающиеся дегидратацией, множественные обменные трансфузии и гиперкоагуляционный статус. При этом повышение коагуляционного потенциала наблюдается при таких ситуациях, как миелопролиферативный синдром, полицитэмии, врожденный дефицит естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеин С и протеин S, мутация гена протромбина (G20210A). Данные дефекты напрямую ассоциируются с предрасположенностью к внепеченочной обструкции воротной вены. При этом реализация данной предрасположенности возникает в виде возникновения тромбоза на фоне инфекционного процесса, использования оральных контрацептивов, беременности, операциях на органах брюшной полости и при ряде других состояний [275, 369, 380, 662].

Репозиторий ГрГМУ

У взрослых пациентов цирроз печени длительное время рассматривался как главная причина тромбоза воротной вены. Известно, что он выявляется примерно у четверти пациентов данной категории. Частота наличия окклюзионного процесса на фоне цирроза печени достигает 17%. Патогенез его возникновения при циррозе до конца не ясен. Предполагается, что этому способствует снижение скорости кровотока в воротной вене, а также присутствие перипортального лимфангита и фиброза. Частой причиной тромбоза воротной вены являются онкологические заболевания, среди которых лидирующие позиции занимают рак поджелудочной железы и гепатоцеллюлярный рак. В его генезе в данном случае может играть роль прямая инвазия воротной вены опухолью, внешняя компрессия, а также развитие перипортального фиброза, развивающегося в послеоперационном периоде либо вследствие проведения лучевой терапии. Немаловажную роль в развитии тромбоза у этих пациентов играет вторичный гиперкоагуляционный статус. Инфекционный процесс также может приводить к развитию обструкции воротной вены во взрослом возрасте, хотя встречается несколько реже, чем у детей. Согласно имеющимся сообщениям, чаще осложняются тромбозом такие состояния, как интраабдоминальный сепсис, заболевания билиарного тракта, пилефлебит, подострый бактериальный эндокардит, послеоперационная и раневая инфекция в области брюшной стенки. Также внутрибрюшные воспалительные заболевания могут приводить к тромбозу воротной вены в отсутствии явного инфекционного процесса. В последней группе заболеваний лидирующие позиции имеет панкреатит, среди других анализируются холецистит, алкогольный гепатит и аппендицит [21, 302, 367, 368, 427, 437, 685].

Гистологическая картина печени при внепеченочной обструкции воротной вены не имеет выразительных отличительных черт. Чаще отмечается сохранение нормального строения паренхимы. Выявляют наличие ретикулиновых волокон концентрической ориентации вокруг портальных трактов, которые образуют септы, простирающиеся в паренхиму. Перипортальный фиброз в данном случае может быть обусловлен как распространением тромбофлебита внепеченочного участка воротной вены на ее внутрипеченочные ветви, так и быть вторичным в ответ на воз-

Репозиторий ГрГМУ

действие веществ, выделяющихся при разрушении печеночных клеток или на пропитывание желчью. В самой воротной вене при этом синдроме развивается кавернозная трансформация. В данном случае воротная вена представляет собой несколько разных по диаметру сосудов, пронизывающих в хаотичном порядке соединительную ткань, без четкого общего ствола вены. При этом тромбоз внутрипеченочных венозных ветвей менее характерен для синдрома внепеченочной обструкции воротной вены, что позволяет провести его дифференциальную диагностику с нецирротическим портальным фиброзом [286, 364, 469].

Уровень препятствия венозному кровотоку при данном синдроме является пресинусоидальным предпеченочным. Давление заклинивания в печеночных венах не превышает референсных значений, в то время как давление в селезеночной вене значительно повышено. Давление в варикозно расширенных венах пищевода и желудка напрямую характеризует его уровень в воротной и селезеночной венах. Приток крови к печени может сохраняться либо быть уменьшенным. Компенсаторно сохранению кровотока способствует портопортальное шунтирование по развившимся коллатералям, а также увеличивающийся приток крови по печеночной артерии. Системная сосудистая резистентность имеет тенденцию к снижению, в то время как сердечный выброс в значительной мере увеличивается, что в совокупности указывает на наличие гиперкинетического статуса. Определенный вклад в его прогрессирование вносит развитие портокавального шунтирования [402, 469].

В клинической картине у пациентов с внепеченочной обструкцией воротной вены наиболее часто встречается сочетание хорошо переносимых кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка с увеличенными размерами селезенки. В случае возникновения тромбоза воротной вены на фоне цирроза печени эпизоды кровотечений переносятся пациентами хуже, имеется тенденция еще большего ухудшения печеночной функции в этот период, присоединения трудно контролируемого асцита и энцефалопатии, возможны летальные исходы. Пациенты со злокачественными заболеваниями, осложненными тромбозом воротной вены, чаще погибают раньше, чем успевают развиться

Репозиторий ГрГМУ

кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Характерно наличие явлений анемии, лейкопении и тромбоцитопении, обусловленной спленомегалией с явлениями гиперспленизма. У ряда пациентов проявлением тромбоза вороной вены является прогрессирование асцитического синдрома, боли в животе и развитие клиники венозного мезентериотромбоза. Реже встречается гемобилия и тромбоэмболия легочной артерии. Чаще всего асцит носит транзиторный характер и возникает после кровотечения либо оперативного вмешательства [608, 613, 702].

В более редких клинических наблюдениях отмечено наличие повышенного уровня билирубина и щелочной фосфатазы, что обуславливается наличием портальной билиопатии, сдавлением протоков коллатеральными сосудами, а также образованием стриктур желчных протоков вследствие затруднения венозного оттока. При допплеровском ультразвуковом исследовании примерно у трети пациентов выявляют наличие варикозного расширения вен вокруг желчного пузыря и в его ложе. При внепеченочном тромбозе воротной вены выявлено удлинение протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени, а также дисфункции тромбоцитов. Это может быть вызвано легкой степенью диссеминированного внутрисосудистого свертывания, обусловленного портокавальным шунтированием. При внепеченочной обструкции воротной вены, в отличие от цирроза печени, функция гуморального иммунитета не страдает, в то время как нарушения функционирования клеточного иммунитета имеют одинаковый характер. Последние могут быть обусловлены явлением депонирования Т-лимфоцитов в селезенке и наличием в сыворотке веществ, влияющих на кинетику лимфоцитарного ответа [263, 300, 310, 327, 422, 608].

Варикозное расширение вен пищевода отмечается почти у 95% пациентов с внепеченочной обструкцией воротной вены, их сочетание с варикозным расширением вен желудка наблюдается в 40% случаев, гораздо реже выявляется изолированное расширение лишь вен дна желудка. Портальная гипертензионная гастропатия и обусловленные ею кровотечения встречаются реже, чем при циррозе печени. В то же время аноректальные варикосы имеются в большем проценте наблюдений в сравнении с цир-

Репозиторий ГрГМУ

розом печени и нецирротическим портальным фиброзом. Частота кровотечений из них может достигать 10%, при этом кровотечения чаще бывают профузными [132, 608].

Таким образом, в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены помогают клинические признаки сохранности печеночной функции у более молодых пациентов. В то же время у пациентов с длительным анамнезом заболевания наблюдаются признаки печеночной дисфункции в виде удлинения протромбинового времени, а также уменьшения уровня альбумина. Высокую диагностическую ценность имеет ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При ранней диагностике в просвете воротной вены визуализируется эхогенный тромб. При кавернозной трансформации воротной вены на ультразвуковом исследовании выявляются переплетения извитых вен в области ворот печени. В современных условиях гораздо реже выполняется спленопортография либо ангиография селезеночной артерии с исследованием в венозную фазу, хотя эти методы исследования обладают достаточной информативностью. Гораздо чаще применяются допплеровское ультразвуковое исследование, компьютерная томография с контрастным усилением, нативная магнитно-резонансная томография либо магнитно-резонансная ангиография. Возможно использование такого метода, как перкутанная трансселезеночная портография под рентгеновским компьютерным наведением [132, 608].

При прогрессировании заболевания у 90–95% пациентов с внепеченочном тромбозом воротной вены возникают кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Терапевтические подходы к их коррекции сходны с таковыми при идиопатической портальной гипертензии. В то же время при коррекции необходимо учитывать наличие портальной билиопатии, задержку развития в детском возрасте, а также оценивать целесообразность проведения антикоагулянтной терапии в ранние сроки после наступления тромбоза. На первый план из спектра методов лечения при наличии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка выступает их эндоскопическое склерозирование и лигирование, эффективность которых достигает 90–95%. При достаточной оснащенности и квалифицированности специали-

Репозиторий ГрГМУ

стов большинство кровотечений может быть остановлено эндоскопически. Для первичной и вторичной профилактики кровотечений используют как прием β-блокаторов, так и эндоскопические методы облитерации вариксов, при этом с помощью последних их эрадикации можно добиться до 90% случаев. В то же время при эндоскопическом склерозировании возникает опасность такого осложнения, как распространение тромбоза на селезеночную либо верхнюю брыжеечную вены вследствие распространения склерозирующего вещества по коллатеральным сосудам. Следует отметить, что эндоскопические методы облитерации варикозно расширенных вен при использовании в изолированном виде без нормализации портального давления не предотвращают развития аноректального и эктопического варикоза, портальной билиопатии, не способствуют нормализации развития в детском возрасте [9, 314, 347, 353, 416, 432, 610].

В случае неэффективности данных методов следует применять портокавальное шунтирование. Хирургическое вмешательство также является обоснованным в случае эктопического варикоза, портальной гипертензивной гастропатии. В экстренных ситуациях при неконтролируемом кровотечении чаще выполняют операции азигопортального разобщения, в то время как среди операций, выполняемых по плановым показаниям, превалируют шунтирующие вмешательства. Данной группе вмешательств присущ риск ранних рецидивов кровотечений (до 11% случаев) и развитие печеночной энцефалопатии. Летальность, по сообщениям ряда авторов, достигает 2%. В ситуации наличия распространенного тромбоза выполнимым является лишь мезентерико-кавальное шунтирование. Существует также опасность продленного тромбоза у пациентов с гиперкоагуляционным статусом. Развивающийся при внепеченочном тромбозе воротной вены гиперспленизм чаще всего не требует специального лечения. При наличии геморрагического синдрома либо выраженной анемии с необходимостью заместительного переливания эритроцитарной массы необходима коррекция гиперспленизма. При этом возможно выполнение селективных либо тотальных портокавальных шунтов, что приводит к уменьшению размера селезенки и повышению содержания тромбоцитов. Клинически выраженная портальная билиопатия является показанием

Репозиторий ГрГМУ

к оперативному лечению вследствие высокого риска развития билиарного цирроза печени. При этом выполняется портосистемное шунтирование с возможным дополнением гепатикоеюностомией [9, 152, 299, 516, 569, 619].

Исходя из роли гиперкоагуляционного статуса в генезе внепеченочного тромбоза воротной вены, еще одним аспектом в его коррекции является вопрос применения антикоагулянтной терапии с целью предотвращения распространения тромбоза на мезентериальные вены. Так, показана эффективность использования антикоагулянтов у пациентов данной категории при отсутствии цирроза печени. При этом не происходило увеличения частоты либо тяжести кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, в то время как в контрольной группе пациентов, не получавших данный вид терапии либо имевших гиперкоагуляционный статус, чаще наблюдались распространенные тромбозы. Была показана также возможность реканализации воротной вены под влиянием данного вида терапии. Имеются единичные сообщения об использовании антикоагулянтной терапии на фоне цирроза печени, при этом отмечается нарушение функционирования печени, повышается риск кровотечений. В ряде сообщений приводятся результаты применения тромболитической терапии, а также тромбэктомии с использованием чрезъяремного доступа. При развитии распространенного мезентериотромбоза с инфарктом кишечника необходимо выполнять резекционные вмешательства, объем которых зависит от интраоперационной находки [193, 363, 576, 600, 681].

Среди редких причин портальной гипертензии рассматриваются узловая регенеративная гиперплазия и частичная узловая трансформация, этиология которых до конца не ясна. В группе причин нецирротической портальной гипертензии удельный вес узловой регенеративной гиперплазии достигает 27% в европейской популяции. Согласно данным вскрытий, частота ее встречаемости достигает 2,6%, однако признаки портальной гипертензии в виде кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, явлений гиперспленизма и асцита развиваются далеко не у всех пациентов. Макроскопически в печени при этом заболевании выявляются регенераторные узелки размером до

Репозиторий ГрГМУ

2 мм, сдавливающие интрапаренхиматозные венозные сосуды и обуславливающие развитие портальной гипертензии. Вокруг данных узелков отсутствуют фиброзные перемычки. При сохранении ацинарной структуры печени в ее центре наблюдается атрофия, обусловленная усиленной регенерацией на периферии. Высказывается предположение о сосудистом генезе узловой регенеративной гиперплазии в связи с наличием процессов облитерации мелких ветвей воротной вены [494, 496, 596, 696].

При выставлении диагноза частичной узловой трансформации печени выявляют наличие крупных регенераторных узлов в области ворот печени. Считается, что данный процесс развивается вторично и является адаптивной реакцией печени в ответ на изменение ее кровоснабжения, не имея при этом специфических черт. Используется классификация, учитывающая широкий спектр поражений печени, включая фокальную нодулярную гиперплазию и частичную узловую трансформацию [260, 608, 651].

Основной акцент в терапии последней группы заболеваний делается на коррекции осложнений портальной гипертензии. В арсенале методов традиционно используются эндоскопические методы облитерации варикозно расширенных вен пищевода и желудка, β-блокаторы, портокавальное шунтирование и трансъюгулярное портосистемное шунтирование. При применении методов портокавального шунтирования существует риск развития печеночной энцефалопатии и в ряде случаев возникает необходимость выполнения пересадки печени. Вследствие сохранности функции печени результаты лечения данных пациентов относительно благоприятны, в то же время имеются данные о необходимости в ряде случаев выполнять трансплантацию печени по причине печеночной недостаточности [517, 690].

К относительно редким причинам развития портальной гипертензии относят врожденный фиброз печени, наблюдающийся в позднем детском возрасте и имеющий аутосомный рецессивный характер наследования. Среди характерных клинических признаков данного заболевания перечисляются увеличение размеров печени, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка на фоне сохранной функции печени. Печень помимо увеличения в размере, приобретает плотную консистен-

Репозиторий ГрГМУ

цию, фиброзные изменения носят ретикулярный характер, локализуются перипортально, имеют разную степень выраженности. Выявляется множество расширенных желчных протоков с нарушенным циркулярным характером ориентации. Блокирование портального кровотока происходит на пресинусоидальном уровне. Вследствие сохранения функции печени переносимость кровотечений достаточно высокая. В ряде случаев имеется сочетание врожденного фиброза печени с поликистозом почек, кистами холедоха, а также с идиопатическим кистозным расширением внутрипеченочных протоков [24, 50, 608].

Таким образом, характерной чертой портальной гипертензии, развивающейся в отсутствии цирроза печени, является отсутствие признаков печеночной недостаточности. В то время как при нецирротическом портальном фиброзе в терапии достаточно добиться эндоскопической облитерации варикозно расширенных вен пищевода, то при внепеченочном тромбозе воротной вены развивающиеся эктопический варикоз, портальная билиопатия, задержка развития, а также ухудшение печеночной функции снижают общую выживаемость [25, 301, 514, 608].

Репозиторий ГрГМУ

Глава 11

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Проблема коррекции регенерации печени при диффузных ее заболеваниях с целью продления резервов функционирования данного органа долгие годы является одним из краеугольных камней клинической и экспериментальной гепатологии [29, 37, 453].

Циррозу печени как наиболее частой причине печеночно-клеточной недостаточности присуще нарушение дольковой структуры паренхимы, чрезмерное развитие соединительной ткани, перестройка сосудистого русла с последующим развитием портальной гипертензии [122, 216].

Среди характерных особенностей морфологических изменений в печени на фоне цирроза рассматривается сниженная способность к репаративной регенерации. Полноценному восстановлению структуры паренхимы препятствует синтез коллагенов I, III и IV типов в перисинусоидальном пространстве, что ведет к нарушению микроциркуляции, вызывает дисфункцию органа и способствует развитию портальной гипертензии. Образующиеся фиброзные прослойки являются причиной регенерации гепатоцитов в форме регенераторных гепатом, ложных долек, узлов регенератов [284, 567].

При развитии фиброза имеет значение также фактор гипоксии, которая влияет на новообразование сосудов в цирротически измененной паренхиме. Повышение концентрации трансформирующего фактора роста-β_1 приводит к притоку в данную область макрофагов и усилению синтеза ангиогенных факторов роста и ферментов, расщепляющих белки [482].

При участии урокиназы плазминоген трансформируется в активный плазмин, под влиянием которого активируется деградация белков базальной мембраны. Происходит временное разрушение внеклеточного матрикса, создающее условия для миграции эндотелиоцитов и неоангиогенеза под влиянием активированных факторов роста [192, 682].

Репозиторий ГрГМУ

Вместе с тем при циррозе этот приспособительный механизм зачастую носит незавершенный характер, что ассоциируют со снижением синтеза фактора роста сосудистого эндотелия. В процессе восстановления структуры воспалительные и дистрофические изменения могут купироваться на протяжении месяца. Соединительнотканные тяжи, истончаясь, сохраняются в течение 1–1,5 лет, препятствуя истинной регенерации. Не происходит также полного восстановления микроциркуляторного русла [656, 689].

В то же время результаты исследований свидетельствуют об обратимости изменений при циррозе печени за счет фагоцитоза и внутриклеточной резорбции коллагена макрофагами и фиброкластами. На культуре гепатоцитов показано, что скорость синтеза ДНК в ней коррелирует с функциональным состоянием макрофагов [166, 209, 272]. Таким образом, обоснованным является разработка и клиническое применение методов, направленных на стимуляцию регенерации печени и новообразование сосудов [453].

Большинство исследований посвящены применению с этой целью факторов роста и препаратов сходного действия, изучению влияния трансплантации печеночных клеток, прогениторных клеток, активации репаративной регенерации путем воздействия факторов, повреждающих печень.

Неоднородность морфологической и функциональной регенерации печени зачастую приводит к потере затраченных на лечение материальных ресурсов, а также, помимо всего прочего, – к развитию вторичных компенсаторных изменений в гистологической структуре данного органа [163].

Перспективным является применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Сообщается об эффективности их введения в печеночную артерию. При этом выявлено увеличение уровня альбумина, снижение значений уровня билирубина и активности АлАТ. У пациентов с компенсированным циррозом клеточная терапия уменьшает астенический синдром, синдром цитолиза, приводит к увеличению уровня сывороточного альбумина и количества тромбоцитов, уменьшению выраженности портальной гипертензии. У пациентов с декомпенсированным циррозом применение трансплантации аутологичных костномозговых клеток ведет к снижению уровня АлАТ, АсАТ, редукции лабораторных

Репозиторий ГрГМУ

признаков цирроза печени, увеличению количества тромбоцитов [261, 533, 605].

Выявлена редукция фиброза печени при трансплантации костномозговых прогениторных клеток вследствие повышения скорости синтеза металлопротеиназ и деградации коллагеновых волокон, что снижало летальность у экспериментальных животных с интоксикацией четыреххлористым углеродом [679].

Трансплантация гемопоэтических и мезенхимальных клеток, образовавшихся из костномозговых стволовых клеток, при их трансплантации в эксперименте с предварительно сформированным циррозом печени также приводила к снижению степени фиброза печени и улучшала ее регенерацию. Внутрипортальная трансплантация предшественников эндотелиоцитов стимулирует ремоделирование синусоидов, пролиферацию гепатоцитов, регресс фиброза, улучшает печеночную функцию вследствие синтеза гепатоцитарного, эпидермального факторов, трансформирующих факторов роста α и β1 и фактора роста сосудистого эндотелия [250, 254, 415].

Учитывая перспективность использования аллогенных стволовых клеток как универсальных источников регенерации, на основе проведенных исследований создаются банки пуповинной крови, являющейся доступным и возобновляемым ресурсом [257, 270].

При проведении эбриогистотерапии выявлено отрицательное воздействие на структуру печени ранней ксенотрансплантации эмбриональной ткани печени после воздействия повреждающих факторов в виде усиления осмотического повреждения и некроза. Однако проведение на вторые сутки после воздействия отсроченной ксенотрансплантации эмбриональной ткани печени обладает гепатотопным корригирующим действием, проявляясь в виде уменьшения некроза, стимуляции пролиферации гепатоцитов и коллагеногенеза. Основными эффектами отсроченной трансплантации эмбриональной ткани печени являются мембрано- и вазопротекторное влияние, сохранение функциональной активности клеток Купфера, усиление пролиферации гепатоцитов и оптимизация содержания коллагена. При этом максимальное проявление эффекта от трансплантации определяется временем ее проведения после воздействия повреждающего фактора [33].

Репозиторий ГрГМУ

Необходимо подчеркнуть, что фетальные печеночные клетки имеют больший потенциал по сравнению со зрелыми аллогенными гепатоцитами в связи с меньшей иммуногенностью, продуцируют цитокиновый каскад и широкий спектр ростовых факторов [146]. Пересадка фетальных печеночных клеток позиционируется как альтернатива аллотрансплантации печени. Имея способность замещать печеночные функции, данный метод может применяться в качестве переходного моста для пациентов, помогая им дождаться донорского органа либо пережить период дисфункции печени при острой печеночной недостаточности [625].

Являясь потенциально перспективными, методики клеточной трансплантации требуют высокотехнологичного оборудования на этапах приготовления и культивирования культуры клеток и в связи с этим весьма дорогостоящи, а методики эмбриогистотерапии связаны с дилеммами этического характера и опасностью озлокачествления. Проблемными также остаются вопросы о проценте замещения печеночной паренхимы новообразованными гепатоцитами и отсутствие морфологической избирательности [639, 706].

Установлено, что без влияния стимулирующих факторов клетки печени за все время функционирования органа претерпевают удвоение ограниченное количество раз. В то же время в условиях воздействия повреждающего фактора активируются компенсаторно-приспособительные процессы, главными составными частями которых считается размножение гепатоцитов путем деления, дифференциация и миграция, а также реорганизация стромального компонента и новообразование сосудов [306].

Как метод стимуляции регенерации печени при циррозе нашли обоснование ее частичная резекция, электро- и термокоагуляция, криодеструкция. Однако, по данным ряда авторов, при этом полной инволюции фиброза не происходит [12, 168, 521].

П.В. Гарелик (1990) предложил использовать методику краевой резекции печени в сочетании с аутотрансплантацией печеночной ткани в лечении хронических гепатитов и циррозов печени. В экспериментальных условиях резецировалось 10% массы печени, в клинических – 60–90 г ткани печени в области второго и третьего сегментов. Резецированный участок печени имплантировался в прядь большого сальника. В клинических усло-

Репозиторий ГрГМУ

виях для этих целей использовалось 50 г ткани печени, для профилактики нагноения выполнялись перфорация имплантруемой печеночной ткани и пропитывание ее антисептической смесью. Целесообразность данного вмешательства обосновывается стимуляцией регенераторных процессов под действием веществ, выделяющихся в постепенно некротизирующемся и рассасывающемся участке печени, помещенном в сальник. Отмечено положительное влияние предложенной методики на морфологические и функциональные показатели пораженной печени. Так, выявлены наличие стимуляции процессов регенерации как на клеточном, так и на субклеточном уровнях, а также нормализация биохимических показателей крови. Однако указывается тот факт, что при терминальных стадиях асцита и желтухи оперативное вмешательство может способствовать декомпенсации печеночной недостаточности, вплоть до летального исхода [42, 43].

Внедрен способ лазерной реваскуляризации печени, заключающийся в создании диодным лазером (длина волны 810 нм, мощность 5–10 Вт в импульсном режиме с продолжительностью импульса 0,1с, пауза 0,25 с, время экспозиции 10–14 с) от 10 до 20 каналов глубиной до 2–3 см на диафрагмальной поверхности цирротически измененной печени. При действии на паренхиму печени высокоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра повышается уровень факторов роста сосудистого эндотелия и основного фактора роста фибробластов. В зоне деструкции повышается активность матриксных металлопротеиназ и протеиназ системы плазмина, что стимулирует неоангиогенез. В модели индуцированного четыреххлористым углеродом цирроза печени на кроликах показано, что после воздействия на печень высокоинтенсивного излучения диодного лазера преимущественно местно отмечается частичное рассасывание фиброзной ткани, усиление репаративной регенерации, ярко выраженное новообразование сосудов. Посредством доплеросонографии у пациентов с циррозом печени после лазерной реваскуляризации отмечено улучшение портальной гемодинамики без нарушения печеночной функции [34].

Приведенные данные согласуются с результатами исследований, в которых выявлено уменьшение выраженности белковой и жировой дистрофии при циррозе печени через месяц после воздей-

Репозиторий ГрГМУ

ствия высокоинтенсивным излучением диодного лазера. Экспериментально установлены стимуляция репаративной регенерации, уменьшение воспалительно-клеточной инфильтрации в портальных трактах и септах, возрастание числа образовавшихся сосудов и желчных протоков, парциальная инволюция фиброзной ткани [4].

Установлено также, что после резекции печени усиливаются механизмы регенерации параллельно с угнетением дезинтоксикационых реакций. На фоне воздействия четыреххлористым углеродом снижается пролиферативная активность гепатоцитов, что сохраняется и при выполнении частичной гепатэктомии. Использование метаболически активных веществ восстанавливает функциональный и регенерационный потенциал печени. Трансплантация печеночных клеток реципиентам с резекцией печени усиливает регенерацию печени, а на фоне токсического действия четыреххлористого углерода сохраняет ее регенерационный потенциал [163].

Наряду с этим необходимо отметить, что резекционные методики стимуляции цирроза печени являются инвазивными и зачастую имеется опасность индукции печеночной недостаточности при их применении в ближайшем послеоперационном периоде в связи с уменьшением объема паренхимы. Недостатком методов данной группы является и то, что в зоне воздействия создаются условия для формирования спаечного процесса, который в перспективе может затруднять выполнение трансплантации печени у пациентов из листа ожидания.

Усилия многих исследователей направлены на поиск фармакологических препаратов, усиливающих регенерацию печени как в монотерапии, так и при комплесном применении с другими методами стимуляции восстановления структуры печени, а также на обоснование наиболее оптимальных путей их доставки к регенерирующим гепатоцитам. Так, при лечении диффузных заболеваний печени патогенетическое обоснование получили внутрипортальные инфузии препаратов. Экспериментально определена оптимальная скорость введения растворов, которая составляет 3–4 мл/мин вследствие отсутствия при этом нарушения функции и структуры печени [65].

В процессе регенерации печени важное значение придается факторам роста. В лабораторных условиях при моделировании

Репозиторий ГрГМУ

цирроза печени было установлено, что фактор роста гепатоцитов снижает пролиферацию и стимулирует апоптоз миофибробластов печеночной паренхимы, приводит к снижению скорости синтеза ими трансформирующего фактора роста β1, вызывает повышение скорости митозов гепатоцитов, снижает вероятность их апоптоза, обладает противовоспалительным действием [485]. Применение низких концентраций инсулиноподобного фактора роста стимулирует регенерацию, снижает выраженность фиброза печени, что способствует нормализации функционального состояния, уменьшению давления в системе воротной вены [315].

Фактор роста сосудистого эндотелия способствует новообразованию сосудов системы микроциркуляции, уменьшает степень образования капилляров на уровне синусоидов, повышает количество пор в эндотелии и проницаемость эндотелиоцитов, значительно улучшает диффузию между синусоидами и печеночными клетками [688].

Выявлено достоверное гепатотропное и иммуномодулирующее влияние регуляторных пептидов, а также их воздействие на репаративную регенерацию и функциональное состояние гепатоцитов в условиях токсического воздействия на печень, обнаружено их взаимопотенциирующее действие [173].

Обсуждается эффект усиления стимуляции биосинтеза нуклениновых кислот в печени полисахаридами зостерином и хитозаном, а также ускорение синтеза белка в неизмененной печени и при токсическом гепатите, отмечено также увеличение продукции желчи [170].

При выполнениии резекции 40% печени в эксперименте после предварительного индуцирования цирроза с помощью четыреххлористого углерода выявлен клинический и лабораторный благоприятный эффект на регенерацию печени и синдром цитолиза использования гипербарической оксигенации. Уменьшались значения уровней АсАТ и АлАТ в сравнении с таковыми в контрольной группе, выше были индексы метки пролиферирующего клеточного ядерного антигена [265].

Несмотря на прогресс трансплантационных технологий, операции портокавального шунтирования продолжают рассматриваться как часть комплексного этапного лечения пациентов с портальной гипертензией. Обосновывается их сочетание с при-

Репозиторий ГрГМУ

менением методик, направленных на улучшение регенерации печени, что позволяет повысить процент дожития пациентов до трансплантации печени [88].

Выявлена эффективность сочетанного применения фактора роста фибробластов 2 в комбинации с пересадкой костного мозга при терапии цирроза печени, индуцированного четыреххлористым углеродом. При этом отмечено ускорение дифференцировки клеток костного мозга в гепатоциты, улучшение функционального состояния печени, а также определена редукция фиброза [245].

Таким образом, интенсивный поиск все новых фармакологических методик стимуляции регенерации печени, имеющий отражение в многочисленных научных публикациях, свидетельствует о неудовлетворенности клиницистов и исследователей эффективностью имеющихся средств.

Низкоинтенсивному лазерному излучению как методу коррекции процессов, протекающих в паренхиме печени, посвящены многочисленные исследования. Доказано, что лазерное излучение обладает такими свойствами, как поляризованность, монохроматичность, плотность мощности и энергии. Основополагающей в фотобиоэффекте лазеров считается временная когерентность. Монохроматичность играет определяющую роль во влиянии на направление и интенсивность изменений в живых системах. Повышение дозы излучения изменяет биоэффект от стимулирующего до угнетающего. При фиксированной дозе излучения увеличение плотности мощности параллельно с уменьшением экспозиции усиливает биоэффект и наоборот. Способность низкоинтенсивного лазерного излучения стимулировать энергетические и востановительные процессы, уменьшать интенсивность перекисного окисления липидов является основой его использования в клинической практике [87, 118, 135].

Результаты исследований при применении низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра с длиной волны 632,8 нм позволили установить целесообразность применения в клинике низких доз и свидетельствуют о более выраженном эффекте при использовании длительных одноразовых экспозиций и коротких курсов терапии [135].

В клинических исследованиях установлено, что воздействие красным светом на область проекции печени вызывает значи-

Репозиторий ГрГМУ

тельное уменьшение количества соединительной ткани и ее метаболитов [10].

Применение лазерного излучения инфракрасного спектра при экспериментально индуцированном гепатозе снижает степень поражения и выраженность воспалительного процесса в печени, оптимизирует ферментный статус сыворотки крови и процессы перекисного окисления липидов, оказывает иммуномодулирующее действие, повышая исходно сниженные показатели клеточного иммунитета и функциональную активность нейтрофилов и восстанавливая нарушенную макрофагальную защиту. Доза излучения 0,1 Дж/см^2 обладает стимулирующим действием, 1,0 Дж/см^2 – относительно угнетающим, in vitro низкоинтесивное лазерное излучение активизирует клеточную пролиферацию [64].

Аргументировано использование низкоинтенсивного лазерного излучения при остром вирусном гепатите В вследствие снижения синдрома цитолиза, билирубинемии и клинических проявлений, обнаружено его иммуномодулирующее действие [179].

Являясь важными участниками фиброгенеза наряду с фибробластами, активированные клетки Ито участвуют в регуляции внутрипеченочного кровотока и играют ключевую роль в патогенезе портальной гипертензии. На них увеличивается количество рецепторов к цитокинам, усиливающим пролиферацию и фиброгенез, они превращаются в миобласты, непосредственно синтезирующие коллаген [4, 527].

В связи с этим при разработке методов коррекции портальной гипертензии их выбирают в качестве ключевой мишени, на которую направляют моделирующее воздействие [397, 627].

Таким образом, имеющиеся методы коррекции регенерации печени при ее хронических диффузных заболеваниях не в полной мере удовлетворяют как практических хирургов, так и исследователей либо вследствие недостаточной эффективности, либо из-за потребности в высокотехнологичных и высокозатратных ресурсах. Поскольку что незавершенность регенераторных процессов при циррозе печени во многом обусловлена избыточной продукцией соединительной ткани, перспективным является разработка в эксперименте доступного для широкого клинического применения метода стимуляции, коррекции и оптимизации механизмов репаративной регенерации в паренхиме печени [115].

Репозиторий ГрГМУ

Глава 12

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Фотодинамическая терапия – метод сочетанного воздействия на организм светового излучения, потенциируемый применением химических веществ, повышающих чувствительность тканей к излучению (фотосенсибилизаторов), используемый в настоящее время для лечения различных заболеваний.

Согласно современным взглядам на механизм действия фотодинамической терапии, суть данного метода лечения заключается в проникновении фотосенсибилизатора в клетки-мишени, при этом важная роль отводится избирательности его накопления. При облучении данной области светом (определенной длиной волны для каждого конкретного вещества), который может быть доставлен практически в любой орган с помощью гибких волоконно-оптических устройств, происходит активация молекулы фотосенсибилизатора, который за счет поглощенного кванта света переходит на повышенный энергетический уровень. Эффекты фотодинамической терапии основываются на взаимосвязанных механизмах – прямой цитотоксический эффект на клетки мишени, воздействие на сосудистую систему, индукция воспалительной реакции с активацией системного иммунного ответа. Относительный вклад данных механизмов зависит от типа и дозы используемого фотосенсибилизатора, его характеристик (диапазон максимального поглощения световой энергии обуславливает глубину проникновения светового излучения; липофильность препарата обеспечивает его накопление и т.д.), времени от момента применения препарата, общей дозы излучения и его плотности мощности, концентрации кислорода, биологических свойств тканей и ряда других факторов [332, 533, 539].

Одним из основных считается взаимодействие с молекулами кислорода, за счет чего последние переходят в синглетное состояние (II тип реакции). В таком состоянии кислород является

Репозиторий ГрГМУ

мощным окислителем, разрушая атомарные связи, прежде всего липидов клеточных мембран, белков, нуклеиновых кислот, а также ряда других молекул. Необходимо учитывать также и то, что данные молекулы имеют короткое время жизни (<0,04 мкс), расстояние возможного перемещения активированного кислорода весьма незначительно (<0,02 мкм), в связи с чем для оказания необходимого эффекта фотосенсибилизатор должен находиться в непосредственной близости от субстрата поражения [487].

Кроме того, фотосенсибилизатор способен передавать энергию молекулярным клеточным структурам, минуя образование синглетного кислорода (I тип реакции), в результате чего путем отщепления атома водорода либо электрона у субстрата формируются свободные радикалы (супероксид, гидроксил), которые в свою очередь оказывают повреждающий эффект.

Точки приложения действия фотосенсибилизатора в клетке разнообразны. Применяемые препараты могут взаимодействовать с цитоплазматической мембраной, митохондриями, лизосомами, ядром клетки, комплексом Гольджи, эндоплазматическим ретикулумом. Это в свою очередь обуславливает конечный эффект фотодинамической реакции [531]. Так, преимущественное накопление фотосенсибилизатора в митохондриях индуцирует апоптоз, в то время как в цитолемме приводит к некрозу. Повреждающее действие на митохондрии обусловлено также блокированием окислительного фосфорилирования, ингибированием энзимов системы транспорта электронов и как следствие, – уменьшением содержания АТФ. Повышение проницаемости митохондриальной мембраны, выход цитохромов в цитоплазму способны активировать апоптоз клетки [318, 484]. В настоящее время установлена преимущественная локализация для ряда фотосенсибилизаторов: хлорин Е6 – лизосомы [550], порфирин – клеточные мембраны [623], порфицен, фотофрин, аминолевуленовая кислота, протопорфирин IX – митохондрии [443]. Поскольку большинство фотосенсибилизаторов не накапливаются в ядрах клеток, данный метод имеет весьма низкую вероятность повреждения ДНК, а также, соответственно, мутаций и канцерогенеза [486].

Для фотодинамически-опосредованной деструкции тканей были описаны три основных механизма: апоптоз, некроз, и ауто-

Репозиторий ГрГМУ

фагии [288]. Наиболее частым для большинства фотосенсибилизаторов является апоптоз. Существует несколько механизмов активации апоптоза под влиянием фотодинамической терапии. Внешний (рецепторный) путь подразумевает связывание лигандов с конкретными рецепторами апоптоза на клеточной поверхности и заканчивается активацией каспазы-8. Присутствуют также внутренний (митохондриальный) путь, который протекает с участием активации каспазы-9 и высвобождением цитохрома С в цитозоль. Каспазо-независимый путь вызывают проапоптозные митохондриальные белки и эндонуклеазы G, которые способны индуцировать апоптоз без участия каспаз, путем транслокации в ядро, где они вызывают фрагментацию ДНК [281, 288]. Эффект в виде апоптоза или некроза зависит от дозы фотооблучения. Использование высоких доз имеет тенденцию вызывать некроз клеток, в то время как низкодозовое облучение индуцирует апоптоз. Роль аутофагии в данном процессе является неоднозначной, так как играет роль либо в ингибировании, либо в стимуляции клеточной гибели [431, 442].

При исследовании накопления сенсибилизаторов с помощью флуоресцентного радиоизотопного анализа, а также других методов, отмечены наиболее частые закономерности распределения вещества в организме. Наибольшая концентрация отмечается в паренхиматозных органах – печени, поджелудочной железе, селезенке, почках. В опухолевых тканях содержание препарата может в 5–10 раз превышать таковое в неизмененных тканях.

Селективность проникновения фотосенсибилизатора в клетки-мишени, согласно ряду исследований, связана с повышенным количеством рецепторов к низкомолекулярным веществам [439]. Кроме того, накоплению данных веществ способствует пониженная pH, достоточно развитое интерстициальное пространство, увеличение пропускной способности эндотелия сосудов, снижение лимфооттока, наличие недавно образованного коллагена, который имеет способность связывать порфирины [653], повышенное содержание липидов [377]. Доказано также, что более высокая липофильность фотосенсибилизатора повышает тропность к клеткам-мишеням [441, 665].

Патологические состояния, которые являются перспективными кандидатами для проведения корригирующей фотодинами-

Репозиторий ГрГМУ

ческой терапии, как правило, характеризуются гиперпролиферацией [372]. Пролиферирующие ткани лучше накапливают светочувствительные красители, что обусловлено большей потребностью в питательных веществах по отношению к их медленно растущим аналогам [398]. Несмотря на то, что фотосенсибилизатор накапливается также в здоровых тканях, фотодинамический эффект возникает только тогда, когда поступает свет соответствующей длины волны и интенсивности. Двойная селективность данной методики обеспечивается локализацией фотосенсибилизатора в тканях-мишенях в сочетании с анатомическим ограничением освещения [540].

Согласно данным ряда исследований, порфирины, кроме раковых клеток, в достаточной мере накапливаются также в клетках кожи, ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки [278, 404, 405].

Фотосенсибилизатор избирательно проникает в клеточные элементы кожи, которые имеют нарушения целостности наружных мембран, возрастные клетки, а также в избыточно пролиферирующие клетки. Это приводит к разрушению патологически измененных клеток и активации размножения нормальных клеток, их замещающих [185].

Эффект фотодинамической терапии также связывают с вторичной стимуляцией активности иммунокомпетентных клеток – макрофагов, лимфоцитов, лейкоцитов, что приводит к выбросу ряда цитокинов, интерлейкина 1-бета, интерлейкина-2, 6, 10, фактора некроза опухоли-альфа, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [343, 374, 449, 510].

Кроме повреждающего действия, ряд исследователей отмечают так называемые сублетальные эффекты фотодинамической терапии. Связаны они с активизацией экспрессии ряда генов, участвующих в синтезе белков, модулирующих повреждающее воздействие окислительного стресса. Так, показано усиление транскрипции гемоксигеназы, белков теплового шока. При этом отмечено, что экспрессия генов белков теплового шока зависит от типа применяемого фотосенсибилизатора [291, 388, 428].

Вызванные фотовоздействием мембранные изменения способны индуцировать пролонгированные эффекты. Они заключаются в активации экспрессии белков стресса, а также генов ранне-

Репозиторий ГрГМУ

го ответа, генов, отвечающих за синтез ряда цитокинов, систему апоптоза [477]. Индуцированные в процессе фотодинамического воздействия белки стресса за счет их свойств антигенного презентирования играют определенную роль в индукции и прогрессировании воспалительной реакции [317]. В настоящее время принято считать воспалительную реакцию одним из основных моментов в механизме фотодинамического воздействия. Дифференцированность процессов воспаления в различных тканях является одним из факторов, обуславливающих селективность метода [450].

Активированный в процессе фотодинамической терапии иммунитет имеет общие черты с воспалительной реакцией, индуцированной бактериальными вакцинами либо разного рода цитокинами. Было показано, что с помощью фотодинамической терапии можно модулировать экспрессию интерлейкина-6 и интерлейкина-10 [248].

Новая информация о несомненной эффективности фотодинамической терапии позволяет отметить не только локальное воздействие данного метода, но и системность за счет происходящих при ее воздействии иммунных процессов.

Одним из первых фотосенсибилизаторов, использовавшихся для фотодинамической терапии, был гематопорфирин. Но уже в середине прошлого века гематопорфирин признали непригодным для повсеместного использования в клинической практике в связи с особенностями технологического процесса его получения, слабой степенью очистки, и что наиболее важно, – в связи с тем, что данный препарат имел свойство вызывать тяжелые фототоксические реакции.

В последующие годы был получен препарат – производное гематопорфирина, или гематопорфирин-дериват. Использовался данный фотосенсибилизатор главным образом с целью флуоресцентной диагностики опухолей [468, 683].

В 70-е годы основным требованиям безопасности удовлетворял только эфир дигематопорфирина. На его основе был создан препарат Фотофрин I, получивший клиническое распространение в США, Канаде, Японии, Франции, Голландии, Германии [264, 561]. При дальнейшем изучении и совершенствовании препарата была получена очищенная фракция гематопорфирина

Репозиторий ГрГМУ

(Фотофрин II) [333]. Основными отличиями данного фотосенсибилизатора были более высокая селективность в сочетании с более высокой активностью, в результате чего требовалась меньшая доза для достижения клинической эффективности. Длительное время только Фотофрин II являлся допущенным к использованию в клинической практике в разных странах.

В России первым фотосенсибилизатором стал Димсгин, а в конце 80-х годов разработан аналог Фотофрина под названием Фотогем, который был разрешен к клиническому использованию Министерством здравоохранения РФ.

Данную группу фотосенсибилизаторов (полученных из гематопорфирина) относят к первому поколению. В сочетании с хорошей эффективностью эти препараты имеют также и недостатки, к которым относят недостаточную селективность, низкую степень проникновения в ткани использующегося для активации излучения, длительную фотосенсибилизацию, сложность и дороговизну получения [198, 508, 543].

Согласно мнению исследователей, идеальный фотосенсибилизатор должен обладать следующими основными характеристиками:

− высокая избирательность проникновения в ткани-мишени;

− наибольшее поглощение излучения в диапазоне длин волн максимальной прозрачности биологических тканей;

− оптимальное соотношение между уровнями квантового входа и образования молекул активного кислорода;

− отсутствие токсических эффектов при применении в терапевтических дохах;

− быстрое распределение и выведение из организма;

− возможность растворения в растворах для внутривенного введения;

− воспроизводимость технологических процессов выделения либо синтеза;

− однородность химического состава;

− стабильность при хранении.

Поиск идеального фотосенсибилизатора привел к разработке фотосенсибилизаторов второго поколения, к которым относят хлорины, бактериохлорины, нафтало- и фталоцианины, тексафи-

Репозиторий ГрГМУ

рины, этиопурпурины, тетрапирролы, форбиды, пурпурины. Как правило, данные соединения имеют максимум поглощения света в диапазоне 650–900 нм (что соответсвует наибольшей глубине проникновения для биологических тканей).

Отдельного внимания заслуживает группа химических соединений с эндогенной активацией фоточувствительности. К ним относится 5-аминолевулиновая кислота, которая не обладает свойствами фотосенсибиизотора, но в то же время является предшественником образования эндогенных порфиринов в организме. В нормальных клетках в ходе метаболизма 5-аминолевулиновая кислота преобразуется до протопорфирина, а в последующем – до гема. В клетках опухоли данный путь превращения затруднен, что связывают прежде всего со сниженным содержанием железа, в связи с чем происходит накопление протопорфирина, обладающего свойствами фотосенсибилизатора, так как он способен активировать синглетный кислород под воздействием света с максимальной эффективностью в диапазоне спектра длиной волны 630 нм. Повышенным содержание протопорфирина в ткани опухоли остается порядка 1–2 суток. Применение 5-аминолевулиновой кислоты было предложено в 90-х гг. [440], в настоящее время лекарственные средства на ее основе производятся в Норвегии (Метвикс), Канаде (Левуан), аналог данных препаратов разработан также в РБ (Аламин) [119].

Выделяют также фотосенсибилизаторы третьего поколения. Эти препараты отличаются от предшественников дополнительной связью с веществами, способными модифицировать исходные свойства препарата для повышения его селективности и эффективности действия (наночастицы, липосомы, антитела, поливинилпироллидон и др.) [321]. Другие подходы включают применение биоразлагаемых полимеров, керамики (диоксид кремния), металлов (золото, оксид железа), магнитных наночастиц (при этом магнитное поле усиливает селективность локализации) и др. [298].

К данной группе можно отнести препарат Фотолон (РУП «Белмедпрепараты»), который является соединением соли хлорина е6 с поливинилпироллидоном. Основные спектральные характеристики препарата «Фотолон»: максимум поглощения

Репозиторий ГрГМУ

света в диапазоне 660–670 нм, интенсивный квантовый выход, достаточно высокий коэффициент анизотропии флуоресценции (20%). Стойкость сформированного соединения увеличивается по мере возрастания полимеризации поливинилпироллидона. Молекулы хлорина е6 взаимодействуют с гидрофобными участками поливинилпироллидона, это обеспечивает гидрофильность полученного комплекса и его хорошую растворимость [675]. Изменение физико-химических характеристик обуславливает активацию фотоактивности и оптимизацию фармакологических свойств в сравнении с хлорином е6. Фармакокинетика Фотолона характеризуется быстрым распределением препарата по внутренним органам (печень, почки, селезенка, мышцы, головной мозг) после внутривенного поступления. При этом длительность депонирования и элиминации дифференцирована для различных тканей. Максимум флуоресценции отмечается спустя 1–3 часа, наибольшие ее значения определяются в печени, затем в селезенке, почках, мышцах, головном мозге.

Комплекс хлорина е6 с полдивинилпирролидоном отличается более высокой селективностью проникновения в клетки-мишени, большей эффективность, низкой и достаточно кратковременной фототоксичностью, улучшенными характеристиками хранения [222, 501]. При оценкке токсикологической опасности проведенные исследования дают возможность классифицировать Фотолон по классу III (умеренно опасные).

Лекарственное средство «Фотолон» зарегистрировано Министерством здравоохранения Республики Беларусь и разрешено к использованию в клинических условиях с 2001 г., первоначально для фотодинамической терапии опухолей кожи и слизистых оболочек полых органов. После чего были проведены многочисленные исследования по определению новых показаний для использования данного препарата, которые продолжают выявляться до настоящего времени. Имеются данные об эффективном применении фотолона при фотодинамической терапии помимо опухолей кожи для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, диссеминированной формы меланомы, центрального рака легкого, рака мочевого пузыря, субфовеальной хориоидальной неоваскуляризации и центральной инволюционной хориоре-

Репозиторий ГрГМУ

тинальной дистрофии. Нашел свое применение фотолон и для интраоперационной комбинированной терапии интракраниальных новообразований, полное удаление которых зачастую невозможно [112, 143, 199, 200, 303, 538, 541].

В настоящее время в разных странах мира к использованию допущены следующие основные фотосенсибилизаторы: мезо-тетра-гидроксифинилхлорин, дигематопорфирин, 5-аминолевулиновая кислота; метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты; смесь ди-N-метил-D-глюкозаминовых комплексов хлорина е6, хлорина р6, и пурпуринов 7 и 18; комплекс хлорина е6 с низкомолекулярным поливинилпирролидоном.

Сдерживающим фактором для распространения фотодинамической терапии является невысокая проницаемость биологических тканей для используемого излучения. Ткани человека являются, с физической точки зрения, оптически неоднородными, с изменчивыми характеристиками рассеивания и пропускания как в пространстве, так и во времени. Как правило, любой орган при этом имеет многослойную структуру, слои которой обладают дифференцированными физическими свойствами, определяемыми как генетическими различиями, так и патологическими изменениями, возникающими в процессе развития заболевания. Определенные сложности возникают с доступом для облучения ткани-мишени, который чаще всего является односторонним, либо требует дополнительного оборудования (гибких оптоволоконных световодов). Положительным моментом следует считать оптическую прозрачность абсолютного большинства биологических тканей для световых волн диапазона от 600 до 1000 нм. Излучение данных длин, несмотря на остающийся достаточно высоким коэффициент рассеяния, при проникновении фотона имеет пространственное распределение интенсивности рассеянного света, соответствующее начальному его направлению, и минимально по другим векторам [83].

Базисные характеристики излучения, применяемого для фотодинамической терапии, разрабатывались экспериментальным путем для различных фотосенсибилизаторов в разных клинических ситуациях. Наиболее оптимальной в онкологии для красного спектра считается доза излучения в диапазоне 50–200 Дж/см^2,

Репозиторий ГрГМУ

при этом плотность мощности варьирует по разным данным от 10 до 100 мВт/см^2, а по некоторым источникам – до 1 Вт/см^2. Таких показателей излучения можно достичь даже с использованием некогерентных источников излучения, таких как стандартные лампы накаливания. Однако в настоящее время преимущественно применяются лазерные аппараты, которые имеют возможность обеспечения заданной плотности мощности в используемом спектре излучения.

Для проведения фотодинамической терапии помимо лазерных установок возможно также использование естественного излучения, светодиодов, ламп с фильтрующими элементами и т.п. Следует, однако, отметить, что при использовании солнечного излучения эффективность методики резко снижается, так как часто не достигается требуемого фотоэффекта, причем имеется высокая вероятность возникновения ожогов. Эффективность применения фильтров для ламп также является низкой, при этом существуют определенные неудобства в их эксплуатации. Это, прежде всего, обусловлено необходимостью использования сложных оптических систем для формирования требуемого диапазона излучения, при котором разбежка длин волн должна составлять не более 10 нм, а также достаточной его мощности. Кроме того, данный класс оборудования нуждается в специальном виде охлаждения, а также наличия дорогостоящего оборудования для размещения пациентов во время проведении процедуры.

Широко распространено в настоящее время оборудование для фотодинамической терапии, работающее на светодиодах. Однако данные источники света имеют и ряд недостатков – широкий спектр излучения не обладает достаточной избирательностью для активации фотосенсибилизатора. Низкая средняя мощность и высокое рассеяние излучения в диапазоне длин волн красного спектра не дает возможности достичь необходимой плотности дозы. Такая слабая селективность спектра излучения обуславливает необходимость повышения мощности воздействия, что оказывает отрицательное влияние на пациента при проведении фотодинамической терапии – приводит к перегреву облучаемой области, а также к получению дополнительного облучения. В данных приборах, как правило, применяется множество

Репозиторий ГрГМУ

светодиодов, за счет чего конструктивные особенности обуславливают низкую надежность.

Достаточно оптимален для выполнения фотодинамической терапии на первый взгляд гелий-неоновый лазер, так как он генерирует свет необходимой длины волны, является достаточно простым в использовании и обслуживании, однако выдаваемая им мощность не обеспечивает требуемой плотности энергии. Чаще всего для активизации фотосенсибилизаторов применяют лазеры на красителях, генерирующие красный свет, мощностью порядка 3 Вт. При этом общая доза облучения находится в пределах 20–400 Дж/см^2, плотность мощности 20–300 мВт/см^2 в зависимости от цели проведения фотодинамической терапии. Наиболее часто в настоящее время применяются лазеры на красителях, имеющие точно фиксированную длину волны (Nd+-YAG). Для активации фоторфина в последние годы распространение получили лазеры на парах золота, генерирующие излучение длиной волны 627,8 нм. Основным неудобством данного типа лазеров является необходимость периодической смены красителей, так как со временем происходит их обесцвечивание, что снижает мощность излучения [54, 178].

Доставку света к месту локализации патологического очага осуществляют при помощи кварцевых одноволоконных световодов, диаметр которых составляет 400–600 мкм. Такие световоды оснащаются концевыми насадками с различными дополнительными опциями – цилиндрическими либо шарообразными рассеивателями, линзами, боковыми отражателями. Оптимальным признано облучение патологического очага одним световым пятном, однако при большом размере поражения используется облучение по нескольким полям либо одновременно несколькими световодами. Для доставки облучения к внутренним органам и полостям тела применяется эндоскопическое оборудование.

Эффект фотодинамической терапии является поверхностным (как правило не более 10 мм). При прочих равных условиях (достаточном насыщении кислородом, равномерном накоплении фотосенсибилизатора в клетках-мишенях) эффективность фотодинамической терапии напрямую обусловлена глубиной проникновения фотонов света. В большинстве случаев она колеблется

Репозиторий ГрГМУ

в пределах нескольких миллиметров – сантиметра. В зависимости от конкретных условий и целей применения данной методики эта поверхностность эффекта может быть расценена либо как преимущество, либо как недостаток в сравнении с другими методами лечения [17].

Первые экспериментальные данные о влиянии фотодинамической терапии на лечение опухолей относятся еще к началу XX века. В 1905 г. Tappeiner и Jesionek (Мюнхен) применили его в лечении рака кожи, но в связи с рецидивами дальнейшие исследования не проводились [691]. Началом клинического применения фотодинамической терапии в онкологии считают 70-е годы XX века: 1975, Kelly и Snell – лечение опухолей мочевого пузыря; 1978, Dougherty – опухоли кожи. Далее было предложено использование данной методики при лечении рака легких (1982), пищевода (1984, McCaughan). С течением времени фотодинамическая терапия стала использоваться и для других локализаций опухолевого роста: шейки матки, интраорбитальные опухоли, поражения головного мозга, мягких тканей головы и шеи, прямой кишки, простаты, легкого и др.

Однако в настоящее время применение фотодинамической терапии не ограничивается онкологией. Ее использование предложено для лечения ряда заболеваний неопухолевой природы, прежде всего поражений кожи. Это обусловлено в первую очередь доступностью очагов поражения для проникновения излучения. Еще в 1903 г. было предложено использование фотодинамической терапии с аппликационным применением эозина и некоторых других пигментов для лечения туберкулеза кожи, псориаза, разноцветного лишая, контагиозного молюска, кондилом, а также кожных проявлений вторичного сифилиса [249, 536].

Хорошая клиническая эффективность была отмечена при применении гематопорфирина Сильвером в 1937 г. в лечении псориаза, вплоть до полной редукции псориатических бляшек [621].

В литературе широко освещено использование фотодинамической терапии в лечении актинического (старческого) кератоза, показано, что применение аминолевуленовой кислоты является эффективным средством с отличным косметическим результатом [434, 440, 695].

Репозиторий ГрГМУ

Имеются многочисленные данные о положительном влиянии фотодинамической терапии при лечении угревой сыпи. Наиболее часто используются 5-аминолевуленовая кислота и метиламинолевуленат с разными режимами облучения, преимущественно красного спектра [695]. Другими перспективными фотосенсибилизаторами являются индоцианин зеленый (или метиленовый синий) и 3-индолуксусная кислота [234, 467, 553]. Перспективным является также лечение розацеа [277, 618], гидраденита [609], хейлита [544].

В ряде исследований фотодинамическая терапия была успешно использована в лечении кожных бородавок без существенных побочных эффектов с отличными косметическими результатами [390, 546]. Среди других вирусных поражений кожи положительные результаты показаны также для терапии остроконечных кондилом [509, 541], контагиозного моллюска [667], простого герпеса [547].

Фотоомоложение неоднократно наблюдалась у пациентов, перенесших фотодинамическую терапию по поводу других нозологических форм, что стало поводом дальнейшего изучения данного феномена. Описано применение фотодинамической терапии с фотозидином в лечении инволюционных патологий кожи, выходная мощность составляла 1 Вт (в том числе среди показаний указаны изменение структуры коллагена и соединительной ткани, гипертрофические рубцы) [185].

Используется фотодинамическая терапия также и в офтальмологии. Предложено лечение возрастной макулярной дегенерации с помощью фотодинамической терапии с использованием ветепрофина, доказано, что данная методика может снизить риск потери зрения у пациентов с субфовеальной хориоидальной неоваскуляризацией [274, 542]. Положительные результаты получены также в лечении центральной серозной хориоретинопатии [535], хориоидальных гемангиом [562].

Предложено использование фотодинамической терапии в лечении атеросклероза. Исследования in vitro показали, что данная методика ингибирует рост гладкомышечных клеток и уменьшает развитие гиперплазии интимы. Фотосенсибилизация может привести к полной клеточной эрадикации в толще сосудистой стенки без воспаления и пролиферации, предполагается также, что

Репозиторий ГрГМУ

она может вызывать изменения во внеклеточном матриксе сосудистой стенки. Воздействие фотодинамической терапии приводит к снижению уровней фактора роста фибробластов (βFGF и FGF-2) [537]. Полученные данные свидетельствуют о том, что фотодинамическое воздействие способно ингибировать гиперплазию интимы через блокирование локального выброса цитокинов [637]. Исследования in vitro подтверждают гипотезу о благоприятном воздействии фотодинамической терапии на состояние эндотелия сосудов. Изучение препаратов эндотелия бычьей аорты под влиянием фотодинамической терапии показало изменение внеклеточного матрикса, блокирование роста и миграции гладкомышечных клеток, а также усиление пролиферации эндотелиоцитов [325]. Эффективное уменьшение атеросклеротических бляшек было также продемонстрировано in vivo у кролика после фотодинамической терапии с мотексафином лютеция [552]. Многообещающие результаты получены и при оценке гиперплазии интимы. Так, существенное ее сокращение отмечено в сонной артерии крысы после применения фталоцианина и облучения светом длиной волны 675 нм при плотности 100 Дж/см^2 [539]. Продолжаются клинические исследования препарата мотексафина лютеция (Антрин). С помощью ультразвукового исследования подтверждено улучшение просвета площади поперечного сечения более 90% сосудов после использования фотоангиопластики антрином. Доставка света осуществляется с использованием эндососудистых светодиодов [378]. Проводимые доклинические исследования в сочетании с постоянным совершенствованием лазерных и волоконно-оптических технологий определяют перспективную роль фотоангиопластики для профилактики и лечения рестеноза.

Положительный эффект получен при использовании фотодинамической терапии в лечении ангиотрофических поражений нижних конечностей при хронической венозной недостаточности. Фотосенсибилизатор (фотохлорин) применяли аппликационно на поверхность язвенных дефектов, после чего проводили облучение лазером (длина волны 662 нм, мощность 3 Вт) при помощи кварцевых световодов. Отмечено укорочение фазы некролиза, развитие грануляционного процесса, уменьшение длительности предоперационной подготовки пациентов [201].

Репозиторий ГрГМУ

Способность фотодинамического воздействия вызывать гибель бактерий была описана более 100 лет назад, когда Raab обнаружил эрадикацию колоний *Paramecia* spp. в присутствии акридинового красителя под воздействием белого света [571]. Однако открытие антибиотиков привело к уменьшению исследований в данной области. В настоящее время, учитывая рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, возрастает интерес к альтернативным методам антимикробной терапии.

Фотодинамическая терапия с успехом используется для лечения лейшманиоза [548] и других инфекций кожи, включая грибковые поражения. Имеются данные о положительном влиянии фотодинамической терапии на течение процессов заживления незаживающих гнойных язв нижних конечностей [308]. Клинически апробировано использование фотодинамической терапии для лечения абсцессов головного мозга [472]. Достаточное распространение атимикробная фотодинамическая терапия получила в стоматологии (кариес, заболевания пародонта, некротический пульпит) [253, 515].

Ganz и соавт. [401] успешно использовали эндоскопическое облучение синим светом (405 нм, 40 Дж/см^2) после применения аминолевуленовой кислоты для эрадикации H. Pylori в антральном отделе желудка с достаточно высокой эффективностью. Описано также антимикробное воздействие на H. Pylori сульфицированного фталоцианина алюминия с последующим лазерным облучением (675 нм) в дозе 1,5 Дж/см^{2,} при этом отмечено отсутствие отрицательного влияния данного способа на слизистую оболочку желудка.

Экспериментально in vitro было показано уменьшение синтеза коллагена и активности фибробластов под влиянием фотодинамической терапии, что делает данную методику перспективной в лечении рубцовых изменений кожи [430]. Ряд исследователей демонстрируют повышение эластичности гипертрофических рубцов, уменьшение их размеров, уменьшение возникновения послеоперационных рубцов. Фотодинамическая терапия рассматривается как перспективный метод стимуляции заживления ран даже несмотря на наличие воспалительного процесса. Имеется несколько независимых сообщений об эффектив-

Репозиторий ГрГМУ

ности применения данного метода при лечении келоидных и гипертрофических рубцов. Среди механизмов реализации данного эффекта фотодинамической терапии анализируется воздействие на кератиноциты и фибробласты, прямое влияние на коллаген экстрацелллюлярного матрикса в келлоидной ткани посредством стимуляции апоптоза фибробластов келлоида, модуляции ростовых факторов и экспрессии цитокинов, уменьшение скорости синтеза коллагена экстрацеллюлярного матрикса и дегенерацию сформированного коллагена [356, 502].

Для изучения эффекта фотодинамической терапии на пролиферирацию и миграцию фибробластов гипертрофического рубца проводилось культивирование 4–6 пассажей культуры данных клеток. Выявлено торможение их перехода из G в S стадию клеточного цикла, индекс пролиферации в группе с применением фотодинамической терапии был меньше, чем в контрольной группе [342].

При изучении дозозависимого эффекта воздействия на культуру фибробластов из келлоида, культивируемых in vitro., выявлено усиление ингибирующего воздействия при увеличении как дозы фотосенсибилизатора, так и дозы низкоинтенсивного лазерного излучения [712].

Приведенные многообещающие факты свидетельствуют об эфективности фотодинамической терапии и обуславливают актуальность дальнейшего изучения данной проблемы [276, 340, 545].

Одним из направлений фотодинамической терапии является ее интраоперационное применение. Чаще всего такой способ использования данной методики обусловлен внутренней локализацией процесса и недоступностью его для облучения. В литературе имеется описание использования интраоперационного лазерного облучения (часто в качестве комбинированной противоопухолевой терапии) при заболеваниях гортани, ротоглотки, ушного канала [244], колоректальном раке [243], мезотелиоме [595], церебральных метастазах и других опухолях мозга [661].

В качестве пути проникновения фотосенсибилизаторов в клетки обсуждаются пино- и эндоцитоз для гидрофильных и агрегировнных фотосенсибилизаторов. Среди механизмов фотодинамической терапии помимо прямой фотоцитотоксичности и

Репозиторий ГрГМУ

стимуляции апоптоза анализируются также вторичный некроз вследствие воздействия на микрососудистую сеть. На молекулярном уровне определен также ряд сублетальных воздействий при данном виде терапии. Так, при применении фотосенсибилизаторов группы порфиринов повышается активность гемоксигеназы и белков теплового шока [176].

Повышение специфичности фотодинамической терапии является одним из приоритетных направлений при проведении исследований. Среди путей решения данной проблемы рассматриваются рецепторооориентированные препараты. Получены данные о том, что хлорин е6 ориентирован in vitro на макрофаги через рецепторы поглощения класса А [551].

Другими путями решения вопроса специфичности терапии являются доставка препарата непосредственно к клеткам мишеням либо выбор в качестве мишеней клеток, расположенных параваскулярно. Флуоресцентная микроскопия замороженных срезов экспериментальных мышей позволила выявить внутриклеточную флуоресценцию в клетках, непосредственно связанных с сосудами стромы опухоли. Такими клетками являются, например, макрофаги и эндотелий сосудистой системы опухолей [73].

В эксперименте доказано, что лазерная фотодинамическая терапия приводит к нормализации микроциркуляции, ускоряет пролиферацию клеточных элементов макрофагального и фибробластического ряда, улучшает ангио- и коллагеногенез, созревание грануляционной ткани, снижает бактериальную обсемененность раны [106, 375].

При изучении дозозависимого эффекта воздействия фотодинамической терапии на культуру фибробластов из келлоида, культивируемых in vitro, выявлено усиление ингибирующего воздействия при увеличении как дозы фотосенсибилизатора, так и дозы низкоинтенсивного лазерного излучения. [712].

Клетки Ито (печеночные перисинусоидальные липоциты) считаются основным продуцентом внеклеточных матричных белков, использующихся в процессе фиброгенеза в печени [10, 393]. При изучении структуры фиброзной ткани печени показано, что коллагеновые фибриллы тесно связаны с клетками Ито и фибробластоподобными клетками [479].

Репозиторий ГрГМУ

Таким образом, создаются предпосылки обоснования гипотезы о возможности воздействия на клетки Ито, являющиеся основными элементами в патогенезе портальной гипертензии, а также последующей стимуляции регенерации.

Перспективной в связи с вышеизложенным является разработка в эксперименте с последующим клиническим применением методов фотодинамической терапии с целью стимуляции, коррекции и оптимизации механизмов репаративной регенерации в паренхиме печени при цирротическом ее изменении. Потенциально высокоэффективным следует считать, исходя из приведенного обзора литературных данных, лазерное воздействие на ткань печени с использованием фотосенсибилизатора нового поколения – комплексного соединения хлорина е6 с поливинилпирролидоном (препарат «Фотолон», РУП «Белмедпрепараты»). С учетом данных о накоплении и распределении фотосенсибилизатора в печени имеются предпосылки для оптимального проникновения его в паренхиму. Транспорт через печеночный синусоидальный эпителий происходит как за счет эндоцитоза, так и, что еще более важно, через фенестры синусоидов без участия эндотелиоцитов. Большие размеры синусоидальных пор в перипортальной части, где вокруг эндотелиальных клеток и сосредоточены звездчатые клетки печени, обуславливают способность более легкого проникновения молекул фотолона в данную зону печеночных долек. Преимущественное воздействие при этом будет приходиться на клетки ретикулоэндотелиальной системы (в первую очередь клетки Ито, являющиеся базисными в патогенезе цирроза печени) [278, 404, 405], клетки с повышенным содержанием липидов [377, 441, 666] (к которым можно отнести также гепатоциты в состоянии жировой дистрофии), клетки с нарушением целостности мембранных структур. Таким образом, это может привести к разрушению патологически измененных клеток, а также к активации размножения замещающих их нормальных клеток [185]. Подбор мощности лазерного излучения в данном случае необходимо осуществлять с учетом его воздействия на соединительнотканный компонент при циррозе печени (за счет уменьшения синтеза коллагена и активности фибробластов) [4, 311, 430].

Репозиторий ГрГМУ

Таким образом, имеются данные о редукции фиброза в тканях при воздействии фотодинамической терапии, а также выявлены механизмы реализации данного эффекта. В то же время незавершенность регенераторных процессов при циррозе печени во многом обусловлена избыточной продукцией соединительной ткани. Перспективным, исходя из вышеизложенного, является исследование в эксперименте методов фотодинамической терапии в аспекте стимуляции, коррекции и оптимизации механизмов репаративной регенерации в паренхиме печени. Целесообразным также является изучение воздействия данной методики на клетки Ито и процесс фиброгенеза при циррозе печени.

Репозиторий ГрГМУ

Глава 13

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

С учетом изложенных выше литературных данных проведено экспериментальное иссследование с целью разработки и оценки эффективности метода коррекции регенерации печеночной ткани при циррозе печени с помощью фотодинамического воздействия.

13.1 Модель экспериментального исследования

Экспериментальное исследование производилось согласно этическим нормам обращения с животными, соблюдались критерии мирового сообщества и Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986).

Исследование производилось на 81 самце белой крысы линии Вистар, выполнены две экспериментальные модели.

В первой модели эксперимента использованы 37 белых крыс-самцов линии Вистар массой 180–220 г, содержащихся на стандартном рационе вивария с беспрепятственным доступом к воде. Всем животным проводилось моделирование хронического гепатита как стадии, предшествующей циррозу печени, подкожным введением 66% раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 0,3 мл 4 раза в неделю в течение трех месяцев [28, 61, 133, 161, 583].

Затем воздействие CCL_4 прекращалось и крысы первой модели были разделены на 5 групп.

Группа I-1 – 7 крыс с индуцированным токсическим гепатитом, которые выводились из эксперимента непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Исследования в данной группе выполнялись с целью оценки исходных изменений в печени сразу после прекращения влияния токсического фактора.

Репозиторий ГрГМУ

Группа I-2 – 7 крыс с индуцированным токсическим гепатитом, которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки. У животных данной группы оценивались начальные процессы естественной посттоксической регенерации.

Группа I-3 – 7 крыс с индуцированным токсическим гепатитом, которым на следующий день после прекращения действия четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии. Из эксперимента животные выводились через 7 дней после окончания затравки. В этой группе оценивались эффекты предложенной методики в данном периоде, выполнялось сравнение с процессами естественной регенерации при токсическом гепатите в те же сроки в предыдущей группе.

Группа I-4 – 8 крыс с индуцированным токсическим гепатитом, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки. В этой группе исследовались регенераторные процессы в печени в данном периоде.

Группа I-5 – 8 крыс с индуцированным токсическим гепатитом, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии. Из эксперимента крысы выводились через 30 дней после окончания затравки. У животных этой группы оценивались эффекты предложенной методики в данный период, а также проводилось сравнение с процессами естественной регенерации при токсическом гепатите в те же сроки в предыдущей группе.

Краткая характеристика I этапа эксперимента приведена в таблице 13.1.

Таблица 13.1. – Характеристика экспериментальной модели

№ группы	N	Сроки опыта	Суть опыта
I-1	7	90 дней	индуцированный токсический гепатит
I-2	7	97 дней	токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки
I-3	7	97 дней	токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки
I-4	8	120 дней	токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки
I-5	8	120 дней	токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки

Репозиторий ГрГМУ

Во второй модели эксперимента использованы 44 белые крысы-самцы линии Вистар массой 180–220 г, находящиеся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Животным проводилось моделирование развития цирроза печени подкожным введением 66% раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 0,3 мл 4 раза в неделю в течение шести месяцев [28, 61, 133, 161, 583].

Крысы второй модели были разделены на 6 групп.

Группа II-1 – 7 интактных крыс для определения референсных значений условной нормы.

Группа II-2 – 7 крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода. Исследования в данной группе выполнялись с целью оценки исходных изменений в печени сразу после прекращения влияния токсического фактора.

Группа II-3 – 7 крыс с индуцированным циррозом, которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки. У животных данной группы оценивались начальные процессы естественной посттоксической регенерации.

Группа II-4 – 7 крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии; из эксперимента выводились через 7 дней после окончания затравки. В этой группе оценивались эффекты предложенной методики в данном периоде, выполнялось сравнение с процессами естественной регенерации при циррозе печени в те же сроки в предыдущей группе.

Группа II-5 – 8 крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки. В этой группе исследовались регенераторные процессы в печени в данном периоде.

Группа II-6 – 8 крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии; из эксперимента выводились через 30 дней после окончания затравки. У животных этой группы оценивались эффекты предложенной методики в данный период,

Репозиторий ГрГМУ

а также проводилось сравнение с процессами естественной регенерации при токсическом гепатите в те же сроки в предыдущей группе.

Краткая характеристика II этапа эксперимента приведена в таблице 13.2.

Таблица 13.2. – Характеристика экспериментальных моделей

№ группы	N	Сроки опыта	Суть опыта
II-1	7		Интактные крысы
II-2	7	180 дней	Индуцированный токсический цирроз печени
II-3	7	187 дней	Цирроз печени через 7 дней после окончания затравки
II-4	7	187 дней	Цирроз печени + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки
II-5	8	210 дней	Цирроз печени через 30 дней после окончания затравки
II-6	8	210 дней	Цирроз печени + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки

Для достижения необходимого эффекта, а именно снижения фиброза печени, использовали дозу лазерного излучения, обоснованную имеющимися литературными данными о влиянии фотодинамической терапии на состояние соединительной ткани. Фотолон индуцирует апоптоз, в клетке накапливается в митохондриях, лизосомах, аппарате Гольджи, а также в ядре, но не в эндоплазматическом ретикулуме [549]. Показано, что применение фотодинамической терапии приводит к изменению плотности коллагена соединительной ткани [356], активирует апоптоз фибробластов, модулирует экспрессию факторов роста и цитокинов, уменьшает синтез коллагена и приводит к дегенерации сформированного коллагена [502], ингибирует пролиферацию и миграцию фибробластов гипертрофированного рубца [342]. Фотодинамическая терапия оказывает ингибирующий эффект на пролиферацию фибробластов келлоидной ткани [712], фотодинамическая терапия с примененим фозилипа и дозой излучения 10 Дж/см^2 улучшает репарацию и снижает образование соединительной ткани ран; цитотоксический эффект на келлоидные фибробласты оказывает фотодинамическая терапия с использованием аминолевуленовой ки-

Репозиторий ГрГМУ

слоты и дозы лазерного излучения 10 Дж/см^2 [242]. Доказано также, что фотодинамическая терапия с применением хлорина е6 не поражает клетки печени и глиссонову капсулу [506].

Учитывая то, что положительные результаты фотодинамической терапии на процессы формирования соединительной ткани получены в дозе 10 Дж/см^2 с применением различных фотосенсибилизаторов, нами была выбрана именно эта доза излучения.

Фотодинамическая терапия проводилась следующим образом. На следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода (в модели с гепатитом по истечении трех месяцев, в модели с циррозом – 6 месяцев) крысам внутривенно (в хвостовую вену) вводился фотолон в дозе 3,0 мг/кг. Через 3 часа после введения препарата проводили однократный сеанс локального лазерного облучения на предварительно депилированную область проекции печени контактным способом с целью достижения на поверхности печени дозы 10 Дж/см^{2}с использованием лазерного аппарата, генерирующего излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм, совпадающей с максимумом спектрального поглощения препарата фотолон. Расчет процента проникновения энергии при прохождении лазерного излучения через брюшную стенку крыс проводился согласно закону Бугера-Ламберта-Бера. На данный способ коррекции регенерации печени оформлена заявка на выдачу патента на изобретение в Национальный центр интеллектуальной собственности Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь.

Животные групп сравнения (I-2, I-4, II-3, II-5) без воздействия фотодинамической терапии с естественным ходом регенераторных процессов после последнего введения токсического агента четыреххлористого углерода (в модели с гепатитом по истечении 3 мес., в модели с циррозом – 6 мес.) получали эквиобъемную инъекцию физиологического раствора и «облучение» в режиме плацебо – контактное воздействие насадки без включения лазерного излучения. Животные выводились из эксперимента путем декапитации на 7-е и 30-е сутки после лечения. Выбор данных сроков осуществлялся для оценки протекающих в печени процессов в сравниваемых группах на начальном этапе (7 дней), а также в отдаленном периоде (через месяц).

Репозиторий ГрГМУ

После выведения животных из эксперимента забиралась ткань печени. Кусочки печени фиксировали в 10% нейтральном формалине (для заключения в парафин), а также замораживали и хранили в жидком азоте (для дальнейшего гистоэнзиматического исследования). Парафиновые срезы толщиной 7–10 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и методу Малори для выявления волокнистой соединительной ткани.

Криостатные срезы образцов толщиной 10 и 20 мкм (криостат Leica CM 1840, Германия), хранящихся в жидком азоте, обрабатывали общепринятыми гистохимическими методами на выявление активности оксидоредуктаз, связанных с циклом Кребса – сукцинатдегидрогеназы – маркерного фермента митохондрий (сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др.); с анаэробным гликолизом – лактатегидрогеназы (L-лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гесс, Скарпелли, Пирсу); с транспортом электронов – НАДН-дегидрогеназы (НАДН: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.99.3; по Нахласу, Уокеру и Зелигману); кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори). Окрашенные срезы промывали в дистиллированной воде, фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в полистирол.

Изучение и микрофотографирование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия) и цифровой видеокамеры (Leica DFC 320, Германия).

Электронно-микроскопическое изучение выполняли в образцах ткани печени, фиксированных 1% раствором четырехокиси осмия на 0.1 М буфере Миллонига, pH 7.4, при +4ºС в течение 2 часов [483]. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдит [387].

Из полученных блоков на ультрамикротоме MT-7000 ULTRA (USA) готовили полутонкие срезы (400 нм) и окрашивали метиленовым синим. Препараты просматривали в световом микроскопе и выбирали однотипный участок для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали 2% раствором уранилацетата на 50% метаноле [700] и цитратом свинца по E.S. Reynolds [585].

Репозиторий ГрГМУ

Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10 000–60 000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы iTEM для обработки изображений.

Для биохимического исследования крови забиралась также плазма крови животных. В крови определялось содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, α-амилазы, рассчитывался коэффициент Де Ритиса.

Активность АлАТ и АсАТ определялась высокоспецифичным кинетическим спектрофотометрическим (оптимизированным) методом, основанным на реакции переаминирования. Рассчитывался коэффициент Де Ритиса (отношение активности АсАТ к АлАТ). Активность ЩФ определялась на основе метода с использованием расщепления 4-нитрофенола и фосфата. Активность ЛДГ устанавливалась кинетическим методом с использованием пирувата в качестве субстрата, базирующимся на оптическом тесте Варбурга. Активность α-амилазы определялась кинетическим методом с $PNPG_7$, усовершенствованным сахарогликемическим методом Wallenfels et all и Blair H.E. Активность ГГТП также оценивалась с помощью кинетического метода (в качестве субстрата – glu-CANA). Уровень общего белка определялся биуретовым методом. Определение альбумина велось фотометрическим бромкрезоловым методом. Содержание глюкозы исследовалось с помощью глюкозооксидазного метода. Уровень общего холестерина определяли энзиматическим колориметрическим методом с эстеразой и оксидазой холестерина, ТГ – с глицерофосфорной оксидазой. Концентрацию общего билирубина определяли по методу Йендрашека-Клеггорна-Грофа (колориметрический диазометод). Фотометрические измерения проводились с помощью спектрофотометра PV-1251C «СОЛАР», РБ. Контроль качества осуществлялся контрольными сыворотками с нормальными и патологическими значениями [71, 72, 113].

Репозиторий ГрГМУ

Определение свободных аминокислот плазмы крови проводили на аминокислотном анализаторе ААА339Т [18]. Кровь собирали в пластиковые пробирки, содержащие 10% раствор Na_2EDTA, и центрифугировали 15 мин. при 3000 g. К полученной плазме добавляли равные объемы среды для депротеинизации, содержащей 1 М хлорную кислоту, 25 мг/л ЭДТА и 250 мкмоль/л DAVA (дельта-аминовалериановой кислоты). Центрифугировали 15 мин. при 13000 g (+4ºС). Супернатанты хранили при -78ºС. После размораживания экстракты повторно центрифугировали. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов проводилась методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Условия определения: колонка Диасорб 130 C_{16}Т, 3х150 мм; подвижная фаза: 0,1 М Na-ацетатный буфер pH 5,7/50% метанол 100/54 (об/об). Скорость потока 0,8 мл/мин, температура колонки 30°С. Дериватизация: смешивание пробы с 5 объемами 0,4% раствора о-фталевого альдегида и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислоты в 0,4 М Na-боратном буфере, pH 9,4, затем – нейтрализация добавлением равного объема 0,1 М хлорной кислоты [228]. Типичная хроматограмма аминокислот приведена на рисунке 1.

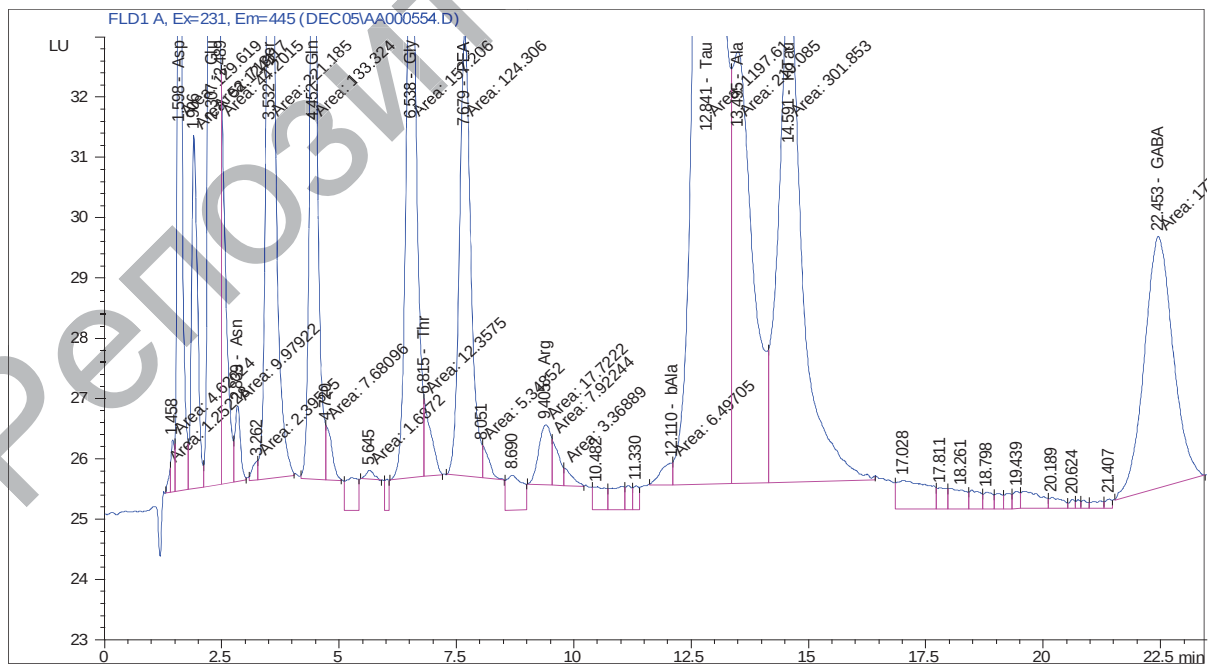


Рисунок 1 – Типичная хроматограмма аминокислот

Репозиторий ГрГМУ

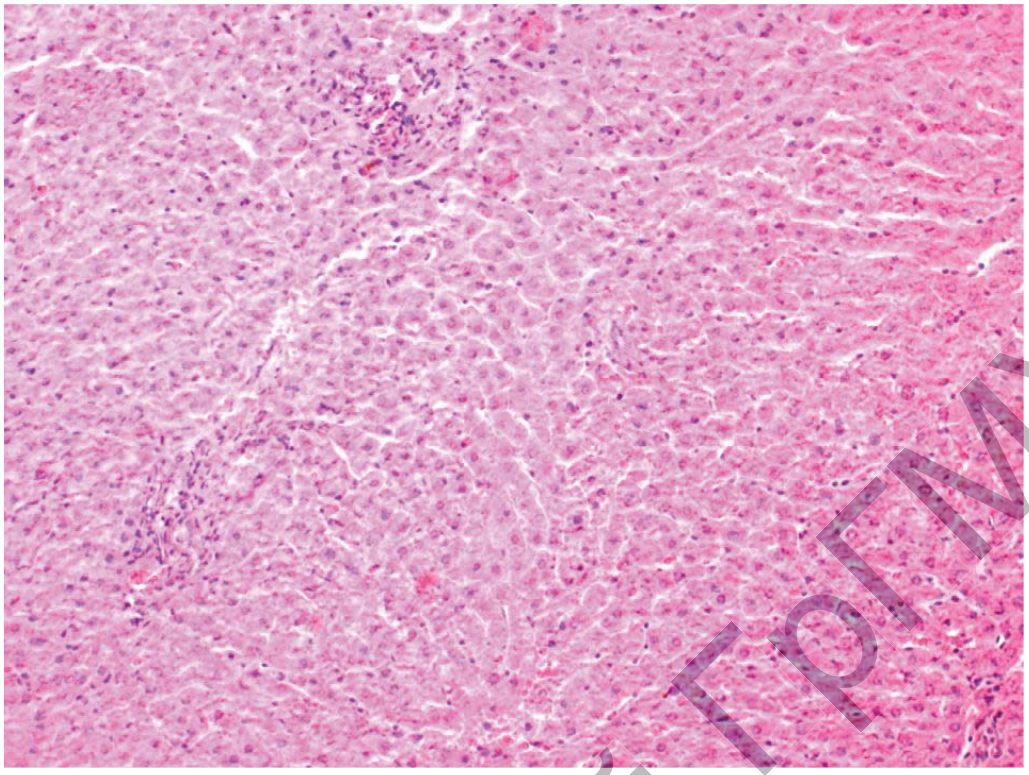
Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 8.0. и Microsoft Excel 2010.

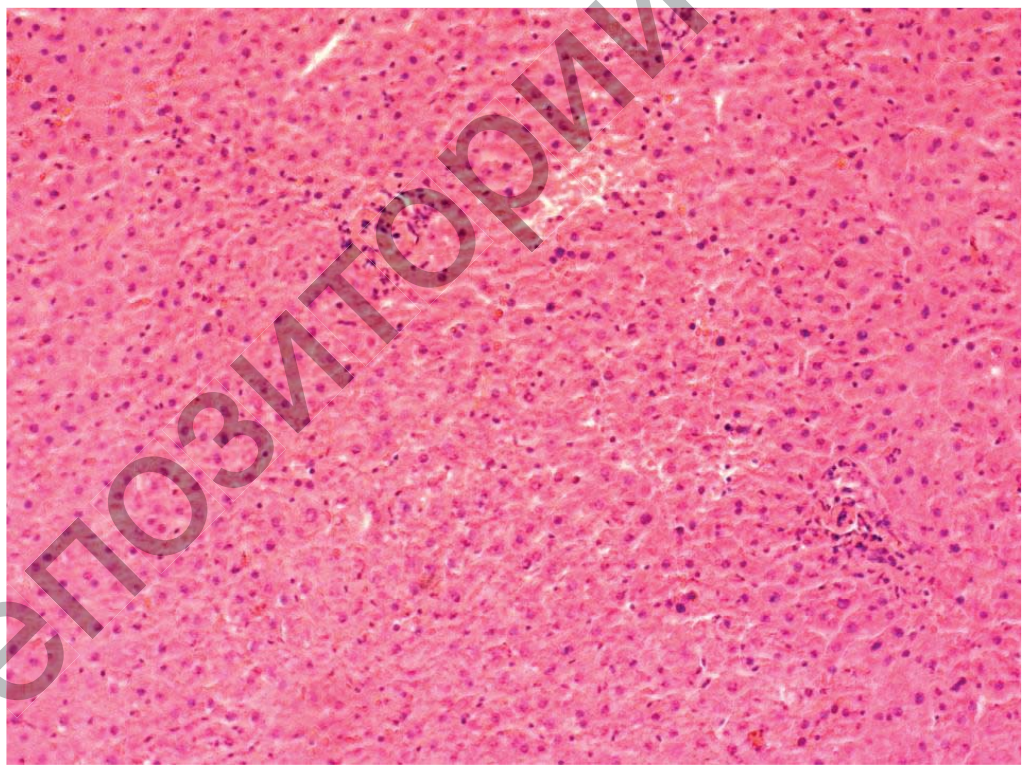
Нормальность распределения признаков проверяли с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось нормальному распределению, то при сравнении использовались непараметрические методы. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану (Me), 25 и 75-й процентили. При сравнении двух независимых групп с ненормальным распределением значений количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса. Сравнение зависимых переменных проводили с помощью критерия Уилкоксона, для трех и более групп использовали критерий Фридмана. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2. Оценивали интенсивность корреляционной связи с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Критический уровень статистической значимости принимали $p<0,05$, различия считали высоко достоверными при $p<0,001$ [45, 162, 215].

13.2 Морфологические изменения печени при предварительно индуцированном хроническом токсическом гепатите на фоне применения фотодинамической терапии

В группе крыс с индуцированным токсическим гепатитом, которые выводились из эксперимента непосредственно по окончании воздействия четыреххлористого углерода (I-1), при проведении гистологической оценки ткани печени (рисунки 2–3) в гепатоцитах отмечается слабо выраженная белковая дистрофия. Синусоиды местами расширены и полнокровны. Местами определяется гиперплазия клеток ретикуло-эндотелиальной системы. В некоторых портальных трактах имеет место скудная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация, не проникающая в дольки. Обнаруженные изменения можно трактовать как хронический гепатит слабой степени активности, 1 стадии хронизации.

Репозиторий ГрГМУ





Рисунки 2–3 – Микроскопическая картина ткани печени в группе с индуцированным токсическим гепатитом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГрГМУ

В группе крыс с индуцированным токсическим гепатитом, которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания введения четыреххлористого углеводорода (I-2), патологоанатомические изменения ткани печени, по своей сути, аналогичны таковым в I-1 группе (также отмечается слабо выраженная белковая дистрофия, расширение и полнокровие синусоидов, гиперплазия клеток ретикуло-эндотелиальной системы), однако выражены несколько сильнее (рисунок 4). В частности, местами клеточный инфильтрат проникает из портальных трактов в дольки, что можно трактовать как прогрессирование воспалительного процесса.



Рисунок 4 – Микроскопическая картина ткани печени в группе с токсическим гепатитом через 7 дней после окончания затравки. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

В группе экспериментальных животных с индуцированным токсическим гепатитом, которым на следующий день после прекращения действия четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии. Из экспе-

Репозиторий ГрГМУ

римента они выводились через 7 дней после окончания затравки (I-3), и только в одном случае определяются изменения, идентичные выявленным в группе с индуцированным токсическим гепатитом (группе I-1), описанные выше (рисунок 5).

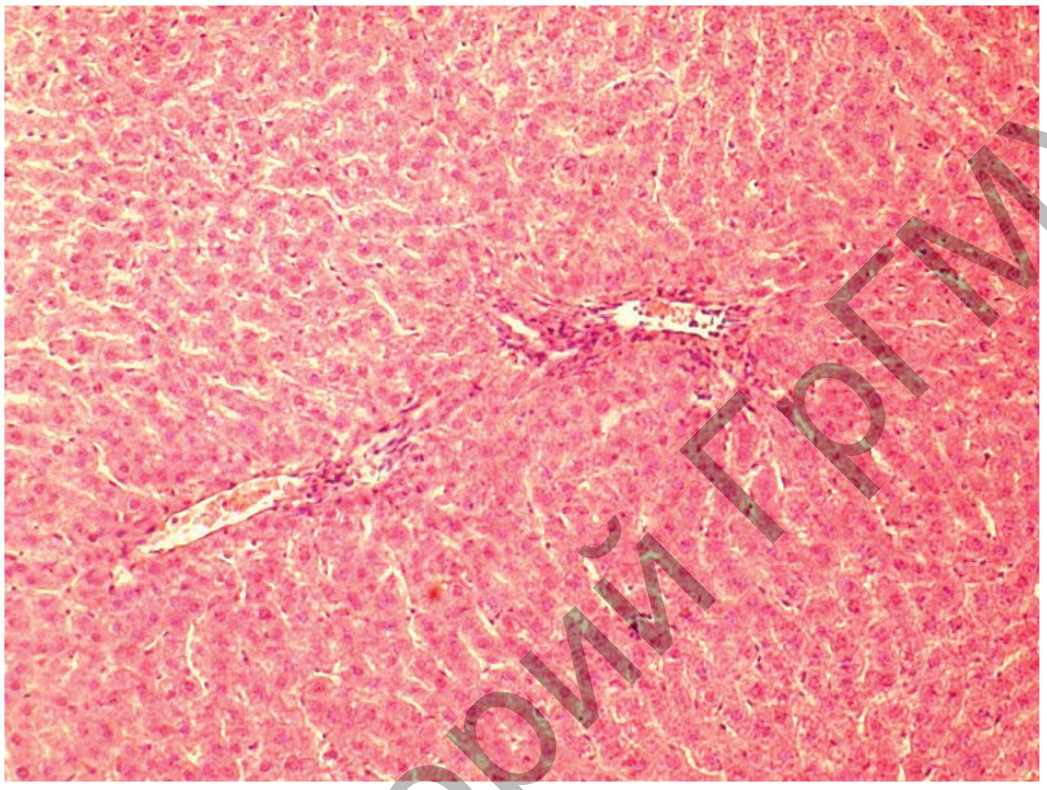
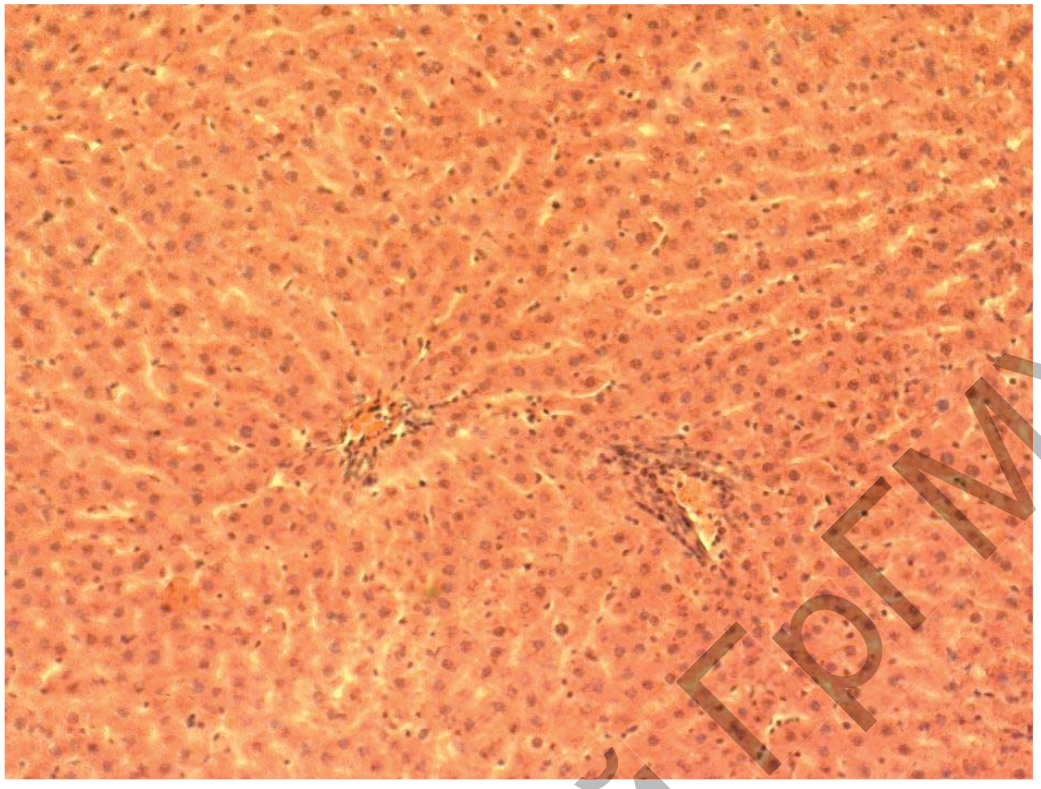


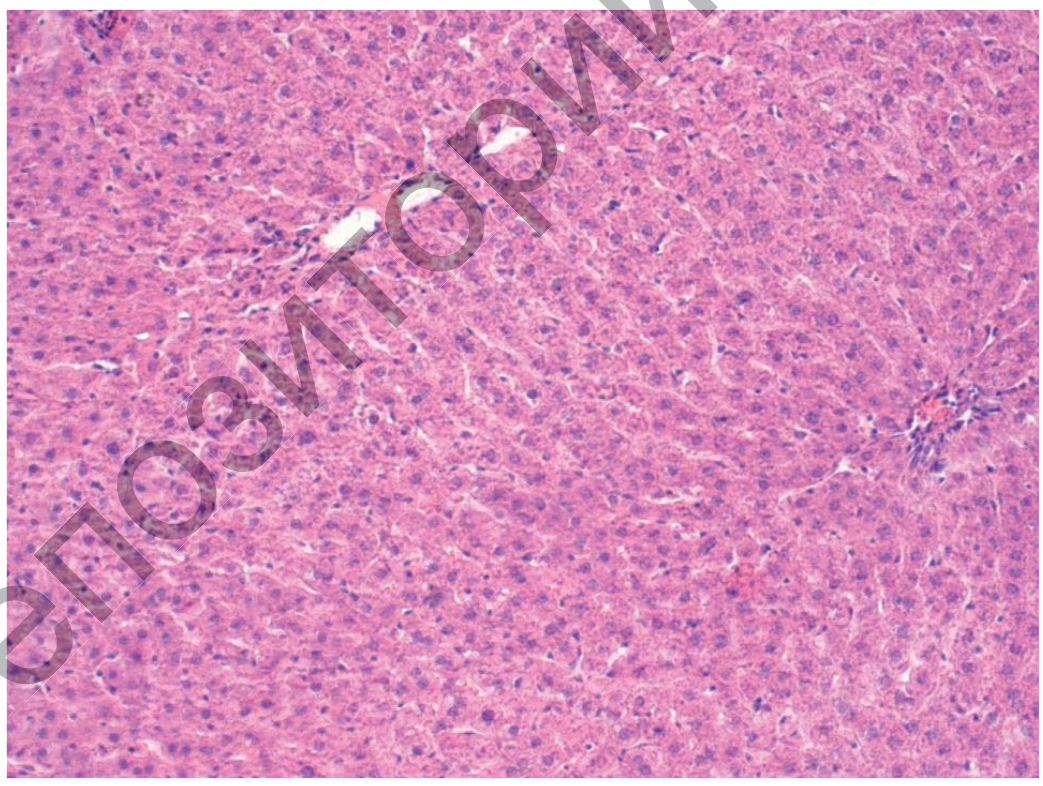
Рисунок 5 – Микроскопическая картина ткани печени в группе с токсическим гепатитом + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

У остальных животных этой группы признаки воспаления не выявлены (рисунки 6–7), что может свидетельствовать о положительном влиянии предложенной методики фотодинамической терапии на течение данных процессов. Сохраняется гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. В гепатоцитах отмечается слабо выраженная белковая дистрофия.

В группе экспериментальных животных с индуцированным токсическим гепатитом, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки (I-4), дистрофические изменения гепатоцитов выражены несколько сильнее, кое-где определяется скудная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портальных трактов (рисунок 8).

Репозиторий ГрГМУ





Рисунки 6–7 – Микроскопическая картина ткани печени в группе с токсическим гепатитом + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГрГМУ

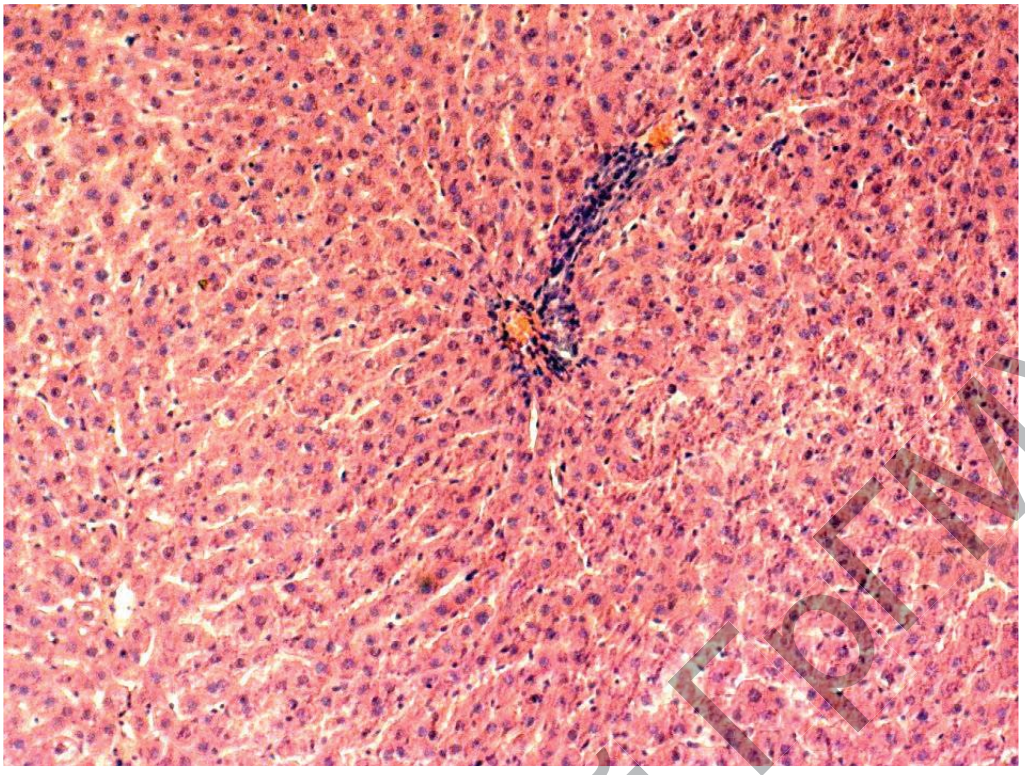
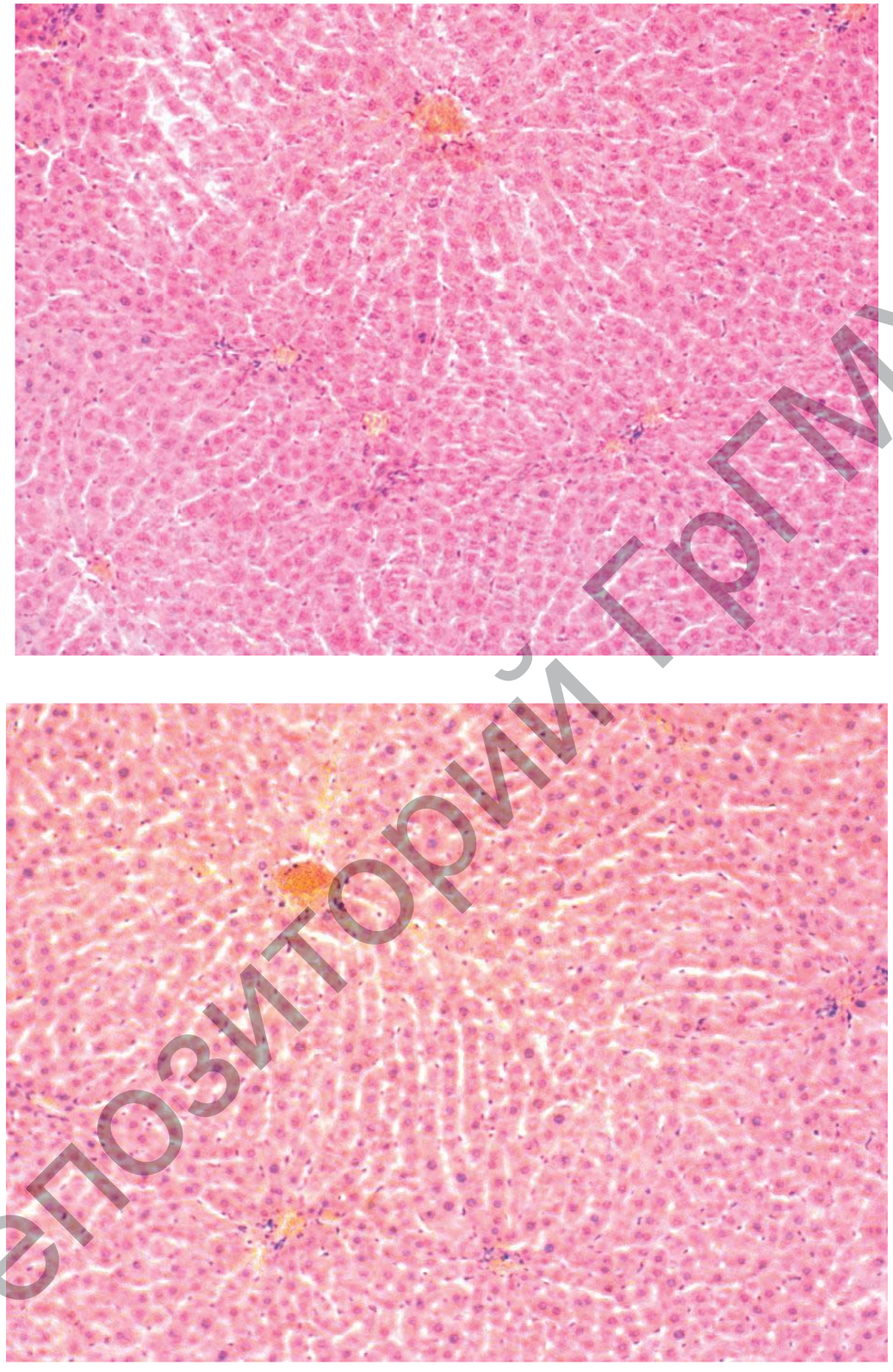


Рисунок 8 – Микроскопическая картина ткани печени в группе с токсическим гепатитом через 30 дней после окончания затравки. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

У животных с индуцированным токсическим гепатитом на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии. Из эксперимента крысы выводились через 30 дней после окончания затравки (группа I-5), (рисунки 9–10), изменения практически аналогичны таковым изменениям в группе токсического гепатита + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки (I-3); по сравнению с группой с токсическим гепатитом через 30 дней после окончания затравки (I-4) они выражены слабее (воспалительные изменения не выявлены).

Таким образом, гистологическая картина подтверждает наличие морфологических изменений в паренхиме печени, обусловленных токсическим гепатитом, а также их редукцию при использовании фотодинамического воздействия на печень в выбранном режиме, при этом эффект сохраняется через неделю и через месяц после проведения процедуры.

Репозиторий ГрГМУ



Рисунки 9–10 – Микроскопическая картина ткани печени (группа I-5, через месяц после окончания введения CCL_4 на фоне применения ФДТ). Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГрГМУ

13.3 Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных при воздействии фотодинамической терапии на фоне индуцированного хронического токсического гепатита

Изменения показателей биохимического анализа крови животных приведены в таблице 13.3.

Таблица 13.3. – Показатели биохимического анализа крови у животных, Me (25%, 75%)

Показатель	I-1 (токсический гепатит, вызванный CCL4)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Глюкоза, ммоль/л	8,7 (7,7; 9,7)	5,9 (5,2; 7,3)*	7,1 (6,8; 7,3)*	8,4 (7,8; 8,8)о	7,7 (7,2; 8,3)*
Общий билирубин, мкмоль/л	9,8 (9,8; 10,6)	8,4 (8,4; 9,4)*	8,4 (8,4; 9,4)*	8,4 (8,4; 8,9)*	8,9 (8,4; 9,4)*
Общий белок, г/л	53,9 (45; 57,1)	67,1 (58; 67,3)*	68 (63,2; 85,6)*	68,6 (63,9; 70,7)*	80,2 (75,2; 86,5)*+
Альбумины, г/л	33,3 (20,6; 35,6)	32,9 (29,3; 35)	39,4 (37,2; 44,7)*+	32,4 (30; 34,7)	46,9 (45,3; 48,4)*+о
Холестерин	0,88 (0,72; 1)	1,3 (0,98; 2,1)*	2,1 (2; 2,7)*+	2,05 (1,65; 2,3)*	1,78 (1,69; 2,09)*
АсАТ, Ед/л	279,1 (231,4; 385,6)	215,7 (188,5; 246,6)*	174,5 (148,6; 186,7)*+	155,3 (127,4; 188,5)*о	123,1 (110,8; 138,8)*+о
АлАТ, Ед/л	233,2 (139,9; 245,4)	154,1 (152,4; 175)	54,2 (50,6; 61,1)*+	82,4 (80,6; 106,2)*о	48,1 (47; 50,8)*+
ЩФ, Ед/л	154,1 (141,2; 233,8)	195,3 (176,4; 269,6)	137,1 (126,5; 162,3)+	201,3 (152,7; 235,7)	158,9 (132,7; 180,2)
α-амилаза	248 (212; 284)	192 (170; 223)*	194 (174; 326)	201,9 (190,6; 205,4)*	193,9 (189,5; 205)*

Репозиторий ГрГМУ

Продолжение таблицы 13.3

Мочевина, ммоль/л	6,3 (4,6; 7,2)	6,6 (5,9; 8,3)	4,2 (3,5; 4,7)*+	6,7 (6,2; 7,9)	4,1 (3,7; 4,7)*+
К, ммоль/л	6,52 (6,16; 7,63)	6,38 (5,94; 6,81)	6,15 (5,95; 7,4)	6,36 (6,26; 6,61)	6,07 (6; 6,27)+
Na, ммоль/л	142,2 (140,9; 144,7)	142,5 (140,8; 144,6)	143 (141,3; 143,7)	144,9 (143; 145,9)*o	143,7 (141,2; 145,4)
Cl, ммоль/л	101,2 (100,6; 104,8)	103,5 (101,3; 106,2)	104,2 (103,1; 104,7)	104,3 (102,8; 105)	103,5 (101,5; 104,5)
ГГТП, Ед/л	6,8 (5,2; 7,1)	8,5 (7,5; 11,4)*	4,3 (3,5; 4,3)*+	8,1 (6,9; 8,8)	3,5 (2,6; 6,2)*+
ЛДГ	2815 (2765; 2834)	2678 (2645; 2795)	2094 (1983; 2405)*+	2943 (2808; 3415)o	2117 (2072; 2196)*+

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$); o – различия с группой без лечения на 7 дней статистически значимы ($p<0,05$).

Как видно из таблицы 13.3, как через 7, так и через 30 дней происходило снижение уровня общего билирубина, при этом достоверных различий в группах с применением фотодинамической терапии и без нее не наблюдалось. В то же время уровень ЩФ через 7 дней у животных, подвергнутых фотодинамической терапии, был статистически значимо ниже, чем в группе без данного воздействия, что косвенно может свидетельствовать о благоприятном влиянии ФДТ на состояние эпителия желчных протоков.

Следует также отметить стимулирование синтетической функции печени в группе животных, получавших фотодинамическую терапию. Уровень общего белка увеличивался у всех животных по сравнению с аналогичным показателем в группе индуцированного токсического гепатита, в то время как уровень альбуминов возрастал только у животных при применении фотодинамической терапии (на 18,3% через 7 дней и 40,8% через 30 дней). При этом отмечен долговременный эффект, так как наибольшие изменения выявлены у животных через 30 дней по-

Репозиторий ГрГМУ

сле лечения: уровень общего белка в 1,2 раза был выше, чем у животных без лечения ($p<0,05$), уровень альбумина – в 1,4 раза ($p<0,05$). На это же указывает и увеличение уровня холестерина, которое регистрировалось у животных во всех группах, но было максимальным через 7 дней – в 1,6 раза больше, чем в группе с токсическим гепатитом без лечения.

Благоприятное влияние фотодинамического воздействия отмечено на течение цитолитических процессов в виде меньшего повреждения гепатоцитов. Как видно из таблицы 2, по окончании токсического воздействия происходило постепенное статистически значимое снижение активности АсАТ – через 7 дней на 22,7% в группе без лечения и на 37,5% при применении фотодинамической терапии, через месяц – на 44,3% и 55,9%, соответственно. При использовании предложенной методики эти значения были статистически значимо меньше (в 1,2 раза через 7 дней и в 1,3 раза через 30 дней). Снижение активности АлАТ в группе животных с токсическим гепатитом без лечения отмечено только через 30 дней (на 64,7%), в то время как при применении фотодинамической терапии это происходило уже через неделю (на 76,7%) и сохранялось через месяц (на 79,4%). По сравнению с группой с индуцированным гепатитом отмечена значительно меньшая активность АлАТ на оба срока (в 2,8 и 1,8 раза, соответственно). Активность ЛДГ в группе без лечения через 7 дней статистически значимо не изменялась, а через месяц увеличивалась (на 4,5%). У животных после применения фотодинамической терапии активность ЛДГ снижалась (на 25,5% и 24,7%) и была ниже, чем в группе без лечения (в 1,3 и 1,4 раза, соответственно). Что касается активности ГГТП, то в группе гепатита без лечения через 7 дней происходило ее нарастание (на 25%), а через месяц она статистически значимо не отличалась от исходных значений. При этом на фоне применения фотодинамической терапии происходило снижение активности ГГТП на оба срока (на 36,7% и 48,5%) и в сравнении с группой без лечения она была ниже в 1,98 и 2,3 раза.

Уровень α-амилазы снижался как в группе с лечением, так и без него. В то же время концентрация мочевины в группе животных без лечения статистически значимо не изменялась, в то вре-

Репозиторий ГрГМУ

мя как при использовании фотодинамической терапии снижалась на оба срока исследования (на 33,3% и 34,9%, соответственно) и была ниже, чем в группе сравнения, в 1,6 раза.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что использование предложенной методики оказывает положительное влияние на течение процессов паренхиматозной регенерации печени при экспериментально моделированном токсическом гепатите (как начальной стадии возникновения цирроза печени), на что указывают изменения биохимических показателей. Эти изменения свидетельствуют об оптимизации функционального состояния гепатоцитов, которая отмечена уже через 7 дней после лечения и сохраняется через месяц.

13.4 Влияние фотодинамической терапии на состояние аминокислотного пула плазмы крови экспериментальных животных при предварительно индуцированном хроническом токсическом гепатите

Спектр аминокислот плазмы крови экспериментальных животных представлен в таблицах 13.4–13.12.

Таблица 13.4. – Интегральные показатели аминокислотного пула экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Сумма АК	5146 (4428; 5629)	4622 (4493; 6285)	3283 (2766; 4392)*+
ЗА	2903 (2747; 3192)	2859 (2819; 3841)	1942 (1663;2539)*+
НА	973 (965; 1231)	1037 (983; 1237)	722 (567; 919)*+
ЗА/НА	2,82 (2,58; 2,87)	2,79 (2,76; 3,07)	2,69 (2,64; 2,93)

Примечание – * – различия с группой №1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Как видно из таблицы 13.4, выявленное суммарное содержание аминокислот (как заменимых, так и незаменимых) в груп-

Репозиторий ГрГМУ

пе животных после моделирования токсического гепатита не изменялось через неделю в группе животных, не получавших лечения. В то же время в группе животных после фотодинамической терапии отмечено статистически значимое снижение уровня аминокислот по сравнению с исходными значениями при сформированном токсическом гепатите на 36,2%, заменимых аминокислот – на 33,1%, незаменимых – на 25,9%, что было меньше по сравнению с группой без лечения в 1,4, 1,5 и 1,3 раза, соответственно. Это свидетельствует о снижении процессов катаболизма белка, развивающегося при гибели гепатоцитов в результате токсического воздействия, а также об активизации белок-синтетической функции на фоне проведенного лечения.

Таблица 13.5. – Содержание возбуждающих нейроактивных аминокислот в плазме крови экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Асп	39,0 (34,5; 46,0)	53,2 (48,8; 58,7)*	33,6 (29,1; 44,4)+
Асн	32,1 (28,9; 39,7)	25,3 (21,3; 32,9)	16,3 (14,2; 22,6)*+
Глу	148 (111; 164)	127 (120; 168)	112 (87,9; 166)
Глн	442 (423; 527)	408 (342; 438)	306 (243; 394)*+

Примечание – * – различия с группой №1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Уровень аспарагиновой кислоты в группе животных через 7 дней при применении фотодинамической терапии статистически значимо не отличался от значений в группе с моделированным гепатитом (таблица 13.5) и был в 1,6 раза меньше, чем у животных без лечения. Уровень аспарагина снижался на 49,3%, и по сравнению с группой без лечения в те же сроки был меньше в 1,5 раза. Сходная динамика отмечена для уровня глутаминовой кислоты (статистически значимо не отличалась) и глутамина (снижался на 30,8%, был меньше в 1,3 раза в сравнении с группой

Репозиторий ГрГМУ

без лечения).

Таблица 13.6. – Уровень гистидина и его производных в плазме крови экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Гис	50,9 (46,9; 56,4)	49,7 (47,2; 69,0)	34,3 (25,9; 40,7)*+
1-МГис	2,12 (2,01; 3,09)	2,07 (1,91; 2,36)	1,85 (1,7; 2,22)
3-МГис	9,93 (7,3; 12,05)	9,28 (7,2; 10,49)	5,09 (4,37; 5,53)* +

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Как отмечено в таблице 13.6, на фоне использования фотодинамической терапии через 7 дней у животных отмечалось снижение содержания гистидина (на 32,6%), его уровень был в 1,4 раза меньше, чем в группе без лечения. Уровень его метаболита – 3-метилгистидина – также снижался (на 48,7%, в 1,8 раза меньше, чем в группе без лечения), а 1-метилгистидина – статистически значимо не отличался ни от исходных значений после моделирования гепатита, ни от аналогичных значений у животных, не получавших лечения. Динамика содержания гидроксиаминокислот (серина и треонина) при применении фотодинамической терапии через 7 дней после лечения (таблица 13.7) заключалась в статистически значимом снижении (по сравнению с исходными значениями при токсическом гепатите) – на 34,1% и 33,7%, соответственно, что в 1,46 и 1,48 раза меньше по отношению к группе без лечения. При этом концентрации этаноламина и фосфоэтаноламина статистически значимо не изменялись. Уровень фосфосерина в группе животных без лечения увеличивался на 39,4% и был больше, чем при лечении в 1,7 раза, что может свидетельствовать об активации распада фосфорилированных белков клеточных мембран в группе без лечения, чего не наблюдалось при назначении фотодинами-

Репозиторий ГрГМУ

ческой терапии.

Таблица 13.7. – Содержание гидроксиаминокислот и их производных в плазме крови экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Сер	200 (179; 238)	193 (187; 293)	132 (113; 197)*+
Тре	189 (166; 211)	186 (180; 231)	126 (95,9; 169)*+
ЭА	27,5 (22,9; 36,9)	32,1 (28,3; 40,5)	20,4 (18,6; 37,4)
ФЭА	13,0 (4,96; 21,3)	36,0 (6,26; 49,8)	6,81 (3,62; 23,6)
ФСер	0,33 (0,26; 0,39)	0,46 (0,4; 0,54)*	0,27 (0,24; 0,39)+

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Наблюдались изменения в содержании аминокислот цикла мочевины (таблица 13.8).

Таблица 13.8. – Концентрации аминокислот цикла мочевины в плазме крови у экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Цтр	72,9 (51,2; 74,6)	49,2 (40,7; 52,8)*	45,6 (29,6; 52,2)*
Арг	122 (87,8; 164)	175 (161; 194)*	93,4 (85,1; 97,5)+
Орн	88,0 (78,6; 186)	74,7 (68,0; 327)	54,7 (34,0; 113)

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

У экспериментальных животных на фоне использования предложенной методики концентрации аргинина и орнитина статистически значимо не отличались от аналогичных показателей у животных с развившимся токсическим гепатитом, отмечалось

Репозиторий ГрГМУ

снижение концентрации цитруллина на 37,4%. У животных без лечения на тот же срок отмечено статистически значимое повышение содержания аргинина (на 42,8%) и снижение цитруллина (на 32,4%) при отсутствии статистически значимого изменения содержании орнитина, что следует рассматривать как признак снижения скорости синтеза оксида азота, поскольку увеличение содержания основного субстрата при снижении продукта метаболизма указывает на нарушение протекания реакции [418]. При этом снижение цитруллина в группе с применением фотодинамической терапии указывает на уменьшение распада белков [256, 629].

Таблица 13.9. – Содержание аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и ароматических аминокислот в плазме крови экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Вал	113 (94,7; 152)	94,3 (90,5; 95,4)	74,7 (48,6; 80,1)*+
Иле	87,7 (77,9; 96,5)	90,4 (85,6; 94,4)	57,2 (40,8; 62,7)*+
Лей	107 (98,7; 128)	110 (91,2; 121)	62,2 (48,7; 67,4)*+
АРУЦ	332 (271; 366)	291 (272; 309)	193 (137; 209)*+
Тир	48,4 (37,8; 55,8)	37,0 (31,9; 44,5)	33,8 (28,4; 37,5)*
Фен	46,0 (41,2; 49,8)	51,5 (47,7; 58,9)	32,7 (24,7; 36,3)*+
Трп	44,2 (36,9; 48,4)	45,8 (44,6; 51,2)	39,2 (28,1; 48,3)
ААК	136 (125; 149)	137 (127; 150)	101 (80,1; 125)*+
АРУЦ/ААК	2,22 (1,96; 2,49)	2,09 (2,03; 2,19)	1,71 (1,67; 1,92)*+

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Содержание аминокислот с разветвленной цепью также претерпевало изменения на фоне применения фотодинамической терапии (таблица 13.9). Снижались концентрации валина (на 34,1%), изолейцина (на 34,8%), лейцина (на 42,1%), а также суммарное их содержание (на 41,9%). При этом у животных без лечения концентрации их не отличались от исходных значений при моделированном токсическом гепатите и были выше, чем

Репозиторий ГрГМУ

при применении фотодинамической терапии (в 1,3; 1,6; 1,8 и 1,5 раза, соответственно).

Через 7 дней в группе животных, не получавших лечения, концентрации основных ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана), а также их суммарное содержание статистически значимо не отличались от аналогичных показателей в группе животных с развившимся токсическим гепатитом. На фоне применения фотодинамической терапии уровень триптофана также не изменялся, а уровни фенилаланина, тирозина и их суммарное содержание снижались (на 29%, 30,3% и 25,3%), и был ниже, чем в группе без лечения (фенилаланина в 1,6 раза, суммарного содержания ароматических аминокислот в 1,3 раза). Это свидетельствует об интенсификации их метаболизма за счет улучшения функционального состояния печени [297, 476].

Таблица 13.10. – Концентрации серосодержащих аминокислот в плазме крови экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
ЦК	0,25 (0,23; 0,27)	0,31 (0,27; 0,35)	0,27 (0,21; 0,3)
Тау	366 (257,2; 411,6)	337,2 (310,2; 360,6)	210,3 (202,3; 379,5)*+
Мет	39,1 (32,8; 46,7)	40,0 (34,9; 46,6)	28,7 (22,9; 33,6)+
Цтн	2,34 (1,29; 2,79)	5,33 (3,8; 6,76)*	1,96 (1,22; 2,24)+

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Изменение концентраций серосодержащих аминокислот отражено в таблице 13.10. Так, концентрация цистеиновой кислоты статистически значимо не различалась во всех исследуемых группах. В группе животных, не получавших лечения, через 7 дней уровни таурина и метионина также не изменялись, уровень же цистатионина увеличивался на 128%. У животных под воздействием фотодинамической терапии концентрации таурина, метионина и цистатионина были статистически значимо меньшими (в

Репозиторий ГрГМУ

1,6; 1,4 и 2,7 раза), чем в группе без лечения. Это может свидетельствовать о повышении антиоксидантного потенциала [519, 652].

Таблица 13.11. – Содержание пролина и оксипролина в плазме крови экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
ОПро	195 (160; 243)	173 (154; 217)	196 (165; 335)
Про	495 (486; 538)	539 (452; 641)	358 (263; 468)*+
ОПро/Про	0,38 (0,33; 0,45)	0,34 (0,27; 0,35)	0,58 (0,51; 0,78)*+

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Концентрации оксипролина в исследуемых группах статистически значимо не различались (таблица 13.11), а содержание пролина снижалось на 27,6% в группе с применением фотодинамической терапии и было меньшим, чем в группе без лечения, в 1,5 раза, что является положительной тенденцией, так как повышенное содержание данной аминокислоты характерно для хронических поражений печени [611].

Таблица 13.12. – Содержание ряда аминокислот в плазме крови экспериментальных животных через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-2 (токсический гепатит через 7 дней после окончания затравки)	I-3 (токсический гепатит + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Гли	957 (749; 1143)	1039 (869; 1394)	615 (533; 816)*+
Ала	333 (298; 367)	378 (325; 506)	225 (176; 263)*+
β-Ала	16,3 (13,6; 19,5)	13,7 (11,8; 17,2)	8,62 (6,66; 10,1)*+
β-АМК	3,12 (0,4; 3,52)	2,82 (2,53; 3,11)	2,68 (1,24; 3,11)
ГАМК	0,83 (0,39; 0,9)	2,54 (0,46; 3,48)	0,9 (0,68; 2,5)
Лиз	445 (384; 453)	403 (391; 546)	292 (260; 422)
Сар	55,6 (46,6; 59,2)	51,9 (45,2; 71,1)	48,4 (43,6; 69,4)

Репозиторий ГрГМУ

Анс	2,16 (1,69; 2,21)	2,57 (2,02; 3,12)	2,08 (1,86; 2,4)

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы (p<0,05); + – различия с группой без лечения статистически значимы (p<0,05)

Как видно из таблицы 13.12, через 7 дней в группе с применением фотодинамической терапии содержание глицина, аланина и b-аланина снижалось на 35,7%, 32,5% и 47,2%, и были меньшим в 1,7; 1,7 и 1,6 раза, чем в группе без лечения на тот же срок, что также свидетельствует об активации белок-синтетических процессов. Уровни β-АМК, ГАМК, лизина, сарколизина, ансерина в исследуемых группах статистически значимо не различались.

Таблица 13.13. – Интегральные показатели аминокислотного пула экспериментальных животных через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Сумм АК	5146 (4428; 5629)	4271 (3427; 4576)*	3928 (2923; 4491)*
ЗА	2903 (2747; 3192)	2413 (1935; 2587)*	2198 (1652; 2387)*
НА	973 (965; 1231)	1036 (726; 1146)	855 (575; 999)
ЗА/НА	2,82 (2,58; 2,87)	2,41 (2,33; 2,72)	2,67 (2,24; 2,99)

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы (p<0,05); + – различия с группой без лечения статистически значимы (p<0,05)

Таблица 13.14. – Содержание возбуждающих нейроактивных аминокислот в плазме крови экспериментальных животных через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Асп	39,0 (34,5; 46,0)	30,4 (27,8; 32,8)*	27,6 (21,0; 30,5)*
Асн	32,1 (28,9; 39,7)	32,5 (24,5; 37,5)	29,9 (22,8; 33,0)
Глу	148 (111; 164)	103 (94,5; 120)*	86,8 (68,7; 103)*
Глн	442 (423; 527)	335 (281; 363)*	311 (216; 344)*
Сер	200 (179; 238)	165 (121; 181)*	146 (111; 167)*

Репозиторий ГрГМУ

Иле	87,7 (77,9; 96,5)	61,9 (46,9; 71,3)*	51,1 (37,3; 64,9)*
3-МГис	9,93 (7,3; 12,1)	5,8 (5,04; 6,38)*	5,07 (4,05; 5,62)*

Примечание – * – различия с группой №1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Как видно из таблиц 13.13–13.14, лишь через 30 дней после отмены ксенобиотика в группе животных, не получавших лечения, отмечались изменения интегральных показателей аминокислотного пула, характеризующих естественные процессы регенерации печени. У них наблюдались изменения уровней аминокислот, характеризующих процесс стабилизации и активацию метаболических процессов (снижение суммарного содержания аминокислот, заменимых аминокислот, уровней аспарагиновой и глутаминовой кислот, глутамина, серина, изолейцина). В группе животных, подвергавшихся воздействию фотодинамической терапии, данные изменения отмечались уже через неделю после лечения и сохранялись через месяц.

Уровни глицина и аланина в группе животных без лечения статистически значимо не отличались от аналогичных показателей в группе животных с развившимся токсическим гепатитом (таблица 13.15), в то время как у животных, получавших фотодинамическую терапию, уровень данных аминокислот снижался уже через 7 дней и сохранялся через месяц после лечения.

Таблица 13.15. – Уровень глицина и аланина в плазме крови экспериментальных животных через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Гли	957 (749; 1143)	751 (628; 831)	613 (539; 817)*
Ала	333 (298; 367)	272 (232; 317)	242 (201; 272)*

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Статистически значимо в исследуемых группах не различались концентрации аминокислот цикла мочевины (цитруллина, аргинина, орнитина), а также треонина, этаноламина, фосфоэта-

Репозиторий ГрГМУ

ноламина, гистидина, 1-метилгистидина, β-АМК, лизина, саркозина (таблица 13.16).

Содержание аминокислот с разветвленной цепью (за исключением изолейцина) в исследуемых группах статистически значимо не различалось (таблица 13.17).

Таблица 13.16. – Содержание ряда аминокислот и их производных в плазме крови экспериментальных животных через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Цтр	72,85 (51,21; 74,58)	60,9 (46,42; 68,82)	54,28 (38,73; 63,48)
Арг	122,4 (87,75; 163,7)	150,1 (95,36; 187)	119,5 (89,34; 139,92)
Орн	87,99 (78,63; 185,9)	86,11 (63,2; 111,9)	85,73 (58,38; 90,04)
Тре	189,2 (166,2; 210,5)	187,2 (135,1; 217,5)	163 (108,2; 196,4)
ЭА	27,53 (22,91; 36,91)	28,65 (24,16; 31,19)	26,41 (18,2; 31,41)
ФЭА	12,99 (4,96; 21,25)	11,35 (5,88; 21,79)	15,88 (7,17; 17,98)
Гис	50,93 (46,85; 56,35)	46,84 (41,78; 56,36)	40,45 (35,33; 52,42)
1МГис	2,12 (2,01; 3,09)	2,94 (2,11; 3,24)	2,59 (2,02; 3,74)
β-АМК	3,12 (0,4; 3,52)	2,28 (2,05; 2,48)	2,25 (2,09; 2,41)
Лиз	444,8 (384,3; 453,2)	415,6 (285,6; 482,4)	325,6 (225,8; 391,1)
Сар	55,62 (46,58; 59,16)	56,94 (52,64; 62,46)	53,71 (47,18; 57,34)

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы; + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Таблица 13.17. – Содержание аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и ароматических аминокислот в плазме крови экспериментальных животных через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Вал	113,4 (94,67; 151,9)	107,7 (82,6; 132,2)	95,89 (73,42; 131)
Иле	87,66 (77,93; 96,54)	61,93 (46,87; 71,28)*	51,05 (37,29; 64,93)*
Лей	107,3 (98,7; 127,8)	101,3 (76,48; 122,6)	88,89 (67,5; 113,4)
АРУЦ	331,8 (271,3; 365,5)	269,5 (205,9; 326,1)	235,8 (178,2; 309,4)
Тир	48,43 (37,78; 55,81)	41,36 (33,14; 45,48)	27,6 (19,68; 34,42)*+
Фен	45,98 (41,2; 49,83)	36,81 (31,17; 47,57)	34,41 (26,36; 38,61)*

Репозиторий ГомГМУ

Трп	44,18 (36,92; 48,36)	49,93 (41,65; 64,01)	36,81 (29,93; 49,78)
ААК	135,7 (125; 148,7)	128 (105,2; 155,9)	106,4 (75,7; 119,0)*+
АРУЦ/ААК	2,22 (1,96; 2,49)	2,05 (1,87; 2,11)	2,42 (2,3; 2,64)+

Примечание – * – различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы; + – различия с группой без лечения статистически значимы (p<0,05)

При этом концентрации ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, суммарного содержания) на фоне использования фотодинамической терапии через 30 дней статистически значимо снижались по сравнению с группой токсического гепатита (на 43%, 25,2% и 21,6%) и было меньшим, чем в группе без лечения (тирозина – в 1,5 раза, суммарного содержания ароматических аминокислот – в 1,2 раза). Коэффициент АРУЦ/ААК у животных при использовании предложенной методики был выше, чем в группе сравнения без лечения, в 1,2 раза, что свидетельствует о положительном влиянии предложенного способа на функциональное состояние печени.

Динамика серосодержащих аминокислот через 30 дней после окончания затравки (таблица 13.18) характеризовалась увеличением уровня цистатионина в группе животных, не получавших лечения, при использовании предложенной методики также отмечалось увеличение уровня цистатионина, однако это сопровождалось повышением концентрации цистеиновой кислоты (на 20%), а также снижением содержания таурина (на 25,5%), уровень которого был статистически значимо меньшим, чем в группе без лечения (в 1,3 раза).

Таблица 13.18. – Концентрации серосодержащих аминокислот в плазме крови экспериментальных животных через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
ЦК	0,25 (0,23; 0,27)	0,28 (0,24; 0,32)	0,3 (0,28; 0,31)*
Тау	366 (257,2; 411,6)	351,2 (327,6; 405,1)	272,6 (203,1; 312,3)+
Мет	39,12 (32,75; 46,71)	38,99 (26,31; 42,76)	32,23 (23,56; 35,22)
Цтн	2,34 (1,29; 2,79)	5,92 (5,31; 6,48)*	5,44 (4,9; 7,57)*

Примечание – * – различия с группой №1 (индуцированный токсиче-

Репозиторий ГрГМУ

ский гепатит) статистически значимы (p<0,05); + – различия с группой без лечения статистически значимы (p<0,05)

Показательным является изменение концентраций пролина, оксипролина и их соотношения в исследуемых группах (таблица 13.19).

Таблица 13.19. – Содержание пролина и оксипролина в плазме крови экспериментальных животных через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель	I-1 (индуцированный токсический гепатит)	I-4 (токсический гепатит через 30 дней после окончания затравки)	I-5 (токсический гепатит + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
ОПро	194,9 (160,4; 243,1)	128 (121,1; 134,8)*	298,7 (279,3; 317)*+
Про	494,7 (485,5; 537,7)	437,7 (365,6; 491,2)	393,5 (344,4; 494,3)
ОПро/Про	0,38 (0,33; 0,45)	0,3 (0,30; 0,33)	0,78 (0,54; 0,83)*+

Примечание – * - различия с группой № 1 (индуцированный токсический гепатит) статистически значимы (p<0,05); + - различия с группой без лечения статистически значимы (p<0,05)

Уровни пролина в исследуемых группах статистически значимо не изменялись. При этом изменения концентрации оксипролина носили разнонаправленный характер. В группе животных на фоне фотодинамической терапии происходило увеличение его содержания (на 53,2%), тогда как в группе без лечения содержание его снижалось (на 34,3%) по отношению к значениям в группе с индуцированнным токсическим гепатитом. Как следствие этого, происходило увеличение коэффициента ОПро/Про у животных после лечения на 105,3% по сравнению с группой с индуцированным токсическим гепатитом, при этом данный коэффициент был выше, чем в группе без лечения в 2,6 раза. Оксипролин является одной из основных аминокислот коллагена, что наиболее характерно для III и IV его типов (преимущественно содержится в соединительной ткани внутренних органов). Гидроксилирование пролина происходит посттрансляционно, в связи с чем повышенное содержание оксипролина является маркером распада коллагена, в то время как снижение его содержания свидетельствует об активации синтеза соединительной ткани [68, 271].

Репозиторий ГомГМУ

Из этого следует, что у животных, не получавших лечения, через месяц после последнего введения CCL_4 происходит активное образование соединительной ткани, что может являться показателем начальной стадии развития цирроза. В группе экспериментальных животных на фоне фотодинамической терапии, наоборот, происходил распад коллагеновых волокон, что указывает на оптимизацию процессов паренхиматозной регенерации печени.

Таким образом, использование предложенной методики фотодинамической терапии в эксперименте на фоне индуцированного хронического токсического гепатита обуславливает оптимизацию метаболизма аминокислот на этапах регенерации. Так, через 7 дней после лечения отмечается уменьшение процессов катаболизма белка, активизация белок-синтетической функции, снижение распада мышечного белка, улучшение состояния клеточных мембран, снижение содержания ароматических аминокислот, оптимизация антиоксидантного потенциала. В то время как в группе животных без лечения большинство изучаемых показателей не отличалось от таковых в группе животных с гепатитом, а выявленные изменения могут свидетельствовать о продолжающемся распаде клеточных мембран, снижении синтеза оксида азота. При применении предложенной методики фотодинамической терапии через месяц меньшими, чем в группе без лечения, были концентрации ароматических аминокислот, более высокий – коэффициент АРУЦ/ААК, что указывает на улучшение функционального состояния печени. Следует особо подчеркнуть повышение содержания оксипролина, что может свидетельствовать об оптимизации процессов паренхиматозной регенерации печени, а также о редукции соединительной ткани в ее паренхиме, в то время как восстановление печени в группе животных без лечения протекает с развитием соединительной ткани.

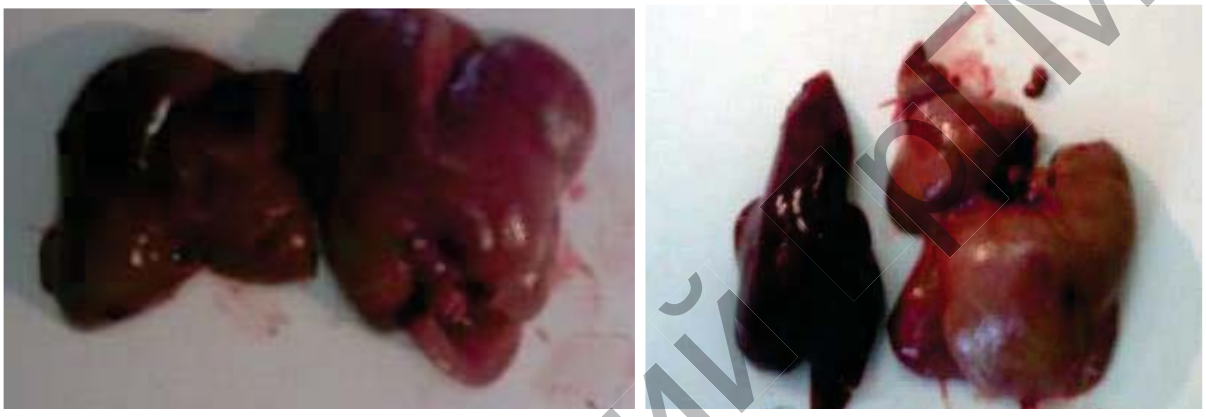
13.5 Морфологические изменения печени при индуцированном циррозе печени на фоне применения фотодинамической терапии

Влияние предложенной методики на течение регенеративных процессов при циррозе печени отмечено при проведении

Репозиторий ГрГМУ

макроскопической оценки ткани печени животных как через 7, так и через 30 дней после применения фотодинамической терапии (рисунок 11).

Необходимо отметить также отсутствие в зоне воздействия кровотечения и желчеистечения, спаечного процесса при применении фотодинамической терапии, что является важным положительным моментом в связи с возможностью более безопасного манипулирования в этой зоне в случае необходимости выполнять в перспективе трансплантацию печени.



А Б В Г

Рисунок 11 – Макроскопическая картина ткани печени животных в группе с индуцированным циррозом печени через 7 и через 30 дней после отмены введения четыреххлористого углерода (Б, Г) и на фоне ФДТ, в те же сроки (А, В)

Микроскопически печень интактных животных имела типичное строение и была представлена анастомозирующими трабекулами гепатоцитов и синусоидными капиллярами, сходящимися к центральной печеночной вене, которые формировали классическую печеночную дольку, имеющую гексагональную форму.

В результате гистологического исследования установлено, что при длительном применении четыреххлористого углерода происходило нарушение архитектоники печени, последовательно возникали альтеративные, воспалительные, склеротические и дисрегенераторные изменения, приводящие к развитию микронодулярного монолобулярного цирроза портального типа. При этом в гепатоцитах определялась белковая и резко выраженная мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия. Ожирение в большинстве

Репозиторий ГрГМУ

ложных долек носило диффузный характер, сочеталось с некробиозом и некрозом гепатоцитов, резко выраженной мезенхимально-клеточной реакцией, прогрессирующим склерозом, перестройкой дольковой структуры печени и формированием ложных долек. У большинства животных отмечались существенные склеротические изменения, приводящие к развитию портопортального фиброза. Регистрировалась жировая дистрофия гепатоцитов, выраженность которой в соответствии с критерием Hornboll (1982) соответствовала 2 степени (рисунок 12).

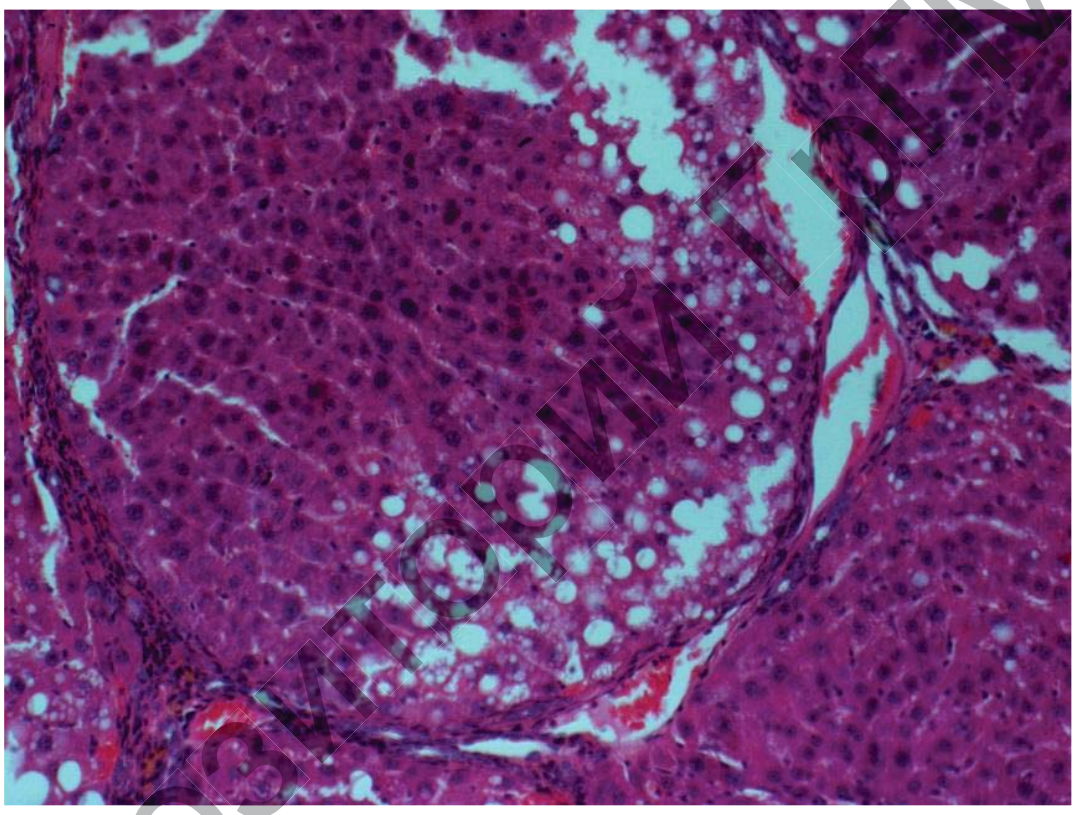


Рисунок 12 – Печень крысы с индуцированным токсическим циррозом печени непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Жировая дистрофия гепатоцитов, некроз гепатоцитов, выраженная мезенхимально-клеточная реакция. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

В отдельных случаях наблюдалась пролиферация желчных протоков. Практически у всех животных отмечалось кровенаполнение сосудов разного калибра. Морфологической особенностью цирроза в данной модели является то, что в одних участках пече-

Репозиторий ГГМУ

ни он имеет вид неполного септального, а в других – мелкоузлового цирроза (рисунок 13).

При этом разрастание соединительной ткани в печени хорошо видно при окраске срезов по Ван-Гизону, особенно по Малори (рисунок 14).

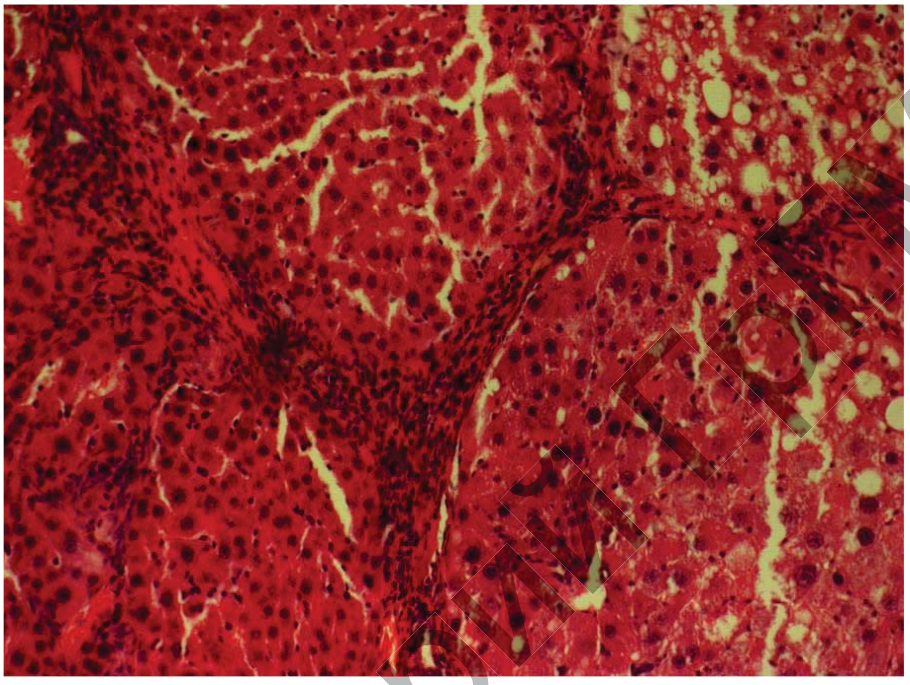


Рисунок 13 – Печень крысы с индуцированным токсическим циррозом печени непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Образование ложных долек, неполный септальный и мелкоузловой цирроз печени. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГрГМУ

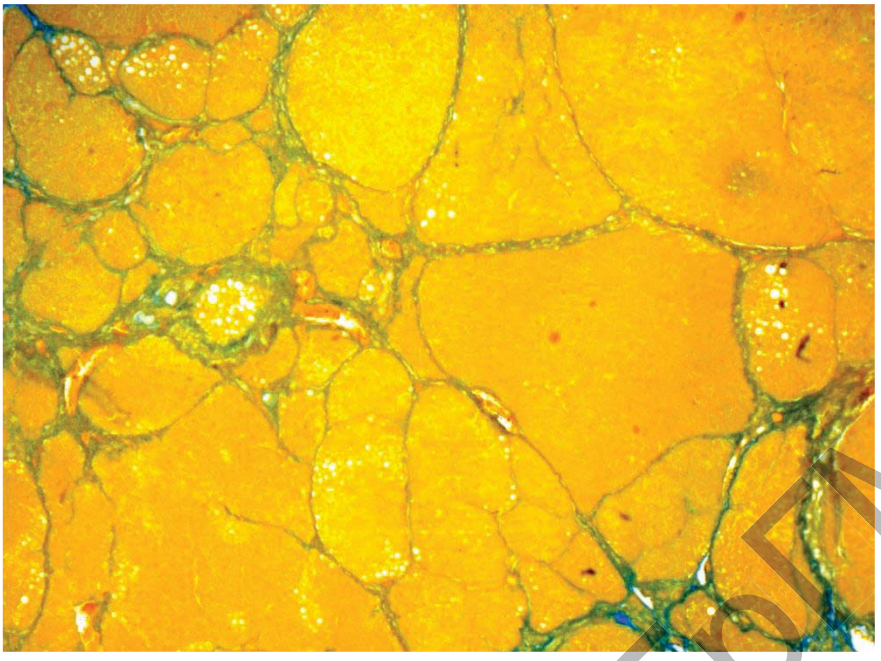


Рисунок 14 – Печень крысы с индуцированным токсическим циррозом печени непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Разрастание соединительной ткани, характерное для микронодулярного цирроза. Окраска по Малори
Ув. х20. Цифровая микрофотография

Таким образом, используемая модель (введение четыреххлористого углерода экспериментальным животным в течение 6 месяцев) приводит к развитию цирроза печени, что подтверждается гистологическими данными.

Через 7 дней после последнего введения четыреххлористого углерода (без лечения) структурные и гистохимические нарушения в печени полностью сохраняются. У животных в дольках наблюдалась отчетливая мозаичная картина структурного поражения паренхимы печени в результате некроза, фиброза и стеатоза. Ситуация усугублялась более выраженной липидной инфильтрацией гепатоцитов, приводящей к гибели клеток по типу жирового перерождения. В этом случае на микроскопическом уровне гепатоциты представляли собой «пустые» клетки, окруженные мембраной, в большинстве которых ядра отсутствовали, а вся цитоплазма была заполнена либо одной крупной каплей, либо мелкими сливающимися липидными включениями. Липидная инфильтрация печени, согласно критерию Hornboll, соответствовала 2–3 степени. На гистологических препаратах видна пятнистая окраска печени за счёт преимущественно перицентральной жировой дистрофии и повреждения гепатоцитов (рисунки 15–16).

Репозиторий ГрГМУ

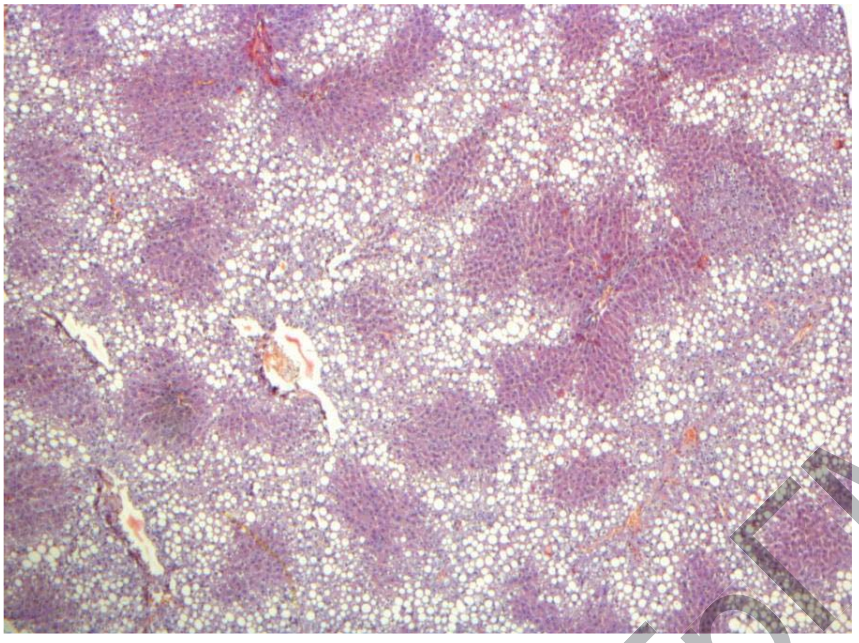


Рисунок 15 – Гистологическое строение печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: видна пятнистая окраска печени из-за преимущественно перицентральной жировой дистрофии и гибели гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х20. Цифровая микрофотография

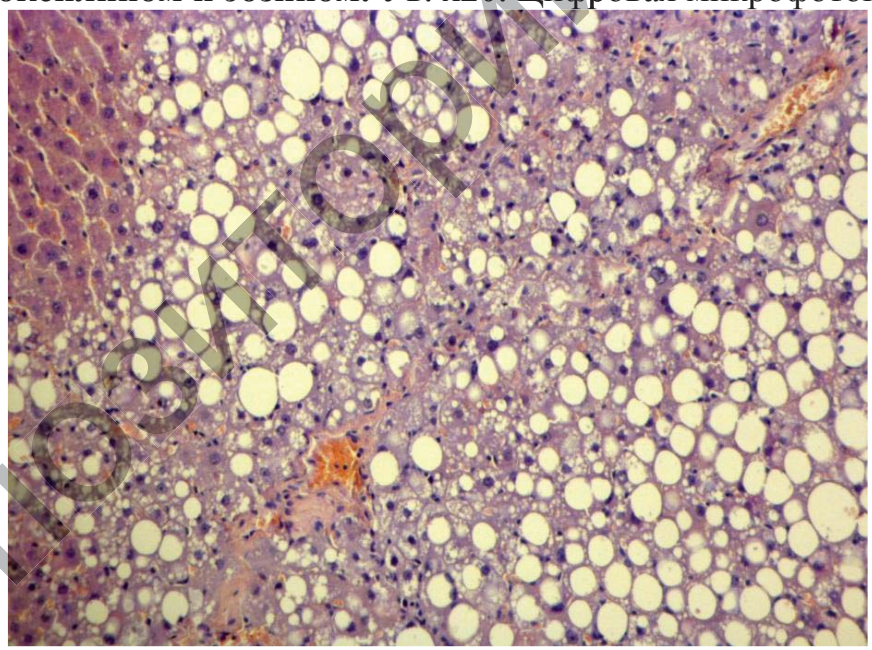


Рисунок 16 – Гистологическое строение печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: значительная жировая дистрофия гепатоцитов в центральных участках печёночных долек. Окраска гематоксилином и эозином Ув. х100. Цифровая микрофотография

При окраске на выявление волокнистой соединительной ткани наблюдается значительное её разрастание, характерное для

Репозиторий ГрГМУ

цирроза печени (рисунок 17).

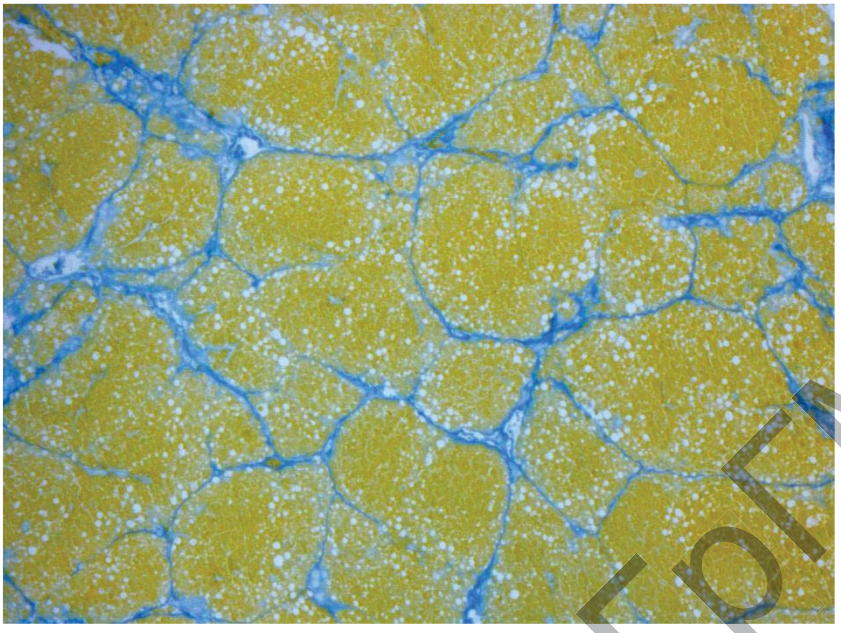


Рисунок 17 – Волокнистая соединительная ткань печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: значительное разрастание соединительной ткани, характерное для микронодулярного цирроза печени

Через 7 дней после применения предложенного способа коррекции степень выраженности альтеративных изменений гепатоцитов значительно уменьшилась: белковая дистрофия практически не определялась, а жировая дистрофия носила зональный характер, охватывая небольшую часть гепатоцитов, соответствовала 0–1 степени по Hornboll и имела преимущественно крупнокапельный характер, в то время как в основной популяции гепатоцитов выявлялись лишь единичные липидные включения. Мезенхимально-клеточная реакция была выражена слабо и являлась мелкоочаговой (рисунки 18–19).

Разрастание волокнистой соединительной ткани также менее выражено (рисунок 20), а у некоторых животных снижается до минимума.

Репозиторий ГрГМУ

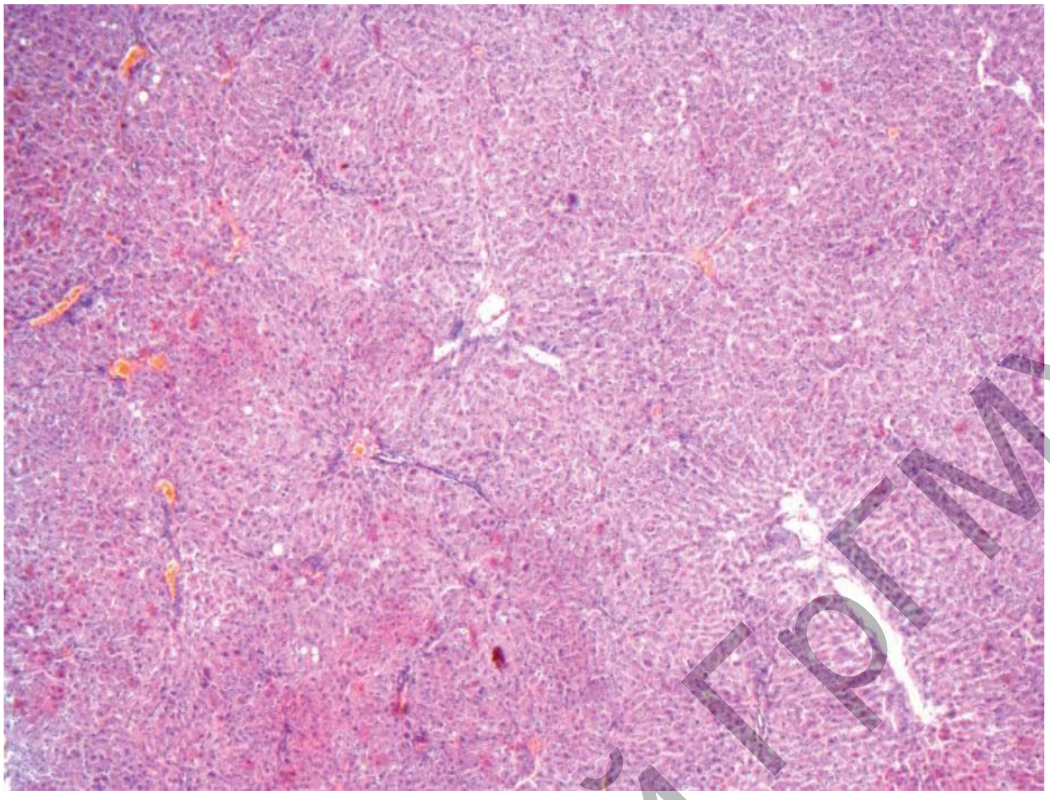


Рисунок 18 – Гистологическое строение печени крысы с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: строение печени приближается к норме, её окраска равномерная. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х20. Цифровая микрофотография

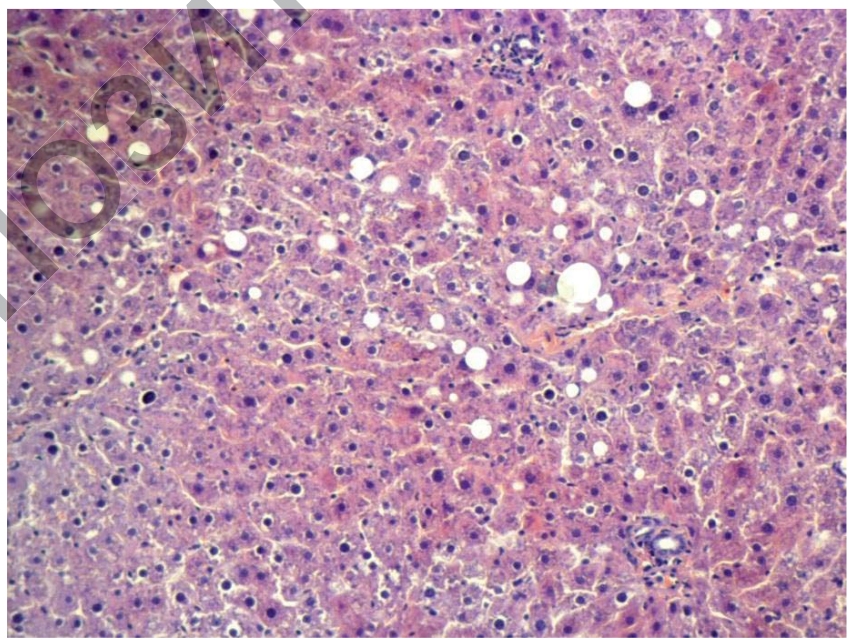


Рисунок 19. – Гистологическое строение печени крысы

Репозиторий ГрГМУ

с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ. Большинство гепатоцитов имеют нормальное строение. Липидные включения встречается лишь в единичных клетках. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х100. Цифровая микрофотография

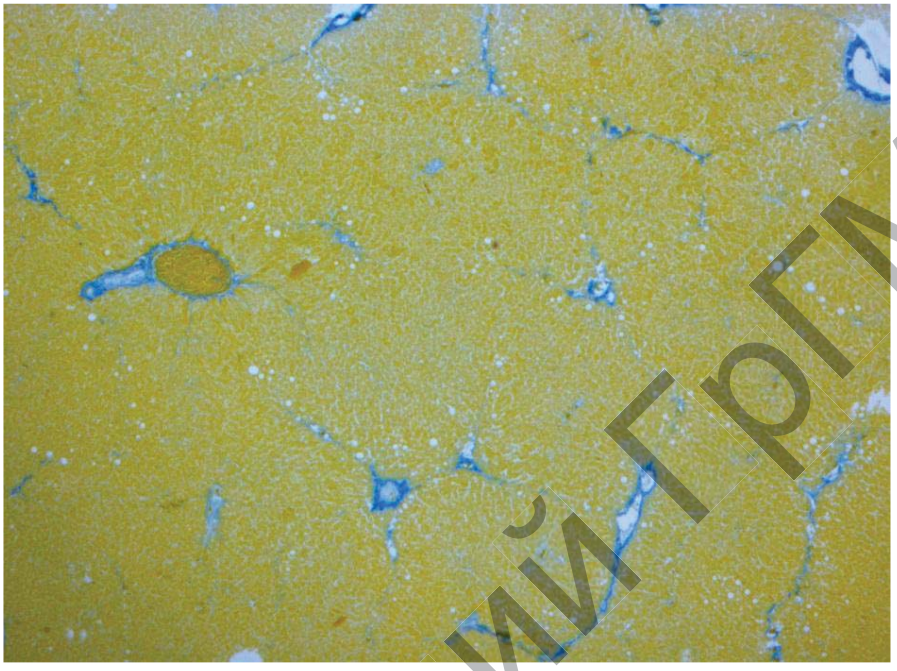


Рисунок 20 – Волокнистая соединительная ткань печени крысы с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: разрастание соединительной ткани менее выражено. Окраска по Малори.
Ув. х20. Цифровая микрофотография

Через 30 дней после последнего введения четыреххлористого углерода (без лечения) структурные нарушения в печени полностью сохраняются, а в некоторых случаях несколько усиливаются (рисунки 21–22). При этом у всех животных в дольках наблюдалась отчетливая мозаичная картина структурного поражения паренхимы печени в результате некроза, фиброза и стеатоза. Ситуация усугублялась еще более, чем через неделю после отмены введения ксенобиотика, выраженной крупнокапельной липидной инфильтрацией гепатоцитов, приводящей к гибели клеток по типу жирового перерождения. Липидная инфильтрация печени, согласно критерию Hornboll, соответствовала 3 степени.

Репозиторий ГрГМУ

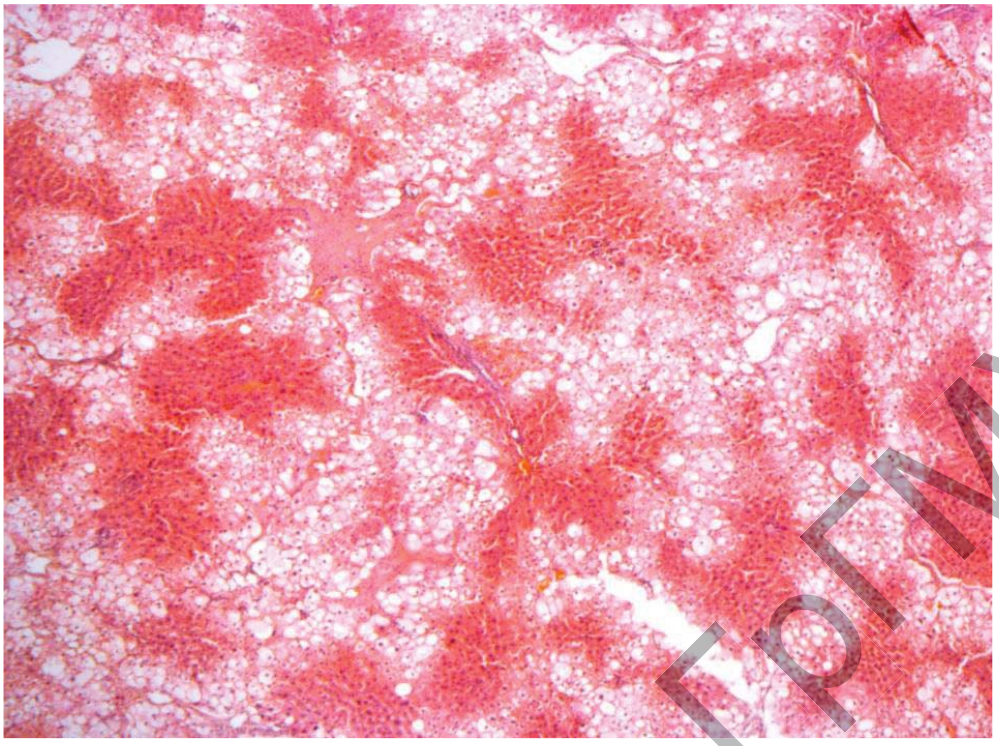
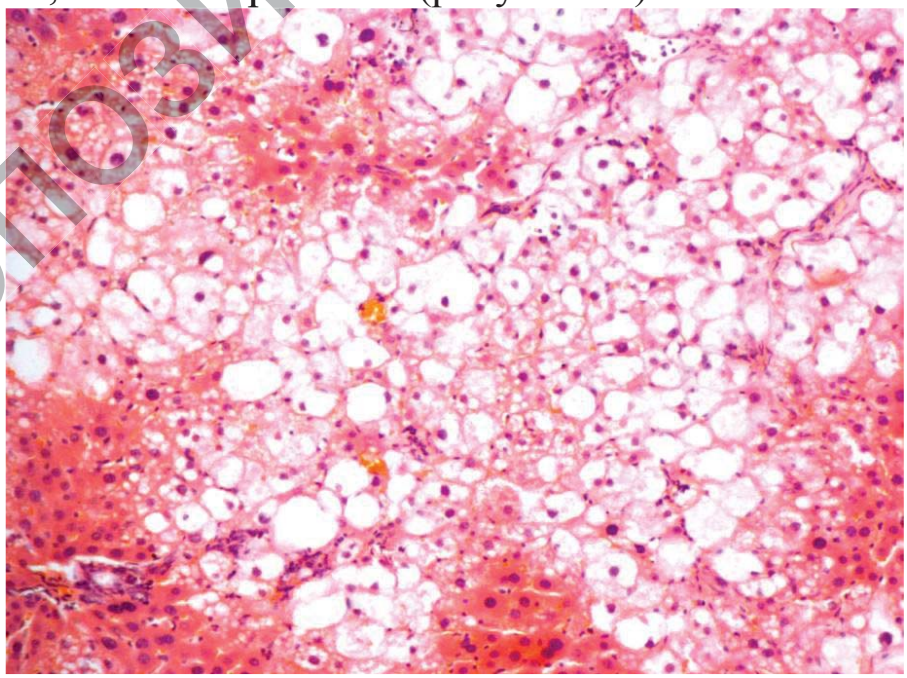


Рисунок 21 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки: сохраняется пятнистая окраска паренхимы из-за преимущественно перицентральной жировой дистрофии и гибели гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х20. Цифровая микрофотография

Разрастание соединительной ткани, характеризующие цирроз печени, также сохраняется (рисунок 23).



Репозиторий ГрГМУ

Рисунок 22 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки: жировая дистрофия и гибель гепатоцитов в центральных участках печёночных долек. Окраска гематоксилином и эозином

Ув. х100. Цифровая микрофотография

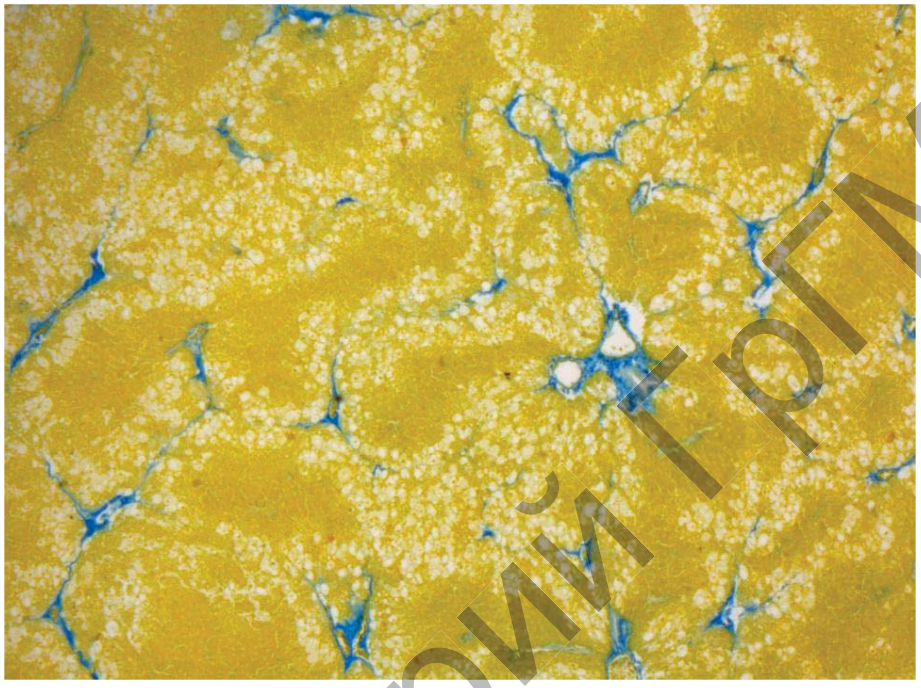


Рисунок 23 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки: сохраняются очаговая дистрофия гепатоцитов и разрастание волокнистой соединительной ткани, характерное для цирроза печени. Окраска по Малори

Ув. х20. Цифровая микрофотография

Фотодинамическая терапия значительно улучшает структурное состояние печени. Через месяц после проведенного лечения липидные включения определяются лишь в единичных гепатоцитах, их распределение имеет пылевидный характер (рисунки 24–25).

Репозиторий ГрГМУ

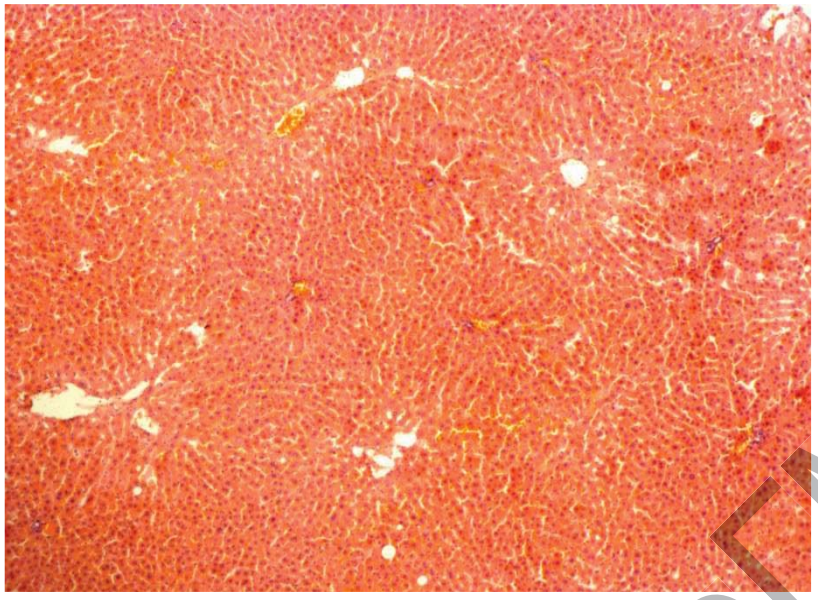


Рисунок 24 – Печень крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: Нормализация строения печени. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х20. Цифровая микрофотография

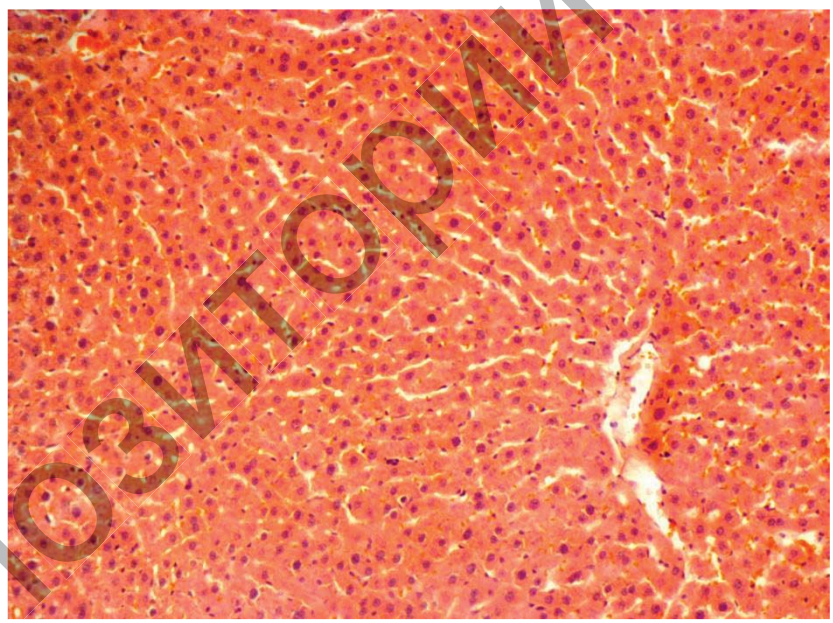


Рисунок 25 – Печень крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: нормальное строение гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином
Ув. х100. Цифровая микрофотография

Междольковая соединительная ткань представляется зрелой, мезенхимально-клеточная реакция на большем протяжении практически не определяется. Разрастание волокнистой соединительной ткани между печёночными дольками менее выражено, а у некоторых животных снижается до минимума (рисунок 26).

Репозиторий ГрГМУ

Это в совокупности свидетельствует о стабилизации цирроза, отсутствии активного процесса и некоторого обратного развития, редукции соединительной ткани.

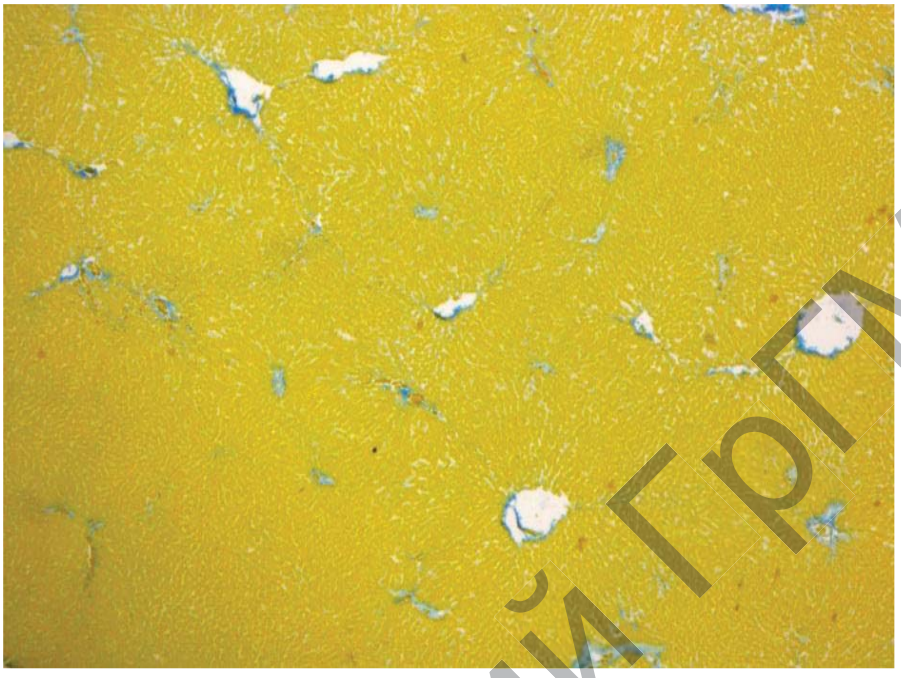


Рисунок 26 – Печень крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: исчезает перицентральная дистрофия, уменьшается количество междольковой соединительной ткани. Окраска по Малори
Ув. х20. Цифровая микрофотография

Таким образом, применение фотодинамической терапии при циррозе печени приводит к стабилизации течения патологического процесса у экспериментальных животных, активации регенераторных процессов в гепатоцитах, вплоть до восстановления структуры органа у ряда животных. Характерные для цирроза печени значительные разрастания соединительной ткани в группе животных без лечения сохранялись на оба исследованных срока. В то время как на фоне лечения через 7 дней они были менее выражены, а у некоторых животных уменьшались до минимума. Через месяц отмеченное снижение количества соединительной ткани в сочетании с ее зрелостью и отсутствием мезенхимально-клеточной реакции может указывать на отсутствие активного процесса и редукции цирротической соединительной ткани под ввлиянием предложенной методики фотодинамической терапии.

Репозиторий ГрГМУ

Необходимо отметить также отсутствие в зоне воздействия признаков кровотечения и желчеистечения, спаечного процесса при применении фотодинамической терапии, что является важным положительным моментом в связи с возможностью более безопасного манипулирования в этой зоне в случае необходимости выполнять в перспективе трансплантацию печени.

13.6 Гистохимическое исследование печени крыс с индуцированным циррозом печени на фоне применения разработанного способа фотодинамической терапии

Проведенное гистохимическое исследование показало сходные результаты. Через 6 месяцев введения четыреххлористого углерода в цитоплазме гепатоцитов наблюдалось резкое снижение активности маркерного фермента митохондрий СДГ. При этом активность ЛДГи НАДН-дегидрогеназы в разных участках дольки имела разнонаправленный характер: в цитоплазме погибших гепатоцитов значительно снижалась, а в цитоплазме сохранившихся гепатоцитов даже несколько повышалась. Активность КФ в перицентральных зонах печени, где располагаются погибшие и сильно повреждённые гепатоциты, также резко снижена, а в сохранившихся гепатоцитах перипортальных зон – повышена.

Через 7 дней после окончания затравки у животных с индуцированным циррозом печени при гистохимическом исследовании липидов в цитоплазме гепатоцитов видны многочисленные капли нейтрального жира разных размеров (рисунок 27).

В гепатоцитах наблюдается резкое снижение активности СДГ, вплоть до полного исчезновения активности в перицентральных зонах печени (рисунок 28).

Активность ЛДГ резко снижена в гепатоцитах перицентральных зон, где располагаются погибшие и погибающие гепатоциты, но повышена в сохранившихся гепатоцитах перипортальных зон (рисунок 29).

Репозиторий ГрГМУ

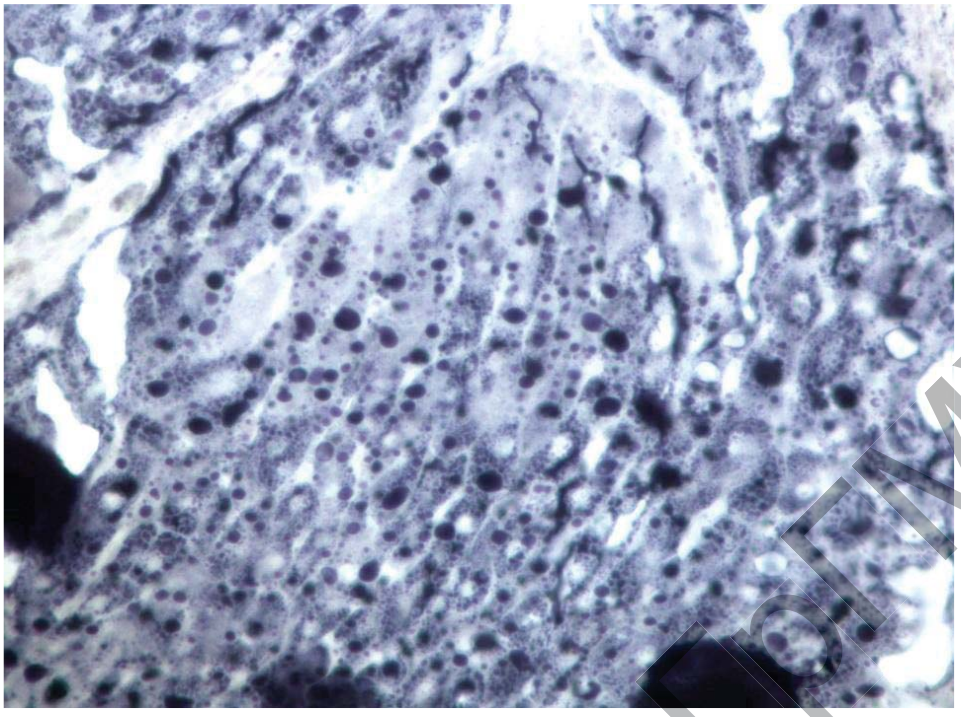


Рисунок 27 – Липиды в печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: в гепатоцитах видны многочисленные капли нейтрального жира. Окраска суданом чёрным
Ув. х100. Цифровая микрофотография

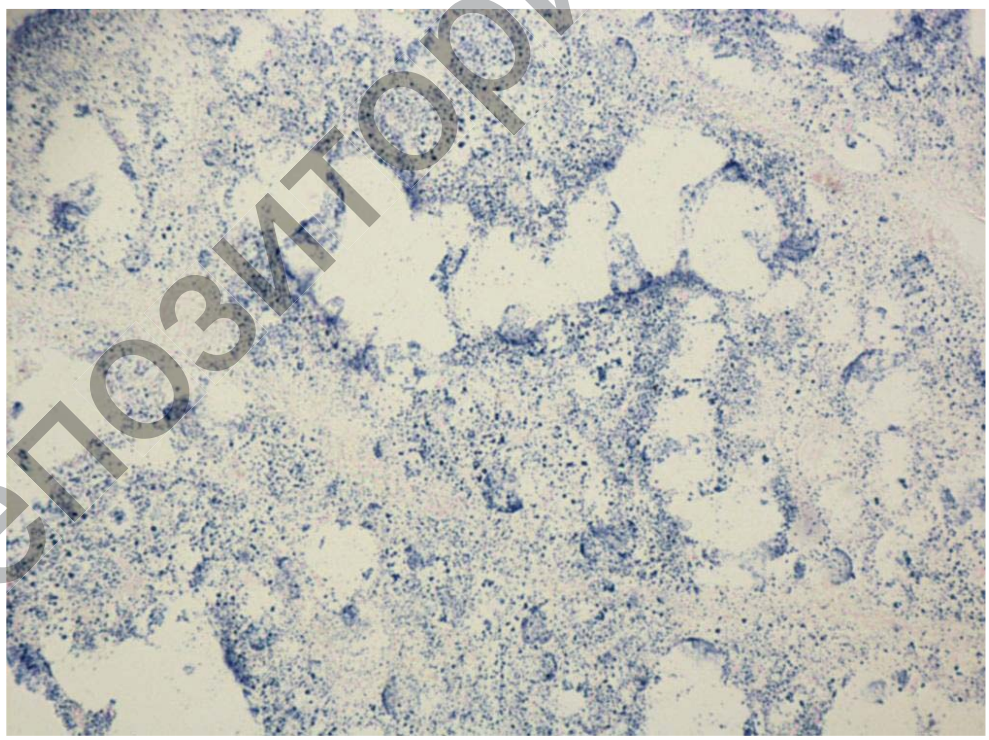


Рисунок 28 – Активность СДГ в печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: резкое снижение активности СДГ в гепатоцитах. Окраска по Нахласу
Ув. х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГомГМУ

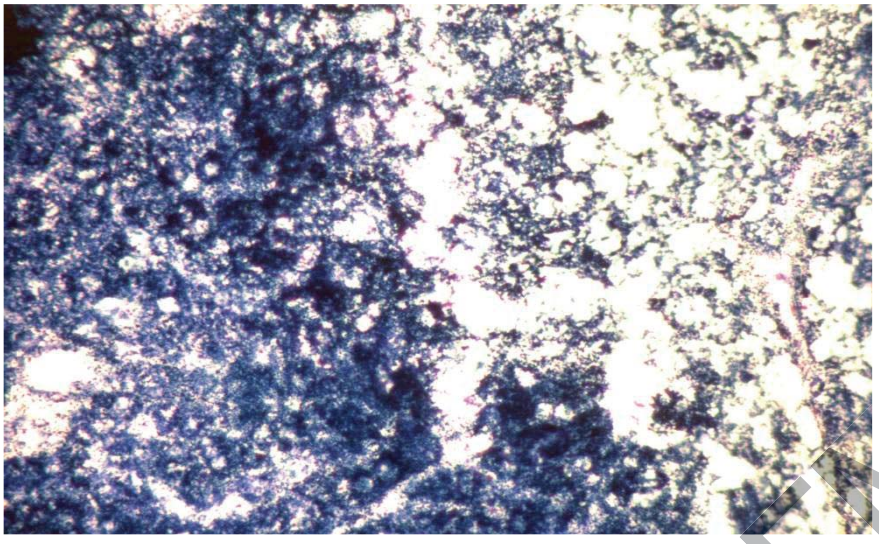


Рисунок 29 – Активность ЛДГ в печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: в погибших гепатоцитах активность ЛДГ резко снижена, в сохранившихся – повышена. Окраска по Гесс, Скарпелли, Пирсу
Ув. х200. Цифровая микрофотография

Такая же картина перераспределения ферментативной активности в печёночных дольках характерна и для НАДН-дегидрогеназы и КФ (рисунки 30–31).

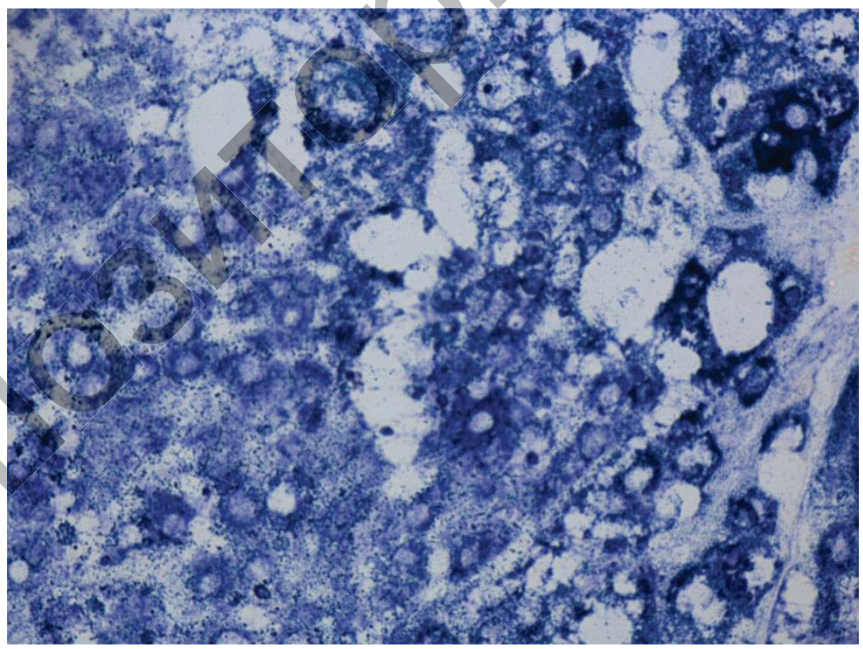


Рисунок 30 – Активность НАДН-дегидрогеназы в печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: в погибших гепатоцитах активность НАДН-дегидрогеназы резко снижена, в сохранившихся – нормальная или даже повышенная. Окраска по Нахласу, Уокеру и Зелигману
Ув. х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГрГМУ

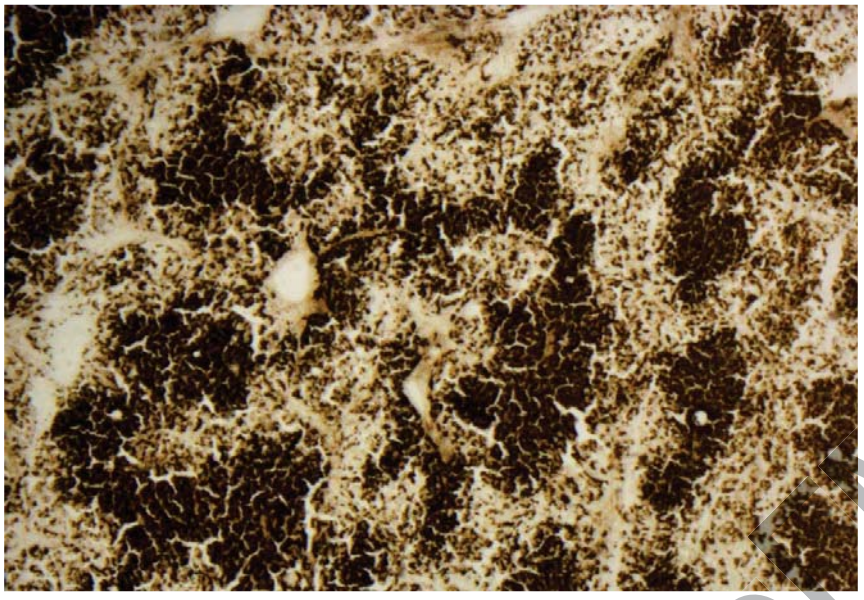


Рисунок 31 – Активность КФ в печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки (очаговое распределение активности КФ в печёночных дольках: резкое угнетение в перицентральных зонах и повышение в перипортальных зонах). Окраска по Гомори
Ув. х20. Цифровая микрофотография

Через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ липидные включения в гепатоцитах некоторых животных вовсе не выявляются (рисунок 32).

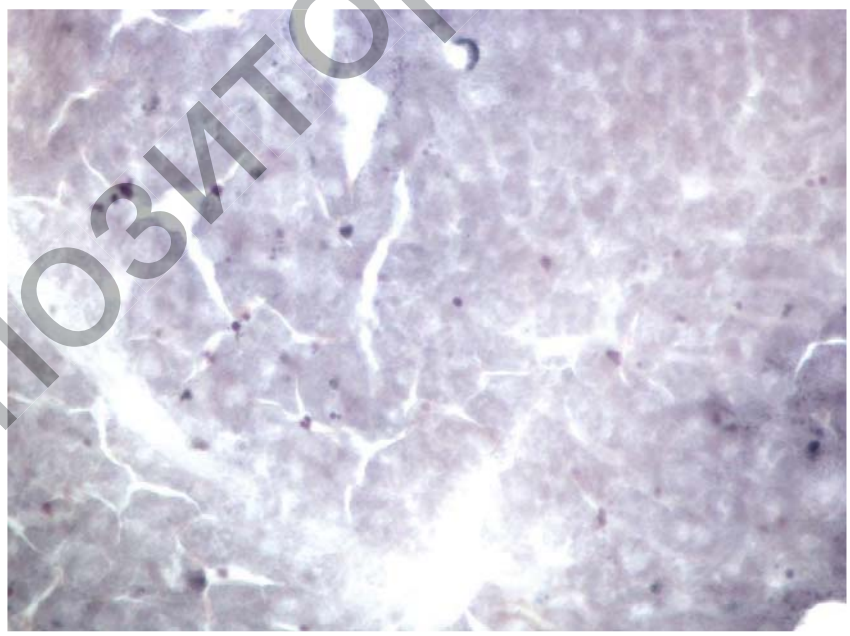


Рисунок 32 – Липидные включения в печени крысы с индуцированным циррозом, через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: в гепатоцитах практически отсутствуют капли нейтрального жира. Окраска суданом чёрным
Ув. х100. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГрГМУ

Активность СДГ распределена в гепатоцитах печёночных долек равномерно и в целом несколько ниже, чем у интактых животных, хотя гораздо выше, чем без лечения (рисунок 33).

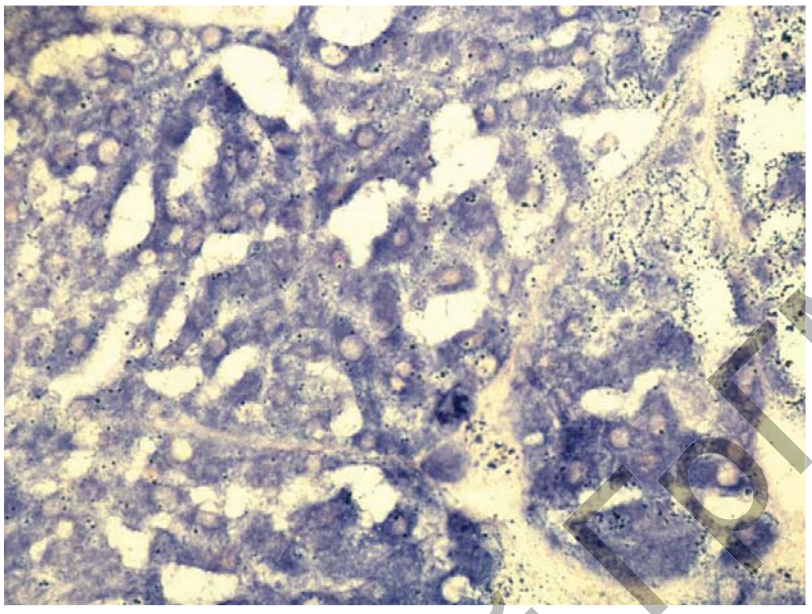


Рисунок 33 – Активность СДГ в печени крысы с индуцированным циррозом, через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: нормализация активности СДГ в большинстве гепатоцитов. Окраска по Нахласу. Ув. х200. Цифровая микрофотография

Активность ЛДГ также распределяется в дольках равномерно и значительно выше, чем у интактных животных (рисунок 34).

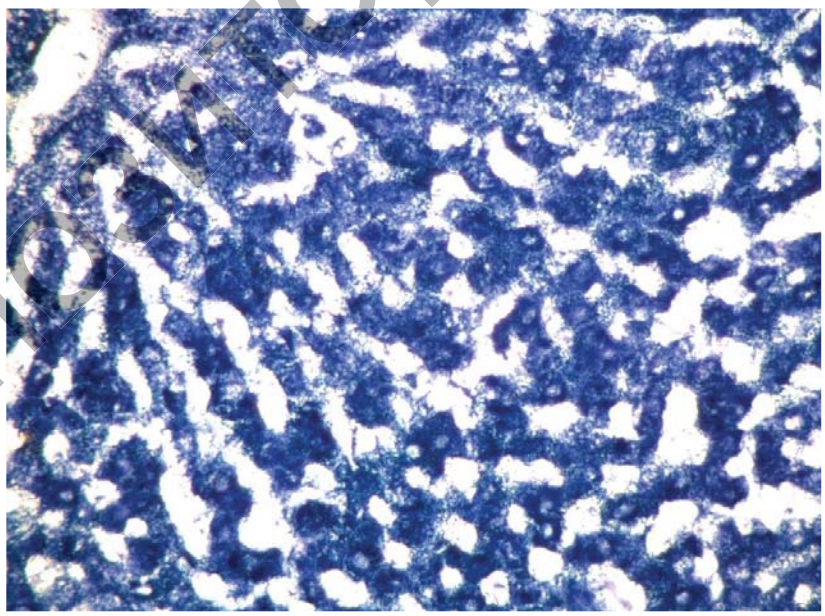


Рисунок 34 – Активность лактатдегидрогеназы в печени крысы с индуцированным циррозом, через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: активность ЛДГ в гепатоцитах равномерная, а части гепатоцитов выше, чем у интактных животных. Окраска по Гесс, Скарпелли, Пирсу. Ув. х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГомГМУ

Наблюдается частичная нормализация активности НАДН-дегидрогназы и КФ (рисунки 35–36).

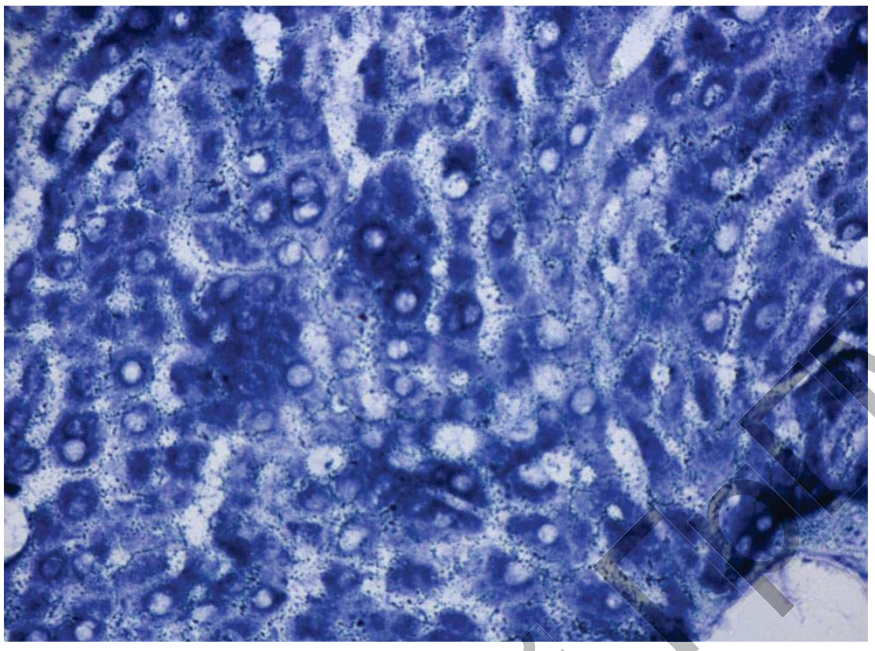


Рисунок 35 – Активность НАДН-дегидрогеназы в печени крысы с индуцированным циррозом, через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: активность ЛДГ в гепатоцитах близка к нормальной. Окраска по Нахласу, Уокеру и Зелигману
Ув. х200. Цифровая микрофотография

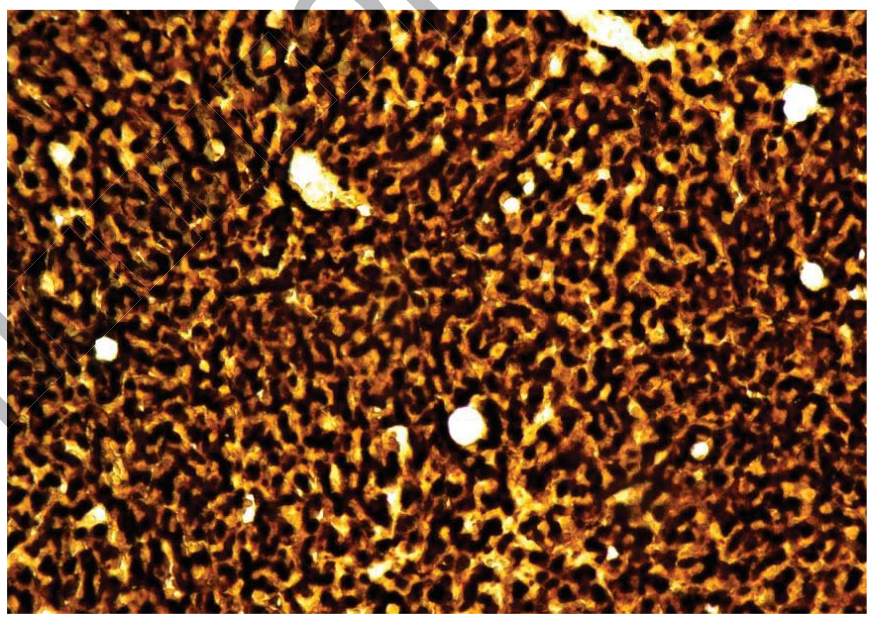
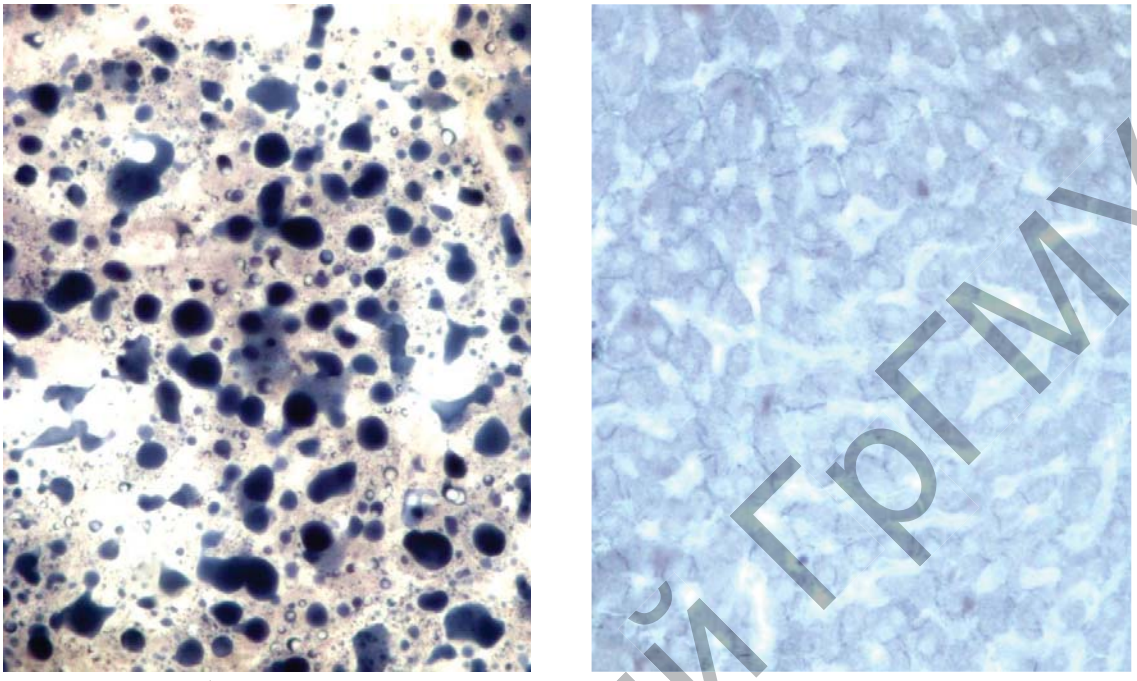


Рисунок 36 – Активность КФ в печени крысы с индуцированным циррозом, через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: активность КФ в гепатоцитах равномерно повышена. Окраска по Гомори
Ув. х20. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГГМУ

Через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ капли нейтрального жира в гепатоцитах леченых животных почти не выявляются (рисунок 37).



А Б

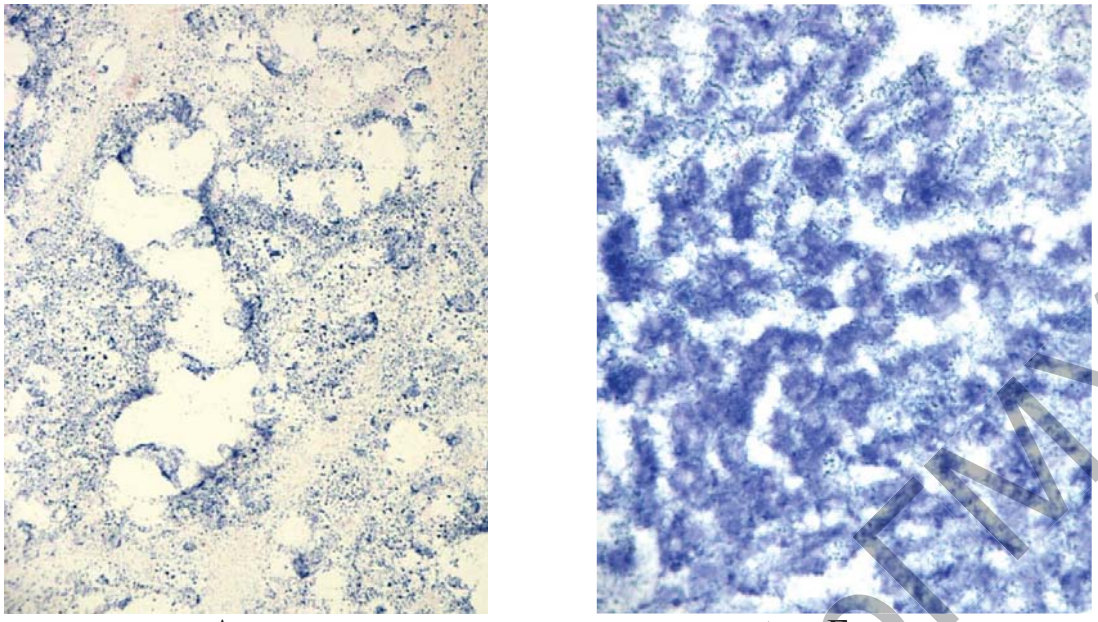
Рисунок 37 – Печень крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки.
А – без лечения: крупные капли нейтрального жира в цитоплазме гепатоцитов; Б – на фоне применения ФДТ: в гепатоцитах отсутствуют капли триглицерида. Окраска суданом чёрным
Ув. х100. Цифровая микрофотография

При использовании предложенного метода в гепатоцитах отмечается значительно более высокая активность СДГ, причём гранулы продукта гистохимической реакции диформазана выявляются не диффузно, а внутри клеток (рисунок 38). Это свидетельствует о сохранении целостности клеточных и митохондриальных мембран.

Активность ЛДГ при применении предложенного способа в участках гибели гепатоцитов (перицентральные участки долек) резко снижена, в сохранившихся же гепатоцитах (перипортальные зоны) – повышена (рисунок 39).

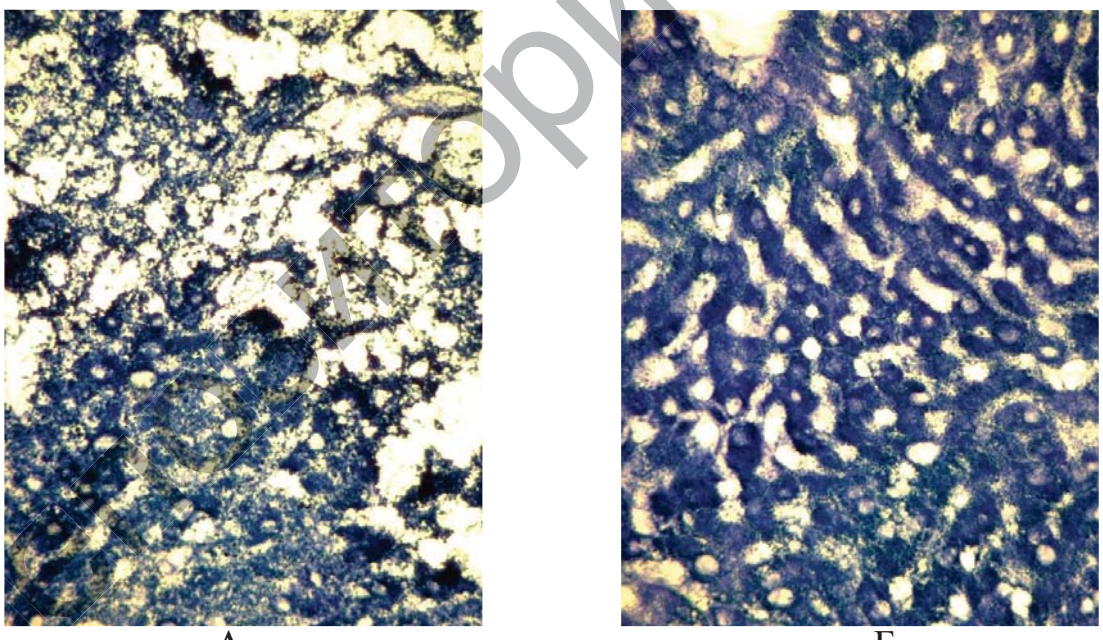
Через месяц после окончания затравки на фоне применения фотодинамической терапии частично нормализуется активность других изученных ферментов – НАДН-дегидрогеназы и КФ (рисунки 40–41).

Репозиторий ГрГМУ



А Б

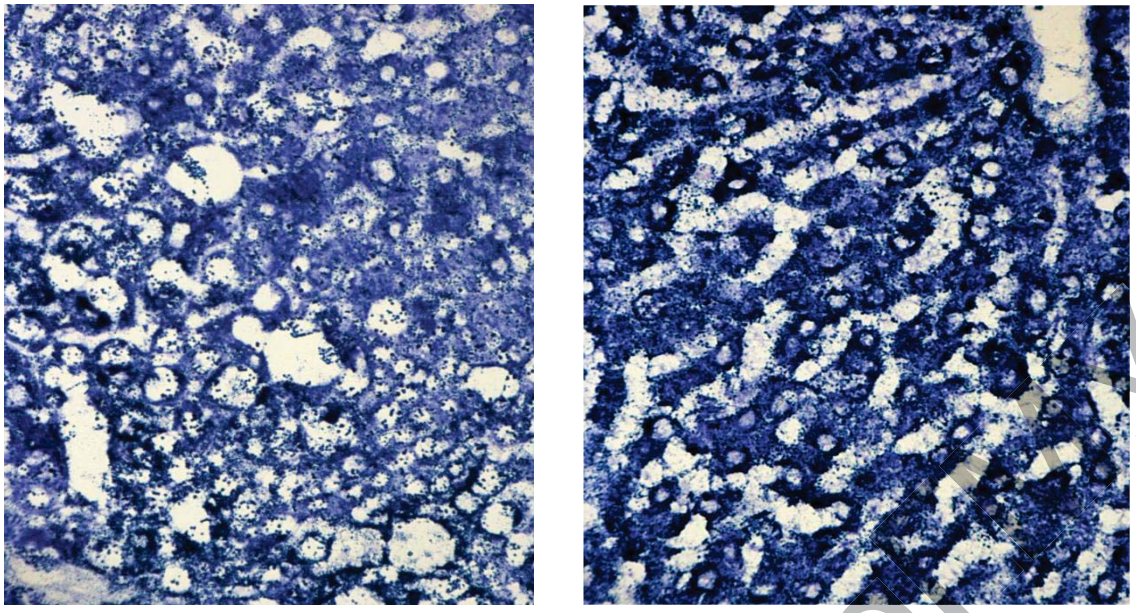
Рисунок 38 – Активность СДГ в печени крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки.
А – без лечения: резкое угнетение СДГ (вплоть до полного исчезновения) в погибающих гепатоцитах центральных частей печёночных долек;
Б – на фоне применения ФДТ: частичная нормализация активности СДГ в гепатоцитах. Окраска по Нахласу. Ув. х200. Цифровая микрофотография



А Б

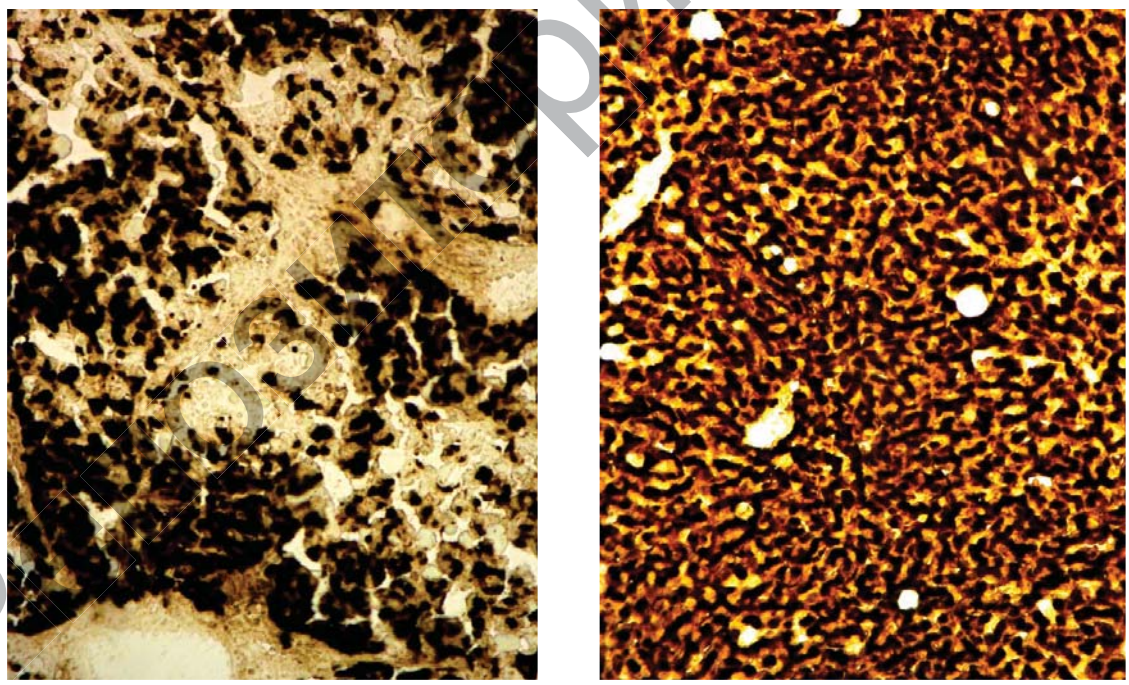
Рисунок 39 – Активность лактатдегидрогеназы в печени крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки. А – без лечения: резкое угнетение ЛДГ (вплоть до полного исчезновения) в погибающих гепатоцитах центральных частей печёночных долек и повышенная активность в сохранившихся гепатоцитах;
Б – на фоне применения ФДТ: повышенная активность ЛДГ в гепатоцитах. Окраска по Гесс, Скарпелли, Пирсу
Ув. Х200. Цифровая микрофотография

Репозиторий ГрГМУ



А Б

Рисунок 40 – Активность НАДН-дегидрогеназы в печени крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки. А – без лечения: угнетение НАДН-ДГ; Б – на фоне применения ФДТ: повышенная активность НАДН-ДГ в гепатоцитах. Окраска по Нахласу, Уокеру и Зелигману
Ув. х200. Цифровая микрофотография



А Б

Рисунок 41 – Активность КФ в печени крысы с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки. А – без лечения: угнетение КФ в участках гибели гепатоцитов в перицентральных зонах печёночных долек и возрастание в перипортальных зонах. Б – на фоне применения ФДТ: диффузная активация КФ в гепатоцитах. Окраска по Гомори. Ув. х200. Цифровая микрофотография

РЕПОЗИТОРИЙ ГГМУ

Таким образом, применение предложенной методики фотодинамической терапии приводит к стабилизации течения цирроза печени у экспериментальных животных. Об этом свидетельствует практически полное отсутствие капель нейтрального жира в гепатоцитах, более высокая активность изученных ферментов (СДГ, ЛДГ, НАДН-дегидрогназы, КФ), чем в группах без лечения, наблюдаемые уже через 7 дней и наиболее выраженные через месяц наблюдения. При этом через 30 дней после применения предложенной методики можно также отметить сохранение целостности клеточных и митохондриальных мембран, на что косвенно указывает внутриклеточная локализация ферментативной активности СДГ.

13.7 Ультраструктурные изменения печени крыс при индуцированном циррозе печени на фоне применения фотодинамической терапии

На ультраструктурном уровне печень интактных животных отличалась нормопластическим вариантом строения. Ядра гепатоцитов характеризовались овальной формой, мелкозернистым хроматином, сконцентрированным в неплотные глыбки, ядрышком средних размеров с преимущественно гранулярным компонентом. В кариолемме определялось умеренное количество широких пор. Митохондрии были многочисленные, преимущественно овальной формы, содержали матрикс умеренной электронной плотности и умеренное количество крист, что соответствует оптимально энергизованному состоянию органелл. Гранулярная эндоплазматическая сеть хорошо развита и представлена многочисленными параллельно ориентированными цистернами, содержащими множество ассоциированных с мембранами рибосом. Гладкая эндоплазматическая сеть развита слабо, немногочисленные профили которой диффузно локализовались в цитоплазме клеток. Комплекс Гольджи умеренно развит и представлен 4–5 мембранными стопками, заканчивающимися мешочкообразными расширениями. В цитоплазме гепатоцитов выявлялись единичные мелкие липидные включения, а также лизосомы, преимущественно первичные, сконцентрированные на билиарном полюсе клеток. В синусоидных капиллярах выявлялись макрофаги с ма-

Репозиторий ГрГМУ

лочисленными лизосомами и невыраженными псевдоподиями, а также единичные клетки Ито, содержащие разное количество крупных липидных капель.

После 6-месячной интоксикации четыреххлористым углеродом у животных электронномикроскопически, так же как и на микроскопическом уровне, в ткани печени регистрировался обширный фиброз и некроз (рисунок 42), мелко- и крупнокапельная липидная инфильтрация (рисунок 43).

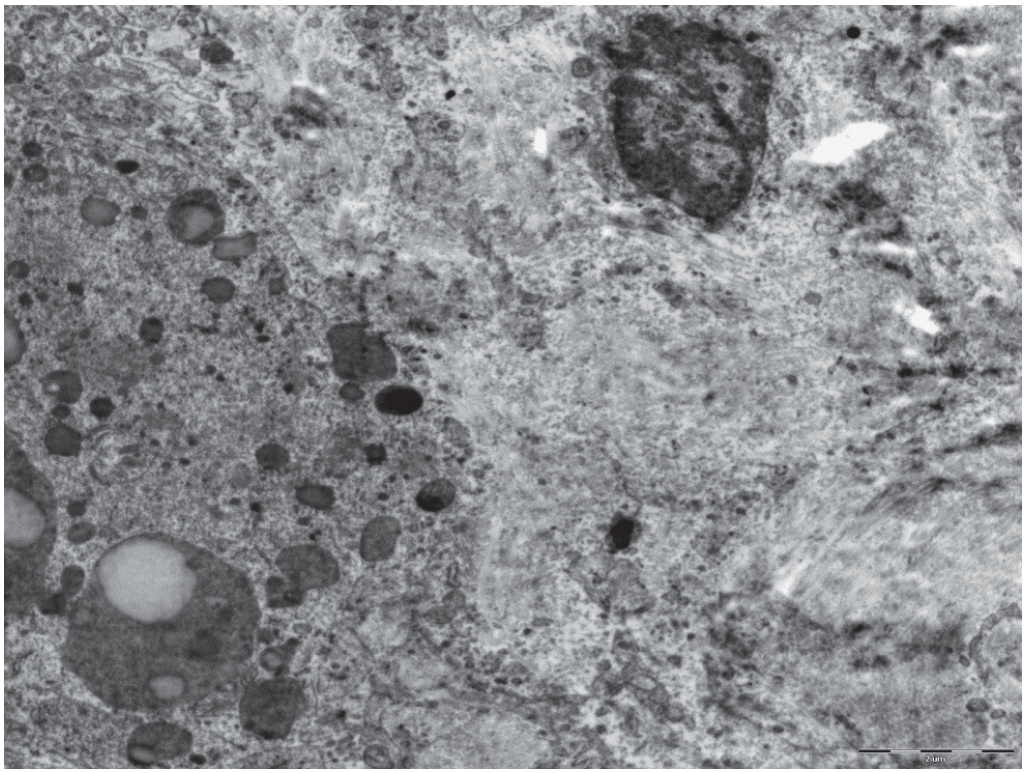


Рисунок 42 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Обширная зона фиброза и некроза
Ув. х10000. Электронная микрофотография

В участках печени с сохранившейся структурой гепатоциты отличались гетерогенностью по плотности цитоплазматического матрикса, количеству и морфо-функциональному состоянию органелл. При этом в клетках с более темным матриксом наблюдалась гиперплазия митохондрий, отличавшихся овальной или округлой формой, среди которых было много мелких, т. е. новообразованных форм (рисунок 44).

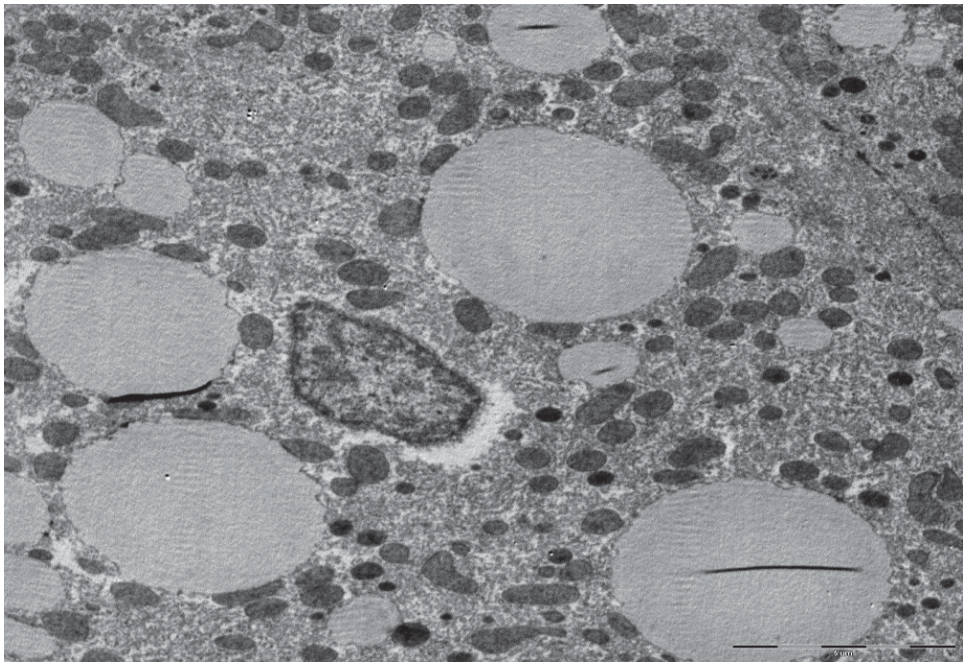


Рисунок 43 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Мелко- и крупнокапельная липидная инфильтрация
Ув. х6000. Электронная микрофотография

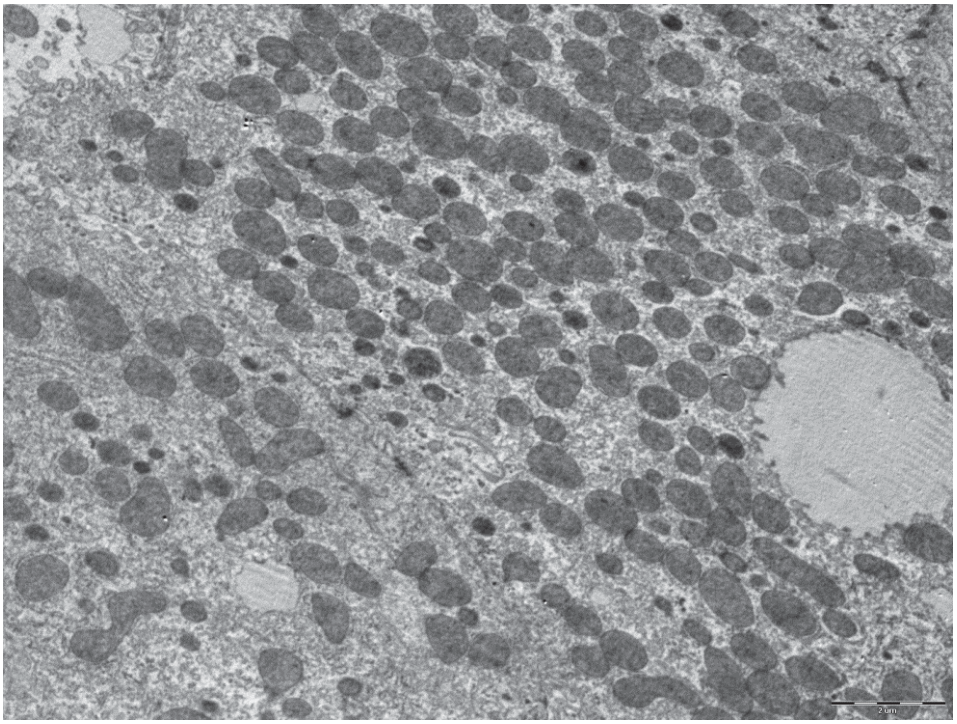


Рисунок 44 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Гиперплазия митохондрий. Новообразованные митохондрии
Электронная микрофотография

Последнее свидетельствует об активации внутриклеточных репаративных процессов в ответ на поражение печеночной ткани. Митохондрии тесно контактировали с липидными включениями. Обнаруживались гигантские атипичные митохондрии. Гранулярная эндоплазматическая сеть во многих гепатоцитах была хорошо развита и сопровождалась активной дегрануляцией и высвобождением свободных рибосом в цитоплазму гепатоцитов (рисунок 45). Последнее указывает на усиленный синтез белка для собственных нужд клеток в ответ на токсическое поражение.

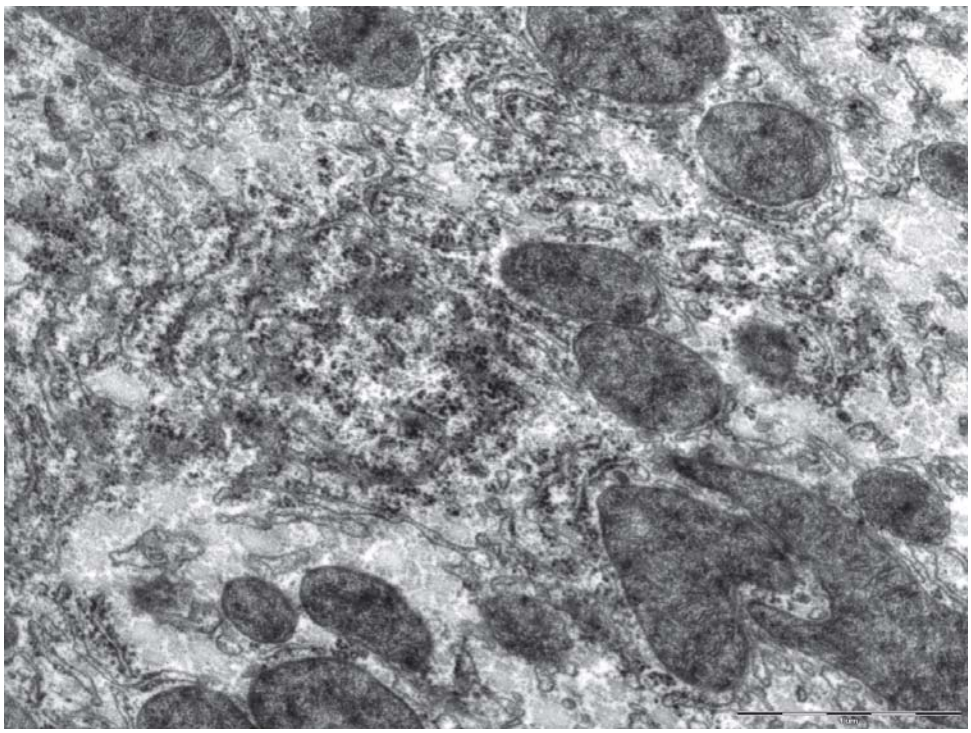


Рисунок 45 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть. Активная дегрануляция и высвобождение свободных рибосом в цитоплазму гепатоцитов
Ув. х30000. Электронная микрофотография

Наблюдалась существенная гиперплазия гладкой эндоплазматической сети, которая, как известно, участвует в синтезе липидов, метаболизме гликогена, стероидов, а также в процессах детоксикации в клетке. Действие патогенных факторов сопровождается усиленным распадом внутриклеточных мембранных образований и вызывает первичную реакцию защитных систем кле-

ток: активацию лизосомального аппарата. В этой связи на билиарном полюсе гепатоцитов увеличивалось количество вторичных лизосом, резидуальных телец и аутофагосом (рисунок 46).

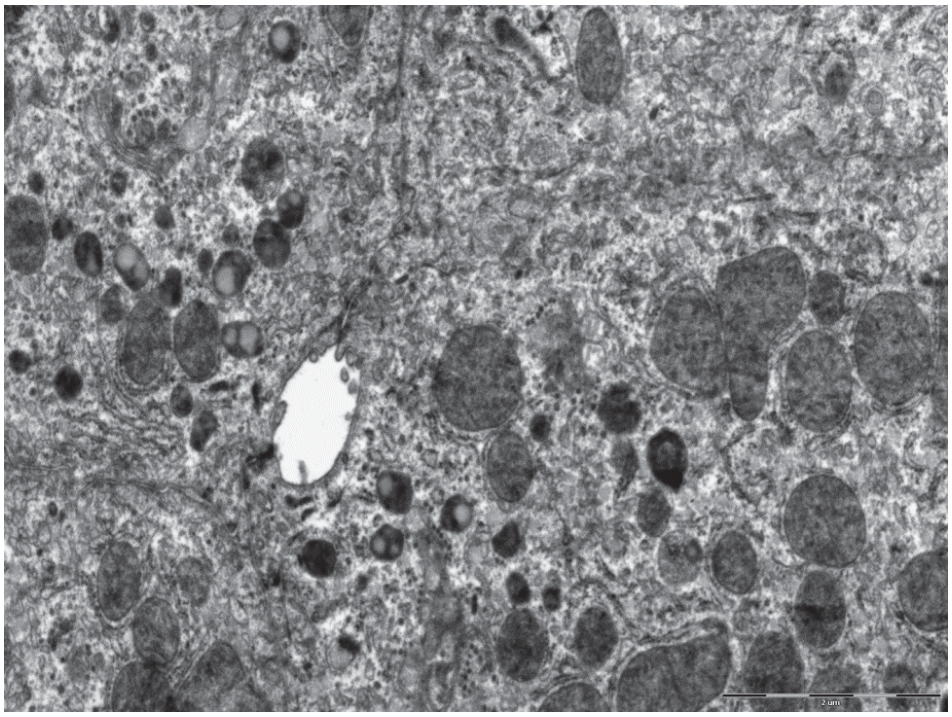


Рисунок 46. – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Гиперплазия вторичных лизосом и резидуальных телец на билиарном полюсе гепатоцитов. Редукция микроворсинок в желчном канальце
Ув. х15000. Электронная микрофотография

Комплекс Гольджи в большинстве клеток был развит умеренно, в некоторых сильно развит и представлен 3–4 стопками фрагментированных цистерн с расширенными концевыми мешочками и множеством секреторных вакуолей, что указывает на активацию секреторных процессов в гепатоцитах.

Часто наблюдались редукция микроворсинок в желчных канальцах (рисунок 46), либо набухание и вздутие микроворсинок с формированием «блэб-образований», сопровождаемое утолщением клеточных соединений поверхностей гепатоцитов (рисунок 47). Последнее, вероятно, направлено на усиление барьера, препятствующего проникновению компонентов желчи в межклеточную щель и далее в пространство Диссе и синусоидный капилляр.

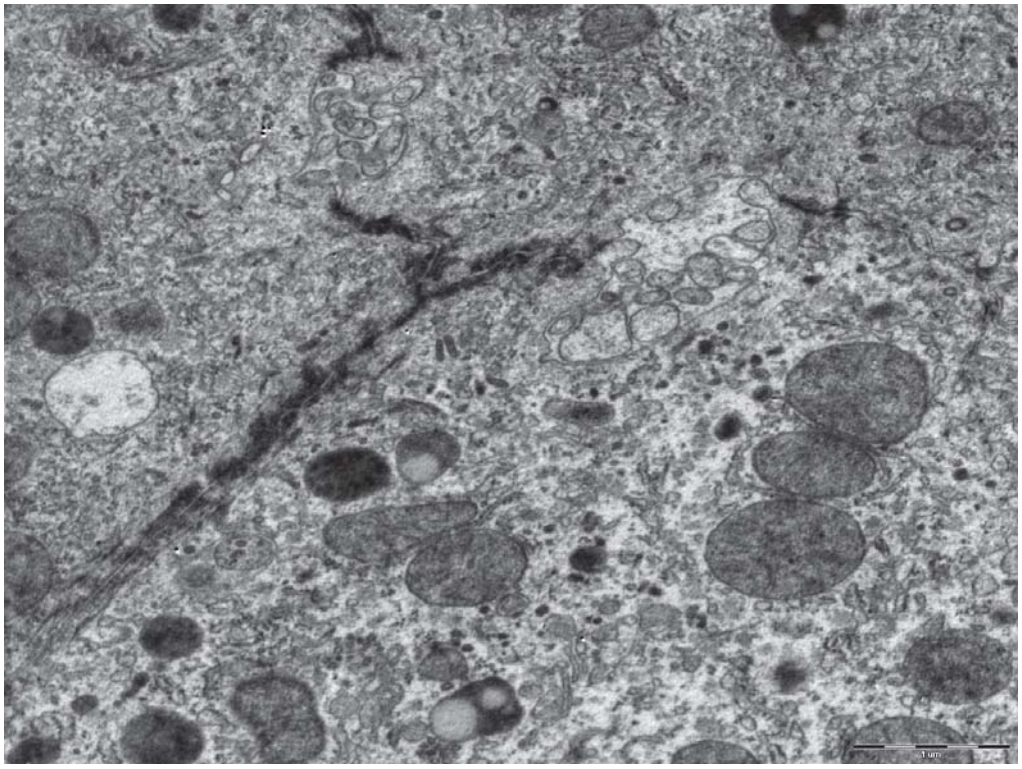


Рисунок 47 – Печень крысы с индуцированным циррозом по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Набухание и вздутие микроворсинок в желчном канальце с формированием «блэб-образований. Утолщение клеточных соединений латеральных поверхностей гепатоцитов

Ув. х20000. Электронная микрофотография

Одновременно регистрировались морфологические признаки усиления межклеточного взаимодействия, что проявлялось в многочисленных глубоких впячиваниях и выпячиваниях цитомембраны латеральной поверхности гепатоцитов (интердигитациях) (рисунок 48).

Во многих участках печеночной дольки обнаруживалось проникновение эритроцитов в цитоплазму гепатоцитов, что свидетельствует о локальных разрушениях клеточных мембран на сосудистом полюсе гепатоцитов. Ядра гепатоцитов, как правило, были набухшими, ядрышко часто не выявлялось либо было очень компактным, с центральной локализацией в кариоплазме. Нередко в гепатоцитах, прилегающих к участку некроза, в ядрах отсутствовали ядрышки и вместо них в кариоплазме выявлялись крупные вакуольные включения, которые были локализованы как в центральной части кариоплазмы, так и вблизи ядерной оболочки

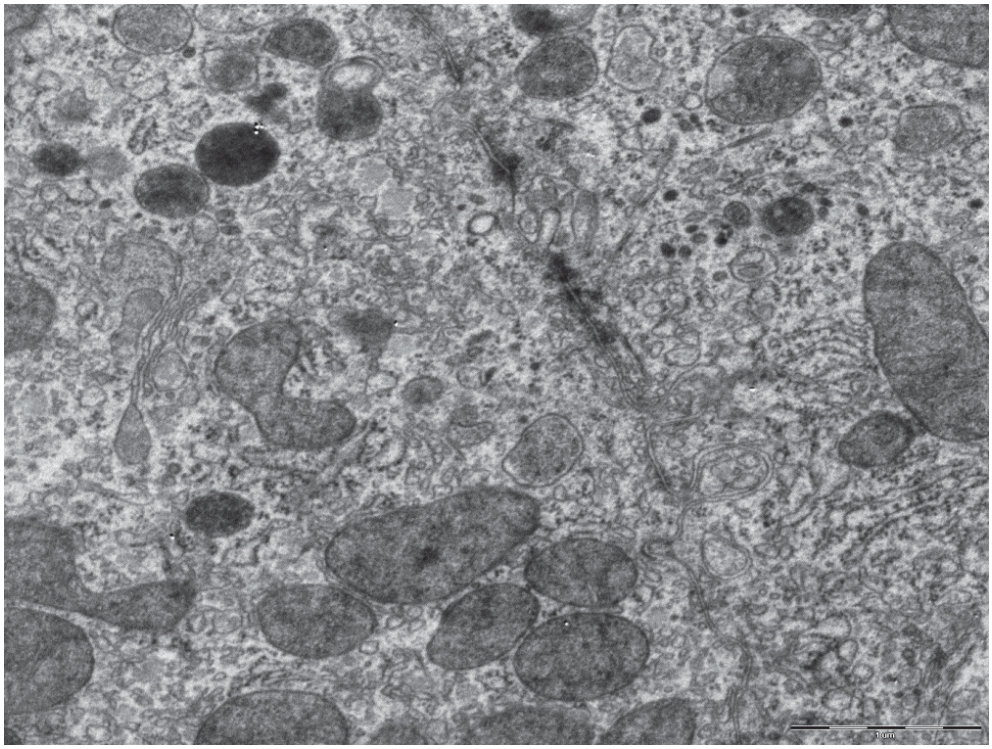


Рисунок 48 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Комплекс Гольджи с расширенными концевыми мешочками и множеством секреторных вакуолей. Глубокие впячивания и выпячивания (интердигитации) цитомембраны латеральной поверхности соседних гепатоцитов
Ув. х25000. Электронная микрофотография

(рисунок 49). Формирование внутриядерной вакуоли происходит в результате инвагинации ядерной мембраны, захватывающей участки цитоплазмы, дальнейшего углубления инвагината с отшнуровкой его от ядерной мембраны и утратой связи с цитоплазмой. Эти включения напоминают аутофагийные вакуоли, содержащиеся в цитоплазме гепатоцита. Такие структуры не свойственны нормальному ядру и могут быть отнесены к признакам дистрофических процессов при токсическом поражении печени четыреххлористым углеродом. Внутриядерные включения могут быть так-же обусловлены увеличением проницаемости ядерной оболочки.

Со стороны микрососудистого русла отмечены умеренные деструктивные изменения, неравномерно выраженные в пределах дольки: локальная редукция микроворсинок со стороны гепатоцитов и сужение перикапиллярного пространства, фрагментация эндотелиальных клеток, нарушение целостности плазматической

мембраны гепатоцитов и выход цитоплазматических структур в просвет синусоида (рисунок 50).

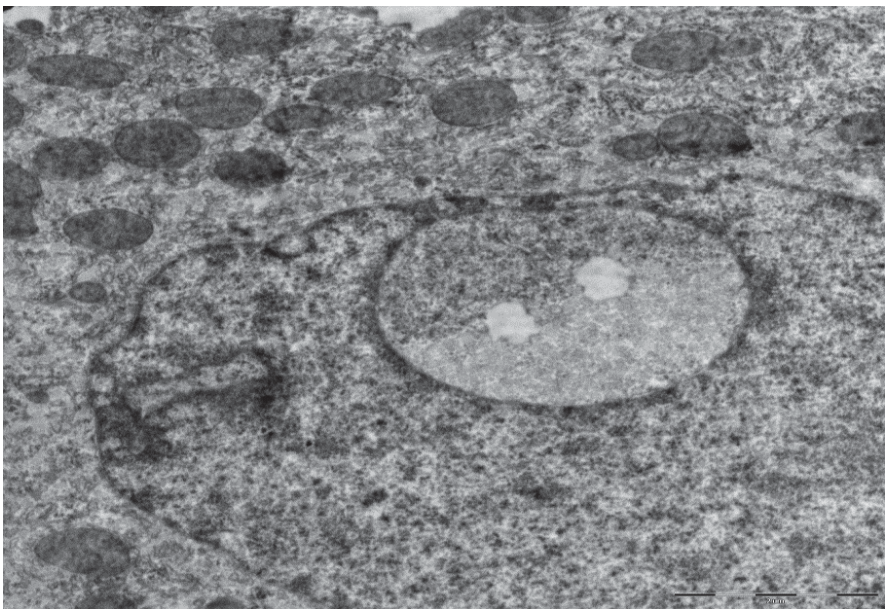


Рисунок 49 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Крупное вакуольное включение в ядре гепатоцита Ув. х15000. Электронная микрофотография

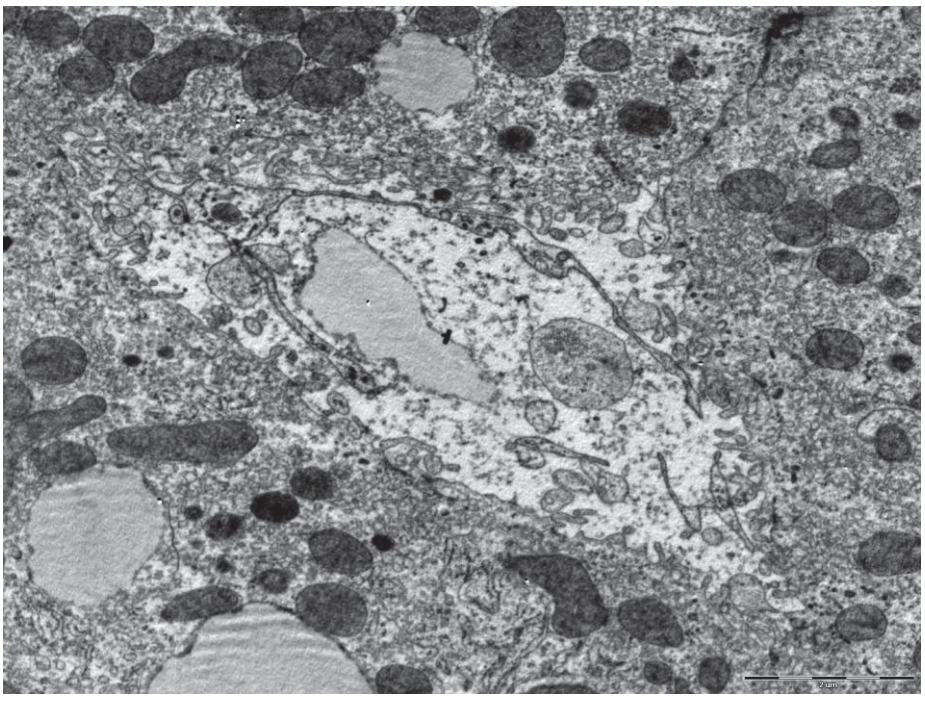


Рисунок 50 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Синусоидный капилляр. Фрагментация эндотелиальных клеток. Ув. х12000. Электронная микрофотография

Клетки Купфера встречались нечасто, лишь местами регистрировалось скопление макрофагов с повышенной фагоцитарной активностью. В пространстве Диссе выявлялись клетки Ито, находящиеся как в пассивном, так и в активном состоянии (рисунок 51).

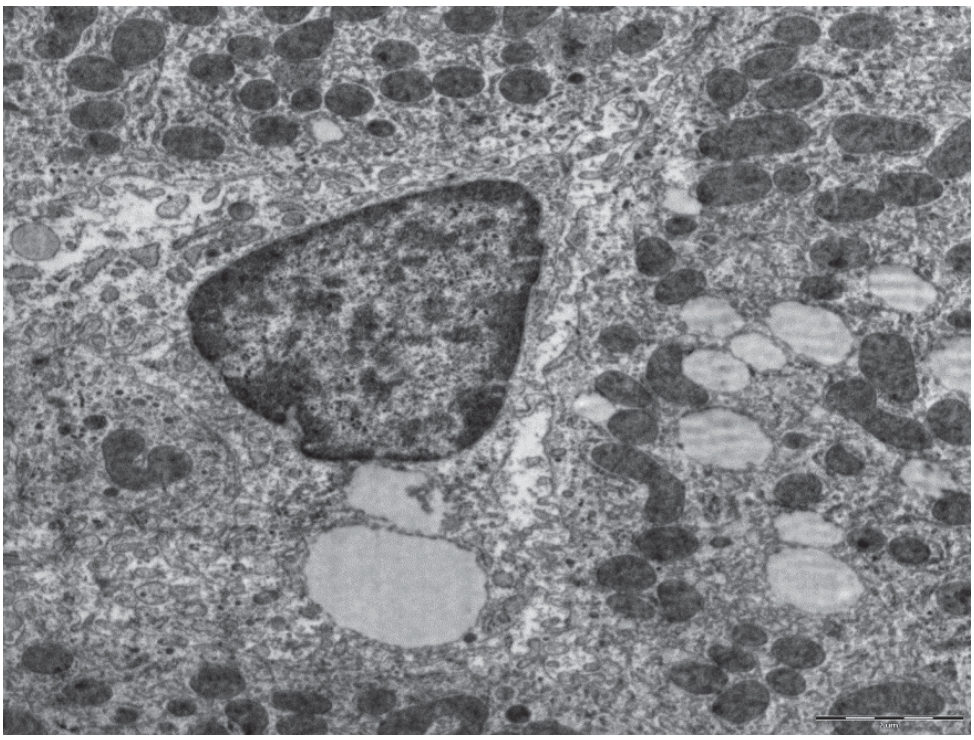


Рисунок 51 – Печень крысы с индуцированным циррозом непосредственно по окончании воздействия четыреххлористым углеродом. Клетка Ито, содержащая небольшое количество липидных включений, т.е. находящаяся в активном состоянии
Ув. х10000. Электронная микрофотография

Через 7 дней после прекращения затравки четыреххлористым углеродом в соответствии с микроскопическими наблюдениями электронно-микроскопически подтверждались выраженная мелко- и крупнокапельная липидная инфильтрация значительной части гепатоцитов в пределах дольки (рисунок 52), фиброз и некроз ткани печени (рисунок 53).

В этой связи отмечалась гиперплазия клеток Ито, большинство из которых находились в активном состоянии и претерпевали трансформацию в фибробласты. Количество фибробластов также увеличивалось. В большей степени были выражены реактивные изменения ядер в виде глубоких инвагинаций кариолеммы и уменьшения размеров ядрышек, интегрального набухания и

разной величины вакуольных включений в кариоплазме или необычных мембрано-микровакуольных включений, напоминающих компоненты пластинчатого комплекса (рисунок 54). Внутриядерные включения могут быть обусловлены увеличением проницаемости ядерной оболочки.

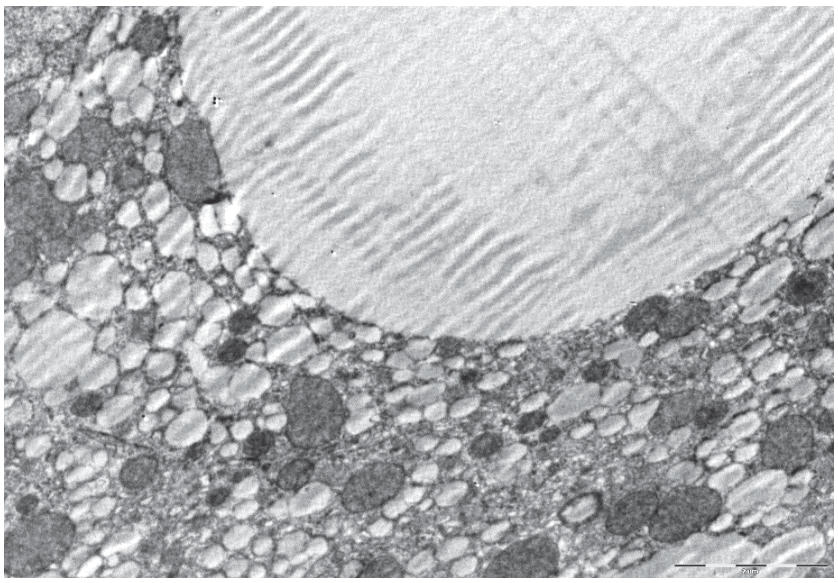


Рисунок 52 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки. Выраженная мелко- и крупнокапельная липидная инфильтрация цитоплазмы гепатоцита
Ув. х12 000. Электронная микрофотография

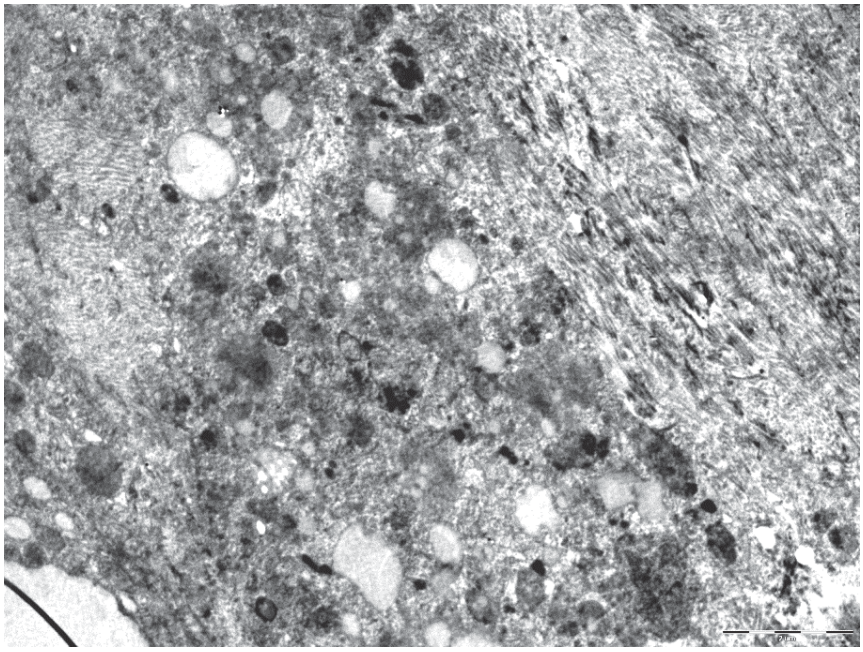


Рисунок 53 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки. Фиброз и некроз в дольке печени
Ув. х10000. Электронная микрофотография

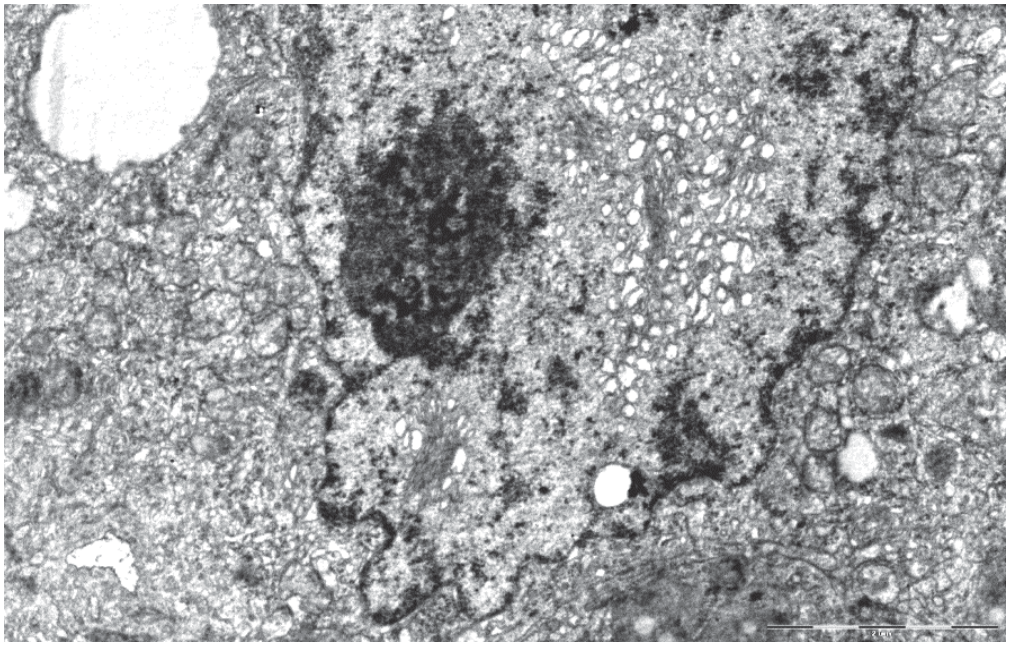


Рисунок 54 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки. Глубокие инвагинации кариолеммы. Мембрано-микровакуольные включения в кариоплазме, напоминающие компоненты пластинчатого комплекса
Ув. х15000. Электронная микрофотография

Существенно возрастала активность гладкой эндоплазматической сети, неравномерно выраженная в разных гепатоцитах, многочисленные профили которой либо диффузно располагались в цитоплазме, либо формировали обширные поля, либо характерные клубочки. При этом гранулярная эндоплазматическая сеть была развита весьма слабо. Более глубокие деструктивные изменения наблюдались и со стороны митохондрий: набухание органелл, гомогенизация матрикса, редукция, лизис и дезориентация крист, что приводило к полной потере структурности органелл. Параллельно регистрировалось появление в цитоплазме гепатоцитов миелиноподобных структур (рисунок 55). Последнее тесно связано с активацией перекисного окисления липидов мембран, в т. ч. мембран митохондрий, приводящей к их разрушению и высвобождению из них фосфолипидов, которые и приводят к образованию подобных структур [6]. В некоторых гепатоцитах выявлялись недифференцированные, отличающиеся очень высокой электронной плотностью, включения (возможно, связанные с нарушением обмена кальция).

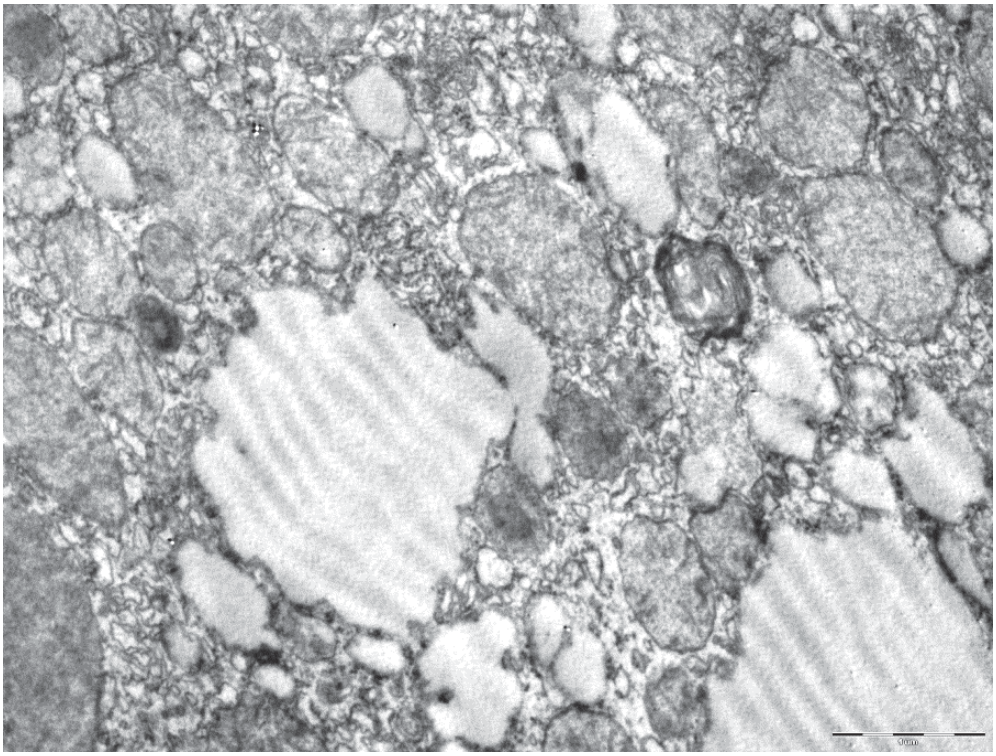


Рисунок 55 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки. Редукция, лизис и дезориентация крист в митохондриях. Миелиноподобная структура в цитоплазме гепатоцита

Ув. х20000. Электронная микрофотография

Со стороны микроциркуляторного русла отмечалось увеличение числа зрелых макрофагов с высокой фагоцитарной активностью. Нередко в клетках Купфера выявлялись многочисленные мелкие червеобразные электронно-плотные структуры, которые, как считают, представляют собой депо клеточных мембран, необходимых для быстрой фагоцитарной активности в ответ на попадание в клетку каких-либо частиц.

Через 7 дней после окончания затравки на фоне проведения ФДТ у крыс с индуцированным циррозом печени степень выраженности альтеративных изменений гепатоцитов значительно уменьшилась. Электронно-микроскопические наблюдения коррелировали с микроскопическими. Реже наблюдались фиброзные изменения в дольках печени. При этом клетки Ито различались разным содержанием липидных включений, т.е. одни клетки находились в активном состоянии, другие – в пассивном. Характерно, что в гепатоцитах печени значительно увеличивалась актив-

ность гранулярной эндоплазматической сети, которая была представлена многочисленными, параллельно ориентированными цистернами, с множеством связанных рибосом. При этом происходила активная дегрануляция мембран, отмечено сползание рибосом в виде спиральных цепочек с образованием свободных рибосом и полисом в цитоплазме (рисунок 56).

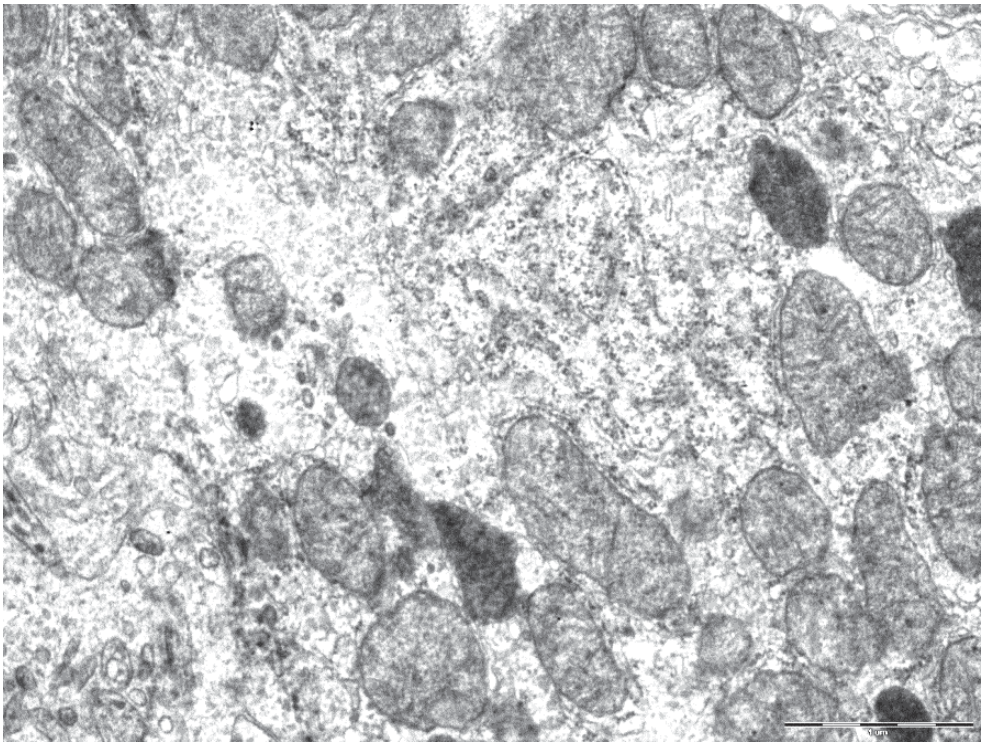


Рисунок 56 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки на фоне проведения ФДТ. Активная дегрануляция мембран гранулярной эндоплазматической сети и сползание рибосом в виде спиральных цепочек с образованием свободных рибосом и полисом в цитоплазме гепатоцита
Ув. х25000. Электронная микрофотография

Данное обстоятельство свидетельствует об активном биосинтезе белка на экспорт (транспортного) и особенно для внутриклеточных нужд (внутриклеточная регенерация). В этой связи в цитоплазме гепатоцитов выявлялось обилие белковых включений в виде серой хлопьевидной субстанции между цистернами цитоплазматической сети (рисунок 56).

Митохондрии характеризовались преимущественно овальной формой и матриксом умеренной электронной плотности, что соответствует оптимально энергетическому и биосинтетическому

состоянию органелл. В сравнении с группой животных без лечения, на билиарном полюсе гепатоцитов нормализовалась структура желчных канальцев, минимизировалась электронная плотность (утолщение) цитомембраны латеральных поверхностей гепатоцитов (рисунок 57).

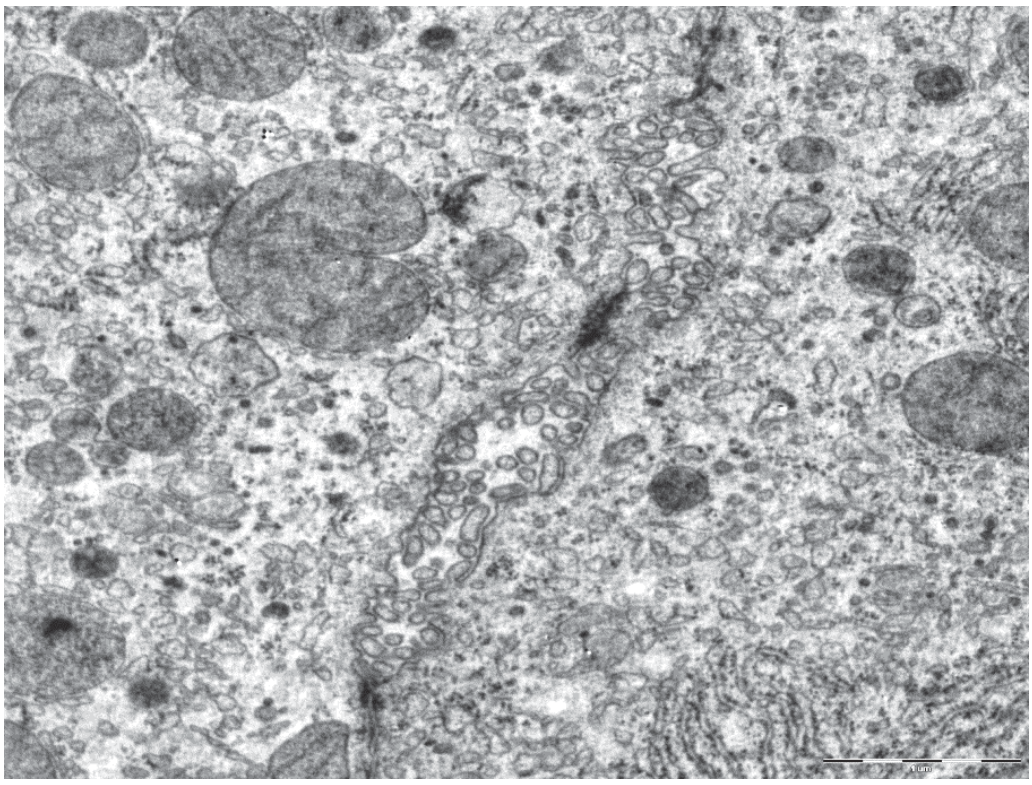


Рисунок 57 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки на фоне проведения ФДТ. Билиарный полюс гепатоцитов, нормализация структуры желчных канальцев, минимизация электронной плотности (утолщение) цитомембраны латеральных поверхностей гепатоцитов
Ув. х25000. Электронная микрофотография

Количество первичных и вторичных лизосом было умеренным. Ядра большинства гепатоцитов характеризовались овальной формой и деконденсированным хроматином, содержали одно или два крупных ядрышка с преимущественно гранулярным компонентом (рисунок 58). Глубокие инвагинации ядерной оболочки не наблюдались. В целом состояние ядерного и митохондриального аппаратов, активность гранулярной эндоплазматической сети свидетельствует об активных биосинтетических процессах в печени.

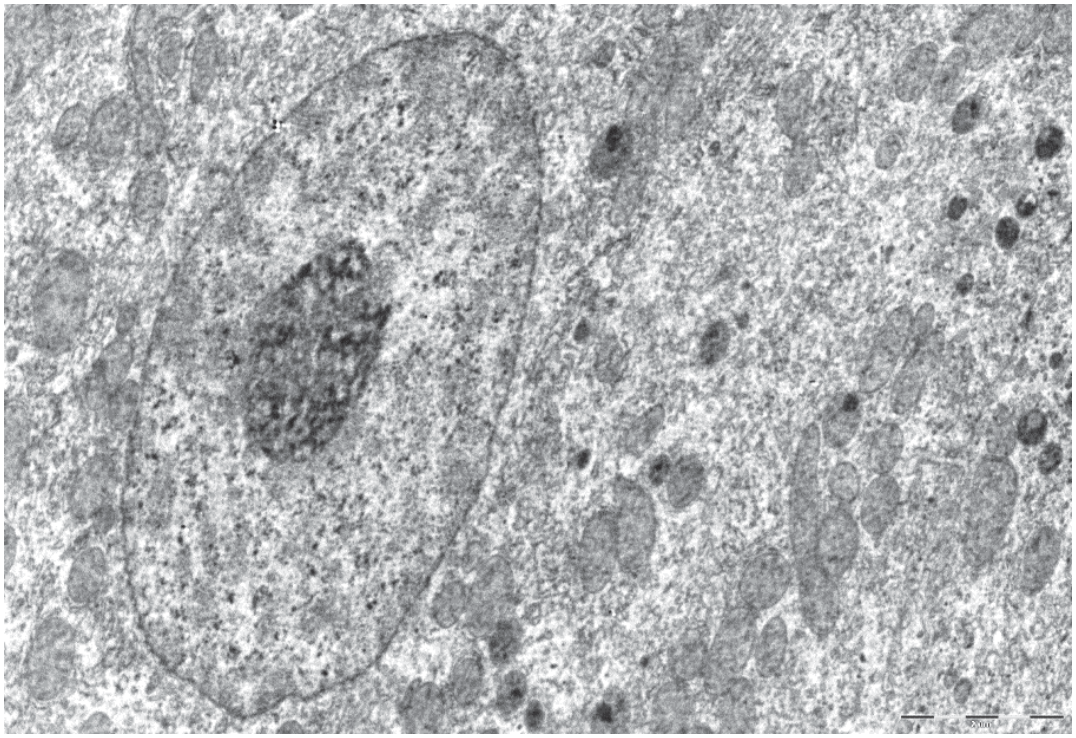


Рисунок 58 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки на фоне проведения ФДТ. Ядро овальной формы
Электронная микрофотография

Через 30 дней после прекращения затравки четыреххлористым углеродом у крыс с индуцированным циррозом печени поражение большей части печеночной ткани было сильно выражено, особенно деструктивные изменения в результате липидной инфильтрации, приводящие к гибели гепатоцитов. При этом в части гепатоцитов ядра подвергались деструкции, в частности фрагментации (рисунок 59) или вовсе не определялись. В таких гепатоцитах наблюдались признаки жировой дистрофии декомпозиционной природы (липофанероз). В результате внутриклеточной переработки продуктов гидролиза триглицеридов в клетке появлялись резидуальные тела, состоящие из миелиноподобных фигур, липофусцина и остаточных капель липидов [117].

Во многих участках дольки был выражен фиброз, преимущественно в виде плотных пучков коллагеновых волокон (рисунок 60).

Регистрировалась значительная гиперплазия гладкой эндоплазматической сети (рисунок 61).

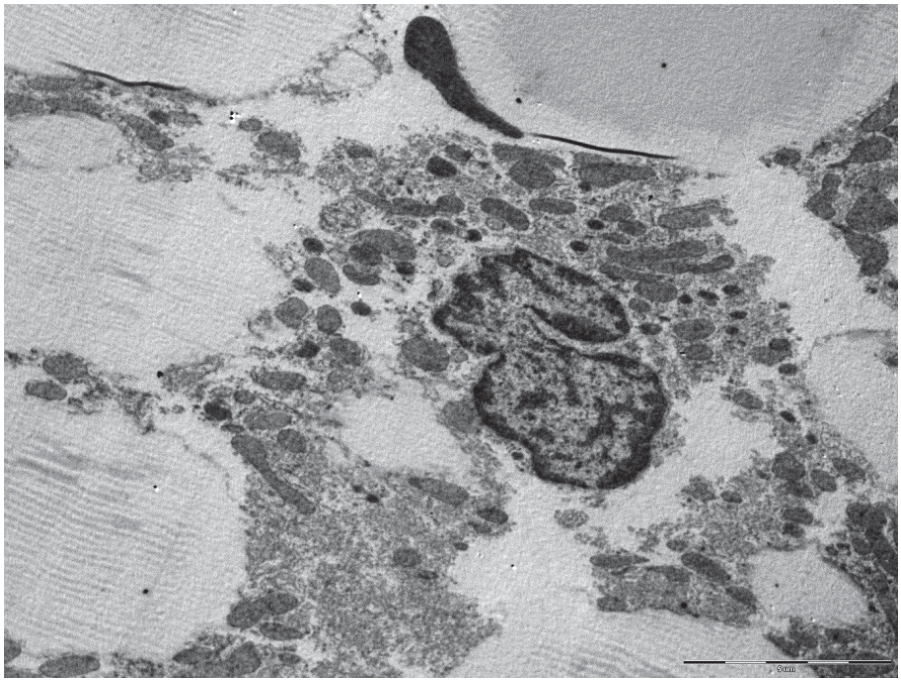


Рисунок 59 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки. Фрагментация ядра в зоне обширной липидной инфильтрации
Ув. х6000. Электронная микрофотография

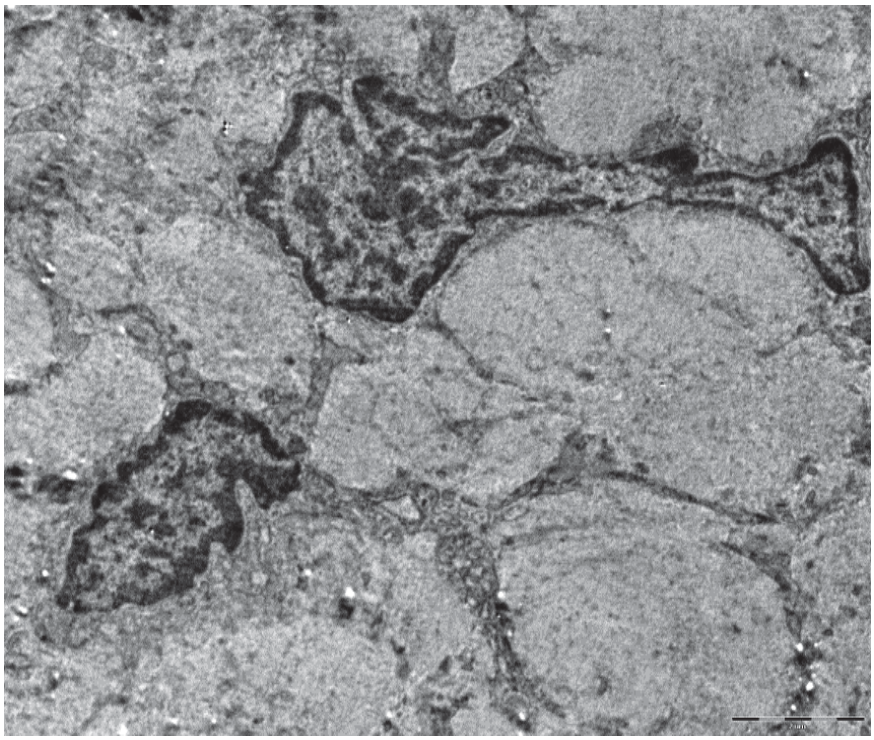


Рисунок 60 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки. Фиброз. Зрелая соединительная ткань в виде плотных пучков коллагеновых волокон
Ув. х10000. Электронная микрофотография

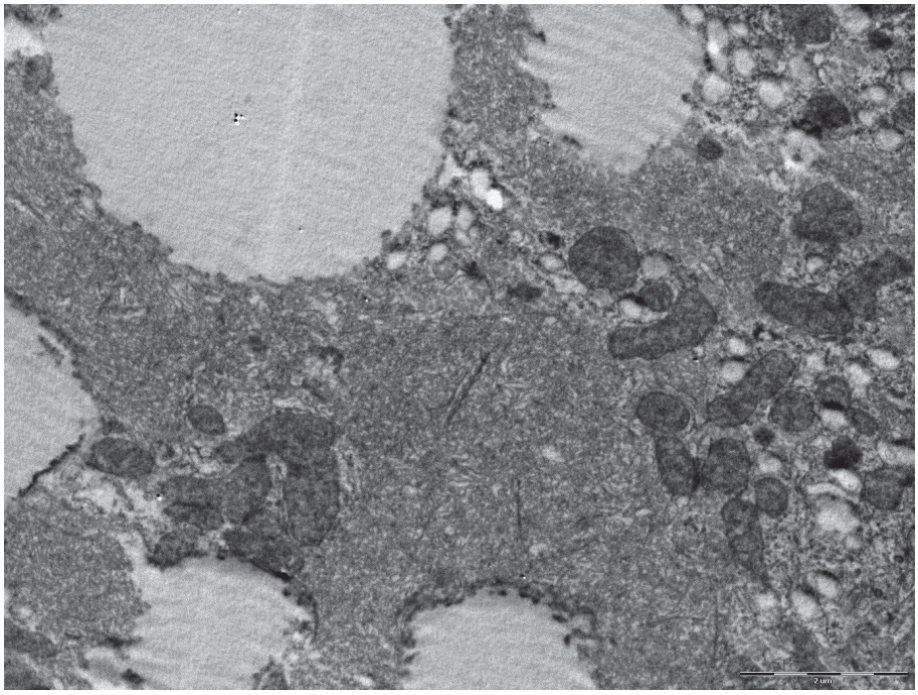


Рисунок 61 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки. Значительная гиперплазия гладкой эндоплазматической сети
Ув. х12000. Электронная микрофотография

Ядра многих гепатоцитов содержали вакуольные включения, ядрышки при этом отсутствовали, иногда наблюдалось отслоение наружной ядерной мембраны. Митохондрии отличались полиморфизмом, завуалированными кристами. В части гепатоцитов регистрировался локальный цитолиз (рисунок 62). Местами наблюдалось проникновение эритроцитов и лимфоцитов (эмпериполез) в гепатоцит. Последнее свидетельствует об иммунных реакциях в печени.

Одновременно рядом с гибнущими гепатоцитами с минимальным количеством органелл, главным образом митохондрий, регистрировались темные гепатоциты с увеличенным числом митохондрий и без признаков вакуольной дистрофии (считаются камбиальными). Среди подобных клеток находились немногочисленные гепатоциты, которые отличались цитоплазмой умеренной плотности, большим числом митохондрий, хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью и единичными липидными включениями, т. е. структурными признаками, свойственными нормальной печени (рисунок 63). Последнее указывает на репаративные процессы в печени.

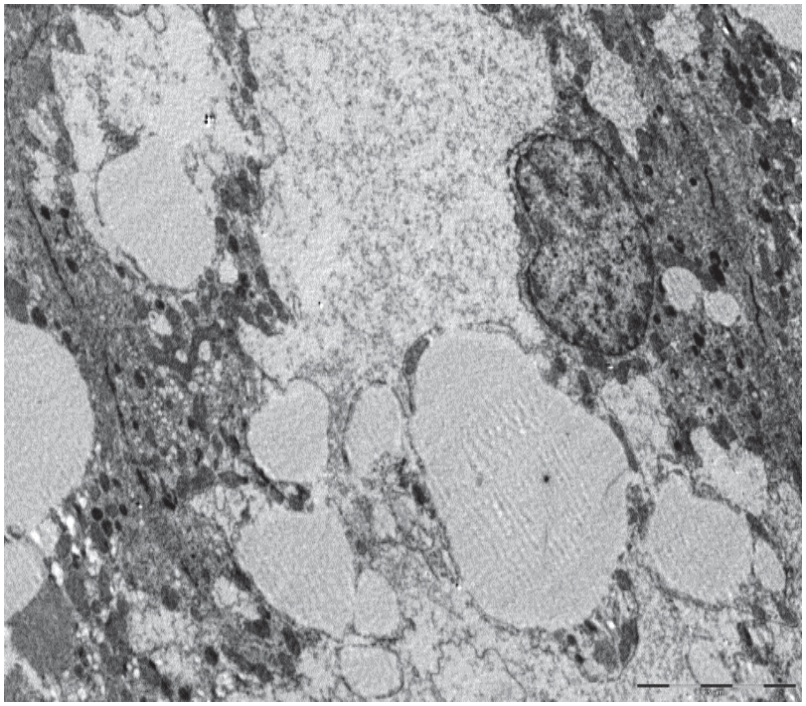


Рисунок 62 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки. Локальный цитолиз в гепатоците.
Ув. х5000. Электронная микрофотография

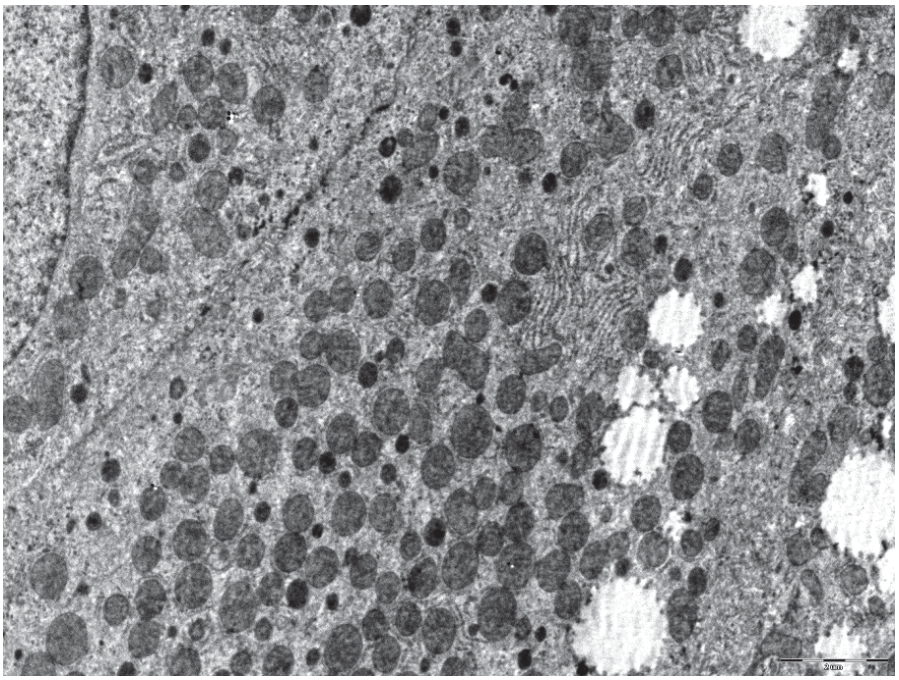


Рисунок 63 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки. Гепатоциты без признаков вакуольной дистрофии с большим числом митохондрий, имеющих округлую форму и умеренно-электронный матрикс, хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью, единичными мелкими липидными включениями
Ув. х8000. Электронная микрофотография

Через 30 дней после окончания затравки на фоне проведения ФДТ у крыс с индуцированным циррозом в печени определялось умеренное количество междольковой соединительной ткани, которая представляется зрелой. В соответствии с этим регистрировались немногочисленные клетки Ито, преимущественно с обильным содержанием липидных включений (пассивное состояние) (рисунок 64). Данные клетки считают одними из основных в патогенезе цирроза печени. В активном состоянии они секретируют биологически активные вещества, что вызывает распад межклеточного матрикса, активацию ситеза коллагена, изменение синусоидов, нарушение межклеточного обмена и формирование портальной гипертензии. Находясь в инактивированном состоянии, клетки Ито накапливают липиды, витамин А [229], что в данном случае может указывать на положительное влияние фотодинамической терапии.

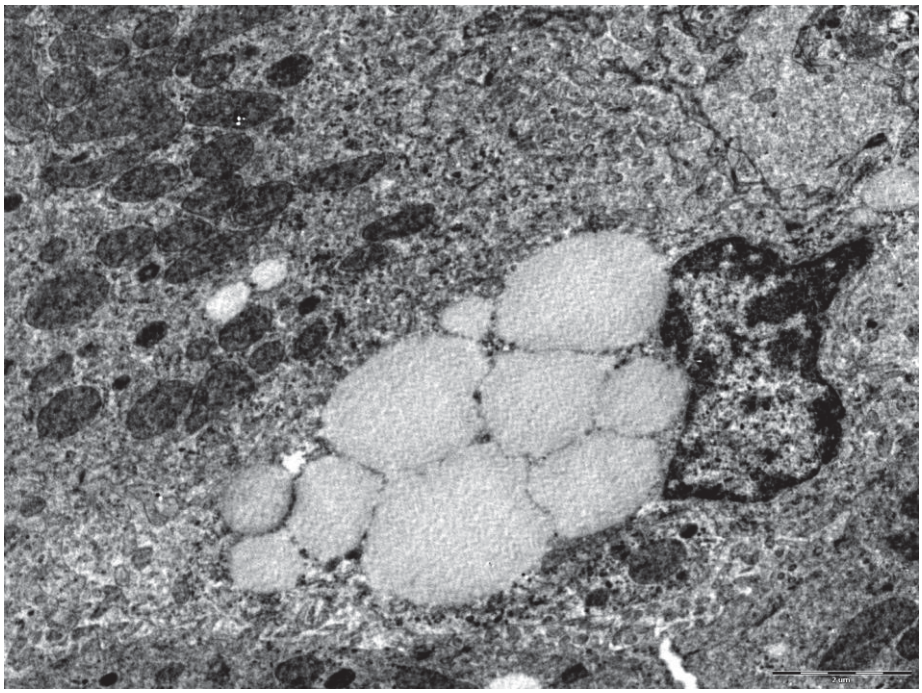


Рисунок 64 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ. Клетка Ито с обильным содержанием липидных включений (пассивное состояние)

Ув. х10000. Электронная микрофотография

Мезенхимально-клеточная реакция у большинства животных выражена слабо и являлась мелкоочаговой. Среди основной популяции гепатоцитов, в которых выявлялись единичные круп-

ные липидные капли, наблюдались немногочисленные клетки с выраженной липидной инфильтрацией.

Гранулярная эндоплазматическая сеть хорошо развита, на мембранах ее содержалось большое количество связанных рибосом. Местами происходила активная дегрануляция мембран и сползание рибосом в виде спиральных цепочек с образованием свободных рибосом и полисом в цитоплазме (рисунок 65).

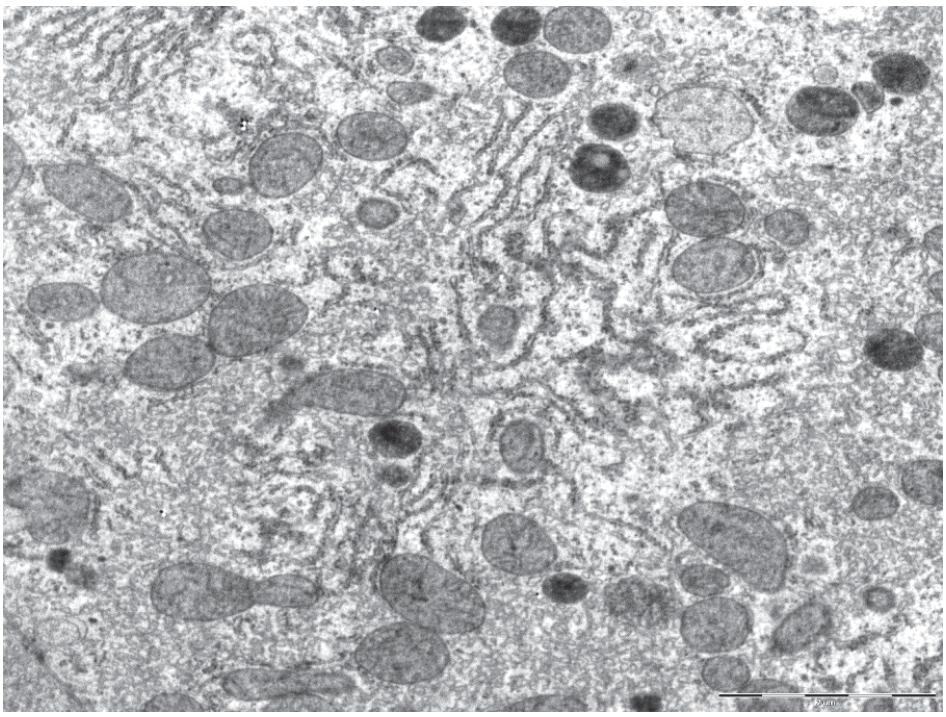


Рисунок 65 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ. Активная дегрануляция мембран гранулярной эндоплазматической сети и сползание рибосом в виде спиральных цепочек с образованием свободных рибосом и полисом в цитоплазме гепатоцита
Ув. х15000. Электронная микрофотография

Этот процесс был менее выражен, чем у животных через 7 дней после лечения. Данное обстоятельство может указывать на снижение интенсивности процесса биосинтеза белка в связи с меньшей степенью поражения печеночной ткани. Гладкая эндоплазматическая сеть была также хорошо развита, примерно в одинаковой степени с гранулярной эндоплазматической сетью, что свидетельствует об активной функции детоксикации в гепатоцитах и других функций, связанных с гладкой эндоплазматической сетью (метаболизм липидов, гликогена, стероидов). В большинстве гепатоцитов регистрировалось умеренное количество

митохондрий, отличавшихся овальной формой и матриксом умеренной электронной плотности, которые располагались в клетках диффузно, нередко концентрируясь в области ядра и вокруг крупных липидных капель. В части гепатоцитов наблюдались органеллы, которые отличались полиморфизмом и были гипертрофированы (рисунок 66), что указывает на увеличение их функциональной активности.

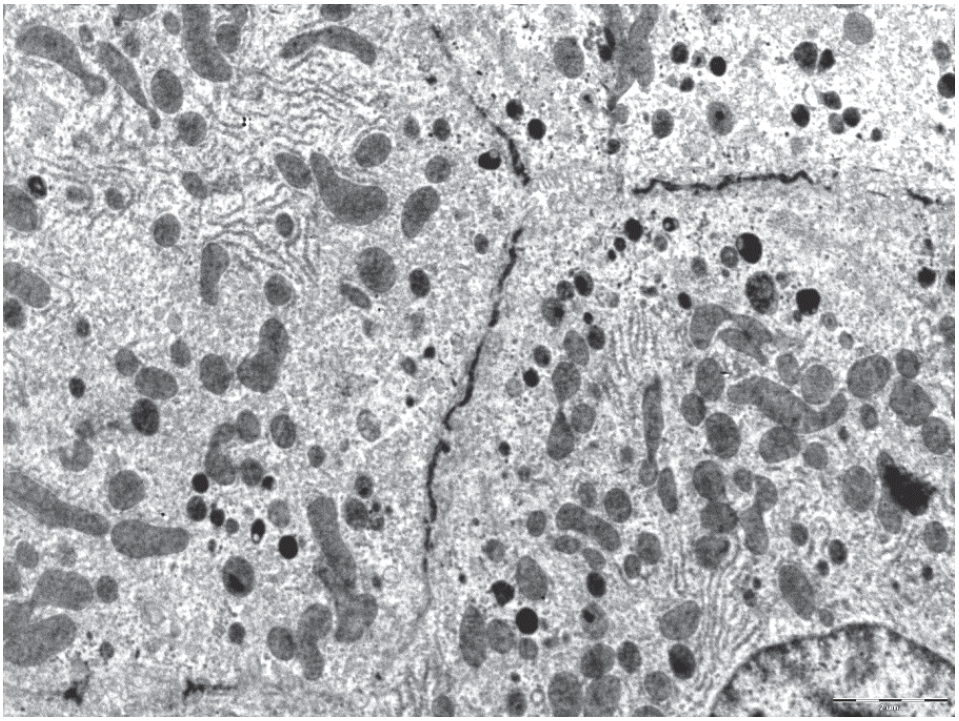


Рисунок 66 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ. Полиморфизм и гипертрофия митохондрий в гепатоцитах
Ув. х8000. Электронная микрофотография

В цитоплазме практически всех гепатоцитов регистрировалась гиперплазия первичных и вторичных лизосом, причем как на билиарном полюсе, так и в околоядерной области (рисунки 66, 67).

Это, вероятно, связано с активацией защитных систем клеток в связи с усиленным распадом внутриклеточных мембранных образований в ответ на остаточное действие патогенного фактора и/или длительное применение лекарственного препарата. В этой связи в печени животных наблюдалась гиперплазия макрофагов с признаками высокой фагоцитарной активности (рисунок 68). Нередко в клетках Купфера выявлялись многочисленные своеобразные электронно-плотные трубочки, которые, как считают,

представляют собой депо клеточных мембран, необходимых для быстрой фагоцитарной активности в ответ на попадание в клетку различных частиц.

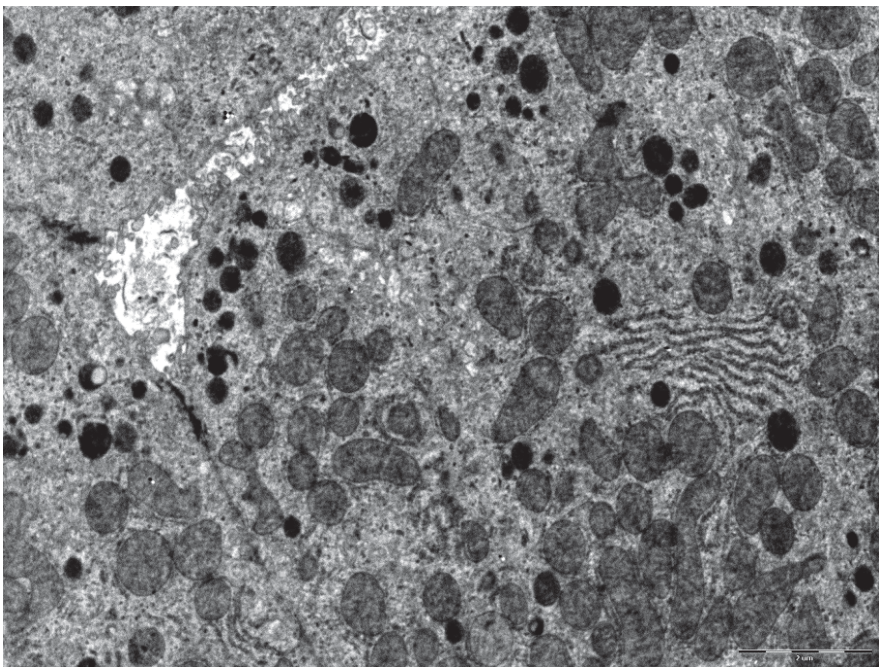


Рисунок 67 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ. Гиперплазия первичных и вторичных лизосом в цитоплазме гепатоцитов
Ув. х10000. Электронная микрофотография

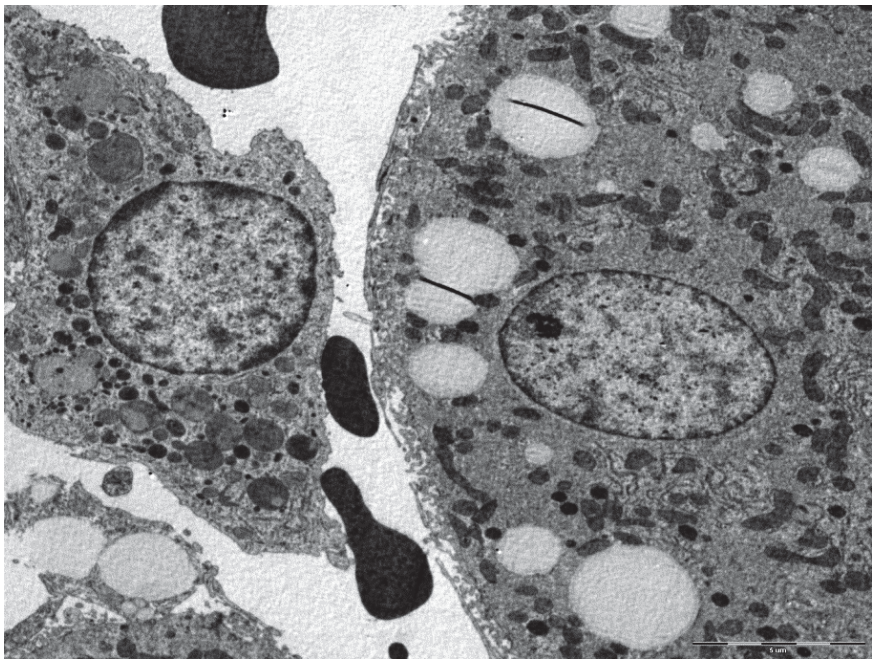


Рисунок 68 – Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ. Макрофаг с признаками высокой фагоцитарной активности
Ув. х5000. Электронная микрофотография

Комплекс Гольджи в большинстве клеток развит умеренно и представлен 3–4 стопками цистерн с расширенными концевыми мешочками и различным количеством секреторных вакуолей, что указывает на умеренные секреторные процессы в гепатоцитах.

Ядра большинства гепатоцитов характеризовались округлой или овальной формой и деконденсированным хроматином, содержали одно или два крупных ядрышка с преимущественно гранулярным компонентом. Глубокие инвагинации ядерной оболочки не наблюдались. Состояние ядерного и митохондриального аппаратов, активность гранулярной эндоплазматической сети свидетельствуют об умеренно активных биосинтетических процессах в печени.

Таким образом, ультраструктрурные изменения в печени крыс после отмены введения ксенобиотика через 7 дней без лечения соответствовали таковым в группе индуцированного цирроза печени, что проявлялось повышенной липидной инфильтрацией, гиперфункцией гладкой эндоплазматической сети и угнетением белоксинтетической активности в гепатоцитах. Отмечалась гиперплазия клеток Ито, большинство из которых находились в активном состоянии и претерпевали трансформацию в фибробласты. На фоне применения предложенной методики фотодинамической терапии альтеративные изменения гепатоцитов значительно уменьшились. Резко снижалась липидная инфильтрация гепатоцитов и мезенхимально-клеточная реакция. Ультраструктурные изменения органелл указывают на активизацию белкового синтеза как для целей клеточной регенерации (в цитоплазме гепатоцитов наблюдалось обилие белковых включений), так и на экспорт.

Через 30 дней после отмены затравки четыреххлористым углеродом в группе животных без лечения изменения также не отличались от описанных выше для цирроза печени. Следует отметить, однако, более выраженную липидную инфильтрацию гепатоцитов, приводящую к их жировому перерождению. В части гепатоцитов отмечена активизация внутриклеточных репаративных процессов. Использование фотодинамической терапии через 30 дней приводило к стимуляции биосинтетических процессов в печени. Отмечаемая гиперплазия гладкой эндоплазматической

сети, лизосом и макрофагов с признаками высокой фагоцитарной активности может указывать на активацию защитных систем клеток в ответ на остаточное действие патогенного фактора. Клетки Ито находились преимущественно в пассивном состоянии, что, наряду со структурой фиброзной ткани, может косвенно свидетельствовать о том, что процесс фиброгенеза уже завершен и не прогрессирует. Последнее может служить подтверждением положительного влияния фотодинамической терапии на снижение процессов коллагенообразования.

Установленное нами снижение активности СДГ и ЛДГ в цитоплазме гепатоцитов после введения ксенобиотика может быть связано с увеличением концентрации неконъюгированного билирубина и желчных кислот в организме животных. Это приводит к повреждению митохондрий, вызывая нарушения энергетического метаболизма, к повреждению цитоплазматических мембран, к индукции окислительного стресса [80]. В этой связи выполнялось морфометрическое исследование параметров митохондрий гепатоцитов в печени животных исследуемых групп. Данные приведены в таблице 13.20.

Таблица 13.20. – Морфометрические параметры митохондрий гепатоцитов печени экспериментальных животных

Показатель	II-1 (интактные крысы)	II-2 (индуцированный токсический цирроз печени)	II-3 (цирроз печени через 7 дней после окончания затравки)	II-4 (цирроз печени + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)	II-5 (цирроз печени через 30 дней после окончания затравки)	II-6 (цирроз печени + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Суммарная площадь профилей (или сечений) митохондрий в единице площади цитоплазмы (мкм^2/100 мкм^2)	23,9 (19,7; 28,1)	21,4 (17,7; 26,4)*	16,4 (11,6; 19,8)*^{x}	20,9 (17,6; 25,4)*$^+$	14,7 (9,8; 20,5)*^{x}	21,7 (17; 27,8)$^+$

Продолжение таблицы 13.20

Количество митохондрий в единице площади цитоплазмы (шт/100 мкм^2)	80,7 (66,5; 95)	82,3 (66,5; 96,5)	50,6 (41,1; 66,5)*^{x}	76 (60,1; 88,6)*$^+$	52,2 (41,1; 69,6)*^{x}	85,5 (66,5; 101,3)$^+$
Площадь профиля (или сечения) 1 митохондрии (мкм^2)	0,29 (0,25; 0,33)	0,28 (0,23; 0,33)	0,31 (0,25; 0,37)^x	0,3 (0,25; 0,34)	0,27 (0,24; 0,33)	0,27 (0,22; 0,32)

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные крысы) статистически значимы ($p<0,05$); x – различия с группой II-2 (индуцированный токсический цирроз печени) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Как видно из таблицы 13.20, у животных с индуцированным циррозом печени происходило незначительное уменьшение площади сечений митохондрий в единице площади цитоплазмы в 1,1 раза по сравнению с интактными крысами. После прекращения введения ксенобиотика этот показатель еще более усугублялся. Через 7 дней после прекращения введения ксенобиотика в группе животных без лечения данный показатель снижался еще больше (на 23,4% по сравнению с группой цирроза печени) и был в 1,46 раза меньше, чем у интактных животных. На фоне применения предложенной методики фотодинамической терапии через 7 дней после окончания затравки площадь митохондрий была статистически значимо больше, чем в группе без лечения в 1,27 раза ($p<0,05$). Сходные изменения выявлялись и через 30 дней: в группе без лечения площадь митохондрий была в 1,63 раза меньше, чем у интактных крыс, а при использовании разработанного способа лечения – в 1,48 раза больше, чем в группе без лечения, при этом статистически значимо не отличалась от таковой у интактных животных.

Количество митохондрий в единице площади цитоплазмы также различалось в исследуемых группах. Через 7 дней после отмены введения четыреххлористого углерода в группе животных, получавших фотодинамическую терапию, оно было больше

в 1,5 раза, чем без лечения. Через месяц динамика изменения числа митохондий соответствовала описанной выше для площади митохондрий, т.е. у животных без лечения оставалось сниженным, а на фоне использования предложенного метода лечения количество митохондрий было выше, чем в группе без лечения в 1,64 раза, и статитстически значимо не отличалось от такового у интактных крыс.

Таким образом, приведенные данные указывают на положительное влияние фотодинамической терапии на структурно-функциональное состояние митохондрий. Увеличение числа митохондрий наблюдается при активизации окислительных процессов в клетке, при усилении синтетических процессов, на которые требуется дополнительная энергия, поставляемая митохондриями.

13.8 Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных при воздействии фотодинамической терапией на фоне индуцированного цирроза печени

Изменения показателей биохимического анализа крови животных приведены в таблице 13.21.

Таблица 13.21. – Показатели биохимического анализа крови у животных на фоне индуцированного цирроза печени при применении фотодинамической терапии, Me (25%, 75%)

	II-1 (интактные крысы)	II-2 (индуцированный токсический цирроз печени)	II-3 (цирроз печени через 7 дней после окончания затравки)	II-4 (цирроз печени + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)	II-5 (цирроз печени через 30 дней после окончания затравки)	II-6 (цирроз печени + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Глюкоза, ммоль/л		7 (6,9; 7,3)	7,4 (7,4; 8,1)	7,9 (7,5; 8,3)	6,1 (6; 6,2)x	6,1 (6; 6)x
Общий белок, г/л	69 (66; 77)	69 (67; 72)	68 (66; 71)	66 (66; 75)	70 (62; 71)	68 (67; 70)
Альбумины, г/л	41 (39; 46)	35 (32; 36)*	35 (34; 36)*	36 (35; 39)*	34 (32; 36)*	34 (32; 35)*
Мочевина, ммоль/л	6,1 (6; 6,4)	5,9 (5,5; 8,6)	5,7 (5,3; 6)	5,5 (5,3; 6,2)	6,2 (5,7; 6,3)	5,9 (4,8; 6)

Продолжение таблицы 13.21

Креатинин, мкмоль/л	72 (43,5; 74,8)	55 (52; 59)	62 (51; 69)	52 (50; 66)	52 (49; 62)	52 (50; 56)
Общий билирубин, мкмоль/л	12,8 (10,4; 15,5)	44,9 (40,4; 47,4)*	33,2 (26,4; 37,2)*x	20,2 (14,8; 22,3)x+	27,7 (14,2; 41)*x	12,8 (9,8; 14,2)x+
АсАТ, Ед/л	196 (191; 200)	245 (194; 285)	187 (175; 251)	207 (187; 216)	190 (155; 234)	169 (152; 178)*x
АлАТ, Ед/л	75 (69; 83)	164 (126; 192)*	74 (70; 80)x	70 (50; 74)x	151 (124; 158)*	51 (40; 59)*x+
Коэффициент Де Ритиса	0,39 (0,35; 0,43)	0,65 (0,53; 0,82)*	0,38 (0,31; 0,42)x	0,3 (0,26; 0,4)x	0,68 (0,61; 1,03)*	0,34 (0,23; 0,4)x+
ЩФ, Ед/л	200 (165; 218)	438 (375; 468)*	310 (212; 320)*x	213 (162; 270)x+	633 (573; 750)*x	144 (98; 154)*x+
ЛДГ	1498 (1067; 1648)	2618 (2405; 2700)*	2167 (2122; 2465)*	2268 (2232; 2474)*	2072 (1909; 2387)*	668 (149; 1593)x+
ГГТП, Ед/л	20 (19; 24)	30 (27; 32)*	42 (29; 46)*	16 (14; 21)x+	40 (26; 43)*	14 (12; 15)*x+
Холестерин	2,2 (1,1; 2,6)	1,9 (1,1; 2,4)	1,8 (0,9; 2)	2 (1,7; 2,1)	1,7 (1,6; 1,9)	1,7 (1,5; 2)
К, ммоль/л	7,4 (6,8; 7,6)	6,7 (6,3; 7)	6,5 (6,3; 6,7)*	6,5 (6,3; 6,8)*	6,1 (5,9; 6,2)*x	6 (5,9; 6)*x
Na, ммоль/л	136,3 (136; 136,6)	142 (139; 146)*	135 (130; 139)x	139 (139; 141)*+	126 (119; 131)*x	120 (110; 123)*x
Cl, ммоль/л	105 (104; 106)	99 (99; 101)	100 (99; 101)*	100 (99; 100)*	103 (101; 108)	107 (106; 111)

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные крысы) статистически значимы ($p<0,05$); x – различия с группой II-2 (индуцированный токсический цирроз печени) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Как видно из таблицы 13.21, по сравнению с интактными животными в группе крыс с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки (группа II-2) отмечалась более высокая активность цитолитических цитоплазматических ферментов: АлАТ – в 2,19 раза (коэффициент Де Ритиса был выше в 1,67 раза) и ЛДГ – в 1,45 раза; холестатических маркеров – фермента эпителия желчных протоков ЩФ – в 2,19 раза,

микросомального фермента ГГТП – в 1,5 раза. Уровень общего билирубина был выше в 3,51 раза, при этом уровень альбуминов (показатель синтетической функции печени) – меньше в 1,17 раза. Такие изменения подтверждают поражение ткани печени и характерны для диффузных поражений данного органа.

У крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки (группа II-3), сохранялись те же изменения в биохимическом анализе крови, что и в группе животных с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки: уровень билирубина был выше в 2,59 раза, активность ЛДГ – в 1,45 раза, ЩФ – в 1,55 раза, ГГТП – в 2,1 раза, уровень альбуминов в 1,17 раза меньше, чем у интактных животных. Данные показатели статистически значимо не отличались от аналогичных показателей у животных II-2 группы. В то же время следует отметить снижение уровня АлАТ (на 54,9%) и коэффициента Де Ритиса (на 41,5%) по сравнению с таковым показателем в группе с циррозом печени. В результате рассматриваемые показатели не отличались статистически значимо от значений у интактных животных, что может свидетельствовать о снижении синдрома цитолиза после отмены ксенобиотика.

В то же время в группе животных II-4 с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии, и которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки, повышенной оставалась лишь активность ЛДГ (в 1,51 раза по сравнению с интактными крысами), и был сниженным уровень альбумина (в 1,14 раза). В сравнении с группой индуцированного цирроза печени непосредственно после окончания затравки активность АлАТ снизилась на 57,3% (коэффициент Де Ритиса – на 53,8%), ЩФ – на 51,4%, ГГТП – на 46,7%, уровень общего билирубина – на 55% и статистически значимо не отличались от аналогичных значений у интактных животных. При этом значение общего билирубина было ниже в 1,64 раза, активности щелочной фосфатазы – в 1,46 раза, ГГТП – в 2,65 раза по сравнению с группой животных с циррозом печени через 7 дней после окон-

чания затравки без применения фотодинамической терапии. Все это свидетельствует о положительном влиянии предложенной методики на функциональное состояние гепатоцитов при циррозе печени уже через 7 дней после лечения.

У крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки, несмотря на отсутствие токсического влияния четыреххлористого углерода, некоторые биохимические показатели крови свидетельствовали об ухудшении функционального состояния печени. Повышенными в сравнении с показателями в группе интактных животных были уровень общего билирубина – в 2,16 раза, активности АлАТ – в 2,01 раза (коэффициент Де Ритиса – в 1,74 раза), ЛДГ – в 1,38 раза, ГГТП – в 2 раза, активность ЩФ – в 3,16 раза (при этом увеличилась по сравнению с группой с циррозом печени на 44,5%). Оставался сниженным уровень альбумина в 1,2 раза. Таким образом, следует отметить, что биохимические изменения сохраняются через месяц после окончания индукции цирроза.

У животных с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии, и которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки, отмечена нормализация биохимических показателей (исключение составляет лишь уровень альбуминов – он сохраняется сниженным в 1,2 раза), значения АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТП были даже ниже показателей в группе интактных животных. По сравнению с животными с индуцированным циррозом непосредственно после окончания затравки уровень общего билирубина уменьшился на 71,5%, активность АлАТ снизилась на 68,9%, (коэффициент Де Ритиса – на 47,7%), ЩФ – на 67,1%, ЛДГ – на 74,5%, ГГТП – на 53,3%. Данные показатели были статистически значимо меньше, чем у животных с циррозом печени через 30 дней после окончания затравки без лечения в те же сроки: общий билирубин – в 2,16 раза, АлАТ – в 2,96 раза, коэффициент Де Ритиса – в 2 раза, ЩФ – в 4,4 раза, ЛДГ – в 3,1 раза, ГГТП – в 2,86 раза.

Указанные выше изменения свидетельствуют об оптимизи-

рующем воздействии разработанного метода фотодинамической терапии на биохимические показатели крови. Это подтверждает улучшение функционального состояния гепатоцитов при циррозе печени под влиянием предложенной методики. Положительные сдвиги отмечены уже через 7 дней, а наибольшая эффективность выявлялась через месяц после окончания воздействия.

13.9 Состояние аминокислотного пула плазмы крови у животных с индуцированным циррозом печени на фоне применения фотодинамической терапии

При анализе аминокислотного спектра крови у экспериментальных животных получены следующие данные. В группе животных с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки в сравнении с интактными животными отмечалось изменение как интегральных показателей, характеризующих аминокислотный обмен (таблица 13.22), так и содержания индивидуальных аминокислот (таблица 13.23).

Таблица 13.22. – Интегральные показатели аминокислотного спектра у животных с индуцированным циррозом печени

Показатель, нмоль/мл	II-1 (интактные крысы)	II-2 (индуцированный токсический цирроз печени)
Сумма АК	6494 (3800; 8087)	11062 (9920; 11698)*
Прот. АК	5028 (2823; 5586)	7923 (7590; 8631)*
Произв. АК	1466 (977; 2079)	2610 (2362; 2921)*
ЗА	2873 (1684; 3069)	4907 (4534; 5015)*
НА	2155 (1024; 2517)	3275 (3056; 3722)*
НА/ЗА	0,78 (0,74; 0,82)	0,72 (0,65; 0,78)
АРУЦ	659,2 (369,3; 771,8)	960,8 (858,7; 1062)*
ААК	305,5 (158,9; 311,6)	517,9 (500,1; 556,6)*
АРУЦ/ААК	2,47 (2,33; 2,49)	1,88 (1,71; 2,2)*

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные крысы) статистически значимы ($p<0,05$)

Как отмечено в таблице 13.22, прежде всего обращает на себя внимание увеличение суммарного содержания аминокислот (в 1,7 раза, $p<0,05$) как за счет протеиногенных аминокислот (выше

в 1,58 раза, p<0,05), так и за счет производных (в 1,78 раза, p<0,05). При этом содержание заменимых аминокислот увеличивалось в 1,71 раза (p<0,05), незаменимых – в 1,52 раза (p<0,05). Это свидетельствует о преобладании катаболических процессов у животных с циррозом, и прежде всего за счет снижения белок-синтетической функции печени.

Увеличенным было и суммарное содержание аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (в 1,46 раза, p<0,05), а также ароматических аминокислот (в 1,7 раза, p<0,05). Следует отметить более низкое значение коэффициента АРУЦ/ААК (в 1,31 раза, p<0,05), что является показателем нарушения функционального состояния печени.

Наряду с перечисленным выше отмечалось также изменение содержания ряда отдельных аминокислот (таблица 13.23).

Таблица 13.23. – Содержание аминокислот в плазме крови экспериментальных животных с индуцированным циррозом печени, нмоль/мл

Показатель, нмоль/мл	II-1 (интактные крысы)	II-2 (индуцированный токсический цирроз печени)
ЦК	1,24 (0,95; 1,7)	2,01 (1,53; 2,53)
Асп	102,9 (47,3; 151,9)	257,3 (238; 265,4)*
Глу	256,5 (152,7; 345,8)	521,2 (476,5; 599,5)*
Асн	58,7 (33,7; 92,9)	96,8 (87,7; 123,9)
Сер	365,9 (262,9; 473)	665,8 (558,8; 682,1)*
α-ААК	1,02 (0,47; 1,87)	1,32 (1,17; 1,91)
Глн	546,7 (384,2; 898)	1255 (1232; 1289)*
Гис	71,2 (37,9; 92,2)	127,6 (111,7; 139,4)*
Гли	358,2 (224,1; 471,9)	726,7 (611,3; 746,4)*
3-МГис	23,8 (14; 28,3)	44,9 (38; 51,2)*
ФЭА	8,75 (4,88; 14,47)	9,89 (9,77; 13,52)
Тре	461,9 (217,3; 485,8)	690,1 (619,3; 720,7)*
1-МГис	3,72 (1,83; 5,33)	5,34 (3,2; 5,68)
Цтр	61,5 (43,7; 91,2)	95,2 (86,4; 107,6)
Арг	149,7 (112,8; 326,8)	414,9 (291,4; 529,2)*
Ала	534,8 (296; 679,7)	896,1 (782,1; 1002)*
Тау	296,8 (195,5; 434,5)	544,2 (485,1; 638,2)*
β-АМК	0,58 (0,29; 0,9)	1,02 (0,9; 1,04)*
ГАМК	2,58 (1,54; 3,97)	2,23 (1,51; 2,37)
Тир	89,5 (58,8; 113,4)	181,3 (157,6; 224,4)*

α-АМК	7,13 (2,86; 10,74)	11,1 (9,46; 19,05)

Продолжение таблицы 13.23

ЭА	43,5 (30,3; 82,5)	57,2 (50,9; 71,6)
Вал	246,9 (161,5; 341,6)	395,9 (360,6; 413,6)*
Мет	70,2 (26,8; 86,6)	104,4 (94,5; 128,3)*
Цтн	6,27 (1,81; 11,63)	28,5 (21,9; 36,7)*
Трп	74 (33,5; 93,5)	154,8 (112,9; 159,1)*
Иле	163 (99,3; 189,3)	259 (225,4; 302)*
Фен	104,7 (59,9; 130,2)	179,5 (170,3; 213,3)*
Лей	222,9 (111,9; 275,1)	325,3 (284,5; 375,3)*
Орн	132,9 (103; 174,1)	177,2 (154,5; 266)
Лиз	406,7 (191,5; 560,3)	706,3 (651,4; 750,5)*
ОПро	10,5 (9,4; 15,9)	31 (29,8; 36,4)*
Сар	2,13 (1,98; 2,62)	3,53 (2,92; 3,84)*
Про	118,9 (69,9; 188,4)	253,6 (221,8; 303,8)*

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные животные) статистически значимы ($p<0,05$)

Увеличение концентрации аргинина в группе животных с индуцированным циррозом печени (в 2,77 раза, $p<0,05$) при отсутствии статистически значимых изменений в содержании орнитина и цитруллина свидетельствует о снижении интенсивности метаболизма данной аминокислоты, что может быть обусловлено угнетением цикла мочевины в печени, а также ингибированием процессов синтеза оксида азота [418].

Увеличенным было содержание гидроксиаминокислот – серина (в 1,82 раза, $p<0,05$), треонина (в 1,49 раза, $p<0,05$), а также лизина (в 1,74 раза, $p<0,05$).

Отмечено существенное повышение содержания аминокислот, которые могут выступать в качестве возбуждающих нейромедиаторов (аспарагиновой кислоты в 2,5 раза, глутаминовой кислоты в 2,03 раза, глутамина в 2,3 раза, $p<0,05$). При этом содержание тормозного нейромедиатора ГАМК статистически значимо не различалось в обеих группах, за счет чего в 2,26 раза больше было соотношение возбуждающие аминокислоты/ГАМК (интактные животные – 435,3 (137; 535,2); животные с индуцированным циррозом печени – 1026,2 (820,5; 1500)).

Выявлено повышение ароматических аминокислот – фенилаланина (в 1,71 раза, $p<0,05$), тирозина (в 2,03 раза, $p<0,05$),

триптофана (в 2,09 раза, $p<0,05$).

Отмечен также выраженный дисбаланс серосодержащих аминокислот. Так, при отсутствии изменения концентраций цистеиновой кислоты уровни метионина и таурина были увеличенными (в 1,49 и 1,83 раза, соответственно, $p<0,05$) и резко увеличен уровень цистатионина – в 4,55 раза.

Повышенное содержание глицина (в 2,03 раза, $p<0,05$) и аланина (в 1,68 раза, $p<0,05$) связано, с одной стороны, с угнетением синтеза и преобладанием катаболизма белков (данные аминокислоты являются наиболее часто встречающимися в структуре основных белков). С другой стороны, увеличение уровня глицина, вероятно, указывает на угнетение путей его использования для синтеза ряда соединений в гепатоцитах (глутатитон, креатин, конъюгированные желчные кислоты, липиды и др.).

Увеличивалась концентрация гистидина (в 1,79 раза, $p<0,05$), а также его метаболита 3-метилгистидина (в 1,88 раза, $p<0,05$). Так как известно, что метилирование гистидина происходит посттрансляционно, такое повышение его уровня свидетельствует о распаде белков, прежде всего мышечной ткани, для которых данный показатель является индикаторным. Данный факт можно объяснить атрофией мышечной ткани, наблюдаемой при циррозе печени, на что указывается в работах ряда авторов [235, 237, 580, 624].

Следует обратить внимание также на повышение содержания пролина (в 2,13 раза, $p<0,05$) и оксипролина (в 2,94 раза, $p<0,05$). Эти аминокислоты являются маркерными для оценки состояния соединительной ткани. Данный факт описан многими авторами и может указывать на процесс активного ремоделирования и синтеза коллагена [68, 262].

Через неделю после прекращения введения четыреххлористого углерода происходили изменения аминокислотного пула плазмы крови у экспериментальных животных (таблица 13.24).

В группе животных с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки, не получавших лечения, отмечалось некоторое улучшение показателей в сравнении со значениями у крыс с индуцированным токсическим циррозом печени непосредственно после окончания затравки: снижалось суммарное содержание аминокислот (на 20%), преимущественно

за счет протеиногенных аминокислот (на 15%). Несколько уменьшалось также количество ароматических аминокислот (на 17%). Однако данные показатели все же были выше, чем в группе интактных животных (в 1,36; 1,33 и 1,4 раза, соответственно). Более высоким (в 1,14 раза) в сравнении с интактными животными было соотношение АРУЦ/ААК, свидетельствующее о нарушении функционального состояния печени.

Таблица 13.24. – Интегральные показатели аминокислотного спектра у животных с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель, нмоль/мл	II-2 (индуцированный токсический цирроз печени)	II-3 (цирроз печени через 7 дней после окончания затравки)	II-4 (цирроз печени + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
Сумм.	11062 (9920; 11698)*	8812 (8098; 9305)*^{x}	6860 (5574; 6993)$^{x+}$
Прот.	7923 (7590; 8631)*	6712 (6074; 6757)*^{x}	4933 (4032; 5219)$^{x+}$
Произв.	2610 (2362; 2921)*	1979 (1932; 2594)	1641 (1543; 1987)^{x}
ЗА	4907 (4534; 5015)*	3595 (3274; 3978)*^{x}	2809 (2300; 2924)$^{x+}$
НА	3275 (3056; 3722)*	2797 (2563; 3068)*	2056 (1732; 2432)$^{x+}$
НА/ЗА	0,72 (0,65; 0,78)	0,77 (0,62; 0,79)	0,78 (0,75; 0,87)
АРУЦ	960,8 (858,7; 1062)*	849,7 (786,6; 1101)*	672,7 (484,5; 816,7)^{x}
ААК	517,9 (500,1; 556,6)*	427,5 (358,9; 447,6)*^{x}	285,2 (251,9; 333,9)$^{x+}$
АРУЦ/ААК	1,88 (1,71; 2,2)*	2,17 (2,08; 2,36)*	2,35 (1,96; 2,36)

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные крысы) статистически значимы ($p<0,05$); x – различия с группой II-2 (индуцированный токсический цирроз печени) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$).

На фоне применения фотодинамической терапии выявлялась нормализация описанных ранее изменений интегральных показателей аминокислотного пула: общее количество аминокислот снизилось на 38%, протеиногенных – на 38%, производных – на 37%, заменимых аминокислот – на 43%, незаменимых – на 37%, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью – на 30%, ароматических аминокислот – на 45% в сравнении с группой с индуцированным циррозом печени непосредственно

после окончания затравки. При этом значения ряда данных показателей были статистически значимо ниже, чем в группе с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки без лечения ($p<0,05$). Это может указывать на активацию синтетических процессов в ткани печени и снижение катаболизма белков под воздействием проведенного сеанса фотодинамической терапии [297, 476].

Изменения отмечены и в содержании отдельных аминокислот (таблица 13.25).

Таблица 13.25. – Содержание аминокислот в плазме крови у экспериментальных животных с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки на фоне использвания ФДТ, нмоль/мл

Показатель, нмоль/мл	II-2 (индуцированный токсический цирроз печени)	II-3 (цирроз печени через 7 дней после окончания затравки)	II-4 (цирроз печени + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)
ЦК	2,01 (1,53; 2,53)	1,94 (1,57; 1,98)	0,98 (0,79; 1,48)^{x}
Асп	257,3 (238; 265,4)*	153,1 (140,8; 172,3)^{x}	105,2 (92,5; 135,3)^{x}
Глу	521,2 (476,5; 599,5)*	432 (393,5; 496,2)*^{x}	269,1 (260; 316,3)^{x}
Асн	96,8 (87,7; 123,9)	102,9 (69,7; 123,2)	72,1 (62,7; 93,1)
Сер	665,8 (558,8; 682,1)*	506 (467,4; 513,5)^{x}	339,8 (291; 405,9)^{x}
α-ААК	1,32 (1,17; 1,91)	1,82 (0,96; 2,52)	0,95 (0,84; 2,24)
Глн	1255 (1232; 1289)*	1065 (806; 1252,8)	797,4 (667,8; 828)$^{x+}$
Гис	127,6 (111,7; 139,4)*	111,1 (86; 123,9)	84,8 (64,8; 95,5)^{x}
Гли	726,7 (611,3; 746,4)*	445,8 (438,6; 468)^{x}	322,5 (284,7; 428,4)^{x}
3-МГис	44,9 (38; 51,2)*	32,1 (30,2; 34,7)*^{x}	20,7 (18,8; 28,2)^{x}
ФЭА	9,89 (9,77; 13,52)	12,48 (7,7; 16,18)	7,63 (5,95; 8,75)^{x}
Тре	690,1 (619,3; 720,7)*	551,9 (514,7; 624,5)^{x}	412,7 (350,6; 545,4)^{x}
1-МГис	5,34 (3,2; 5,68)	4,28 (3,04; 6,21)	3,57 (2,58; 5,01)
Цтр	95,2 (86,4; 107,6)	110,1 (63,1; 113,4)*	68,9 (50,9; 82,7)^{x}
Арг	414,9 (291,4; 529,2)*	370,1 (335,3; 406)*	241 (222; 331,6)
Ала	896,1 (782,1; 1002)*	673,9 (575,9; 797,7)^{x}	530,8 (447,3; 657)^{x}
Тау	544,2 (485,1; 638,2)*	402,1 (355,7; 553,5)	374,6 (342,2; 376,2)^{x}
β-АМК	1,02 (0,9; 1,04)*	1,12 (0,93; 1,21)*	0,6 (0,49; 1,16)
ГАМК	2,23 (1,51; 2,37)	3,14 (1,16; 3,69)	1,94 (1,09; 2,92)

Тир	181,3 (157,6; 224,4)*	135,7 (115; 148,7)*^{x}	93,3 (86,9; 110,3)^{x}

Продолжение таблицы 13.25

α-АМК	11,1 (9,46; 19,05)	11,11 (9,65; 14,39)	10,3 (6,6; 15,6)$^{+}$
ЭА	57,2 (50,9; 71,6)	59,2 (32,5; 77,7)	28,2 (25,7; 39,8)
Вал	395,9 (360,6; 413,6)*	316,4 (266,8; 486)	261,6 (213,2; 366,7)^{x}
Мет	104,4 (94,5; 128,3)*	95,8 (82,4; 100,6)	67,3 (58,5; 79,5)^{x}
Цтн	28,5 (21,9; 36,7)*	9,37 (4,49; 18,88)	6,16 (5,87; 8,6)^{x}
Трп	154,8 (112,9; 159,1)*	111,3 (94,9; 159,2)*	83,1 (80,1; 85,9)
Иле	259 (225,4; 302)*	214,9 (213,4; 219)*^{x}	155,7 (103,7; 171,6)$^{x+}$
Фен	179,5 (170,3; 213,3)*	156,4 (154,4; 160,2)*^{x}	112,2 (84,4; 129,4)$^{x+}$
Лей	325,3 (284,5; 375,3)*	336,1 (248,5; 392,9)	249,1 (172,5; 267,8)^{x}
Орн	177,2 (154,5; 266)	221,4 (153,5; 248,6)	143,4 (85,5; 167,5)
Лиз	706,3 (651,4; 750,5)*	495,2 (415,8; 608,1)	400,6 (391,1; 507)^{x}
ОПро	31 (29,8; 36,4)*	20,6 (17,5; 25,5)*	13 (11,2; 19,8)^{x}
Сар	3,53 (2,92; 3,84)*	2,75 (2,7; 3)	2,4 (1,19; 2,93)
Про	253,6 (221,8; 303,8)*	175 (153,6; 217,6)^{x}	118,5 (84; 202,5)^{x}

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные крысы) статистически значимы ($p<0,05$); x – различия с группой II-2 (индуцированный токсический цирроз печени) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

У крыс с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки отмечалось статистически значимое снижение повышенных в группе с индуцированным циррозом печени концентраций ряда аминокислот: аспарагиновой кислоты – на 40%, глутаминовой кислоты – на 17%, серина – на 24%, глицина – на 39%, 3-метилгистидина – на 28%, треонина – на 20%, аланина – на 25%, тирозина – на 25%, изолейцина – на 17%, фенилаланина – на 13%, оксипролина – на 34%, пролина – на 31%. При этом оставались выше таковых значений у интактных животных содержание глутамина (в 1,68 раза, $p<0,05$); 3-метилгистидина (в 1,35 раза, $p<0,05$); аминокислот цикла мочевины – аргинина (2,47 раза, $p<0,05$) и цитруллина (в 1,79, $p<0,05$); ароматических аминокислот – тирозина (в 1,52 раза, $p<0,05$), триптофана (в 1,51 раза, $p<0,05$) и фенилаланина (в 1,49 раза, $p<0,05$), а также оксипролина (в 1,95 раза, $p<0,05$). Это свиде-

тельствует о сохранении метаболических нарушений через неделю после окончания индукции цирроза.

У крыс с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки на фоне применения фотодинамической терапии происходило более значимое изменение в процессах обмена аминокислот и их производных: снижались повышенные в группе животных с индуцированным циррозом непосредственно после окончания затравки содержание аспарагиновой кислоты – на 59%, глутаминовой кислоты – на 48%, серина – на 49%, глутамина – на 36%, глицина – на 56%, гистидина – на 33%, 3-метилгистидина – на 54%, треонина – на 40%, аланина – на 41%, таурина – на 31%, тирозина – на 49%, валина – на 34%, метионина – на 36%, цистатионина – на 78%, изолейцина – на 40%, фенилаланина – на 37%, лейцина – на 23%, лизина – на 43%, оксипролина – на 58%, пролина – 53%. Значения большинства данных показателей статистически значимо не отличались от таковых в группе интактных животных, что может указывать на положительное влияние данной методики на течение вышеописанных метаболических процессов, полной нормализации которых не наблюдалось в группе животных, не получавших лечения. При этом статистически значимо меньшими в сравнении с группой с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки без лечения были значения глутамина (в 1,34 раза, $p<0,05$), изолейцина (в 1,38 раза, $p<0,05$), фенилаланина (в 1,39 раза, $p<0,05$).

Наиболее выраженные изменения в содержании аминокислот в плазме крови отмечены через месяц после отмены введения ксенобиотика (таблицы 13.26-13.27).

Таблица 13.26. – Интегральные показатели аминокислотного спектра у животных с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ

Показатель, нмоль/мл	II-2 (индуцированный токсический цирроз печени)	II-5 (цирроз печени через 30 дней после окончания затравки)	II-6 (цирроз печени + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
Сумм.	11062 (9920; 11698)*	8877 (6389; 9748)^{x}	6217 (4388; 6884)$^{x+}$

Прот.	7923 (7590; 8631)*	6720 (4891;7658)^{x}	4708 (3390; 4866)$^{x+}$
Произв.	2610 (2362; 2921)*	2008 (1773; 2357)^{x}	1510 (1208; 2006)^{x}

Продолжение таблицы 13.26

ЗА	4907 (4534; 5015)*	4042 (2749; 4441)^{x}	2641 (2168; 2743)$^{x+}$
НА	3275 (3056; 3722)*	2677 (2144; 3218)^{x}	1921 (1420; 2123)^{x}
НА/ЗА	0,72 (0,65; 0,78)	0,73 (0,64; 0,77)	0,74 (0,67; 0,96)
АРУЦ	960,8 (858,7; 1062)*	885,5 (703,6; 1055)	580,8 (480,1; 719)^{x}
ААК	517,9 (500,1; 556,6)*	432,6 (370,3; 467,6)*	251,1 (185,1; 302,7)$^{x+}$
АРУЦ/ААК	1,88 (1,71; 2,2)*	1,91 (1,83; 2,27)*	2,37 (2,27; 2,8)$^{x+}$

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные крысы) статистически значимы ($p<0,05$); x – различия с группой II-2 (индуцированный токсический цирроз печени) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Как видно из таблицы 13.26, основные показатели, повышенные у крыс с индуцированным циррозом печени, в обеих группах через 30 дней после окончания затравки снижались. При естественном ходе течения регенераторных процессов у животных с циррозом печени через 30 дней после окончания затравки без применения фотодинамической терапии суммарное содержание аминокислот снижалось на 19,8%, протеиногенных – на 15,2%, производных аминокислот – на 23,1%, заменимых – на 17,6%, незаменимых – на 18,3% ($p<0,05$). В группе животных с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения фотодинамической терапии это снижение более выражено: так, суммарное содержание аминокислот уменьшилось на 43,8%, протеиногенных – на 40,6%, производных аминокислот – на 42,1%, заменимых – на 46,2%, незаменимых – на 41,3% ($p<0,05$). В результате значения изучаемых показателей были статистически значимо ниже, чем в группе без применения ФДТ: суммарное содержание аминокислот – в 1,43 раза, содержание протеиногенных аминокислот – в 1,43 раза, заменимых – в 1,53 раза ($p<0,05$). Особое внимание следует обратить на отсутствие динамики в содержании ароматических аминокислот у животных, не получавших ФДТ, в результате чего

и коэффициент АРУЦ/ААК статистически значимо не отличался от такового в группе животных с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки. Это свидетельствует о сохраняющемся нарушении функционального состояния гепатоцитов, несмотря на прекращение введения четыреххлористого углерода. В группе животных с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения фотодинамической терапии отмечалось снижение суммарного содержания ароматических аминокислот на 51,5% ($p<0,05$), увеличение индекса Фишера – на 26,1% ($p<0,05$), при этом суммарная концентрация ароматических аминокислот была статистически значимо ниже, чем в группе без лечения на те же сроки, а индекс Фишера выше (в 1,72 и 1,24 раза, соответственно, $p<0,05$). Таким образом, применение фотодинамической терапии способствует нормализации белок-синтетической функции печени, оказывает положительное влияние на функциональное состояние ее клеток.

Таблица 13.27. – Содержание аминокислот в плазме крови у экспериментальных животных с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения фотодинамической терапии, нмоль/мл

Показатель, нмоль/л	II-2 (индуцированный токсический цирроз)	II-5 (цирроз печени через 30 дней после окончания затравки)	II-6 (цирроз печени + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)
ЦК	2,01 (1,53; 2,53)	2,07 (1,57; 3,84)	1,37 (1,01; 2,04)
Асп	257,3 (238; 265,4)*	158,6 (136,7; 209,9)^{x}	119,8 (92,6; 190)^{x}
Глу	521,2 (476,5; 599,5)*	357,5 (309,5; 464,1)^{x}	374,6 (240,3; 423,2)^{x}
Асн	96,8 (87,7; 123,9)	101 (76,4; 120,5)	68,4 (51,5; 80,2)^{x}
Сер	665,8 (558,8; 682,1)*	485,8 (389,3; 534,8)^{x}	358,9 (310,1; 374,4)$^{x+}$
α-ААК	1,32 (1,17; 1,91)	0,95 (0,74; 1,07)	0,86 (0,72; 1,15)
Глн	1255 (1232; 1289)*	1136 (966,6; 1232)*^{x}	596,5 (346,2; 635,9)$^{x+}$
Гис	127,6 (111,7; 139,4)*	109,3 (75,6; 130,8)	71,6 (51,4; 86,9)^{x}
Гли	726,7 (611,3; 746,4)*	607,5 (385,6; 655,4)*	343,1 (276,9; 381,5)$^{x+}$

3-МГис	44,9 (38; 51,2)*	30,9 (22,1; 39,9)	20,1 (17,2; 22)^{x}
ФЭА	9,89 (9,77; 13,52)	13,3 (13,1; 13,8)	10,2 (6,6; 10,9)
Тре	690,1 (619,3; 720,7)*	532,6 (387,1; 615,3)	401,4 (282,7; 424,2)^{x}

Продолжение таблицы 13.27

Арг	414,9 (291,4; 529,2)*	350,9 (161,5; 422,4)	218,6 (147,7; 248)^{x}
Ала	896,1 (782,1; 1002)*	676,8 (462,5; 758,7)^{x}	512,2 (322,4; 576,3)^{x}
Тау	544,2 (485,1; 638,2)*	382,2 (358,1; 482,1)^{x}	320,9 (190,4; 347,4)$^{x+}$
β-АМК	1,02 (0,9; 1,04)*	1,17 (0,59; 1,27)	0,52 (0,43; 0,68)$^{x+}$
ГАМК	2,23 (1,51; 2,37)	2,27 (1,93; 3,01)	5,46 (1,35; 9,03)^{x}
Тир	181,3 (157,6; 224,4)*	164,5 (142,3; 170,5)*	89,2 (70,1; 105)$^{x+}$
α-АМК	11,1 (9,46; 19,05)	13,7 (10,6; 15,3)*	5,26 (3,96; 6,9)$^{x+}$
ЭА	57,2 (50,9; 71,6)	33,7 (32,5; 65,9)	36 (30,8; 41,5)
Вал	395,9 (360,6; 413,6)*	360,6 (270,1; 434,8)	239,3 (225,3; 262,1)^{x}
Мет	104,4 (94,5; 128,3)*	94,4 (75,6; 109,9)	66,2 (43,2; 74,1)$^{x+}$
Цтн	28,5 (21,9; 36,7)*	23,5 (12,0; 32,9)*	4,04 (3,38; 8,28)$^{x+}$
Трп	154,8 (112,9; 159,1)*	115,9 (97,0; 130,9)*	57,9 (53,2; 96,2)$^{x+}$
Иле	259 (225,4; 302)*	198 (176,2; 266,6)	140,9 (95,7; 177,9)$^{x+}$
Фен	179,5 (170,3; 213,3)*	147,3 (130,9; 164,8)*	87,2 (65,2; 105,3)$^{x+}$
Лей	325,3 (284,5; 375,3)*	301,3 (245,3; 355,9)	202,3 (163,1; 279)^{x}
Орн	177,2 (154,5; 266)	193,1 (184,8; 235,2)	146,1 (111,5; 233,5)
Лиз	706,3 (651,4; 750,5)*	504,1 (403,5; 558,9)^{x}	366,9 (335,4; 400,5)$^{x+}$
ОПро	31 (29,8; 36,4)*	24,1 (21,2; 27,1)*^{x}	14,8 (10,5; 16,4)$^{x+}$
Сар	3,53 (2,92; 3,84)*	3,37 (3,07; 3,82)*	1,89 (1,73; 2,42)$^{x+}$
Про	253,6 (221,8; 303,8)*	201,8 (123,6; 245,3)	113,8 (103,3; 164,6)$^{x+}$

Примечание – * – различия с группой II-1 (интактные крысы) статистически значимы ($p<0,05$); x – различия с группой II-2 (индуцированный токсический цирроз печени) статистически значимы ($p<0,05$); + – различия с группой без лечения статистически значимы ($p<0,05$)

Несмотря на прекращение влияния токсина через 30 дней, сохранялись изменения в содержании отдельных аминокислот плазмы крови у экспериментальных животных (таблица 13.27).

Содержание ароматических аминокислот в группе животных с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки не изменилось в сравнении с показателями

в группе с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки. В группе крыс с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ концентрация тирозина снизилась на 51% ($p<0,05$), триптофана – на 63% ($p<0,05$), фенилаланина – на 51% ($p<0,05$) в сравнении с показателями в группе с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки. При этом данные показатели были ниже, чем в группе крыс с индуцированным циррозом печени на том же сроке без лечения в 1,84; 2 и 1,69 раза, соответственно ($p<0,05$).

Концентрации аспарагиновой кислоты, аспарагина, глутаминовой кислоты, глутамина в группе крыс с индуцированным циррозом печени через 30 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ снизились на 53%, 28%, 29% и 52%, соответственно, в сравнении с показателями в группе с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки, а в группе животных, не получавших лечения, через 30 дней после окончания затравки статистически значимо снижалось только содержание аспарагиновой кислоты – на 38%, и глутаминовой кислоты – на 31%. Соотношение возбуждающие аминокислоты/ГАМК на фоне применения фотодинамической терапии в данном сроке составило 258,1 (127,8; 590), т. е. снизилось на 74,8% ($p<0,05$) в сравнении с группой животных с индуцированным циррозом непосредственно после окончания затравки (1026,2 (820,5; 1500)). В группе без лечения данное соотношение статиститически значимо не изменилось (685,8 (634,2; 1049)) и было выше, чем в группе с применением фотодинамической терапии, в 2,66 раза ($p<0,05$). Это может свидетельствовать об улучшении баланса основных нейротрансмиттеров под влиянием применяемой методики.

Через 30 дней после окончания введения четыреххлористого углерода в обмене серосодержащих соединений в группе с индуцированным циррозом печени без лечения наблюдалась следующая динамика: несколько снижалось содержание таурина (на 30%), статистически значимо не изменилась концентрация метионина, сохранялся повышенным уровень цистатитонина (табл. 13.28). На фоне использования фотодинамической терапии концентрации серосодержащих аминокислот изменялись более

выраженно: таурин – на 41%, метионин – на 37%, цистатионин – на 86%, они также статистически значимо были ниже, чем в группе без лечения (в 1,19; 1,43 и 5,81 раза, соответственно, $p<0,05$), и при этом не отличались от таковых в группе интактных животных. Описанные изменения демонстрируют нормализующее влияние фотодинамической терапии на процессы метаболизма серосодержащих аминокислот. Это может косвенно свидетельствовать о повышении антиоксидантного потенциала [519, 652].

Следует отметить также отсутствие динамики содержания глицина у животных с индуцированным циррозом печени без лечения через 30 дней. Использование предложенного нами способа воздействия приводило к снижению на 53% содержания глицина, за счет чего оно было в 1,77 раза ниже, чем в группе без лечения ($p<0,05$). Таким образом, с одной стороны, это указывает на активацию белок-синтетических процессов в гепатоцитах, с другой – на активацию метаболизма данной аминокислоты для образования биологически важных веществ в печени.

Содержание серина и лизина снижалось в обеих группах – на 46% и 48% в группе с применением фотодинамической терапии, на 27% и 29% в группе животных без лечения, соответственно, и было в 1,35 и 1,37 раза ниже при использовании предложенного способа.

Через 30 дней после окончания затравки у крыс с индуцированным циррозом, не получавших лечения, отмечалось повышение в плазме крови концентраций гистидина и 3-метилгистидина, которые статистически значимо не отличались от аналогичных показателей в группе с индуцированным циррозом печени непосредственно после окончания затравки. В то же время на фоне применения фотодинамической терапии происходило статистически значимое их снижение – на 44% и 55%, соответственно ($p<0,05$), что можно расценивать как стабилизацию обмена мышечных белков на фоне используемой методики фотодинамической терапии [235, 237, 580, 624].

Индикаторные для состояния соединительной ткани аминокислоты – пролин и оксипролин – при применении предлагаемого способа лечения снижались на 55% и 52% ($p<0,05$), соответственно, по сравнению с индуцированным токсическим циррозом

(группа II-2). Они были статистически значимо ниже, чем в группе крыс с циррозом печени через 30 дней после окончания затравки (группа II-5), в 1,77 и 1,63 раза, соответственно, что подтверждает стабилизирующее влияние фотодинамической терапии на течение метаболических процессов в соединительной ткани при циррозе печени [68, 271].

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что использование фотодинамической терапии оказывает положительное влияние на восстановление морфологической структуры печеночной ткани, а также ее функциональной активности при токсическом гепатите. На основании полученных данных показано, что использование предложенной методики оказывает регулирующее действие и обеспечивает оптимизацию процессов паренхиматозной регенерации печени на фоне экспериментально моделированного токсического гепатита как ранней стадии развития цирроза печени. На это указывают как изменения гистологической структуры, так и биохимических показателей, свидетельствующие о нормализации функционального состояния гепатоцитов, отмечающиеся уже через 7 дней после лечения и сохраняющиеся через месяц. Таким образом, использование фотомодификатора фотолона для лечения токсического гепатита, как этапа формирования цирроза печени, является эффективным методом.

Применение фотодинамической терапии у экспериментальных животных на фоне индуцированного хронического токсического гепатита приводит к оптимизации аминокислотного обмена уже через неделю после лечения. В эти сроки наблюдается снижение процессов катаболизма белка, активизации белоксинтетической функции, уменьшение распада мышечного белка, улучшение состояния клеточных мембран, уменьшение содержания ароматических аминокислот, повышение антиоксидантного потенциала. В группе животных с индуцированным токсическим гепатитом без лечения через неделю содержание большинства исследуемых показателей не отличалось от таковых в группе животных с индуцированным токсическим гепатитом непосредственно после окончания затравки, а имеющиеся изменения могут указывать на продолжающийся распад клеточных мембран, снижение синтеза оксида азота. В этой группе изменения, сходные с

выявленными в группе с применением фотодинамической терапии через неделю, отмечены только через 30 дней после отмены четыреххлористого углерода, что обусловлено протеканием естественных процессов регенерации печени. Однако при применении предложенной методики лечения через месяц меньшими были концентрации ароматических аминокислот, более высокий коэффициент АРУЦ/ААК, что указывает на улучшение функционального состояния печени. Важным моментом является выявленное на фоне применения фотодинамической терапии увеличение оксипролина, что указывает на оптимизацию процессов паренхиматозной регенерации с редукцией соединительной ткани в паренхиме, в то время как восстановление печени в группе животных без лечения протекает с развитием соединительной ткани.

При индуцированном токсическом циррозе печени использование фотодинамической терапии приводит к стабилизации течения патологического процесса у экспериментальных животных, активации регенераторных процессов в гепатоцитах, вплоть до восстановления структуры органа у некоторых животных. Характерные для цирроза печени значительные разрастания соединительной ткани в группе животных с индуцированным циррозом печени без лечения сохранялись на оба исследованных срока. Между тем на фоне использования фотодинамической терапии через 7 дней они были менее выражены, а у некоторых животных приближались к уровню интактных крыс. Через месяц отмеченное снижение количества соединительной ткани в сочетании с ее зрелостью и отсутствием мезенхимально-клеточной реакции может указывать на отсутствие активного процесса и редукции цирротической соединительной ткани под воздействием предложенной методики фотодинамической терапии. Необходимо отметить также отсутствие в зоне воздействия признаков кровотечения и желчеистечения, спаечного процесса при применении фотодинамической терапии, что является важным положительным моментом в связи с возможностью более безопасного манипулирования в этой зоне в случае необходимости выполнять в перспективе трансплантацию печени.

В результате проведенного эксперимента установлено, что при хроническом токсическом воздействии четыреххлористым

углеродом в печени последовательно возникают глубокие деструктивные (альтеративные), воспалительные, склеротические и дистрофические изменения. При этом в гепатоцитах наблюдалась резко выраженная мелко- и крупнокапельная липидная инфильтрация. Ожирение в большинстве долек носило зональный характер, сочеталось с некробиозом и некрозом гепатоцитов, резко выраженной мезенхимально-клеточной реакцией, прогрессирующим склерозом, перестройкой дольковой структуры печени и формированием ложных долек. Выраженность липидной инфильтации гепатоцитов в соответствии с критерием Hornboll (1982) соответствует 2–3 степени. Морфологической особенностью цирроза в данной модели является то, что в одних участках печени он имел вид неполного септального, в других – мелкоузлового цирроза.

На ультраструктурном уровне наряду с глубокими деструктивными (альтеративными), воспалительными, склеротическими и дистрофическими изменениями выявлялись морфологические признаки, направленные на усиление внутриклеточных репаративных процессов, процессов детоксикации и внутриклеточного переваривания. Подтверждением этому служит активация и дегрануляция гранулярной эндоплазматической сети, что указывает на усиленный синтез белка для собственных нужд клеток в ответ на токсическое поражение печени, гиперплазия гладкой эндоплазматической сети, которая, как известно, участвует в синтезе липидов, метаболизме гликогена, стероидов, а также процессах детоксикации в клетке. Действие патогенных факторов сопровождается усиленным распадом внутриклеточных мембранных образований и вызывает первичную реакцию защитных систем клеток: активацию лизосомального аппарата.

В группе с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки четыреххлористым углеродом вышеописанные изменения в печени сохранялись, сопровождаясь усилением липидной инфильтрации гепатоцитов. Последнее было тесно связано с гиперфункцией гладкой эндоплазматической сети и угнетением белоксинтетической активности в гепатоцитах.

В группе у крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения углерода

применялась разработанная методика фотодинамической терапии, и которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки, степень выраженности альтеративных изменений гепатоцитов значительно уменьшилась. У всех животных была резко снижена липидная инфильтрация гепатоцитов, которая носила крупнокапельный диссеминированный характер и соответствовала <1,0 по Hornboll. Мезенхимально-клеточная реакция была выражена слабо и являлась мелкоочаговой. Ультраструктурное состояние цитоплазматических органелл (ядра, митохондрии, гранулярная эндоплазматическая сеть) свидетельствовало об активном биосинтезе белка как на экспорт (транспортного), так и особенно для внутриклеточных нужд (внутриклеточная регенерация). В этой связи в цитоплазме гепатоцитов наблюдалось обилие белковых включений. В меньшей степени были выражены признаки детоксикации (изменения гладкой эндоплазматической сети).

У крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки, вышеописанные изменения в печени, характерные для цирроза, также сохранялись и усугублялись еще более выраженной липидной инфильтрацией гепатоцитов, приводящей к жировому перерождению большей части гепатоцитов в пределах дольки, появлялись признаки жировой дистрофии декомпозиционной природы. В части гепатоцитов активизировались репаративные процессы по нормопластическому варианту.

У крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии, и которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки, ультраструктурное состояние гепатоцитов указывает на активацию биосинтетических процессов печени, но менее выраженную, чем через 7 дней после фотодинамического воздействия, что может быть связано с меньшей степенью поражения печеночной ткани к этому сроку. Гиперплазия гладкой эндоплазматической сети, лизосом и макрофагов с признаками высокой фагоцитарной активности свидетельствуют об активации защитных систем клеток в ответ на остаточное

действие патогенного фактора. Клетки Ито находились преимущественно в пассивном состоянии, что может свидетельствовать о положительном влиянии на течение процессов коллагенообразования.

На основании вышеизложенного можно сделать также вывод о нормализующем влиянии предложенного метода лечения на биохимические показатели крови, что свидетельствует об улучшении функционального состояния гепатоцитов при циррозе печени. Положительные сдвиги определяются уже через неделю после лечения и достигают максимума через месяц после окончания воздействия.

На фоне применения фотодинамической терапии при циррозе печени у экспериментальных животных выявлялась нормализация интегральных показателей аминокислотного пула. Значения содержания большинства индивидуальных аминокислот статистически значимо не отличались от аналогичных показателей в группе интактных животных, что может указывать на положительное влияние данной методики на течение метаболических процессов. Применение фотодинамической терапии способствует нормализации белок-синтетической функции печени, оказывает положительное влияние на функциональное состояние ее клеток. Выявленные изменения в концентрациях аспарагиновой кислоты, аспарагина, глутаминовой кислоты, глутамина, ГАМК под влиянием применяемой методики могут свидетельствовать об улучшении баланса основных нейротрансмиттеров. Приведенные данные демонстрируют также нормализующее влияние фотодинамической терапии на процессы метаболизма серосодержащих аминокислот. Выявленные изменения гистидина и 3-метилгистидина можно расценивать как стабилизацию обмена мышечных белков на фоне используемой методики фотодинамической терапии. При этом динамика содержания пролина и оксипролина подтверждает оптимизирующее влияние фотодинамической терапии на течение метаболических процессов в соединительной ткани при циррозе печени.

Проведенное экспериментальное исследование указывает на целесообразность исследования перспектив применения данной методики в клинических условиях у пациентов с циррозом

печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В монографии проведен анализ имеющихся сведений по проблеме межклеточного и биохимического взаимодействия в процессе развития портальной гипертензии, уделено внимание строению микроциркуляторного русла печени. Сделан акцент на свойствах синусоидального эндотелия и звездчатых клетках печени. Отмечено, что имеющиеся факты свидетельствуют об их активном участии в регуляции портальной гемодинамики в норме и при развитии цирроза печени. Подробно освещено влияние ряда вазоактивных веществ на сократительные свойства клеток Ито. Изложенные данные могут быть использованы для разработки в эксперименте и последующей апробации в клинике действенных методов профилактики и лечения осложнений портальной гипертензии.

В качестве одного из выводов отмечено, что широкое внедрение лапароскопических технологий в хирургию и совершенствование навыков хирургов привело к внедрению лапароскопической спленэктомии и эзофагогастральной деваскуляризации в группу операций азигопортального разобщения с привнесением всех преимуществ малоинвазивной хирургии перед традиционным способом выполнения данной операции. Весьма перспективными примерами высокотехнологичных малоинвазивных методик комплексного действия служит сочетание лапароскопического азигопортального разобщения и спленэктомии с эндоскопическим лигированием и склерозированием варикозно расширенных вен пищевода и рентгенэндоваскулярной эмболизацией артерий и вен данного бассейна, а также с трансъюгулярным портосистемным шунтированием.

Предложенный авторами способ профилактики ранних рецидивов кровотечений при использовании зонда Сенгстакена-Блекмора у пациентов с портальной гипертензией предусматривает использование лекарственного средства в форме мази, содержащего цефалексин, пролин, окисленную целлюлозу в качестве покрытия баллонов зонда Сенгстакена-Блэкмора с целью улучшения результатов лечения пациентов с циррозом печени, портальной гипертензией и кровотечением из варикозно расши-

ренных вен пищевода и желудка. Он может использоваться как самостоятельный метод, так и в сочетании с эндоскопической склерозацией, является эффективным, способствует ускорению заживления дефектов в стенке варикозно расширенных вен и слизистой пищевода и желудка, снижает процент ранних рецидивов кровотечений, вследствие чего препятствует ухудшению функционального состояния гепатоцитов и приводит к снижению летальности. Обоснованный способ разобщения варикозно расширенных вен пищевода и желудка при операциях азигопортальной дисконнекции позволяет своевременно обнаружить все варикозно расширенные венозные стволы и осуществить их лигирование без необходимости вскрытия просвета пищевода и желудка, что приводит как к уменьшению осложнений, связанных с несостоятельностью анастомоза, так и к снижению частоты рецидивов кровотечений. Описанная методика хирургической профилактики кровотечений из аноректальных вариксов у пациентов с портальной гипертензией способствует эффективной профилактике ретроградного сброса портальной крови в систему прямокишечных вен, вследствие чего снижает частоту возникновения кровотечений из аноректальных вариксов.

Операции селективного и парциального портокавального шунтирования в качестве монокомпонентного пособия либо в составе комплексных методик остаются надежными методами профилактики и лечения осложнений портальной гипертензии у ряда пациентов.

При неэффективности консервативной терапии гиперспленизма, рентгенэндоваскулярной эмболизации селезеночной артерии, лапароскопического лигирования селезеночной артерии и других малоинвазивных способов угнетения разрушения тромбоцитов в селезенке спленэктомия остается актуальным методом лечения и может использоваться как компонент комбинированных операций при осложнениях портальной гипертензии на фоне цирроза печени. Представляют научный и практический интерес и, несомненно, являются перспективными разработки органосохраняющих способов хирургического ограничения патологической активности селезенки. При необходимости выполнения оперативных вмешательств у пациентов с осложнениями портальной

гипертензии дополнительное наличие явлений гиперспленизма затрудняет выбор вида и объема операции и ухудшает послеоперационный прогноз. В связи с этим использование по показаниям имеющихся в арсенале методов терапии проявлений гиперспленизма, а также разработка способов предоперационной подготовки, способствующих повышению содержания клеточных элементов в периферической крови, является актуальной для улучшения переносимости операций, корригирующих осложнения портальной гипертензии.

Асцитический синдром при портальной гипертензии имеет сложный патогенез, ухудшает прогноз и осложняет выбор методов лечения, требует взвешенного ступенчатого подхода в терапии. На каждой из стадий его развития на первый план могут выступать разные методики его коррекции. Существующие малоинвазивные методы лечения способствуют уменьшению и в ряде случаев купированию асцита, могут служить в качестве пособий, обеспечивающих улучшение переносимости более радикальных и в то же время более травматичных методик коррекции асцитического синдрома, в частности, и других проявлений портальной гипертензии в целом. Несомненно, ряд наиболее перспективных малоинвазивных методик может быть модифицирован с целью повышения их эффективности и безопасности. Требует дальнейшего исследования вопрос наиболее оптимального их сочетания с эндоскопическим склерозированием, операциями селективного и парциального портокавального шунтирования и азигопортального разобщения при проведении профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Низкая комплаентность пациентов с циррозом печени вследствие проявлений печеночной энцефалопатии негативно сказывается на результатах лечения хирургических осложнений портальной гипертензии. Включение патогенетически обоснованной терапии печеночной энцефалопатии в комплексное лечение пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, несомненно, будет способствовать как лучшей переносимости применяемых методов профилактики и лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, так и улучшению отдаленных результатов данного лечения.

Отличительной особенностью портальной гипертензии нецирротического генеза является отсутствие признаков печеночной недостаточности. В то время как при нецирротическом портальном фиброзе в терапии достаточно добиться эндоскопической облитерации варикозно расширенных вен пищевода, при внепеченочном тромбозе воротной вены развивающиеся эктопический варикоз, портальная билиопатия, а также ухудшение печеночной функции снижают общую выживаемость.

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, что имеющиеся методы коррекции регенерации печени при ее хронических диффузных заболеваниях не в полной мере удовлетворяют как практических хирургов, так и исследователей либо вследствие недостаточной эффективности, либо из-за потребности наличия высокотехнологичных и высокозатратных ресурсов. Незавершенность регенераторных процессов при циррозе печени во многом обусловлена избыточной продукцией соединительной ткани. Изложены основы метода фотодинамической терапии и известные области его применения. Проанализированы биохимические показатели плазмы крови, состояние аминокислотного пула плазмы крови, морфологические изменения печени при предварительно смоделированном в эксперименте хроническом токсическом гепатите и циррозе печени, а также на фоне применения разработанного метода фотодинамического воздействия на паренхиму печени с целью стимуляции и коррекции ее регенерации. На основе имеющихся данных теоретически и экспериментально обоснована доступность, перспективность и эффективность предложенного способа. Данная методика может стать существенным компонентом комплексных методик коррекции осложнений портальной гипертензии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 50 лекций по хирургии / под ред. В. С. Савельева. – М.: Триада, 2006. – 752 с.
2. Абдураханов, Б. А. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени / Б. А. Абдураханов // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – № 3, Т 11. – С. 157.
3. Абдурахманов, Д. Синдром Бадда-Киари / Д. Абдурахманов // Врач. – 2005. – № 7. – С. 49–52.
4. Абрамовская, Н. В. Сравнительная морфологическая характеристика цирроза печени, индуцированного четыреххлористым углеродом, и его патоморфоза после воздействия на печень высокоинтенсивного диодного лазера (экспериментальное исследование): дис. … канд. мед. наук: 14.00.15 / Н. В. Абрамовская. – Челябинск, 2008. – 182 с.
5. Авдеев, В. Профилактика и лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода / В. Авдеев // Врач. – 2006. – № 7. – С. 30-32.
6. Авцын, А. П. Ультраструктурные основы патологии клетки / А. П. Авцын, В. А. Шахламов. – М.: Медицина, 1979. – 320 с.
7. Акилов Х. А., Мансуров А. А. Тактика лечения кровотечения из варикозных вен гастроэзофагеального коллектора у больных с циррозом печени, осложненным портальной гипертензией // Вестн. хир. – 2002. – Т. 161, № 3. – С. 81–83.
8. Активная хирургическая тактика в лечении кровоточащих варикозно расширенных вен при портальной гипертензии / А. В. Воробей [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 1. – С. 38–43.
9. Анисимов, А. Ю. Диагностическая и лечебная тактика у больных с синдромом портальной гипертензии / А. Ю. Анисимов, А. Ф. Якупов, А. Д. Юнусова // Вестник современной клинической медицины. – 2008. – Т.1, № 1. – С. 115–124.
10. Арсаланов, С. А. Влияние оптического излучения в спектральном диапазоне 0,6-0,75 мкм на соединительную ткань регенерирующей печени в норме и при хроническом токсическом гепатите: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25 / С. А. Арсаланов. – Киров, 2001. – 137 с.

11. Атлас хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и желчных путей / под ред. П. А. Клавьена, М. Г. Сарра, Ю. Фонга; пер. с англ. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 980 с.

12. Ахуджанов, Б. А. Хирургическое лечение цирроза печени с использованием стимуляторов регенерации / Б. А. Ахуджанов, В. А. Алимов, И. П. Ким. – Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. – 109 с.

13. Баллонная обтурация кровоточащего пищеводно-желудочного варикоза / А. В. Воробей [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: Материалы XXV Пленума Правления Ассоциации белорусских хирургов и Республиканской научно-практической конференции. – Борисов, 2008. – С. 233–235.

14. Бастрыгин, А. В. Органосохраняющие методы лечения травматических разрывов селезенки / А. В. Бастрыгин, Н. Г. Жила, А. Н. Катков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 115–118.

15. Батвинков, Н. И. Диагностика и лечение заболеваний и травм селезенки / Н. И. Батвинков, П. В. Гарелик // Вестник хирургии. – 1989. – №10. – С. 131–133.

16. Бебуришвили, А. Г. Эндоскопическая склеротерапия варикозно расширнных вен пищевода при портальной гипертензии / А. Г. Бебуришвили, С. В. Михин, А. Н. Овчаров // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2006–№1. – С. 44–48.

17. Беликов, А. В. Лазерные биомедицинские технологии (часть 1). Учебное пособие / А. В. Беликов, А. В. Скрипник – СПб: СПбГУ ИТМО, 2008. – 116 с.

18. Бенсон, Дж. В. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков / Дж. В. Бенсон, Дж. А. Паттерсон. – Москва, 1974. – С. 16–64.

19. Богомолов, П. О. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков / П. О. Богомолов, А. В. Петраков // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8., № 7. – С. 18–20.

20. Борисов, А. Е. К вопросу о строении функционального микроциркуляторного элемента печени / А. Е. Борисов, Л. А. Левин // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. Алмааты. – 1993. – С. 67–76.

21. Борисов, А. Е. Цирроз печени и портальная гипертензия / А. Е. Борисов, В. А. Кащенко. – СПб., 2009. – 112 с.

22. Буеверов, А.О. Печеночная энцефалопатия: клиничес кие варианты и терапевтические возможности / А.О. Буеверов // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 46–52.

23. Буклис, Э. Р. Цирроз печени: механизмы метаболических нарушений и недостаточности пищеварения, заместительная ферментная терапия / Э. Р. Буклис, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Клинические перспективы гатстроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – №3. – С. 13-19.

24. Валенкевич, Л. Н. Нецирротический фиброз печени (обзор литературы, клиническое наблюдение) / Л. Н. Валенкевич, О. И. Яхонтова // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2000. – Т.4. – С. 24–30.

25. Валенкевич, Л. Н. Нецирротический фиброз печени / Л. Н. Валенкевич, О. И. Яхонтова, М. Э. Шубина // Клиническая медицина. – 2001. – № 11. – С. 13–15.

26. Вариант операции на расширенных венах пищевода и кардии у больных с синдромом портальной гипертензии / Ю. А. Ершов [и др.] // Хирургия. – 1991. – № 9. – С. 46–49.

27. Витковский, Ю. А. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и двс-синдром / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Тромбоз, гемостаз и реология. – Т. 25, № 1. – С. 15–28.

28. Влияние озона на соединительную ткань нормальной и патологически измененной печени / А. А. Косых [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 7. – С. 38–41.

29. Внутриорганная аллотрансплантация стволовых и прогениторных клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией / Г. В. Манукьян [и др.] // Анналы хир. гепатол. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 31–38.

30. Волчек, А. В. Влияние N-ацетил L-пролина на болевую чувствительность у мышей / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 58 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – Витебск, 2006. – С. 176–178.

31. Волчек, А. В. Изыскание противовоспалительных агентов среди производных пролина / А. В. Волчек, М. Б. Бокова, Н. А. Бизук // Тр. молодых ученых. Юбил. издание, посвящ. 80-летию БГМУ: Сб. науч. работ. – Минск, 2001. – С. 37–39.

32. Выбор метода хирургического лечения пищеводно-желудочного кровотечения при синдроме портальной гипертензии / А. А. Шалимов [и др.] // Клин. хир. – 1987. – № 4. – С. 10–13.

33. Выборнова, И. С. Влияние ксенотрансплантации эмбриональной ткани на гистоструктуру печени крыс при стрессе и интоксикации этиленглеколем (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.00.25 / И. С. Выборнова. – Иркутск, 2007. – 27 с.

34. Гарбузенко, Д. В. Влияние лазерной реваскуляризаци печени на течение портальной гипертензии у больных циррозом печени (экспериментальное и клиническое исследование): автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.27 / Д. В. Гарбузенко. – Челябинск, 2008. – 42 с.

35. Гарбузенко, Д. В. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: патогенез, профилактика, лечение / Д. В. Гарбузенко. – Челябинск: Издательский дом «Восточные ворота», 2004. – 68 с.

36. Гарбузенко, Д. В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии / Д. В. Гарбузенко // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – №.1. – С. 52-57.

37. Гарбузенко, Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // РЖГГК. – 2008. – Т.18, № 6. – С. 14–21.

38. Гарбузенко, Д. В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевтический архив. – 2014. – Том 86, № 2. – С. 90–95.

39. Гарбузенко, Д. В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12., № 5. – С. 23–28.

40. Гарелик, П. В. Операции азигопортального разобщения в профилактике и лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (обзор литературы) / П. В. Гарелик, Э. В. Могилевец, Г. Г. Мармыш // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 7–11.

41. Гарелик, П. В. Профилактика ранних рецидивов кровотечений при использовании зонда Сенгстакена-Блэкмора у пациентов

с портальной гипертензией / П. В. Гарелик, Э. В. Могилевец, Н. И. Батвинков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3. – С. 3–8.

42. Гарелик, П. В. Пути повышения эффективности хирургического лечения больных с различными формами холестаза: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.27 / П. В. Гарелик. – Москва, 1991. – 46 с.

43. Гарелик, П. В. Резекция печени с аутотрансплантацией печеночной ткани в лечении хронических гепатитов и циррозов печени / П.В. Гарелик // Хирургия печени. Материалы симпозиума с участием иностр. специалистов. – 1990. – С. 147.

44. Гидирим, Г. П. Эндоскопическое лигирование в лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода / Г. П. Гидирим, И. В. Мишин, А. Н. Долгий // 14-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии, Москва, 21-23 апреля 2010 г.: сборник тезисов / редкол.: Ю.И. Галлингер (отв. ред.) [и др.]. – Москва, 2010. – С. 99–100.

45. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – Москва: Практика, 1999. – 459 с.

46. Гольдштейн, А. В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции / А. В. Гольдштейн // Вакцинация: Новости вакцинопрофилактики. – 2004. – Т. 32, № 2. – С. 10–11.

47. Горбунов, В. Н. Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода / В. Н. Горбунов // Медицинская помощь. – 2002. – № 2. – С. 21–23.

48. Гранов, А. М. Эндоваскулярная хирургия печени / А. М. Гранов, А. Е. Борисов. – Л., Медицина, 1986. – 222 с.

49. Дамулин, И. В. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение / И. В. Дамулин // Нервные болезни. – 2008. – № 1. – С. 8–14.

50. Дворяковский, И. В. Возможности ультразвуковых исследований при портальной гипертензии у детей / И. В. Дворяковский, В. М. Сенякович, Г. М. Дворяковская // Мед. журнал «SonoAce-Ultrasound. – 2000. – Т. 7. – С. 59–64.

51. Диагностика и лечение осложнений портальной гипертензии / Г. Н. Андреев [и др.]. – Алматы: Казахстан, 1994. – 321 с.

52. Дмитриева, Т. В. Методические основы экспертизы временной и стойкой утраты трудоспособности при циррозе печени / Т. В. Дмитриева, В. Н. Дмитриев // Научные ведомости Белгород-

ского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – Т.10, №10. – С. 97–104.

53. Дробленков, А. В. Центроацинарная направленность капилляризации и перисинусоидального фиброза печени при алкогольном стеатозе у человека / А. В. Дробленков, П. С. Бобков, Н. Р. Карелина // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 74–77.

54. Евтушенко, Г. С Лазеры на парах металлов и устройства на их основе для решения задач оптики атмосферы и других применений: дис. … докт. техн. наук: 01.04.05 / Г. С. Евтушенко. – Томск, 1994. – 305 с.

55. Ерамишанцев, А. К. Прошлое и настоящее хирургии портальной гипертензии: взгляд на проблему / А. К. Ерамишанцев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 5. – С. 20–26.

56. Ерамишанцев, А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А.К. Ерамишанцев // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 8–15.

57. Ерамишанцев, А. К. Хирургическое лечение портальной гипертензии / А. К. Ерамишанцев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 1997. – № 3. – С. 72–75.

58. Заболотских, И. Б. Основы гемостазиологии (справочник) / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков. – Краснодар: Изд-во Куб. гос. мед. академии, 2002. – 200 с.

59. Завьялов, Д. В. Сравнительная оценка методов лечения кровотечений при портальной гипертензии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / Д. В. Завьялов; Ярославская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Ярославль, 2006. – 26 с.

60. Зайцева, О. Е. Патофизиологические аспекты печеночной энцефалопатии / О. Е. Зайцева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 403–411.

61. Зимин, Ю. В. Молекулярный механизм метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите / Ю. В. Зимин, С. П. Сяткин, Т. Т. Березов // Вопросы медицинской химии. - 2001. – Т. 47, № 3. – С. 346–352.

62. Ибадильдин, А. С. Клиническое значение полисиндромности при циррозе печени и ее хирургическое лечение: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.27 / А. С. Ибадильдин. – СПб, 1994. – 48 с.

63. Ивашкин, В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / В. Т. Ивашкин. – М.: Вестник, 2002. – 416 с.

64. Ивушкин, С. А. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона в комплексном лечении хронического гепатита у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.09 / С. А. Ивушкин. – Москва, 1994. – 24 с.

65. Инякин, О. Н. Обоснование оптимальной скорости внутрипортальных инфузий по данным функционально-морфологического состояния печени (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.16 / О. Н. Инякин. – Саранск, 2001. – 18 с.

66. Исакова, Л. М. Стандарты лабораторной диагностики заболеваний системы крови / Исакова Л. М. // Лабораторная диагностика. – 2008. – Т. 44, № 2. – С. 19–25.

67. Использование вен второго порядка при спленоренальном шунтировании у больных с портальной гипертензией / А. В. Девятов [и др.] // XVII международный Конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: тезисы докладов. – Уфа, 2010. – С. 162–163.

68. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. — СПб.: Невский диалект, 2000. — 270 с.

69. Казаков, В. Пути улучшения непосредственных результатов хирургического лечения гиперспленизма портального генеза / В. Казаков // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010 – С. 277.

70. Калинин, А. В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени / А. В. Калинин // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 4. – С. 8–14.

71. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

72. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.

73. Каплан, М. Фотодинамическая терапия в онкологии / М. Каплан // Медицинская газета (Москва). – 2004. – № 19. – С. 10–11.

74. Капустина, В. И. Электронномикроскопический и стереологический анализ популяции звездчатых клеток печени в онтогенезе / В. И. Капустина, О. А. Постникова, С. В. Айдагулова // Биологические науки. – 2011. – № 11. – С. 170–173.

75. Капуцкий, Ф. Н. Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы / Ф. Н. Капуцкий, Т. Л. Юркштович. – Минск: Университетское, 1989. – 111 с.

76. Касьянова, Т. Р. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях печени / Т. Р. Касьянова, Б. Н. Левитан, Ю. Б. Титаренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – Т. 132, № 3. – С. 70–74.

77. Катаев, С. И. Гемомикроциркуляторное русло печени во взаимоотношении с путями выведения желчи / С. И. Катаев, М. С. Малышева, Н. В. Черненко // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С. 48.

78. Клинические особенности внепеченочной портальной гипертензии у детей / А. В. Заполянский [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 2–56.

79. Козлов, Р. С. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций / Р. С. Козлов // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2002. – Т. 4. – № 1. – С. 61–69.

80. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе / В. Г. Давыдов [и др.] // РЖГГК. – 2007. – Т. 18., № 1. – С. 25–31.

81. Коматозные состояния: этиопатогенез, экспериментальные исследования, лечение гепатической комы / Стрекалова О. С. [и др.] // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 380–396.

82. Коненкова, М. А. Малоинвазивные эндоваскулярные вмешательства при лечении отечно-асцитического синдрома у больных циррозом печени: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / М. А. Коненкова. – Москва, 2009. – 28 с.

83. Конов, В. И. Фундаментальные достижения оптики и лазерной физики для медицины / В. И. Конов, В. В. Осико, И. А. Щербаков // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 2. – С. 99–124.

84. Корсунская, Л. Л. Печёночная энцефалопатия: неврологическая симптоматика с позиции патогенетических механизмов

/ Л. Л. Корсунская, Е. В. Клопотий, Н. Л. Иванцова // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 59–62.

85. Кравченко, Н. А. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечнососудистой патологии / Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Укр. терапевт. журнал. – 2007. – № 1. – С. 82–89.

86. Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв у больных с внутрипеченочной портальной гипертензией / М. Д. Ханевич [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2003. – 198 с.

87. Крюк, А. С. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения / А. С. Крюк, В. А. Мостовников. – Минск, 1986. – 231 с.

88. Курбангулов, И. Б. Хирургическая коррекция печеночного кровотока при портальной гипертензии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / И. Б. Курбангулов. – Уфа, 2005. – 24 с.

89. Курбонов, Х. Х. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах гепатопанкреатобилиарной зоны / Х. Х. Курбонов, Ю. Г. Старков // Хирургия. – 2007. – № 10. – С. 73–77.

90. Курышева, М. А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее / М. А. Курышева // Рус. мед. журн. – 2010. – № 10. – С. 1713–1717.

91. Кушнир, И. Э. Портальная гипертензия: от патофизиологии к лечению / И. Э. Кушнир // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 4. – С. 93–98.

92. Кэмерон Джон Л. Атлас оперативной гастроэнтерологии. Джон Л. Кэмерон, Корин Сэндон. пер. с англ. под. ред. А. С. Ермолова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.

93. Лапароскопическая спленэктомия у гематологических больных с гиперспленизмом, вызванным циррозом печени / И. Видмане-Озола [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 6. – С. 13–18.

94. Лапароскопические вмешательства при циррозе печени, осложненном резистентным асцитом / Г. Н. Андреев [и др.] // Новые технологии в хирургии. Хирургическая инфекция: Материалы I Межрегиональной научно-практической конференции хирургов, посвященной памяти В. В. Сороки, первого президента НовГУ имени Ярослава Мудрого. – Новгород, 1999. – С. 41–43.

95. Лебезев, В. М. Сочетанные операции в профилактике гастроэзофагеальных кровотечений у больных с портальной гипертензией / В. М. Лебезев, А. К, Ерамишанцев, Р. С. Григорян // Хирургия. Журнал имени Пирогова. – 2007. – № 10. – С. 15–18.

96. Левин, Л. А. Эмболизация внутриорганных ветвей и ствола печеночной артерии при циррозе печени: дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / Л. А. Левин. – Л., 1988. – 288 с.

97. Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии / Б. Н. Котиев [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 285.

98. Логинов, А. С. Возможности и ограничения метода морфологической диагностики хронических заболеваний печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин // Терапевт. арх. – 1980. – № 2. – С. 3–8.

99. Логинов, А. С. Хронические гепатиты и циррозы печени / А. С. Логинов, Ю. Е. Блок – Москва: Медицина, 1987. – 209 с.

100. Лопаткина, Т. Н. Печеночная энцефалопатия в реальной клинической практике: диагностика и принципы лечения / Т. Н. Лопаткина, Е. Л. Танащук // Медицинский совет. – 2013. – № 1–2. – С. 32–37.

101. Лугуев, З. Г. Декомпрессия грудного лимфатического протока у больных циррозом печени с асцитом / З. Г. Лугуев // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2009. – № 2. – С. 74–79.

102. Лукьянов, С. В. Реинфузия асцитической жидкости при хирургическом лечении синдрома портальной гипертензии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / С. В. Лукьянов; Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2005. – 24 с.

103. Лыткин, М. И. Идиопатическая портальная гипертензия / М. И. Лыткин, П. Н. Зубарев, С. А. Калашников // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, №1. – С. 101–105.

104. Лыткин, М. И. Хирургическое лечение портальной гипертензии, сопровождающейся асцитом / М. И. Лыткин, И. А. Ерюхин, П. Н. Зубарев // Клиническая медицина. – 1979. – Т. 57, № 2. – С. 38–41.

105. Маевская, М. В. Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания / М. В. Маевская // Рос.

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 5. – С. 21–25.

106. Макоев, С. Н. Лазерная фотодинамическая терапия ожоговых ран (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / С. Н. Макоев. – Москва, 2009. – 12 с.

107. Малов, В. И. Синдром портальной гипертензии в практике терапевта / В. И. Малов // Забайкальский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 15–22.

108. Мансуров, А. А. Тактические аспекты и новые технологии разобщающих и реконструктивных шунтирующих операций у больных с портальной гипертензией: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.27 / А. А. Мансуров. – Ташкент, 2004. – 41 с.

109. Масевич, Ц. Г. Терапия хронических гепатитов и циррозов печени / Ц. Г. Масевич // Новости фармакотерапии. – 1997. – Т. 3–4. – С. 56–60.

110. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: «Новая волна», 2005. – 1200 с.

111. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм / Воронина Е. Н. [и др.] // Информационный вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 553–564.

112. Метод лечения макроаденом гипофиза с применением фотосенсибилизатора фотолон / А. С. Федулов [и др.] // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 124–128.

113. Методы клинических лабораторных исследований: учебное пособие / В. С. Камышников [и др.]; под ред. В. С. Камышникова. – Минск, Белорусская наука, 2001. – 695 с.

114. Михайлов, М. К. Эхография в диагностике цирроза печени / М. К. Михайлов, М. Г. Тухбатуллин. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 96 с.

115. Могилевец, Э. В. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени / Э. В. Могилевец, П. В. Гарелик, Н. И. Батвинков // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 103–109.

116. Могилевец, Э. В. Операции портосистемного шунтирования в коррекции осложнений портальной гипертензии (обзор литературы) / Э. В. Могилевец // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 8–13.

117. Морозов, И. А. Липидные включения печени / И. А. Морозов // Гепатология. – 2005. – № 3. – С. 11–16.

118. Морфологические изменения кожи морских свинок при аллергическом контактном дерматите и его лечении низкоинтенсивным лазерным изменением / А. П. Веремейчик [и др.] // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 51–54.

119. Мохорт, А. А. Фотодинамическая диагностика поверхностного рака мочевого пузыря с применением препарата «Аламин»: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.14 / А. А. Мохорт; ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». – Минск, 2008. – 21 с.

120. Надинская, М. Ю. Печеночная энцефалопатия. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / М. Ю. Надинская / Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – С. 177–189.

121. Назыров, Ф. Г. Морфология печени в аспекте прогнозирования и оценки результатов портосистемного шунтирования у больных циррозом печени / Ф. Г. Назыров, Р. А. Ибадов, И. М. Байбеков // XVII международный Конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: Тезисы докладов. – Уфа, 2010. – С. 187.

122. Некрасова, Т. Н. Болезни печени. Этиология, патогенез, клинико-морфологическая характеристика цирроза печени, исходы, осложнения / Т. Н. Некрасова // Патология: курс лекций: в 2 т. / под ред. М. А. Пальцева. – М.: Медицина, 2007. – Т.2. – С. 446–472.

123. Нешунтирующие операции в лечении кровоточащего пищеводно-желудочного варикоза при синдроме портальной гипертензии / А. В. Воробей [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: Материалы XXV Пленума Правления Ассоциации белорусских хирургов и республиканской научно-практической конференции. – Борисов, 2008. – С. 235–237.

124. Новый подход к выбору метода хирургического лечения гиперспленизма у больных циррозом печени / В. В. Бойко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2011. – № 2. – С. 130–132.

125. О роли синусоидальных клеток печени и клеток костного мозга в обеспечении регенераторной стратегии здоровой и поврежденной печени / А. В. Люндуп [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 78–85.

126. Окороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. – М.: Мед. лит., 2002. – 560 с.

127. Онучина, Е. В. Тромбоз воротной и селезеночных вен - предпеченочная портальная гипертензия / Е. В. Онучина // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 56, №7. – С. 14–17.

128. Операция азигопортального разобщения при варикозном расширении вен пищевода и желудка / Г. К. Жерлов [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2002. – № 2. – С. 38–39.

129. Операция Таннера при внепеченочной форме портальной гипертензии у детей / А. Г. Пугачев [и др.] // Хирургия. – 1971. – № 4. – С. 53–59.

130. Опыт портокавального шунтирования у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии / И. И. Дзидзава [и др.] // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 31–41.

131. Опыт применения предоперационной эндоваскулярной эмболизации селезеночной артерии в процессе хирургического лечения больной портальной гипертензией / А. Ю. Анисимов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 6. – С. 788–790.

132. Особенности диагностики и лечения внепеченочной портальной гипертензии / Н. Г. Сапронова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9, Ч. 6. – С. 1139-1145.

133. Особенности моделирования хронического гепатита С / О. Ю. Николенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2006. – Том 10, № 1. – С. 139–143.

134. Острые пищеводно-кардиальные кровотечения портального генеза: лечение и профилактика / П. В. Гарелик [и др.] // Новости хирургии. – 2008. – № 3. – С. 16–21.

135. Павлюст, Л. П. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на липиды крови, гепатоцитов и энтероцитов: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.17 / Л. П. Павлюст. – Львов, 1988. – 16 с.

136. Парциальная резекция селезенки у больных циррозом печени: первый опыт / М. Н. Сухов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 64–65.

137. Патогенез, диагностика и лечение циррозов печени, осложненных резистентным асцитом / Г. Н. Андреев [и др.]. – Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 1999. – 198 с.

138. Патогенетическая роль звездчатых клеток Ито и клеточных кооперации в формировании фиброза при хроническом гепатите С / С. П. Лукашик [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 7–12.

139. Патоморфологические и морфометрические особенности венозного строения кардиоэзофагеальной зоны при портальной гипертензии / А. В. Жура [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010 – 274–275 с.

140. Пациора, М. Д. Кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка / М. Д. Пациора, К. Н. Цаканиди, А. К. Ерамишанцев. – М.: Медицина, 1971. – 99 с.

141. Пациора, М. Д. Хирургия портальной гипертензии / М. Д. Пациора. – М.: Медицина, 1974. – 407 с.

142. Пациора, М. Д. Хирургия портальной гипертензии. – 2-е изд., доп. / М. Д. Пациора. – Ташкент: Медицина, 1984. – 319 с.

143. Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии в лечении хориоидальной неоваскуляризации / Ю. Л. Белый [и др.] // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 40–45.

144. Петров, Б. А. Диагностика и лечение неязвенных желудочно-кишечных кровотечений / Б. А. Петров, Э. И. Гальперин // Вести хир. – 1961. – № 10. – С. 87–91.

145. Печеночно-клеточная недостаточность / З. С. Скворцова [и др.] // Гепатология. – 2003. – № 5. – С. 26–34.

146. Пирогова, И. Ю. Регенерационная терапия хронических гепатитов и циррозов печени с помощью трансплантации фетальных тканей / И. Ю. Пирогова, С. А. Пышкин // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 57–61.

147. Плотникова, Е. Ю. роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией / Е. Ю. Плотникова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 2. – С. 41–49.

148. Подымова, С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. – М.: Медицина, 1993. – 543 с.

149. Подымова, С. Д. Печеночная энцефалопатия / С. Д. Подымова // РМЖ. – 1997. – № 3 – С. 140–148.

150. Подымова, С. Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение / С. Д. Подымова // Consilium medicum. – 2001, прил. – С. 19–22.

151. Полунина, Т. Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // РМЖ. – 2010. – № 5. – С. 291–297.

152. Поршенников, И. А. Мезоренальное шунтирование – вариант портальной декомпрессии после многократных вмешательств у больной с внепеченочной окклюзией воротной вены / И. А. Поршенников, А. В. Марченко, Д. А. Лютин // Хирургия. – 2012. – № 6. – С. 58–60.

153. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО). Лечение асцита, осложняющего цирроз печени у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 4. – С. 83–88.

154. Предупреждение повторных кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени с портальной гипертензией / Г. К. Жерлов [и др.] // Анналы хир. гепатол.: Матер. Пленума правления Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Пермь, 11-12 октября 2001 г. – Пермь: ПМТА, 2001. – С. 101–102.

155. Причины циррозов печени и их исходы у больных, наблюдавшихся в многопрофильном госпитале / А. Я. Фисун [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2009. –Т. 330, № 4. – С. 17–23.

156. Причины, диагностика и лечение поддиафрагмальных скоплений жидкости, развивающихся после спленэктомии / А. В. Большов [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010 – 154–155 с.

157. Прозоров, В. М. Прогноз эффективности и факторы риска эндоваскулярных вмешательств, направленных на коррекцию асцитического синдрома при циррозе печени : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / В. М. Прозоров; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. – Санкт-Петербург, 2000. – 24 с.

158. Протоколы организации лечебно-диагностической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. – СПб.: СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, 2001. – 48 с.

159. Раджабова, Н. И. Дифференциально-диагностические критерии врожденного фиброза печени и гепатопортального склероза / Н. И. Раджабова, Х. Х. Мансуров, Г. К. Мироджов // Клиническая медицина. – 2003. – Т.81, № 1. – С. 67–69.

160. Ранняя диагностика и лечение печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени / Л. Ю. Ильченко [и др.] // Гепатология. – 2005. – № 5. – С. 4–9.

161. Реакция соединительной ткани печени на резекцию и введение озона / А. А. Косых [и др.] // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Озон, активные формы кислорода и методыинтенсивной терапии в медицине». – Ozonoterapia. – 2009. – Vol. 3, N 1, Suppl. – С. 29–32.

162. Реброва, О. Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. Часть I. Описание статистического анализа в разделе «Материалы и методы». Представление данных в разделе «Результаты» / О. Ю. Реброва // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 4. – С. 43–46.

163. Реутов, А. А. Возрастные особенности репаративной регенерации печени при трансплантации гепатоцитов и действии метаболически активных факторов: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.16 / А. А. Реутов. – Екатеринбург, 2004. – 26 с.

164. Рубахов, О. И. Состояние ультраструктуры лимфатического кишечно-мезентериального бассейна при синдроме портальной гипертензии / О. И. Рубахов // Актуальные вопросы организации помощи больным портальной гипертензией. – Алма-Ата, 1991. – С. 48–50.

165. Руководство по гематологии. Учебное пособие / под ред. акад. А. И. Воробьева. – Москва, 2007. – С. 530–540.

166. Рывняк, В. В. Электронно-гистохимическая локализация коллагеназы в печени / В. В. Рывняк, В. С. Гумбак, Е. С. Оня // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – №1. – С. 98–100.

167. Садовникова, И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения / Садовникова И. И. // РМЖ. – 2003. – №3. – С. 37–43.

168. Сакута, Г. А. Клеточные механизмы регенерации цирозной печени крыс. / Г. А. Сакута // Цитология . – 1996. – Т. 38, № 11. – С. 1158–1170.

169. Сводный анализ выживаемости у больных циррозом печени после селективного портосистемного шунтирования / Ф. Г. Назыров [и др.] // XVII международный Конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: Тезисы докладов. – Уфа, 2010. – С. 191–192.

170. Сгребнева, М. Н. Активация синтеза белка, как механизм гепатопротективного действия полисахаридов зостерина и хитозана: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.25 / М. Н. Сгребнева. – Владивосток, 2006. – 24 с.

171. Синьков, С. В. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины / С. В. Синьков, И. Б. Заболотских, С. А. Шапошников // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 5–6. – С. 192–198.

172. Скворцов, В. В Патогенез, клиника, диагностика и лечение печеночной комы / В. В Скворцов, З. С. Скворцова, О. А. Лешина // Поликлиника. – 2012. – № 2. – С. 98–103.

173. Смахтин, М. Ю. Влияние регуляторных пептидов на гепатоцеллюлярные и иммунную функции организма: автореф. дис. … докт. биол. наук: 03.00.13 / М. Ю. Смахтин. – Москва, 2004. – 42 с.

174. Современные аспекты хирургического лечения цирроза печени с синдромом портальной гипертензии / П. В. Гарелик [и др.] // I гастроэнтерологические чтения: современные аспекты хирургического и терапевтического лечения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки: материалы конференции / редкол.: В. И. Шишко (отв. ред.) [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 31–35.

175. Современные методы хирургической коррекции асцитического синдрома при циррозе печени / А. Е. Борисов [и др.]. – СПб.: Политехника, 2000. – 222 с.

176. Соколов, В. В. Фотодинамическая терапия: история развития и состояние проблемы / В. В. Соколов, Р. И. Якубовская, Е. А. Лукьянец // Хирург. – 2008. – № 5. – С. 15–21.

177. Соколов, М. В. Прикладная биофотометрия / М. В. Соколов. – М.: Наука, 1982. – 130 с.

178. Солдатов, А. Н. Газоразрядные лазеры на самоограниченных переходах в парах металлов / А. Н. Солдатов, В. И. Соломонов. – Новосибирск: Наука, 1985. – 152 с.

179. Солнцева, В. Н. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на клинико-иммунологические показатели при остром вирусном гепатите В: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.10 / В. Н. Солнцева. – Москва, 2000. – 24 с.

180. Сочетанное применение эндоваскулярной эмболизации и эндоскопического склерозирования вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией / А. В. Боур [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 17–21.

181. Сравнительный анализ шкал оценки тяжести состояния APACHE III, APACHE II, SAPS II и шкалы ком Глазго у нейрореанимационных больных / Д.В. Болотников [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 217–218.

182. Сторожаков, Г. И. Печеночная энцефалопатия: патогенетические механизмы, клиника, лечение / Г. И. Сторожаков, И. Г. Никитин // Лечебное дело. 2006. – № 1. – С. 13–17.

183. Суханов, А. И. Обоснование выбора операции азигопортального разобщения при варикозном расширении вен пищевода: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.27 / А. И. Суханов; Федеральное государственное учреждение «2 Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка». – Москва, 2009. – 23 с.

184. Таразов, П. Г. Эмболизация печеночной артерии при циррозе печени, осложненном асцитом: отдаленные результаты / П. Г. Таразов // Хирургия. – 1999. – № 4. – С. 18–21.

185. Тимофеева-Дубовская, О. Ю. Фотодинамическая терапия в коррекции инволюционных изменений кожи / О. Ю. Тимофеева-Дубовская // Экспериментальная и клиниченская дерматокосметология. – 2009. – № 3. – С. 25–30.

186. Топчибашев, М. А. Портальная гипертензия и ее хирургическое лечение / М. А. Топчибашев. – Баку: Изд-во АН АзССР, 1961. – 329 с.

187. Третьяк, С. И. Эндоскопическое склерозирование варикозно измененных вен пищевода и желудка при синдроме портальной гипертензии / С. И. Третьяк, А. В. Савченко, Е. Л. Авдей // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 104–105.

188. Троицкий, Г. В. Гетерогенность альбуминов плазмы крови при некоторых патологиях / Г. В. Троицкий, С. М. Багдасарьян // Вопросы медицинской химии. – 1974. – № 2. – С. 121–126.

189. Тромбоз воротной вены: этиология, диагностика и особенности лечения / А. Г. Шерцингер [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т.V, № 1. – С. 83–84.

190. Турмаханов, С. Т. Морфоструктурные изменения непарной вены и вен гастроэзофагеальной зоны при портальной гипертензии / С. Т. Турмаханов, Ш. М., Асадулаев, М. Н. Ахметкалиев // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – № 2. – С. 58–64.

191. Тутченко, Н. И. Тактика лечения больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка в сочетании с другими осложнениями портальной гипертензии с использованием лапароскопической техники / Н. И. Тут-

ченко, Д. В. Рудык // Украинский журнал хирургии. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 15-20.

192. Урокиназный активатор плазминогена: механизмы участия в ремоделировании сосудов и ангиогенезе, генно-терапевтические подходы к реваскуляризации / Е. В. Парфёнова [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 5. – С. 547–568.

193. Факторы риска тромбоза системы воротной вены у больных с внепеченочной портальной гипертензией / Е. А. Киценко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 2. – С. 18–21.

194. Фархутдинова, Н. М. Возможности терапии дофамином асцитического синдрома у больных синдромом печени / Н. М. Фархутдинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 135.

195. Федосьина, Е. А. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е. А. Федосьина, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 5. – С. 46–55.

196. Федуленкова, Л. В. Коррекция портальной гипертснзин и почечной дисфункции небивололом и лизинопрнлом у больных циррозом печени: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.47 / Л. В. Федуленкова. – Москва, 2008. – 24 с.

197. Фениш, Х. Карманный атлас анатомии человека на основе Международной номенклатуры / Х. Фениш; пер. под ред. С.Д. Денисова. – Минск: «Интерпрессервис» 2002. – 464 с.

198. Фотодинамическая терапии и флуоресцентная диагностика злокачественных опухолей с препаратом Фотогем / В. И. Чиссов [и др.] // Хирургия. – 1994. – Т. 12. – С. 3–6.

199. Фотодинамическая терапия внутримозговых опухолей с отечественным фотосенсибилизатором Фотолон® / А. А. Боровский [и др.] // Экстренная медицинская помощь в современных условиях (сборник научных трудов, посвященный 35-летию учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи») / редкол.: Ю. Е. Демидчик (отв. ред.) [и др.]. – Минск; БелМАПО, 2013. – С. 65–68.

200. Фотодинамическая терапия диссеминированной меланомы с фотосенсибилизатором «Фотолон» / М. А. Каплан [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 43.

201. Фотодинамическаятерапия в комплексном лечении вазотрофических нарушений при хронической венозной недостаточно-

сти нижних конечностей / Б. Н Жуков [и др.] // Лазерная медицина. – 2004. — Т. 3, № 8. – С. 138–39.

202. Функциональная способность грудного протока в эксперименте / Г. Н. Андреев [и др.]. // Клиническая медицина. Вопросы диагностики, клиники и лечения. – 1995. – Т. 1. – С. 128–132.

203. Хазанов, А. И. Первичный рак печени и цирроз печени / А. И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 83–88.

204. Хазанов, А. И. Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре / А. И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 3. – Т. 14. – С. 66–73.

205. Хирургическая гемодинамическая коррекция – основа успешного и радикального лечения портальной гипертензии / И. В. Антоненко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 5. – С. 121.

206. Хирургическая профилактика и леченрие кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / З. А. Дундаров [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 81.

207. Хирургическое лечение кровотечений из флебэктазий пищевода и желудка / А. А. Шалимов [и др.] // Клин. хир. – 1980. – № 2. – С. 13–15.

208. Хохлов, А. В. Хирургическое лечение резистентного асцита у больных циррозом печени: автореф. дис. … док. мед. наук: 14.00.27 / А. В. Хохлов; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – СПб., 2003. – 31 с.

209. Хощенко, О. М. Биохимические механизмы участия резидентных макрофагов в регуляции биосинтеза ДНК и белка клетки в нормальных и опухолевых клетках: автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.00.04 / О. М. Хощенко. – Новосибирск, 2002. – 16 с.

210. Цыбырнэ, К. А. Аневризма селезеночной артерии при циррозе печени и портальной гипертензии / К. А. Цыбырнэ, И. В. Мишин, В. А. Морару // Вестник хирургии. – 1998. – Т. 157, № 6. – С. 85–87.

211. Чалый, А. Н. Левосторонняя портальная гипертензия: патогенез и лечение / А. Н. Чалый, П. Н. Зубарев, Б. Н. Котив // Вестник хирургии. – 1997. – Т. 156, № 6. – С. 65–69.

212. Шалимов, А. А. Атлас операций на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке / А. А. Шалимов, В. Н. Полупан. – М.: Медицина, 1975. – 304 с.

213. Шалимов, А. А. Лечение прогрессирующего асцита перитонеовенозным шунтированием / А. А. Шалимов, В. И. Короткий // Клиническая хирургия. – 1980. – № 4. – С. 36–38.

214. Шалимов, А. А. Хирургическое лечение и профилактика декомпенсированного цирроза печени / А. А. Шалимов, А. В. Береснев, В. Н. Короткий. – Киев, 1988. – 97 с.

215. Шарабичев, Ю. Т. Основные принципы статистической обработки результатов научных и клинических исследований в медицине / Ю. Т. Шарабичев // Медицинские новости. – 1999. – № 5. – С. 34–38.

216. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: / Ш. Шерлок, Дж. Дули / Под ред. З. Г. Апрсиной. – М.: ГЭОТАР-медицина, 1999. – 864 с.

217. Шерцингер, А. Г. Современные принципы лечения больных с портальной гипертензией и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А. Г. Шерцингер, Р. А. Мусин, С. Б. Жигалова // XVII международный Конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: тезисы докладов. – Уфа, 2010 – С. 202–203.

218. Шерцингер, А. Г. Возможности эндоскопических технологий в лечении варикозно расширенных вен желудка / А. Г. Шерцингер, С. Б. Жигалова // 14-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии, Москва, 21-23 апреля 2010 г.: сборник тезисов / редкол.: Ю. И. Галлингер (отв. ред.) [и др.]. – 2010. – С. 433–434.

219. Шерцингер, А. Г. Патогенез, диагностика, профилактика, лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией: автореф. дис. … докт. мед. наук. – М., 1986. – 47 с.

220. Шерцингер, А. Г. Ранние рецидивы кровотечений после прошивания варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией / А. Г. Шерцингер, Б. А. Киценко, А. К. Ерамишанцев // Актуальные вопросы хирургического лечения синдрома портальной гипертензии: Матер. Междунар. конф., посвящ. 80-летию проф. М. И. Лыткина. – СПб.: ВМедА, 1999. – С. 72–73.

221. Шерцингер, А.Г. Тактика при острых кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А.Г. Шерцингер // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С. 40–42.

222. Экспериментальные исследования Фотолона как средства для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных новообразований / П. Т. Петров [и др.] // Человек и лекарство: материалы X российского национального конгресса, Москва, 7-11 апреля 2003 г. – Москва, 2003 – С. 20–25.

223. Эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии в комплексном хирургическом лечении портальной гипертензии / С. В. Михин [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 289–290.

224. Эндоваскулярные вмешательства при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией / В. Ф. Зубрицкий [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2006. – № 11. – С. 60–61.

225. Эндоскопическая склеротерапия в профилактике и лечении кровотечений из расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени / С. И. Третьяк [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 91.

226. Эндоскопические и рентгенэндоваскулярные методы в профилактике и лечении пищеводных кровотечений при портальной гипертензии / С. В. Михин [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 289.

227. Энтеральная детоксикация у больных циррозом печени и кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка / А. Г. Шерцингер [и др.] // Хирургия. – 1997. – № 2. – С. 31–35.

228. Эффекты аминокислотных композиций на спектр нейроактивных аминокислот в мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / Е. М. Дорошенко [и др.] // Журнал ГрГМУ – 2007. – № 1. – С. 129–135.

229. Яковенко, А. В. Цирроз печени: вопросы терапии / А. В. Яковенко, Э. П. Яковенко // Consilium medicum. – 2006. – Т. 2, № 7. – С. 8–13.

230. 507 Warren-Zeppa Distal Splenorenal Shunts / S. Alan [et al.] // Ann Surg. – 2006. – Vol. 243, N 6. – P. 884–894.

231. A 26-year clinical observation of splenic auto-transplantation and oesophageal transection anastomosis: a new treatment strategy in patients with portal hypertension / L. Zhang [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2007. – Vol. 120, N 6. – P. 452–457.

232. A case of an acute pancreatitis after endoscopic band ligation of esophageal varices: a strong association or an unusual complication? / L. Kallel [et al.] // Tunis Med. – 2010. – Vol. 88, N 2. – P. 105–107.

233. A case of_idiopathic portal hypertension_associated with rheumatoid arthritis / T. Sasajima [et al.] // Mod Rheumatol. – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 92–96.

234. A comparative split-face study of photodynamic therapy with indocyanine green and indole-3-acetic acid for the treatment of acne vulgaris / M. S. Jang [et al.] // Br J Dermatol. – 2011. – Vol. 165, N 5. – P. 1095–1100.

235. A compartmental model of 3-methylhistidine metabolism in humans / J. A. Rathmacher [et al.] // Am J Physiol. – 1995. – Vol. 269 (1 Pt 1). – H. 193–198.

236. A new approach to portal vein reconstruction in liver transplantation in patients with distal splenorenal shunts / T. Kato [et al.] // Transplant Proc. – 2001. – Vol. 33, N 1–2. – P. 1326.

237. A rapid MEKC method for the simultaneous determination of creatinine, 1- and 3-methylhistidine in human urine / F. Ferrari [et al.] // Electrophoresis. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 654–656.

238. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center / G. Wright [et al.] // Endosc. – 2010. – Vol. 71, N 1. – P. 71–78.

239. Absorbable laparoscopic cigarette sponge / D. W. Brandli [et al.] // JSLS. – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 362–363.

240. Acid-base and potassium disorders in liver disease / S. N. Ahya [et al.] // Semin Nephrol. – 2006. – Vol. 26, N 6. – P. 466–470.

241. Activation of rat hepatic stellate cells in culture is associated with increased sensitivity to endothelin 1 / R. M. Reinehr [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, N 6. – P. 1566–1577.

242. Addition of novel degenerate electrical waveform stimulation with photodynamic therapy significantly enhances its cytotoxic effect in keloid fibroblasts: first report of a potential combination therapy / A. Sebastian [et al.] // J Dermatol Sci. – 2011. – Vol. 64, № 3. – P. 174–184.

243. Adjuvant intraoperative photodynamic therapy for colorectal carcinoma: a clinical study / J. T. Allardice [et al.] // Surg Oncol. – 1994. – Vol. 3, N 1. – P. 1–10.

244. Adjuvant intraoperative photodynamic therapy in head and neck cancer / N. R. Rigual [et al.] // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 139, N 7. – P. 706–711.

245. Administration of fibroblast growth factor 2 in combination with bone marrow transplantation synergistically improves carbon-tetrachloride-induced liver fibrosis in mice / T. Ishikawa [et al.] // Cell Tissue Res. – 2007. – Vol. 327, N 3. – P. 463–470.

246. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure / R. A. Kobashi-Margáin [et al.] // Ann Hepatol. – 2011. – Vol. 10 Suppl 2. – S. 70–76.

247. Alterations to hepatic microcirculation in thioacetamide-induced cirrhotic livers of rats / M. Nakata [et al.] // Osaka City Med J. – 2002. – Vol. 48, N 1. – P. 1–8.

248. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo / S. O. Gollnick [et al.] // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57. – P. 3904–3909.

249. An apoptotic response to photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin in vivo / J. Webber [et al.] // J Photochem Photobiol B. – 1996. – Vol. 35, N 3. – P. 209–211.

250. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis / T. Ueno [et al.] // Med. Mol. Morphol. – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 16–21.

251. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells / R. Bataller [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118, N6. – P. 1149–1156.

252. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats / H. Yoshiji [et al.] // Hepatology. – 2001. – Vol. 34, (4 Pt 1). – P. 745–750.

253. Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion / A. S. Garcez [et al.] // J Endod. – 2008. – Vol. 34, N2. – P. 138–142.

254. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine / K. Yagi [et al.] // Yakugaku Zasshi. – 2008. – Vol. 128, N 1. – P. 3–9.

255. Arakawa, M. Pathomorphology of Esophageal and Gastric Varices / M. Arakawa, T. Masuzaki, K. Okuda // Semin Liver Dis. – 2002. – Vol. 22. – P. 73–82.

256. Are there autoantibodies reacting against citrullinated peptides derived from type I and type II collagens in patients with rheumatoid arthritis? / M.-K. Koivula [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1443–1450.

257. Armson, B. A. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers / B. A. Armson // J Obstet Gynaecol Can. – 2005. – Vol. 27, N 3. – P. 263–290.

258. Aromatic amino acid metabolism during liver failure / C. H. Dejong [et al.] // J Nutr. – 2007. – Vol. 137, N6, Suppl 1. – P. 1579S–1585S.

259. Arulraj, R. Embolization of bleeding stomal varices by direct percutaneous approach / R. Arulraj, K.S. Mangat, D. Tripathi // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2011. – Vol. 34, Suppl 2. – S. 210–213.

260. Arvanitaki, M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases / M. Arvanitaki, M. Adler // Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48, N41. – P. 1425–1429.

261. Autologous bone marrow cells in the treatment of cirrhosis of the liver / E. R. Chernykh [et al.] // Bull Exp Biol Med. – 2007. – Vol. 144, N4. – P. 640–645.

262. Baich, A. Cirrhosis and the synthesis of proline and glycine in rat liver / A. Baich, P.C.Chen // Physiol Chem Phys. – 1979. – Vol. 11, N4. – P. 377–383.

263. Bajaj, J.S. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis / J.S. Bajaj, J. Bhattacharjee, S.K. Sarin // J Gastroenterol Hepatol. – 2001. – Vol. 16, N6. – P. 641–646.

264. Balchum, O. J. Photoradiation therapy for endobronchial lung cancers employing the 12. photodynamic action of hematoporphyrin derivative / O. J. Balchum, D. R. Doiro, G. C. Huth // Lasers Surg. Med. – 1984. – Vol. 4, N1. – P. 13–30.

265. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation on liver regeneration in cirrhosis / M. Ozdogan [et al.] // J Surg Res. – 2005. – Vol. 129, N 2. – P. 260–264.

266. Biological effects of C-type natriuretic peptide in human myofibroblastic hepatic stellate cells / J. Tao [et al.] // J Biol Chem. – 1999. – Vol. 274, N 34. – P. 23761–23769.

267. Bleeding from rectal varices in a patient with severe decompensated cirrhosis: success of endoscopic band ligation. A case report and review of the literature / J. Boursier [et al.] // Gastroenterol Clin Biol. – 2006. – Vol. 30, N 5. – P. 783–785.

268. Bleibel, W. Hepatic encephalopathy / W. Bleibel, Al-Osaimi A.M. // Saudi J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, N 5. – P. 301–309.

269. Böger, R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / R. H. Böger / Altern Ther Health Med. – 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 48–54.

270. Bojanić, I. Umbilical cord blood as a source of stem cells / I. Bojanić, B. Golubić Cepulić // Acta Med Croatica. – 2006. – Vol. 60, N 3. – P. 215–225.

271. Bolarin. D. M. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis / Bolarin D. M., Azinge E.C. // Nig Q J Hosp Med. – 2007. – Vol. 17, N 1. – P. 42–52.

272. Bortolotti, F. Reversal of liver cirrhosis: a desirable clinical outcome and its pathogenic background / F. Bortolotti, M. Guido // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2007. – Vol. 44, N 4. – P. 401–406.

273. Braet, F. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review / F. Braet, E. Wisse // Comp Hepatol. – 2002. – Vol. 1. N 1 – P. 1.

274. Bressler, N. M. Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne): impact onophthalmology and visual sciences / N. M. Bressler // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2000. – Vol. 41, N 3. – P. 624–628.

275. Brière, J. B. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management / J. B. Brière // Semin Thromb Hemost. – 2006. – Vol. 32, N 3. – P. 208–218.

276. Bruscino, N. Photodynamic therapy for a hypertrophic scarring: a promising choice / N. Bruscino, T. Lotti, R. Rossi // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2011. – Vol. 27, N 6. – P. 334–335.

277. Bryld, L. E. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients / L. E. Bryld, G. B. Jemec // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2007. – Vol. 21, N 9. – P. 1199–1202.

278. Bugelski, P. J. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse / P. J. Bugelski, C. W. Porter, T. J. Dougherty // Cancer Res. – 1981. – Vol. 41. – P. 4606–4612.

279. Burcharth, F. Transthoracic suturing of bleeding esophageal varices without esophagotomy. Preliminary report / F. Burcharth, T. Sorensen, H. Baden // Acta Chir. Scand. – 1978. – Vol. 144, N 6. – P. 371–373.

280. Butterworth, R. F. Altered glial-neuronal crosstalk: cornerstone in the pathogenesis of hepatic encephalopathy / Butterworth R. F. // Neurochem Int. – 2010. – Vol. 57, N 4. – P. 383–388.

281. Buytaert, E. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy / E. Buytaert, M. Dewaele, and P. Agostinis // Biochimica et Biophysica Acta. – 2007. – Vol. 1776, N 1. – P. 86–107.

282. Calcerrada, P. Nitricoxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications / P. Calcerrada, G. Peluffo, R. Radi // Curr Pharm Des. – 2011. – Vol. 17, N35. – P. 3905–3932.

283. Cao, H. Effects of combined splenorenal shunt devascularization and devascularization only on hemodynamics of the portal venous system in patients with portal hypertension / H. Cao, R. Hua, Z. Y. Wu //Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2005. – Vol. 4, N3. – P. 385–388.

284. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis / B. Xu [et al.] // Am. J. Pathol. – 2003. – Vol. 163, N 4. – P. 1275–1289.

285. Cárdenas, A. Management of acute variceal bleeding: emphasis on endoscopic therapy / A. Cárdenas A. // Clin Liver Dis. – 2010. – Vol. 14, N 2. – P. 251–262.

286. Cavernous transformation of portal vein a missed cause of extrahepatic portal hypertension / A. K. Vaish [et al.] // BMJ Case Rep. – 2012. – Vol. 25. – pii: bcr1220115331.

287. Cell and molecular regulation of endothelin-1 production during hepatic wound healing / R. Shao [et al.] // Mol Biol Cell. – 2003. – Vol. 14, N 6. – P. 2327–2341.

288. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer / P. Mroz [et al.] // Cancers. – 2011. – Vol. 3, N 2. – P. 2516–2539.

289. Cell-type-specific expression of neural cell adhesion molecule (N-CAM) in Ito cells of rat liver. Up-regulation during in vitro activation and in hepatic tissue repair / T. Knittel [et al.] // Am J Pathol. – 1996. – Vol. 149, N2. – P. 449–462.

290. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells / D. C. Rockey [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, N 2. – P. 472–480.

291. Cellular targets and molecular responses associated with photodynamic therapy / C. J. Gomer [et al.] // J Clin Laser Med Surg. – 1996. – Vol. 14. – P. 315–321.

292. Cerebral hypoxia as a pathogenetic component in the acute

exacerbation of hepatic cirrhosisencephalopathy / R. Reitano [et al.] // Recenti Prog Med. – 1985. – Vol. 76, N 7–8. – P. 424.

293. Chan, C. Y. Recanalization of an occluded intrahepatic portosystemic covered stent via the percutaneous transhepatic approach / C. Y. Chan, P. C. Liang // Korean J Radiol. – 2010. – Vol. 11, N 4. – P. 469–471.

294. Chang, K. J. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pleural and ascitic fluid / K. J. Chang, C. G. Albers, P. Nguyen // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. – P. 148–150.

295. Changes in brain size in hepatic encephalopathy: a coregistered MRI study / N. Patel [et al.] // Metabol Brain Dis. – 2004. – Vol. 19. – P. 431–445.

296. Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls / A. K. Nayyar [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 1990. – Vol. 5, N5. – P. 554–559.

297. Charlton, M. R. Protein metabolism and liver disease / M. R. Charlton // Baillieres Clin Endocrinol Metab. – 1996. – Vol. 10, № 4. – P. 617–635.

298. Chatterjee, D. K. Nanoparticles in photodynamic therapy: an emerging paradigm / D. K. Chatterjee, L. S. Fong, Y. Zhang // Adv Drug Deliv Rev. – 2008. – Vol. 60. – P. 1627–1637.

299. Chaudhary, A. Bile duct obstruction due to portal biliopathy in extrahepatic portal hypertension: surgical management / A. Chaudhary, P. Dhar, S.K. Sarin // Br J Surg. – 1988. – Vol. 85. – P. 326–329.

300. Chawla, A. The frequency and influence of gallbladder varices on gallbladder functions in patients with portal hypertension / A. Chawla, R. Dewan, S. K. Sarin // Am J Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90, N 11. – P. 2010–2014.

301. Chawla, Y. Intrahepatic_portal_venopathy and related disorders of the_liver / Chawla Y., Dhiman R. K. // Semin Liver Dis. – 2008. – Vol. 28, N 3. – P. 270–281.

302. Chawla, Y. Review article: the modern management of portal vein thrombosis / Y. Chawla, A. Duseja, R. K. Dhiman // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30, N 9. – P. 881–894.

303. Chin, W. W. Chlorin e6 – polyvinylpyrrolidone mediated photosensitization is effective against human non-small cell lung carcinoma compared to small cell lung carcinoma xenografts / W. W. Chin, P. W. Heng, M. Olivo // BMC Pharmacology. – 2007. – Vol. 7. – P. 15.

304. Chronic_arsenic_poisoning and_idiopathic portal hypertension: report of a case / Z. Wang [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2012. – Vol. 41, N 7. – P. 487–488.

305. Chronic ethanol consumption exacerbates liver injury following hemorrhagic shock: role of sinusoidal perfusion failure / I. Bauer [et al.] // Shock. – 1995. – Vol. 4, N 5. – P. 324–331.

306. Chronobiology of the proliferative events related to angiogenesis in mice liver regeneration after partial hepatectomy / C. C. Furnus [et al.] // Cell Biol. Int. – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 383–386.

307. Class VI intermediate filament protein nestin is induced during activation of rat hepatic stellate cells / T. Niki [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, N 2. – P. 520–527.

308. Clayton, T. H. Photodynamic therapy for infected leg ulcers / T. H. Clayton, P. V. Harrison // Br J Dermatol. – 2007. – Vol. 156, N 2. – P. 384–385.

309. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: Results of a randomized controlled trial / O. Riggio [et al.] // J Hepatol. – 2010. – Vol. 53, N 2. – P. 267–272.

310. Coagulation abnormalities in non-cirrhotic portal fibrosis and extra hepatic portal vein obstruction / S. G. Sheth [et al.] // J Assoc Physicians India. – 1996. – Vol. 44, N11. – P. 790–791.

311. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease / V. Calvaruso [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 12. – P. 1722–1727.

312. Cody, R. J. The integrated effects of angiotensin II / R. J. Cody // Am J Cardiol. – 1997. – Vol. 79, N5A. – P. 9–11.

313. Colombato, L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension / L. Colombato // J Clin Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41, Suppl 3. – P. S344–351.

314. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding / S. K. Sarin [et al.] // Engl J Med. – 1999. – Vol. 340, N 13. – P. 988–993.

315. Conchillo, M. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis / M. Conchillo, J. Prieto, J. Quiroga // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2007. – Vol. 99, N 3. – P. 156–164.

316. Conn, H. O. Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies / H. O. Conn, J. Bircher (Eds.). – Bloomington, Illionis: Medi-Ed. Press, 1994. – 243 p.

317. Cuenco, G. M. Induction of glucose regulatory proteins in tumor cells after treatment with a benzophenothiazine analogue / G. M. Cuenco [et al.] // Photochem Photobiol. – 1997. – Vol. 65. – S. 19.

318. Cytochrome c activation of CPP32-like proteolysis plays a critical role in a Xenopus cell-free apoptosis system / R. M. Kluck [et al.] // EMBO J. – 1997. – Vol. 16. – P. 4639–4649.

319. Deficiencies in proteins C and S in a patient with idiopathic portal hypertension accompanied by portal vein thrombosis / S. Hwang [et al.] // Korean J Hepatol. – 2010. – Vol. 16, N 2. – P. 176–181.

320. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / V. Arroyo [et al.] // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 164–176.

321. Derycke A. S. Transferrin-mediated targeting of hypericin embedded in sterically stabi-46. lized PEG-liposomes / A. S. Derycke , De Witte P. A. // Int. J. Oncol. – 2002. – Vol. 20, N 1. – P. 181–187.

322. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. / F. Paneni [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, N31. – P. 2436–2443.

323. Dib, N. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites / N. Dib, F. Oberti, P. Cales // CMAJ. – 2006. – Vol. 174. – P. 1433–1443.

324. Diemer, N. H. Glial and neuronal changes in experimental hepatic encephalopathy. A quantitative morphological investigation / N. H. Diemer // Acta Neurol Scand Suppl. – 1978. – Vol. 71. – P. 1–144.

325. Differential modulation of vascular endothelial and smooth muscle cell function by photodynamic therapy of extracellular matrix: novel insights into radical-mediated prevention of intimal hyperplasia / F. Adili [et al.] // J Vasc Surg. – 1996. – Vol. 23. – P. 698–705.

326. Direct costs of care in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in cirrhosis--Part 4 / M.J. Orloff [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2011. – Vol. 15, N1. – P. 38–47.

327. Disordered hemostasis in extrahepatic portal hypertension / S. C. Robson [et al.] // Hepatology. – 1993. – Vol. 18, N 4. – P. 853–857.

328. Distal Splenorenal Shunt Preferred Treatment for Recurrent Variceal Hemorrhage in the Patient With Well-Compensated Cirrhosis / D. R. Elwood [et al.] // Arch Surg. – 2006. – Vol. 141. – P. 385–388.

329. Distal splenorenal shunt with partial spleen resection / P. Gajin [et al.] // Srp Arh Celok Lek. – 2007. – Vol. 135, N 5–6. – P. 293–297.

330. Distribution of substance P and vasoactive intestinal peptide in the human liver: light and electron immunoperoxidase methods of observation. / T. Ueno [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1991. – Vol. 86, N 11. – P. 1633–1637.

331. Does umbilical vein catheterization to exchange transfusion lead to portal vein thrombosis? / H. Guimarães [et al.] // Eur J Pediatr. – 1998. – Vol. 157, N 6. – P. 461–463.

332. Dolmans, D. E. Photodynamic therapy for cancer / D. E. Dolmans, D. Fukumura, R. K. Jain // Nat Rev Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 380–387.

333. Dougherty, T. J. The structure of the active component of hematoporpyyrin derivative / T. J. Dougherty, W. R. Potter, K. R. Weishaupt // Porphyrin Localization and Treatment of Tumors / Edited by D. R. Doiron, C. J. Gomer. – New York, 1984. – P. 301–314

334. Drawnel, F. M. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth / F. M. Drawnel, C. R. Archer, H. L. Roderick // Br J Pharmacol. – 2013. – Vol. 168, N 2. – P. 296–317.

335. Durability of rifaximin response inhepatic encephalopathy / G. W. Neff [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46, N 2. – P. 168–171.

336. Durán, W. N. Nitric oxide, S-nitrosation, and endothelial permeability / W. N. Durán, A. V. Beuve, F. A. Sánchez // IUBMB Life. – 2013. – Vol. 65, N 10. – P. 819–826.

337. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding / J. C. García-Pagán [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362, N 25. – P. 2370–2379.

338. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis / G. Paizis [et al.] // J Hepatol. – 2001. – Vol. 35, N 3. – P. 376–385.

339. Effect of endothelin-1 on croton oil-induced granulation tissue in the rat. A pharmacologic and immunohistochemical study / I. Appleton [et al.] // Lab Invest. – 1992. – Vol. 67, N6. – P. 703–710.

340. Effect of MAL-photodynamic therapy on hypertrophic scarring / S.M. Campbell [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2010. – Vol. 7, N 3. – P. 183–188.

341. Effect of oxidized cellulose on fibrin formation and blood platelets / J. Rysava [et al.] // Cas Lek Cesk. – 2002. – Vol. 22, N 141, Suppl. – P. 50–53.

342. Effect of photodynamic therapy on the proliferation and cell distribution of hypertrophic scar fibroblast / H. Cai [et al.] // Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 26, N 3. – P. 212–215.

343. Effect of photodynamic therapy on tumor necrosis factor production by murine macrophages / S. Evans [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1990. – Vol. 82, N 1. – P. 34–39.

344. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study / I. Les [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106. – P. 1081–1088.

345. Effects of modified splenocaval shunt plus devascularization on esophagogastric variceal bleeding: a comparative study of this treatment and devascularization only in cirrhotic portal hypertension / L. Du [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2010. – Vol. 17, N 5. – P. 657–665.

346. Effects of splenic artery occlusion on portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension / A. Luca [et al.] // J. Liver Transpl. – 2006. – Vol. 12, N 8. – P. 1237–1243.

347. Efficacy of endoscopic sclerotherapy on long-term management of oesophageal varices: a comparative study of results in patients with cirrhosis of the liver, non-cirrhotic portal fibrosis (NCPF) and extrahepatic portal venous obstruction (EHO) / D. K. Bhargava [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 1991. – Vol. 6, N 5. – P. 471–475.

348. Ekataksin, W. Liver microvascular architecture: an insight into the pathophysiology of portal hypertension / W. Ekataksin, K. Kaneda // Semin Liver Dis. – 1999. – Vol. 19, N 4. – P. 359–382.

349. Elpek, G. O. Cellular and molecular mechanisms in the_pathogenesis_of_liver_fibrosis: An update. / G. O. Elpek // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, N 23. – P. 7260–7276.

350. Eltrombag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C / J.G. Mc Hutchison [et al.] // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 2227–2236.

351. Emergency portacaval shunt versus rescue portacaval shunt in a randomized controlled trial of emergency treatment of acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis--part 3. / M.J. Orloff [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2010. – Vol. 14, N 11. – P. 1782–1795.

352. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins / A. Irisawa [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2001. – Vol. 53, N 1. – P. 77–84.

353. Endoscopic sclerotherapy in children / J. B. Dilawari [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 1989. – Vol. 4, N 2. – P. 155–160.

354. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats / TK Gupta [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, N 4. – P. 926–931.

355. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells / M. Pinzani [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, N 2. – P. 534–548.

356. Evaluation of collagen alteration after topical photodynamic therapy (PDT) using second harmonic generation (SHG) microscopy -in vivo study in a mouse model / T. Lv [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2012. – Vol. 9, N 2. – P. 164–169.

357. Evaluation of surgical procedure selection based on intraoperative free portal pressure measurement in patients with portal hypertension / Y. W. Sun [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2010. – Vol. 9, N 3. – P. 269–274.

358. Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia / C. M. Lee [et al.] // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 4. – P. 619–622.

359. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension / D. A. Bambini [et al.] // J Pediatr Surg. – 2000. – Vol. 35, N 1. – P. 13–18.

360. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic Escherichia coli in rabbits / K. Kono [et al.] // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94, N 3. – P. 787–796.

361. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy / B. R. Davidson [et al.] // Br J Surg. – 2000. – Vol. 87, N 6. – P. 790–795.

362. Experimental study on the feasibility and safety of radiofrequency ablation for secondary splenomagely and hypersplenism / Q. D. Liu [et al.] //World J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9, N 4. – P. 813–817.

363. Extensive mesenteric vein and portal vein thrombosis successfully treated by thrombolysis and anticoagulation / A. Tateishi_[et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2001. – Vol. 16, N 12. – P. 1429–1433.

364. Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis) / W. P. Mikkelsen [et al.] // Ann Surg. – 1965. – Vol. 162, N 4. – P. 602–620.

365. Extrahepatic portal hypertension treated by anastomosing inferior mesenteric vein to left portal vein at Rex recessus / O. Ateş [et al.] // J Pediatr Surg. – 2003. – Vol. 38, N 10 . – P. E10–11.

366. Extrahepatic portal hypertension: a review of 70 cases / S. K. Mitra [et al.] // J Pediatr Surg. – 1978. – Vol. 13, N 1. – P. 51–57.

367. Extrahepatic portal venous obstruction caused by repeated cholangitis / H. Nakamura [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. – 1988. – Vol. 85, N 5, – P. 1119–1122.

368. Extrahepatic portal venous obstruction of different pathogenesis in pancreatic diseases: reports of 4 autopsy cases with chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma / T. Terada [et al.] // Gastroenterol Jpn. – 1989. – Vol. 24, N 4. – P. 414–420.

369. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study / H.L. Janssen [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 96, N 7. – P. 2364–2368.

370. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: a report of four families / S. K. Sarin [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82, N 11. – P. 1130–1133.

371. Fibrin glue-oxidized cellulose sandwich for laparoscopic wedge resection of small renal lesions / D. S. Finley [et al.] // J Urol. – 2005. – Vol. 173, N 5. – P. 1477–1481.

372. Figge, F. H. Studies on cancer detection and therapy; the affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissue for porphyrins, metalloporphyrins, and radioactive zinc hematoporphyrin / F. H. Figge, G. S. Weiland, L. O. Manganiello // Anat Rec. – 1948. – Vol. 101, N 4. – P. 65.

373. Fight, R. D. The neurogical disorder associated with acute and chronic liver diseases / R. D. Fight // Liver Intern. – 2004. – Vol. 12. – P. 23–34.

374. Fingar, V. H. Vascular effects of photodynamic therapy / V. H. Fingar // J Clin Laser Med Surg. – 1996. – Vol. 14, N 5. – P. 323–328.

375. Foslip®-based photodynamic therapy as a means to improve wound healing / J. Garrier [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2011. – Vol. 8, N 4. – P. 321–327.

376. Franchis, R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. Franchis // Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 53. – P. 762–768.

377. Freitas, I. Lipid accumulation: the common feature to photosensitizer-retaining normal and malignant tissues / I. Freitas // J. Photochem. Photobiol. – 1990. – Vol. 7. – P. 359–361.

378. Frequency and consequences of intimal hyperplasia in specimens retrieved by directional atherectomy of native primary coronary artery stenoses and subsequent restenosis / M. Miller [et al.] // Am J Cardiol. – 1993. – Vol. 71. – P. 652–658.

379. Frequency of rectal varices in patients with cirrhosis / F. F. Zuber [et al] // J Coll Physicians Surg Pak. – 2004. – Vol. 14, N 2. – P. 94–97.

380. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis / P. Chamouard [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116, N1. – P. 144–148.

381. Frontera, J. A. Management ofhepatic encephalopathy / J. A. Frontera // Curr Treat Options Neurol. – 2014. – Vol. 16, N 6. – P. 297.

382. Fujimura, K. Pathogenesis and management of immune thrombocytopenia / K. Fujimura // Rinsho Ketsueki. – 2014. – Vol. 55, N 1. – P. 83–92.

383. Function of portal pressure during operation on the choice of surgical approaches in portal hypertension / W. Chen [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2008. – Vol. 46, N 22. – P. 1703–1706.

384. Gene expression of endothelin-1 and ET(A) and ET(B) receptors in human cirrhosis: relationship with hepatic hemodynamics / A. Leivas [et al.] // J Vasc Res. – 1998. – Vol. 35, N 3. – P. 186–193.

385. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. / Q. Yu [et al.] // J Clin Invest. – 2000. – Vol. 105, N6. – P. 741–748.

386. Gerdes, A. L. Pathophysiology of ascites in cirrhosis of the liver / A. L. Gerdes // Hepatho-Gastroenterol. – 1991. – Vol. 38, N 5. – P. 419–424.

387. Glauert, R. H. Araldite as embedding medium for electron microscopy / R. H. Glauert //J. Biophys. Biochem. Cytol. – 1958. – Vol. 4. – P. 409–414.

388. Glucose regulated protein induction and cellular resistance to oxidative stress mediated by porphyrin photosensitization / C. J. Gomer [et al.] // Cancer Res. – 1991. – Vol. 51. – P. 6574-6579.

389. Godeau, B. Immune thrombocytopenias: pathophysiology and treatment / B. Godeau // Bull Acad Natl Med. – 2014. – Vol. 197, N 2. – P. 407–417.

390. Gold, M. H. Fractional resurfacing aiding photodynamic therapy of a recalcitrant plantar verruca: a case report and review of the literature. / M. H. Gold, A. Pope // J Clin Aesthet Dermatol. – 2008. – Vol. 1, N 1. – P. 30–33.

391. Goossen, W. Representing the Glasgow Coma Scale in IT: Proper Specification is Required for Assessment Scales / W. Goossen, F. Oemig // Stud Health Technol Inform. – 2014. – Vol. 200. – P. 42–48.

392. Goulis, J. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding / J. Goulis, D. Patch, A. K. Burroughs // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 139–142.

393. Gressner, A. M. Perisinusoidal lipocytes and fibrogenesis / A. M. Gressner // Gut. – 1994. –Vol. 35. – P. 1331–1334.

394. Growth inhibitory properties of endothelin-1 in activated human hepatic stellate cells: a cyclic adenosine monophosphate-mediated pathway. Inhibition of both extracellular signal-regulated kinase and c-Jun kinase and upregulation of endothelin B receptors / A. Mallat [et al.] // J Clin Invest. – 1996. – Vol. 98, N 12. – P. 2771–2778.

395. Growth inhibitory properties of endothelin-1 in human hepatic myofibroblastic Ito cells. An endothelin B receptor-mediated pathway / A. Mallat [et al.] // J Clin Invest. – 1995. – Vol. 96, N1. – P. 42–49.

396. Guha Mazumdar D. N. Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension / D. N. Guha Mazumdar, J. Das Gupta // J Hepatol. – 1991. – Vol. 13, N 3. – P. 376.

397. HAb18G/CD147 promotes activation of hepatic stellate cells and is a target for antibody therapy of liver fibrosis / D.W. Zhang [et al.] // J Hepatol. – 2012. – Vol. 57, N 6. – P. 1283–1291.

398. Hamblin, M. R. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy / M. R. Hamblin, E. L. Newman // J Photochem Photobiol B. – 1994. – Vol. 23, N 1. – P. 3–8.

399. Hassab operation with intraoperative endoscopic injection sclerotherapy ("Hassab-EIS") for esophagogastric varices: with an autopsied case after excessive gastric vascular damage / H. Nakamura [et al.] // Hepatogastroenterol. – 1996. – Vol. 43, N 10. – P. 980–986.

400. Hayashi, P. H. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced_liver_injury / P. H. Hayashi, R. J. Fontana // Semin Liver Dis. – 2014. – Vol. 34, N 2. – P. 134–144.

401. Helicobacter pylori in patients can be killed by visible light / R. A. Ganz [et al.] // Lasers Surg Med. – 2005. – Vol. 36, N4. – P. 260–265.

402. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction / D. Lebrec [et al.] // Hepatology. – 1983. – Vol. 3, N4. – P. 550–553.

403. Hemostyptic effect of oxidized cellulose on blood platelets / L. Masova [et al.] // Sb Lek. – 2003. – Vol. 104, N2. – P. 231–236.

404. Henderson, B. W. Relationship of tumor hypoxia and response to photodynamic treatment in an experimental mouse tumor / B. W. Henderson, V. H. Fingar // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47. – P. 3110–3114.

405. Henderson, B. W. Tissue localization of photosensitizers and the mechanism of photodynamic tissue destruction / B. W. Henderson, D. A. Bellnier // Ciba Found Symp. – 1989. – Vol. 146. – P. 112–125.

406. Henderson, J.M. DSRS vs TIPS for refractory variceal bleeding: a prospective randomized trial / J. M. Henderson, T. M. Boyer, M. H. Kutner // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 725A.

407. Henderson, N. C. Hepatic fibrogenesis: from within and outwith / N. C. Henderson, S. J. Forbes // Toxicology. – 2008. – Vol. 254, N 3. – P. 130–135.

408. Hepatic encephalopathy from dual splenorenal shunts treated with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration by using a double-balloon technique / K. Matake [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2007. – Vol. 18, N 11. – P. 1436–1440.

409. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 / P. Ferenci [et al.] // J Hepatol. – 2002. – Vol. 35. – P. 716–721.

410. Hepatic sinusoidal endothelial fenestrae express plasma membrane Ca^{++}pump and $Ca^{++}Mg^{++}$-ATPase / H. Yokomori [et al.] // Liver. – 2000. – Vol. 20, N6. – P. 458–464.

411. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future / H. Senoo [et al.] // Cell Biol Int. – 2010. – Vol. 34, N 12. – P. 1247–1272.

412. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites / I. Alam [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 1. – P. 199–203.

413. Hepatocyte-derived cysteinyl leukotrienes modulate vascular tone in experimental cirrhosis / E. Titos [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, N 3. – P. 794–805.

414. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology / Y. Nakanuma [et al.] // Histopathology. – 1996. – Vol. 28, N 3. – P. 195–204.

415. How does human stem cell therapy influence gene expression after liver injury? Microarray evaluation on a rat model / A. C. Piscaglia [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2005. – Vol. 37, N12. – P. 952–963.

416. Howard, E. R. Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices / E. R. Howard, M. D. Stringer, A. P. Mowat // Br J Surg. – 1988. – Vol. 75, N 5. – P. 404–408.

417. Human myofibroblastic hepatic stellate cells express $Ca(^{2+})$-activated $K(^{+})$ channels that modulate the effects of endothelin-1 and nitric oxide / X. Gasull [et al.] // J Hepatol. – 2001. – Vol. 35, N 6. – P. 739–748.

418. Huynh, N. N. Amino acids, arginase and nitric oxide in vascular health / N. N. Huynh, J. Chin-Dusting // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2006. – Vol. 33, N1-2. – P. 1-8.

419. Hyperammonaemia causes many of the changes found after portacaval shunting / J. Jessy [et al.] // Biochem J. – 1990. – Vol. 272, N 2. – P. 311–317.

420. Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction / J. L. Boyer [et al.] // Ann Intern Med. – 1967. – Vol. 66, N 1. – P. 41–68.

421. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome / S. Siramolpiwat [et al.] // Hepatology. – 2014. – Vol. 59, N 6. – P. 2276–2285.

422. Immune function in patients with extrahepatic portal venous obstruction and the effect of splenectomy / L. J. Webb [et al.] // Gastroenterology. – 1980. – Vol. 79, N 1. – P. 99–103.

423. Impairment of autologous mixed lymphocyte reaction in the spleen and peripheral blood lymphocytes of patients with idiopathic portal hypertension / H. Yamaue [et al.] // Gastroenterol Jpn. – 1990. – Vol. 25, N 2. – P. 193–198.

424. Implantation of self-expanding metal stent in the treatment of severe bleeding from esophageal ulcer after endoscopic band ligation / I. Mishin [et al.] // Dis Esophagus. – 2010. – Vol. 23, N 7. – E. 35–38.

425. Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to transplantation / O. Reinhartz [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1998. – Vol. 116, N 4. – P. 633–640.

426. Inadomi, J. Ultrasonographic determination of ascitic volume / J. Inadomi, J. P. Cello, J. Koch // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P. 549–551.

427. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients / K. Okuda [et al.] // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 89, N 2. – P. 279–286.

428. Increased transcription and translation of heme oxygenase in Chinese hamster fibroblasts following photodynamic stress or Photofrin II incubation / C. J. Gomer [et al.] // Photochem Photobiol. – 1991. – Vol. 53. – P. 275–279.

429. Inferior mesocaval shunt for bleeding anorectal varices and portal vein thrombosis / S. Montemurro [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48, N 40. – P. 980–983.

430. Influence of 5-aminolevulinic acid and red light on collagen metabolism of human dermal fibroblasts / S. Karrer [et al.] // J Invest Dermatol. – 2003. – Vol. 120, N 2. – P. 325–331.

431. Inguscio, V. Autophagy contributes to the death/survival balance in cancer photodynamic therapy / Inguscio V., Panzarini E., Dini L. // Cells. – 2012. – Vol. 1. – P. 464–491.

432. Injection sclerotherapy in adult patients with extrahepatic portal venous obstruction / D. Kahn [et al.] // Br J Surg. – 1987. – Vol. 74, N 7. – P. 600–602.

433. Interrelationship between splenic and superior mesenteric venous circulation manifested by transient splenic arterial occlusion using a balloon catheter / O. Nishida [et al.] // Hepatology. – 1987. – Vol.7, N 3. – P. 442–446.

434. Interventions for actinic keratosis / A. K. Gupta [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – 12. – CD004415.

435. Involvement of Ca^{++}-calmodulin-actomyosin system in the contractility of hepatic sinusoidal endothelial fenestrae / M. Oda [et al.] // Cels of the hepatic Sinusoid 4. Kupffer Cell Foundation / Edited by D.L. Knook, E. Wisse. – Leiden, 1993. – P. 174–178.

436. Iwakiri, Y. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium / Y. Iwakiri, M. Grisham, V. Shah // Hepatology. –2008. – Vol. 47, N 5. – P. 1754–1763.

437. Jain, P. Portal vein thrombosis: etiology and clinical outcome of cirrhosis and malignancy-related non-cirrhotic, non-tumoral extrahepatic portal venous obstruction / P. Jain, S. Nijhawan // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 39. – P. 5288–5289.

438. Jeker, R. Hypersplenism / R. Jeker // Ther Umsch. – 2013. – Vol. 70, N 3. – P. 152–156.

439. Jori, G. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers / G. Jori, E. Reddi // Int J. Biochem. – 1993. – Vol. 25, N10. – P. 1369–1375.

440. Kennedy, J. C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience / J. C. Kennedy, R. H. Pottier, D. C. Pross // J Photochem Photobiol B. – 1990. – Vol. 6. – P. 143–148.

441. Kessel, D. HPD: structure and determinants of localization / D. Kessel // Photodynamic therapy of neoplastic diseases / Edited by Kessel D. – Boca Raton: CRC Press, 1990. – P. 1–14.

442. Kessel, D. Initiation of autophagy by photodynamic therapy / D. Kessel, N. L. Oleinick // Methods in Enzymology. – 2009. – Vol. 453. – P. 1–16.

443. Kessel, D. Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis / D. Kessel, Y. Luo // J Photochem Photobiol B. – 1998. – Vol. 42. – P. 89–95.

444. Kiire, C. F.Controlled trial of propranolol to prevent recurrent variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal fibrosis / C. F. Kiire // BMJ. – 1989. – Vol. 298. – P. 1363–1365.

445. Kircheis, G. Hepatic encephalopathy / G. Kircheis, D. Häussinger // Dtsch Med Wochenschr. – 2012. – Vol. 137, N31-32. – P. 1582–1585.

446. Kisseleva, T. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis / T. Kisseleva, D.A. Brenner //J Gastroenterol Hepatol. – 2006. – Vol. 21, Suppl 3. – P. S84–87.

447. Kmieć, Z. Cooperation of liver cells in health and disease / Z. Kmieć // Adv Anat Embryol Cell Biol. – 2001. – Vol. 161. – P. III-XIII, 1–151.

448. Köklü, S. Left-sided portal hypertension: 5-years follow-up / S. Köklü, S. Gültuna, O.Yuksel // Hepatogastroenterology. – 2010. – Vol. 57, N97. – P. 1–2.

449. Korbelik, M. Induction of tumor immunity by photodynamic therapy / M. Korbelik J// Clin Laser Med Surg. – 1996. – Vol. 14, N 5. – P. 329–334.

450. Korbelik, M. Photosensitizer distribution and photosensitized damage of tumor tissues // The fundamental bases of phototherapy / H. Hönigsmann, G. Jori, A. R. Youngs. – Milan: OEMF spa, 1996. – P. 229-245.

451. Krisper, P. Technology insight: artificial extracorporeal liver support--how does Prometheus compare with MARS? / P. Krisper, R. E. Stauber // Nat Clin Pract Nephrol. – 2007. – Vol. 3, N 5. – P. 267–276.

452. Kujovich, J. L. Hemostatic defects in end stage liver disease / J. L. Kujovich // Crit Care Clin. – 2005. – Vol. 21. – P. 563–567.

453. Kumar, M. Is cirrhosis of the liver reversible? / M. Kumar, S. K. Sarin // Indian J. Pediatr. – 2007. – Vol. 74, N 4. – P. 393–399.

454. Kuter, D.J. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia / D.J. Kuter // Annu Rev Med. – 2009. – Vol. 60. – P. 193–206.

455. Lafon, M. E. Nerves and perisinusoidal cells in human liver / M. E. Lafon, P. Bioulac-Sage, N. LeBail // Cells of Hepatic Sinusoid. Kupffer Cell Foundation / Edited by E. Visse, D. L. Knook, Decker K. – Riswijk, 1989. – P. 230–234.

456. Laparoscopic and open splenectomy and azygoportal disconnection for portal hypertension / X. Z. Jiang [et al.] // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, N27. – P. 3421–3425.

457. Laparoscopic splenectomy in portal hypertension: a single-surgeon 13-year experience / Y. Wang [et al.] // Surg Endosc. – 2010. – Vol. 24, N5. – P. 1164–1169.

458. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) / B. Habermalz [et al.] // Surg Endosc. – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 821–848.

459. Laparoscopic Versus Open Splenectomy for Hypersplenism Secondary to Liver Cirrhosis / Zhu Jin-Hui [et al.] // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2009. – Vol. 19, N 3. – P. 258–262.

460. Lautt, W. W. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy:Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction / W.W. Lautt // Hepatol Res. – 2007. – Vol. 37, N 11. – P. 891–903.

461. Lee, S. J. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition / S. J. Lee, K. H. Kim, K. K. Park // World J Hepatol. – 2014. – Vol. 6, N4. – P 207–216.

462. Left-sided portal hypertension / S. Köklü [et al.] // Dig Dis Sci. – 2007. – Vol. 52, N5. – P. 1141–1149.

463. Lejniece, S. Тромбоцитопения / S. Lejniece // Внутренняя медицина. – 2009. – Т. 5. – № 6. – С. 17–18.

464. Ligation of oesophageal varices may increase formation of «deep» gastric collaterals / A. Wiechowska-Kozłowska [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2010. – Vol. 57, N 98. – P. 262–267.

465. Lim, E. J. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage in pre-liver transplant patients / E. J. Lim, P. J. Gow, P. W. Angus // Liver Transpl. – 2009. – Vol. 15, N11. – P. 1508–1513.

466. Linton, R. R. The emergency treatment of massive hematemesis from esophageal varices with special reference to suturing this vessels / R. R. Linton, R. Warren // Surgery. – 1953. – Vol. 33. – P. 243.

467. Liposomal methylene blue hydrogel for selective photodynamic therapy of acne vulgaris / M. Fadel [et al.] // J Drugs Dermatol. – 2009. – Vol. 8, N11. – P. 983–990.

468. Lipson, R. L. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative / R. L. Lipson, E. J. Baldes // Arch. Dermatol. – 1960. – Vol. 82. – P. 508–516.

469. Liver changes in extrahepatic portal venous obstruction / K. P. Sengupta [et al.] // Indian J Med Res. – 1968. – Vol. 56, N 11. – P. 1643–1650.

470. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids / V. Shah [et al.] // J Clin Invest. – 1997. – Vol. 100, N11. – P. 2923–2930.

471. Liver transplantation with renoportal anastomosis after distal splenorenal shunt / T. Kato [et al.] // Arch Surg. – 2000. – Vol. 135. – P. 1401–1404.

472. Lombard, G. F. The treatment of neurosurgical infections by lasers and porphyrins / G. F. Lombard, S. Tealdi, M. M. Lanotte // Photodynamic therapy of tumors and other diseases / Edited by G. Jori, C. A. Perria. – Padova, Italy: Edizione Libreria Progetto, 1985. – P. 363–366.

473. Long term follow-up for patients with liver cirrhosis after partial splenic embolization / K. Murata [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1996. – Vol. 43, N11. – P. 1212–1217.

474. Long-term results of esophagogastric devascularization and splenectomy associated with endoscopic treatment in schistosomal portal hypertension / F. F. Makdissi [et al.] // World J Surg. – 2010. – Vol. 34, N 11. – P. 2682–2688.

475. Long-term results of mesocaval shunts with polytetrafluoroethylene grafts / B. Descottes [et al.] // Int Surg. – 2008. – Vol. 93, N5. – P. 268–273.

476. Lubec, C. Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine) / Ed. C. Lubec, J.A. Rosental – N.Y.: Escom, 1990. – 1196 p.

477. Luna, M. C. Photodynamic therapy mediated induction of early response genes / M. C. Luna, S. Wong, C. J. Gomer // Cancer Res. – 1994. – Vol. 53. – P. 1374–1380.

478. Management of cirrhosis and ascites / P. Gines [et al.] // Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1646–1654.

479. Martinez-Hemandez, A. The hepatic exstracellular matrix II: Ontogenesis, Regeneration and circhosis / A. Martinez-Hemandez, P. S. Amenta // Virchows Archiv. A. – 1993. – Vol. 423. – P. 77–84.

480. McCuskey, R. S. The hepatic microvascular system in health and its response to toxicants / R. S. McCuskey // Anat Rec (Hoboken). – 2008. – Vol. 291, N 6. – P. 661–671.

481. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis / S. H. Shah [et al.] //Am J Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91, N 12. – P. 2580–2583.

482. Mechanisms underlying TGF-beta1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis / S. H. Jeon [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2007. – Vol. 81, N 2. – P. 557–566.

483. Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmiumtetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // J. Appl. Physics. – 1961. – Vol. 32. – P. 1637–1643.

484. Mitochondrial permeability transition triggers lymphocyte apoptosis / P. Marchetti [et al.] // J Immunol. – 1996. – Vol. 157. – P. 4830–4836.

485. Mizuno, S. Hepatocyte growth factor: a regenerative drug for acute hepatitis and liver cirrhosis / S. Mizuno, T. Nakamura // Regen. Med. – 2007. – Vol. 2, N2. – P. 161–170.

486. Moan, J. Porphyrin photosensitization and phototherapy / J. Moan // Photochem Photobiol. – 1986. – Vol. 43. – P. 681–690.

487. Moan, J. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen / J. Moan, K. Berg // Photochem Photobiol. – 1991. – Vol. 53. – P. 549–553.

488. Modified Sugiura operation: long-term results / G. Battaglia [et al.] // World. J. Surg. – 1996. – Vol. 20, N 3. – P. 319–324

489. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients / G. Fattovich [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – P. 463–472.

490. Moreau, R. Molecular mechanisms of systemic vasodilation and hyperdynamic circulatory state of cirrhosis / R. Moreau // Portal

hypertension: pathobiology, evaluation, and treatment / Edited by A.J. Sanyal, V. H. Shan – New Jersey: Humana Press, Totowa, 2005. – P. 51–64.

491. Morphology of portal hypertension at the early stage of liver damage induced by CCl4: an experimental study with dogs / R.P. Zhang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2004. – Vol. 84, N 13. – P. 1118–1121.

492. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liverdecompensation in cirrhotic patients: a nation-wide, prospective, 3-year follow-up study in Italy / S. Bruno [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, N7. P. 1112–1122.

493. Mukherjee, A. K. Hepatoportal sclerosis – its relationship to intrahepatic portal venous thrombosis / A. K. Mukherjee, V. Ramalingaswami, N. C. Nayak // Indian J Med Res. – 1979. – Vol. 69. – P. 152–160.

494. Naber, A. H. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an important cause of portal hypertension in non-cirrhotic patients / A. H. Naber, U. Van Haelst, S. H. Yap // J Hepatol. – 1991. – Vol. 12, N 1. – P. 94–99.

495. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis / R. Bataller [et al.] // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 112, N 9. – P. 1383–1394.

496. Nakanuma, Y. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: retrospective survey in autopsy series / Y. Nakanuma // J Clin Gastroenterol. – 1990. – Vol. 12, N 4. – P. 460–465.

497. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites / R. Planas [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 1385–1394.

498. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension / S. Fiorucci [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2001. – Vol. 98, N 15. – P. 8897–8902.

499. Ndraha, S. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition / S. Ndraha , I. Hasan , M. Simadibrata // Acta Med Indones. – 2011. – Vol. 43, N 1. – P. 18–22.

500. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide / A. Casini [et al.] // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, N 2. – P. 361–367.

501. New aspects of clinical application of PDT with Photolon (Fotolon) / P. T. Petrov [et al.] // 12 48. Intern. Congress of the European Medical Laser Association in conjunction with the World Association of Laser Therapy, Prague, 20-22 September 2007: book of abstracts. – Prague, 2007 – P. 18.

502. Nie, Z. Is photodynamic therapy a solution for keloid? / Z. Nie // G Ital Dermatol Venereol. – 2011. – Vol. 146, N6. – P. 463–472.

503. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver / M. K. Mittal [et al.] // Am J Physiol. – 1994. – Vol. 267 (3 Pt 1). – G. 416–422.

504. Nitrovasodilators inhibit platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of activated human hepatic stellate cells / P. Failli [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, N 2. – P. 479–492.

505. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature / R. K. Dhiman [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 17, N 1. – P. 6–16.

506. Novel photodynamic therapy against biliary tract carcinoma using mono-L: -aspartyl chlorine e6: basic evaluation for its feasibility and efficacy / K. Kasuya K [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2010. – Vol. 17, N3. – P. 313–321.

507. Novel treatments for immune thrombocytopenia / A. Shih [et al.] // Presse Med. – 2014. Vol. 43, N4 Pt 2. – P. 87–95.

508. Nseyo, U. O. Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy 29. in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder / U. O. Nseyo, B. Shumaker, E. A. Klein // J. Urol. – 1998. – Vol. 160, N1. – P. 39–44.

509. Nucci, V. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: report of 14 cases and review / V. Nucci, D. Torchia, P. Cappugi // Int J Infect Dis. – 2010. – Vol. 14, Suppl 3. – P. e280–e282.

510. Ochsner, M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours / M. Ochsner // J Photochem Photobiol B. – 1997. – Vol. 39, N 1. – P. 1–18.

511. Oda, M. Local regulators of hepatic sinusoidal microcirculation: recent advances. / M. Oda, J. Y. Han, H. Yokomori // Clin Hemorheol Microcirc. – 2000. – Vol. 23, N 2–4. – P. 85–94.

512. Oda, M. Regulatory mechanisms of hepatic microcirculation / M. Oda, H. Yokomori, J. Y. Han // Clin Hemorheol Microcirc. – 2003. – Vol. 29, N 3-4. – P. 167–182.

513. Okuda, K. Idiopathic portal hypertension (hepatoportal sclerosis) / K. Okuda, H. Obata // Portal hypertension. Clinical and Physiological Aspects / Edited by K. Okuda, J.P. Benhamou. –Tokyo: Springer, 1992. – P. 271–287.

514. Okudaira, M. Idiopathic portal hypertension and its pathology / M. Okudaira, M. Ohbu, K. Okuda // Semin Liver Dis. – 2002. – Vol. 22, N 1. – P. 59–72.

515. Oliveira de, R. R. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: A preliminary randomized controlled clinical study / R. R. de Oliveira [et al.] // J Periodontol. – 2007. – Vol. 78, N 6. – P. 965–973.

516. Orloff, M. J. Treatment of bleeding esophagogastric varices due to extrahepatic portal hypertension: results of portal-systemic shunts during 35 years / M. J. Orloff, M. S. Orloff, M. Rambotti // J Pediatr Surg. – 1994. – Vol.29, N 2. – P. 142–151.

517. Orthotopic liver transplantation for idiopathic portal hypertension: indications and outcome / J. Dumortier [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36, N 4. – P. 417–422.

518. Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: report of two autopsy cases and a review of literature / K. Tsuneyama [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 17, N 2. – P. 217–223.

519. Oxidation of hypotaurine and cysteine sulphinic acid by peroxynitrite / M. Fontana [et al.] // Biochem J. – 2005. – Vol. 389. – P. 233–240.

520. Panzer, S. Eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and HCV-related thrombocytopenia / S. Panzer // Drugs Today (Barc). – 2009. – Vol. 45. – P. 93–99.

521. Partial hepatectomy-induced regeneration accelerates reversion of liver fibrosis involving participation of hepatic stellate cells / Suárez-Cuenca J.A. [et al.] // Exp Biol Med (Maywood). – 2008. – Vol. 233, N 7. – P. 827–839.

522. Partial resection of the spleen and spleno-renal shunt in the treatment of portal hypertension with splenomegaly and hypersplenism / B Radević [et al.] // Acta Chir Iugosl. – 2002. – Vol. 49, N 6. – P. 93–98.

523. Partial splenic embolization for hypersplenism before and aer liver transplantation / C.S. Sockrider [et al.] // Clin Transplant 2002. – Vol. 16, Suppl 7. – P. 59–61.

524. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhotic patients. A case series / S. Omer [et al.] // J Gastrointestin Liver Dis. – 2014. – Vol. 23, N 2. – P. 215–218.

525. Partial splenic embolization reverses insulin resistance in patients with liver cirrhosis // H. Shimizu [et al.] // Intern Med. – 2009. – Vol. 48, N10. – P. 747–751.

526. Partial splenic embolization versus splenectomy for the management of hypersplenism in cirrhotic patients / M. A. Amin [et al.] // World J Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 1702–1710.

527. Pathology of the liver in "idiopathic portal hypertension" associated with autoimmune disease. The Ministry of Health and Welfare Disorders of Portal Circulation Research Committee / Y. Nakanuma [et al.] // Acta Pathol Jpn. – 1989. – Vol. 39, N 9. – P. 586–592.

528. Pathomorphology of acute and chronic stages of CCl-4-indused liver fibrosis: immunohistochemical and in situ hibrodization studies / H. Herbst [et al.] // J/ Gastroenterol. – 1992. – Vol. 30, № 1. – P. 21–28.

529. Patidar, K. R. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy / K. R. Patidar, J. S. Bajaj // Metab Brain Dis. – 2013. – Vol. 28, N 2. – P. 307–312.

530. Peck-Radosavljevic, M. Thrombocytopenia in liver disease / M. Peck-Radosavljevic // Can J Gastroenterol. – 2000, Vol. 14, Suppl D. – P. 60D–66D.

531. Peng, Q. Correlation of subcellular and intratumoral photosensitizer localization with ultrastructural features after photodynamic therapy / Q. Peng, J. Moan, J. M. Nesland // Ultrastruct Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 109–129.

532. Percutaneous retroperitoneal splenorenal stent shunt:an experimental study in swine model with portal hypertension / L. G. Wang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2010. – Vol. 90, N 17. – P. 1216–1219.

533. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis / M. Mohamadnejad [et al.] // Arch Iran Med. – 2007. – Vol. 10, N 4. – P. 435–438.

534. Photodynamic therapy / T. J. Dougherty [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90, N12. – P. 889–905.

535. Photodynamic therapy in a patient with chronic central serous chorioretinopathy--a case report / W. Pociej [et al.] // Klin Oczna. – 2014. – Vol. 116, N 1. – P. 28–31.

536. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art / P. Babilas [et al.] // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2010. – Vol. 26, N 3. – P. 118–132.

537. Photodynamic therapy inactivates extracellular matrix-basic fibroblast growth factor: insights to its effect on the vascular wall / G. LaMuraglia [et al.] // J Vasc Surg. – 1997. – Vol. 26. – P. 294–301.

538. Photodynamic therapy of high-grade gliomas with Photolon® (Fotolon®). Results of the open-label randomized clinical trial / A.S. Fedulov [et al.] // J Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2008. – Vol. 5, suppl. 1. – P. 7-19.

539. Photodynamic therapy of arteries: a novel approach for treatment of experimental intimal hyperplasia / P. Ortu [et al.] // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 1189–1196.

540. Photodynamic therapy of cancer: an update / P. Agostinis [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2011. – Vol. 61, N 4. – P. 250–281.

541. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon / Y. P. Istomin [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2010. – Vol. 7, N 3. – P. 144–151.

542. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report. Treatment of age-related maculardegeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group // Arch Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117. – P. 1329–1345.

543. Photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 (Npe6) for the treatment of cutaneous disease: a Phase I clinical study / S.W. Taber [et al.] // Clin. Cancer Res. – 1998. – Vol. 4, N11. – P. 2741–2746.

544. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in actinic cheilitis: an 18-month clinical and histological follow-up / E. Sotiriou [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2010. – Vol. 24, N8. – P. 916–920.

545. Photodynamic therapy: an innovative approach to the treatment of keloid disease evaluated using subjective and objective non-invasive tools / S. Ud-Din, [et al.] // Arch Dermatol Res. – 2013. – Vol. 305, N 3. – P. 205–214.

546. Photodynamic therapy: new treatment for therapy-resistant plantar warts / C. A. Schroeter [et al.] // Dermatol Surg. – 2005 – Vol. 31, N1. – P. 71–75.

547. Photodynamic treatment for viral infections of the skin / R. Rossi [et al.] // G Ital Dermatol Venereol. – 2009. – Vol. 144, N1. – P. 79–83.

548. Photodynamic treatment of cutaneous leishmaniasis / S. Sohl [et al.] // J Dtsch Dermatol Ges. – 2007. – Vol. 5, N2. – P. 128–130.

549. Photolon™ – photosensitization induces apoptosis via ROS-mediated cross-talk between mitochondria and lysosomes / M. Ali-Seyed [et al.] // Int J Oncol. – 2011. – Vol. 39, N 4. – P. 821–831.

550. Photosensitization with derivatives of chlorin p6 / D. Kessel [et al.] // J Photochem Photobiol B. – 1995. – Vol. 28. – P. 13–18.

551. Photosensitizer delivery to vulnerable atherosclerotic plaque: comparison of macrophage-targeted conjugate versus free chlorin(e6) / A. Tawakol [et al.] // J Biomed Opt (Journal of biomedical optics). – 2006. – Vol. 11, N 2. – P. 021008.

552. Phototherapy of cancer and atheromatous plaque with texaphyrins / K. Woodburn [et al.] // J Clin Laser Med Surg. – 1996. – Vol. 14. – P. 343–348.

553. Pilot study on photodynamic therapy for acne using indocyanine green and diode laser / B. J. Kim [et al.] // J Dermatol. – 2009. – Vol. 36, N1. – P. 17–21.

554. Pimentel, J. C. Liver disease in vineyard sprayers / J. C. Pimentel, AP. Menezes // Gastroenterology. – 1977. – Vol. 72, N 2. – P. 275–283.

555. Pinzani, M. Anatomy and vascular biology of the cells in the portal circulation / M. Pinzani, F. Vissutti // Portal hypertension: pathobiology, evaluation, and treatment / Edited by A. J. Sanyal, V. H. Shan – New Jersey: Humana Press, Totowa, 2005. – P. 15–37.

556. Pinzani, M. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis / M. Pinzani, P.Gentilini // Semin Liver Dis. – 1999. – Vol. 19, N 4. – P. 397–410.

557. Plasma endothelin levels in patients with cirrhosis and their relationships to the severity of cirrhosis and renal function / Y. T. Tsai [et al.] // J Hepatol. – 1995. – Vol. 23, N6. – P. 681–688.

558. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk / F. Alvarez [et al.] // J Pediatr. – 1983. – Vol. 103, N 5. – P. 696–702.

559. Portal-systemic encephalopathy in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt treatment of acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis / M. J. Orloff [et al.] // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250, N 4. – P. 598–610.

560. Portal-systemic shunt between the inferior mesenteric vein and inferior vena cava in a patient with hepatic encephalopathy: successful occlusion by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration

/ H. Kakizawa [et al.] // Hiroshima J Med Sci. – 2011. – Vol. 60, N 1. – P. 15–19.

561. Predicting the response of obstructive endobronchial tumors to photodynamic therapy / S. Lam [et al.] // Cancer. – 1986. – Vol. 58, N 10. – P. 2298–2306.

562. Predictors and outcomes of photodynamic therapy on circumscribed choroidal hemangiomas in Chinese patients / M. Wang [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2014. – Vol. 127, N 15. – P. 2874–2876.

563. Preoperative imaging of left portal vein at the Rex recess for Rex shunt formation using wedged hepatic vein carbon dioxide portography / S. Puppala [et al.] // J Pediatr Surg. – 2009. – Vol. 44, N 10. – P. 2043–2047.

564. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China / Yu-Yuan Li [et al.] // World J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, N 16. – P. 2397–2401.

565. Prevention of cultured rat stellate cell transformation and endothelin-B receptor upregulation by retinoic acid / X. Chi [et al.] // Br J Pharmacol. – 2003. – Vol. 139, N4. – P. 765–774.

566. Profile of hypersplenism in cirrhosisand non-cirrhotic portal hypertension / S. Mehta [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. A217.

567. Proliferating cell nuclear antigen, plasma fibronecting and liver regeneration rate after seventy percent hepatectomy in normal and cirrhotic rats / K. Chijiiwa [et al.] // Surgery. – 1994. – Vol.116, N 3. – P 544–549.

568. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence / S. K. Sarin [et al.] // J Hepatol. – 1997. – Vol. 26, N4. – P. 826–832.

569. Proximal splenorenal shunts for extrahepatic portal venous obstruction in children / A. S. Prasad [et al.] // Ann Surg. – 1994. – Vol. 219, N 2. – P. 193–196.

570. Qureshi, M. O. Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy / M. O. Qureshi, N. Khokhar, F. Shafqat // J Coll Physicians Surg Pak. – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 160–163.

571. Raab, O. Ueber diewirkung fluoreszierender stoffe auf infusori / O. Raab // Z Biol. – 1900. – Vol. 39. – P. 524–536.

572. Rachlin, L. Umbilical vein catheterization and cirrhosis / L. Rachlin, R. H. Nansen, J. J. Carolan // Surg., Gynec., Obstet. – 1970. – Vol. 130, N2. – P. 272–275.

573. Rahmani, O. Distal inferior mesenteric veins to renal vein shunt for treatment of bleeding anorectal varices: case report and review of literature / O. Rahmani, L. M. Wolpert, A. D. Drezner // J Vasc Surg. – 2002. – Vol. 36, N6. – P. 1264–1266.

574. Rappaport, A. M. Physioanatomic consideration / A. M. Rappaport // Diseases of liver / Edited by L. Schiff, ER.Schiff. – Philadelphia, PA: JB Lippincot, 1987. – P. 1–46.

575. Rappaport, A. M. The microcirculatory hepatic unit / A. M. Rappaport // Microvasc Res. – 1973. – Vol. 6, N2. – P. 212–228.

576. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy / B. Condat [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 32, N3. – P. 466–470.

577. Recurrent massive haemorrhage from an endoscopically inevident isolated rectal varix / C. Azar [et al.] // Dig Liver Dis. – 2006. – Vol. 38, N11. – P. 851–853.

578. Reinehr, R. Regulation of endothelin-A receptor sensitivity by cyclic adenosine monophosphate in rat hepatic stellate cells / R. Reinehr, R. Fischer, D. Häussinger // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, N 4 Pt 1. – P. 861-873.

579. Relationship between portal venous and hepatic arterial blood flows: spectrum of response / T. Kawasaki [et al.] // Am J Physiol. – 1990. – Vol. 259, N6 Pt 1. – P. G1010–1018.

580. Rennie, M. J. Reliability of results and interpretation of measures of 3-methylhistidine in muscle interstitium as marker of muscle proteolysis / M. J. Rennie, S. Phillips, K. Smith // J Appl Physiol. – 2008. – Vol. 105, N4. – P. 1380–1381.

581. Resting state cortical electroencephalographic rhythms in covert hepatic encephalopathy and Alzheimer's disease / Babiloni C [et al.] // J Alzheimers Dis. – 2013. – Vol. 34, N3. – P. 707–725.

582. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent / J. Zehetner [et al.] // Surg Endosc. – 2008. – Vol. 22, N 10. – P. 2149–2152.

583. Review of experimental models for inducing hepatic cirrhosis by bile duct ligation and carbon tetrachloride injection / T. G. Marques [et al.] // Acta Cir Bras. – 2012. – Vol. 27, N 8. – P. 589–594.

584. Reynaert, H. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension / H. Reynaert, D. Urbain, A. Geerts // Anat Rec (Hoboken). 2008. – Vol. 291, N6. – P. 693–698.

585. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // J. Cell. Biol. – 1963. – Vol. 17. – P. 208–212.

586. Riordan, J. F. Angiotensin II: biosynthesis, molecular recognition, and signal transduction / J. F. Riordan // Cell Mol Neurobiol. – 1995. – Vol. 15, N 6. P. 637–651.

587. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension / N. Kinjo [et al.] // Br J Surg. – 2010. – Vol. 97, N 6. – P. 910–916.

588. Rivera Ramos, J. F. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy / J. F. Rivera Ramos, C. Rodríguez Leal // Ann Hepatol. – 2011. – Vol. 10, Suppl 2. – S. 36–39.

589. Rochling, F. A. Management of ascites / F. A. Rochling, R. K. Zetterman // Drugs. – 2009. – Vol. 69, N 13. – P. 1739–1760.

590. Rockey, D. C. Cell and molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance and hemodynamic correlates / D. C. Rockey // Portal hypertension: pathobiology, evaluation, and treatment / Edited by A. J. Sanyal, V. H. Shan – New Jersey: Humana Press, Totowa, 2005. – P. 37–50.

591. Rockey, D. C. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance / D. C. Rockey, R. A. Weisiger // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, N 1. – P. 233–240.

592. Rockey, D. C. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension / D. C. Rockey, J. J. Chung // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114, N 2. – P. 344–351.

593. Rockey, D. C. Regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide during hepatic injury and fibrogenesis / D. C. Rockey, J. J. Chung //Am J Physiol. – 1997. – Vol. 273, N 1 Pt 1. – P. G124–130.

594. Rockey, D. C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies / D. C. Rockey // Clin Gastroenterol Hepatol. –2013. – Vol. 11, N3. – P. 224–231.

595. Rodriguez, E. Innovative therapies: photodynamic therapy / E. Rodriguez, P. Baas, J.S. Friedberg // Thorac Surg Clin. – 2004. – Vol. 14, N 4. – P. 557–566.

596. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver / K. Shimamatsu, I. R. Wanless // Hepatology. – 1997. – Vol. 26, N 2. – P. 343–350.

597. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. / M. Bolognesi [et al.] // Dig Liver Dis. – 2002. – Vol. 34, N 2. – P. 144–150.

598. Role of surgery in the treatment of refractory ascites in cirrhotic patients / D. C. Borie [et al.] // Ann Chir. – 1999. – Vol. 53, N 10. – P. 966–972.

599. Role of zinc in subclinical hepatic encephalopathy: Comparison with somatosensory-evoked potentials / S. S. Yang [et al.] //J Gastroenterol Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 375–379.

600. Romero-Gömez, M. Anticoagulation therapy for recent portal vein thrombosis in a patient with liver cirrhosis suffering from variceal rebleeding / M. Romero-Gömez, R. Gutierrez-Tous, D. Delgado-Mije // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122, N 7. – P. 2095.

601. Rösch, J. Extrahepatic portal obstruction in childhood and its angiographic diagnosis / J. Rösch, C. T. Dotter // Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. – 1971. – Vol. 112, N 1. – P. 143–149.

602. Runyon, B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis / B. A. Runyon // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 841–856.

603. Runyon, B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B. A. Runyon // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, N 6. – P. 2087–2107.

604. Rupture of rectal varices treated with endoscopic variceal ligation / M. Shiraki [et al.] // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2004. – Vol. 14, N 5. – P. 295–299.

605. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study / A.A. Khan [et al.] // Transplant Proc. – 2008. – Vol. 40, N 4. – P. 1140–1144.

606. Sarin, S. K. Non-cirrhotic portal fibrosis / S. K. Sarin // J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 17, Suppl 3. – P. S214–223.

607. Sarin, S. K. Non-cirrhotic portal hypertension / S. K. Sarin, R. Khanna // Clin Liver Dis. – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. 451–476.

608. Sarin, S. K. Noncirrhotic portal hypertension and portal vein thrombosis / S. K. Sarin, M. Wadhavan // Portal hypertension: pathobiology, evaluation, and treatment / Edited by A. J. Sanyal, V. H. Shan – New Jersey: Humana Press, Totowa, 2005. – P. 411–432.

609. Schweiger, E. S. Treatment of hidradenitis suppurativa by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: preliminary results

/ E. S. Schweiger, C. C. Riddle, D. J. Aires // J Drugs Dermatol. – 2011. – Vol. 10, N 4. – P. 381–386.

610. Sclerotherapy in extrahepatic portal venous obstruction / Y. K. Chawla [et al.] // Gut. – 1990. – Vol. 31, N 2. – P. 213–216.

611. Serum amino acid changes in rats with thioacetamide-induced liver cirrosis / L. Fontana [et al] // Toxicology – 1996. – Vol. 106, N 1–3. – P. 197–206.

612. Shah , V. Cellular and molecular basis of portal hypertension / Shah V. // Clin Liver Dis. – 2001. – Vol. 5, N 3. – P. 629–644.

613. Shah, S. R. Presentation and natural history of variceal bleeding in patients with portal hypertension due to extrahepatic portal venous obstruction / S. R. Shah, S. K. Mathur // Indian J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 22, N 6. – P. 217–220.

614. Shao, R. Regulation of endothelin-1 synthesis by endothelin-converting enzyme-1 during wound healing / R. Shao, W. Yan, D. C. Rockey // J Biol Chem. – 1999. – Vol. 274, N 5. – P. 3228–3234.

615. Sharma, J. B. Laparoscopic oxidized cellulose (Surgicel) application for small uterine perforations / J. B. Sharma, M. Malhotra, P. Pundir // Int J Gynaecol Obstet. – 2003. – Vol. 83, N 3. – P. 271–275.

616. Sharma, J. B. Successful management of uterine incision hemorrhage in caesarean section with topical oxidized regenerated cellulose (Surgicel Nu Knit): a case report / J. B. Sharma, M. Malhotra // Arch Gynecol Obstet. – 2006. – Vol. 274, № 2. – P. 115–116.

617. Shepro, D. Pericyte physiology / D. Shepro, Morel N.M. // FASEB J. – 1993. – Vol. 7, N 11. – P. 1031–1038.

618. Short and limited effect of long-pulsed dye laser alone and in combination with photodynamic therapy for inflammatory rosacea / K. Togsverd-Bo [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 200–201.

619. Side-to-side lienorenal shunt without splenectomy in non-cirrhotic portal hypertension in children / S. K. Mitra [et al.] // J Pediatr Surg. – 1993. – Vol. 28, N 3. – P. 398–401.

620. Signcance of laparoscopic splenectomy in patients with hypersplenism / Y. Watanabe [et al.] // World J Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 549–555.

621. Silver, H. Psoriasis vulgaris treated with hematoporphyrin / H. Silver // Arch Dermatol Syph. – 1937. – Vol. 36. – P. 1118–1119.

622. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function

for the liver-specific pericyte? / J. S. Lee [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. – P. 817–825.

623. Sites of photodamage in vivoand in vitro by a cationic porphyrin / D. Kessel [et al.] // Photochem Photobiol. – 1995. – Vol. 62. – P. 875–881.

624. Skeletal muscle proteolysis in response to short-term unloading in humans / P. A. Tesch [et al.] // J Appl Physiol. – 2008. – Vol. 105, № 3. – P. 902–906.

625. Smets, F. Cell transplantation in the treatment of liver diseases / F. Smets, M. Najimi, E. M. Sokal // Pediatr. Transplant. – 2008. – Vol. 12, N1. – P. 6–13.

626. Smooth muscle alpha-actin expression in rat hepatic stellate cell is regulated by nitric oxide and cGMP production / N. Kawada [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 1996. – Vol. 229, N 1. – P. 238–242.

627. Soon, R. K. Stellate Cell Contraction: Role, Regulation, and Potential Therapeutic Target / R. K. Soon, H. F. Yee // Clin Liver Dis. – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 791–803.

628. Spence, R. A. Results in 100 consecutive patients with stapled esophageal transection for varices / R. A. Spence, G. W. Johnston // Surg. Gynecol. Obstet. – 1985. – Vol. 160, N 4. – P. 323–329.

629. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis. K. Murata [et al.] //Hepatogastroenterology. – 2008. – Vol. 55, N 85. – P. 1407–1411.

630. Splenectomy in cirrhosis with hypersplenism: improvement in cytopenias, Child’s status and institution of specific treatment of hepatitis C with success / S. Kedia et al. [et al.] // Ann Hepatology. – 2012. – Vol. 11. – P. 921–929.

631. Splenic artery embolization for the treatment of refractory ascites after liver transplantation / C. Quintini [et al.] // Liver Transpl. – 2011. – Vol. 17, N6. – P. 668–673.

632. Splenic autotransplantation combined with lower esophagus transaction in the treatment of hepatic cirrhosis induced portal hypertension / C. Z. Shang [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2009. – Vol. 47, N 2. – P. 83–85.

633. Splenic infarction after cyanoacrylate injection for fundal varices / J. Kim [et al.] // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42, Suppl 2. – E. 118.

634. Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis / J. Djordjević [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 2010. – Vol. 67, N 2. – P. 166–169.

635. Staple-line erosion: a common source of recurrent bleeding following stapled oesophageal transection / G. L. Kaye [et al.] // Br. J. Surg. – 1991. – Vol. 78, N 11. – P. 1355–1357.

636. Stasi, R. How to approach thrombocytopenia / Stasi R. // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2012. – Vol. 2012. – P. 191–197.

637. Statius van Eps, R. Photodynamic therapy inhibits transforming growth factor beta / R. Statius van Eps, G. LaMuraglia // J Vasc Surg. – 1997. – Vol. 25. – P. 1044–1052.

638. Steffan, A. M. Increase in the number of fenestrae in mouse endothelial liver cells by altering the cytoskeleton with cytochalasin B / A. M. Steffan, J. L. Gendrault, A. Kirn // Hepatology. – 1987. – Vol. 7, N 6. – P. 1230–1238.

639. Stem cells for liver tissue repair: current knowledge and perspectives / P. A. Lysy [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 864–875.

640. Stimulation of inducible nitric oxide synthase in rat liver by hyaluronan fragments / D. C. Rockey [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, N 1. – P. 86–92.

641. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver / E. Wisse [et al.] // Toxicol Pathol. – 1996. – Vol. 24, N 1. – P. 100–111.

642. Sugiura, M. A new technique for treating esophageal varices / M. Sugiura, S. Futagawa // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1973. – Vol. 66, N 5. – P. 677–685.

643. Sugiura, M. Esophageal transection with paraesophagogastric devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices / M. Sugiura, S. Futagawa // World. J. Surg. – 1984. – Vol. 8, N 5. – P. 673–679.

644. Surgical and endovascular treatment of severe complications secondary ononcirrhotic_portal_hypertension: experience of 56 cases / J. Wu [et al.] // Ann Vasc Surg. – 2013. – Vol. 27, N 4. – P. 441–446.

645. Surgical management of gastric varices and morbid obesity: a novel approach / D. J. Christian [et al.] // Surg Obes Relat Dis. – 2010. – Vol. 6, N 4. – P. 448–450.

646. Surgical shunting versus transjugular intrahepatic portasystemic shunting for bleeding varices resulting from portal hypertension

and cirrhosis: a meta-analysis / W Clark [et al.] // Am Surg. – 2010. – Vol. 76, N 8. – P. 857–864.

647. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis / G. d'Amico [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1986. Vol. 31. – P 468–475.

648. Svegliati-Baroni, G. Hepatic fibrogenesis in response to chronic liver injury: novel insights on the role of cell-to-cell interaction and transition / G. Svegliati-Baroni, S. De Minicis, M. Marzioni // Liver Int. – 2008. – Vol. 28, N 8. – P. 1052–1064.

649. Tajiri, K. Branched-chain amino acids in liver diseases / K. Tajiri, Y. Shimizu // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, N 43. – P. 7620–7629.

650. Tandon, B. N. Non-cirrhotic portal hypertension in northern India. Clinical features and liver function tests / B. N. Tandon, S. Nundy, N. C. Nayak // Portal hypertension. Clinical and Physiological Aspects / Edited by K. Okuda, J. P. Benhamou. –Tokyo: Springer, 1992. – P. 377–386.

651. Terminology of nodular hepatocellular lesions / International Working Party // Hepatology. – 1995. – Vol. 22, N3. – P. 983–993.

652. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors / O. I. Aruoma // Biochem J. – 1988. – Vol. 15. – P. 251–255.

653. The binding of tumor localizing porphyrins to a fibrin matrix and their effects following photoirradiation / D. A. Musser [et al.] // Res. Commun Chem. Pathol. Pharmacol. – 1980. – Vol. 28. – P. 505–525.

654. The development of extrahepatic portal obstruction after undergoing multiple operations for a congenital dilatation of the bile duct: report of a case / K. Furugaki [et al.] // Surg Today. – 1998. – Vol. 28. – P. 355–358.

655. The feasibility and safety of radiofrequency ablation for secondary splenomegaly and hypersplenism in dogs / Q. D. Liu [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2003. – Vol. 41, N 4. – P. 299–302.

656. The hepatic microcirculation in experimental cirrhosis. A scanning electron microscopy study of microcorrosion casts / E. Gaudio [et al.] // Scanning microsc. – 1991. – Vol. 5, N 2. – P. 495–502.

657. The liver sieve: considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of Disse / E. Wisse [et al.] // Hepatology. – 1985. – Vol. 5, N 4. – P. 683–692.

658. The model for the end-stage liver disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding / D. Benedeto-Stojanov [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 2009. – V. 66(9). – P. 724–728.

659. The outcome of partial splenic embolization for hypersplenism in the cirrhotic patients / S. A. Elmonem [et al.] // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2011. – Vol. 42. – P. 35–42.

660. The role of endothelin-1 and its receptor blockers on the liver function / Ł. Michalski [et al.] // Gen Physiol Biophys. – 2012. – Vol. 31, N 4. – P. 383–388.

661. The role of intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of cerebral metastases / M.I. Kurzhupov [et al.] // Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko. – 2010. – Vol. 3. – P. 62–65.

662. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis / T. Egesel [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2000. – Vol. 30, N 1. – P. 66–71.

663. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action / B. Cullen [et al.] // Int J Biochem Cell Biol. – 2002. – Vol. 34, № 12. – P. 1544–1556.

664. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in wound repair: effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing / J Hart [et al.] // Int J Biochem Cell Biol. – 2002. – Vol. 34, № 12. – P. 1557–1570.

665. The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy / D. Kessel [et al.] // J. Photochem. Photobiol. – 1997. – Vol. 65, N 3. – P. 422–426.

666. The Sengstaken-Blakemore tube: uses and abuses / E. Seet [et al.] // Singapore Med J. – 2008. – Vol. 49, N 8. – P. 195–197.

667. The successful use of ALA-PDT in the treatment of recalcitrant molluscum contagiosum / M.H. Gold [et al.] // J Drugs Dermatol. – 2004. – Vol. 3, N 2. – P. 187–190.

668. Thimgan, M.S. Quantitation of rat hepatic stellate cell contraction: stellate cells' contribution to sinusoidal resistance / M. S. Thimgan, H. F. Yee Jr. // Am J Physiol. – 1999. – Vol. 277, N 1 Pt 1. – P. G137–143.

669. Thompson, A. J. Antifibrotic therapies: will we ever get there? / A. J. Thompson, K. Patel // Curr Gastroenterol Rep. – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 23–29.

670. Three-dimensional observations of the hepatic arterial terminations in rat, hamster and human liver by scanning electron microscopy of microvascular casts / K. Yamamoto [et al.] // Hepatology. – 1985. – Vol. 5, N 3. – P. 452–456.

671. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation / T. G. Martin [et al.] // Ann Intern Med. – 1997. – Vol. 127. – P. 286–288.

672. TIPS – новый метод лечения осложнений портальной гипертензии / И. И. Затевахин [и др.] // Анналы хирургии. – 2008. – № 2. – С. 43–46.

673. TIPS for refractory ascites: a single-centre experience / U. Thalheimer [et al.] // J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44, N 10. – P. 1089–1095.

674. Torres, D. S. Cognitive assessment of patients with minimal hepatic encephalopathy in Brazil / D. S. Torres, J. Abrantes, C. E. Brandão-Mello // Metab Brain Dis. – 2013. – Vol. 28, N3. – P. 473–483.

675. Toward understanding the high PDT efficacy of chlorine e6–polyvinylpyrrolidone formulations: Photophysical and molecular aspects of photosensitizer–polymer interaction in vitro / H. A. Isakau [et al.] // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2008. – Vol. 92. – P. 165–174.

676. Transabdominal extensive oesophagogastric devascularization with gastro-oesophageal stapling in the management of acute variceal bleeding / S. K. Mathur [et al.] // Br. J. Surg. – 1997. – Vol. 84, N 3. – P. 413–417.

677. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and combination with percutaneous transhepatic or transsplenic approach for the treatment of portal vein thrombosis with or without cavernomatous transformation / G. H. Han [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 89, N 22. – P. 1549–1552.

678. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation / M. Senzolo [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 23, N 6. – P. 767–775.

679. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice / I. Sakaida [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 40, N6. – P. 1304–1311.

680. Tsochatzis, E. A. Liver cirrhosis / Tsochatzis E. A., Bosch J., Burroughs A. K. // Lancet. – 2014. – Vol. 383, N 9930. – P. 1749–1761.

681. Uflacker, R. Applications of percutaneous mechanical thrombectomy in transjugular intrahepatic portosystemic shunt and portal vein thrombosis. R. Uflacker // Tech Vasc Interv Radiol. – 2003. – Vol. 6, N 1. – P. 59–69.

682. Urokinase-type plasminogen activator supports liver repair independent of its cellular receptor / K. Shanmukhappa [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2006. – Vol. 6. – P. 40.

683. Use of hematoporphyrin derivative in detection and management of cervical cancer / M. J. Gray [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1967. – Vol. 99. – P. 766–771.

684. Use of splenic artery embolization to relieve tense ascites following liver transplantation in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / C. Y. Chang [et al.] // Liver Transpl. – 2007 – Vol. 13, N 11. – P. 1532–1537.

685. Valla, D. C. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. / D. C. Valla, B. Condat // J Hepatol. – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 865–871.

686. Value of portal hemodynamics and hypersplenism in cirrhosis staging / B.M. Shi [et al.] // World J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, N 5. – P. 708–711.

687. Variceal Recurrence, Rebleeding, and Survival After Endoscopic Injection Sclerotherapy in 287 Alcoholic Cirrhotic Patients With Bleeding Esophageal Varices / J. E. J. Krige [et al.] // Ann Surg. – 2006. – Vol. 244, N 5. – P. 764–770.

688. Vascular endothelial growth factor attenuates hepatic sinusoidal capilarization in thiacetamide-induced cirrhotic rats / H. Xu [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 15. – P. 2349–2357.

689. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases / M. M. Makhlouf [et al.] // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2002. – Vol. 32, N 3. – P. 907–921.

690. Vascular pathology of the portal vein distal branches: a rare cause of liver transplantation and a protean clinical presentation / Blanc JF [et al.] // Gastroenterol Clin Biol. – 2000. – Vol. 24, N 6–7. – P. 667–670.

691. Von Tappeiner, H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen / H. Von Tappeiner, A. Jesionek // Muench. Med. Wochenschr. – 1903. – Vol. 47. – P. 2042–2044.

692. Vossenaar, E. R. Citrullination and autoimmune disease: 8th Bertine koperberg meeting / E. R. Vossenaar, W. H. Robinson // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1513–1515.

693. Wake, K. Liver perivascular cells revealed by gold and silver impregnation methods and electron microscopy / K. Wake // Biopathology of the liver, an Ultrastructural Approach / Motta P, ed. – Kluwer Acad Publ: Dordrecht, 1988. – P. 23–26.

694. Wakim-Fleming, J. Hepatic encephalopathy: suspect it early in patients with cirrhosis / J. Wakim-Fleming // Cleve Clin J Med. – 2011. – Vol. 78, N 9. – P. 597–605.

695. Wan, M. T. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. / M. T. Wan, J. Y. Lin // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2014. – Vol. 21, N 7. – P. 145–163.

696. Wanless, I. R. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules / I. R. Wanless // Hepatology. – 1990. – Vol. 11, N 5. – P. 787–797.

697. Warkentin, T. E. Heparin-induced thrombocytopenia / T. E. Warkentin // Can J Anesth. –2002. –Vol. 49, N 6. – P. 36–49.

698. Warren, W. D. Further evaluation of selective decompression of varices by distal splenorenal shunt / W. D. Warren, J. J. Fomon, R. Zeppa // Ann Surg. – 1969. – Vol. 169. – P. 652–660.

699. Warren, W. D. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt / W. D. Warren, J. J. Fomon, R. Zeppa // Ann Surg. – 1967. – Vol. 166. – P. 437–455.

700. Watson, M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals / M. L. Watson // J. Biophys. Biochem. Cyt. – 1958. – Vol. 4, N4. – P. 475–478.

701. Wayne Lautt, W. Hepatic hemodynamics in portal hypertension: compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal syndrome and liver regeneration / W. Wayne Lautt, Z. Ming // Portal hypertension: pathobiology, evaluation, and treatment / Edited by A. J. Sanyal, V. H. Shan – New Jersey: Humana Press, Totowa, 2005. – P. 85–98.

702. Webb, L. J. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction / L. J. Webb, S. Sherlock // Q J Med. – 1979. – Vol. 48, N 192. – P. 627-639.

703.Wiest, R. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats / R. Wiest, M. H. Tsai, R. J. Groszmann // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, N4. – P. 975–983.

704. Wnt signaling in liver fibrosis: progress, challenges and potential directions. C. G. Miao [et al.] // Biochimie. – 2013. – Vol. 95, N 12. – P. 2326-2335.

705. Wright, A. S. Current management of portal hypertension / A. S. Wright, L. F. Rikkers // J Gastrointest Surg. – 2005. – Vol. 9. – P. 992–1005.

706. Wu, D. C. Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine / D. C. Wu, A. S. Boyd, K. J. Wood // Front. Biosci. – 2007. – Vol. 12.– P. 4525–4535.

707. Xin, Z. Total Laparoscopic versus Open Splenectomy and Esophagogastric Devascularization in the Management of Portal Hypertension: A Comparative Study / Z. Xin, L. Qingguang, Y. Yingmin // Dig Surg. – 2009. – Vol. 26, N6. – P. 499–505.

708. Yadav, S. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A prospective, clinical, and sonographic evaluation. / S. Yadav, A. K. Dutta, S.K. Sarin // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 1993. – Vol. 17, N 4. – P. 392–396.

709. Zaher, T. Endoscopic band ligation of internal haemorrhoids versus stapled haemorrhoidopexy in patients with portal hypertension / T. Zaher, I. Ibrahim, A. Ibrahim // Arab J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 11–14.

710. Zhang, J. X. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids / J. X. Zhang, W. Pegoli Jr, M. G. Clemens // Am J Physiol. – 1994. – Vol. 266, 4 Pt 1. – P. G 624–632.

711. Zhang, J. X. Vessel- and target cell-specific actions of endothelin-1 and endothelin-3 in rat liver / J. X. Zhang, M. Bauer, M. G. Clemens // Am J Physiol. – 1995. – Vol. 269, N 2 Pt 1. – P. G269–277.

712. Zhong, J. B. Study on the inhibitory effect of ALA-PDT on the proliferation of fibroblasts from keloid / J. B. Zhong, Y. Cen, Q. Liu // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2010. – Vol. 41, N 2. – P. 222–225.

713. Zhou, W. C. Pathogenesis_of_liver cirrhosis / W. C. Zhou, Q. B. Zhang, L. Qiao // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, N 23. – P. 7312–7324.

Научное издание

Гарелик Петр Васильевич
Могилевец Эдуард Владиславович

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Монография

Ответственный за выпуск С.Б. Вольф

Компьютерная верстка М.Я. Милевской
Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 24.06.2015.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 19,07. Уч.-изд. л. 15,24. Тираж 120 экз. Заказ 97.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.