

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Опыт комплексного лечения цирроза печени с применением фетальных тканей

С.А. Пышкин, И.Ю. Пирогова

Центр хирургии печени и поджелудочной железы

Муниципального Учреждения Городская клиническая больница № 8, Челябинск

An Experience in Comprehensive Treatment of Hepatic Cirrhosis with Fetal Tissues

S.A. Pischkin, I.Yu. Pirogova

The Center of Liver and Pancreas Surgery of the City Hospital № 8, Chelyabinsk

Лечение осложнений портальной гипертензии при циррозе печени включает в себя как профилактику кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода различными способами, так и лечение печеночно-клеточной недостаточности. Представлен результат комплексного лечения с применением хирургических методов и стимуляции регенерации печени трансплантацией фетальных тканей для коррекции печеночно-клеточной недостаточности.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, трансплантация фетальных тканей.

Treatment of complications of portal hypertention at liver cirrhosis also includes as preventive maintenance of variceal bleedings of a gullet various ways, and as treatment of hepatocellular insufficiency. The result of complex treatment with application of surgical methods and to stimulation of liver regeneration transplantation fetal tissue for correction of hepatocellular insufficiency are submitted.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertention, transplantation fetal tissue.

Лечение больных с осложнениями цирроза печени (ЦП): кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), печеночной комой — остаются трудной проблемой. Летальность при первом кровотечении достигает 50%, при рецидиве — 80%. Пятилетняя выживаемость пациентов составляет лишь $20,5 \pm 15,9\%$ [1, 5, 6]. Трансплантация печени при циррозе, эффективно предотвращает развитие этих осложнений, но, к сожалению, широко доступным лечебным мероприятием в России пока не является. Реальной и оптимальной тактикой при кровотечении из ВРВП является последовательность действий, разработанная в отделении портальной гипертензии РНЦХ АМН М.Д. Пациорой и успешно развиваемая и внедряемая ее последователями: К.Н. Цацаниди, А.К. Ерамишанцевым, А.Г. Шерцингером, Е.А. Киценко [1, 3–7]. Этот лечебный алгоритм, наряду с интенсивной терапией, включает:

- местную остановку кровотечения неинвазивными способами (установку зонда Блекмора, эндоскопическое склерозирование или лигирование варикозных вен);
- при неэффективности вышеупомянутых мероприятий — оперативное лечение — гастротомия, прошивание ВРВП [1].

Широко упоминаемое в последние годы трансюгулярное портосистемное шунтирование (TIPS) эффективно снижая портальное давление, способствует остановке кровотечения. Но это технически малодоступная большинству россиян процедура, является, по сути, прямым portoкавальным анастомозом и значительно редуцирует портальный кровоток печени, что ухудшает регенерацию, усиливает дистрофические процессы в гепатоцитах, ведет к шунтовой энцефалопатии [14, 15]. Выполнение

TIPS целесообразно тогда, когда пациент после этого включается в лист ожидания трансплантации печени.

Для профилактики кровотечений из ВРВП III–IV степени после перенесенного кровотечения, наиболее целесообразным в настоящее время является селективное портосистемное шунтирование [2, 12]. Так, дистальный спленоренальный анастомоз, создавая достаточную декомпрессию портального давления в гастрозофагальной зоне, сохраняет портальный кровоток через печеночную паренхиму.

Необходимо отметить, что основной причиной смерти у больных ЦП с кровотечением из ВРВП не является ни геморрагический шок, ни продолжающееся кровотечение, которое, как правило, удается остановить, а печеночная недостаточность — кома [8]. Именно поэтому у больных ЦП в стадии декомпенсации (класс C по Child-Pugh) оперативное лечение по поводу портальной гипертензии является бесперспективным. Лишь комплексное лечение, направленное на остановку кровотечения, его профилактику, улучшение функции печени различными способами, может оказаться эффективным.

Прогноз у пациента во многом определяется функциональным резервом печени, способностью ее к репаративной регенерации, особенно на фоне продолжения действия повреждающего фактора. В этом направлении в настоящее время идет изучение возможностей применения стволовых клеток [9–12]. Результаты их применения пока противоречивы, сведений об отдаленных результатах нет. Все это побудило нас представить отдаленный результат нашего клинического наблюдения комплексного лечения ЦП, осложненного кровотечением

и печеночной недостаточностью у больного смешанным циррозом печени.

Пациент Ш., 28 лет, впервые поступил в центр хирургии печени и поджелудочной железы в мае 1998 г. с кровотечением из ВРВП на фоне сформировавшегося ЦП. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на неоднократную рвоту кровью, мелену, общую слабость, головокружение после многодневного злоупотребления алкоголем.

Из анамнеза заболевания известно, что больной в 1985 г. перенес острый вирусный гепатит В, в дальнейшем к врачу не обращался и не лечился. В 90-х гг. злоупотреблял алкоголем, отмечает запои по 10–12 сут. с появлением желтухи. В 1995 г. лечился в терапевтическом отделении с острым алкогольным гепатитом на фоне хронического алкогольного гепатита. По данным проведенного обследования, имелся синдром цитолиза, холестаза, определялся анти-HbcorAg. По данным УЗИ определялись диффузные изменения печени, спленомегалия. На ФГС ВРВП не выявлено. Несмотря на рекомендации отказа от алкоголя, продолжал его употреблять в опасных дозах.

При поступлении в хирургический стационар состояние тяжелое, обусловленное геморрагическим шоком (ЧСС 96 в мин., АД 90/60 мм рт. ст.), печеночной недостаточностью, энцефалопатией. Визуально отмечались желтушность кожи и склер, расширение подкожных вен на коже живота, пальпаторно — гепатоспленомегалия. При обследовании выявлена постгеморрагическая анемия средней степени тяжести (Hb — 84 г/л), тромбоцитопения 79×10^9 , гипербилирубинемия до 4 норм, синдром цитолиза, холестаза. По данным УЗИ — гепатоспленомегалия, небольшое количество жидкости в брюшной полости (ЦП класс В по Child-Pugh).

Больному установлен зонд Блекмора, начата стандартная гемостатическая терапия, комплексная терапия печеночной недостаточности. Однако тампонада зондом была малоэффективна, кровотечение рецидивировало, и через 5 ч после поступления больной был оперирован. Выполнена верхне-срединная лапаротомия. В брюшной

полости умеренное количество асцитической жидкости. Печень несколько увеличена в размерах, плотная, бугристая (разнокалиберные узлы-регенераты) темно-вишневого цвета с песочным оттенком. Селезенка увеличена (до 20 см по максимальному размеру), выражено варикозное расширение вен малого и большого сальников, желудочно-селезеночной связки. Через стенку тонкой кишки на всем протяжении просвечивает кровь. В субкардиальном отделе желудка на передней стенке произведена косопоперечная гастротомия. В желудке кровь в виде свертков. Идентифицированы и прошиты кровоточащие вены, кровотечение остановлено, произведено прошивание вен по периметру розетки кардии. Наложены швы на рану желудка (рис. 1). Выполнена инцизионная биопсия печени. По данным биопсии печени подтверждено наличие активного микронодулярного цирроза печени алкогольной и вирусной этиологии (рис. 2).

В раннем послеоперационном периоде развилась печеночная кома с нарастанием уровня билирубина (до 8 норм), гиперферментемией (до 8 норм), повышением уровня продуктов обмена, снижением показателей синтетической функции печени и гемостаза. По клиническим данным — на фоне нарастания энцефалопатии, отека головного мозга появилась нестабильная гемодинамика, признаки дыхательной недостаточности. Больной переведен на искусственную вентиляцию легких. Наряду с поддержкой водно-электролитного баланса получал глюкокортикостероиды, антибиотики, гепатопротекторы, антисекреторные препараты, гемостатическую терапию, терапию печеночной энцефалопатии. Через 4 сут. больной выведен из комы, на 20-е сут. после операции выписан с клиникой субкомпенсированного, минимально активного цирроза печени на амбулаторное лечение. По лабораторным данным оставалась анемия легкой степени на фоне гиперспленизма (Hb — 104 г/л), гипербилирубинемия и синдром цитолиза до 1,5 норм. В течение полугода больной следовал врачебным рекомендациям (прием β -адреноблокаторов, гепатопротекторов, мочегонных, отказ от алкоголя) декомпенсации заболевания не наблюдалось.

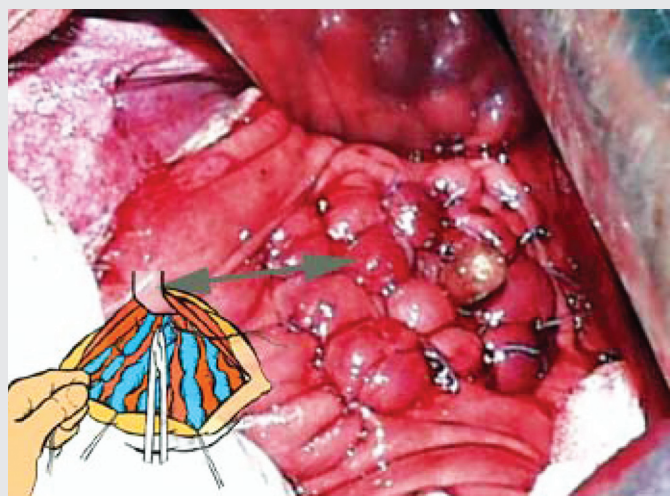


Рис. 1. Схема операции прошивания ВРВП (операция М.Д. Пациоры) у больного Ш.

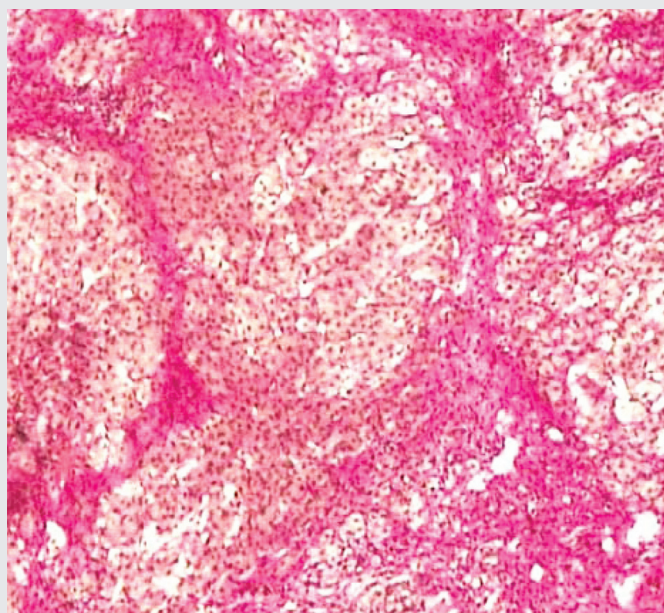


Рис. 2. Цирроз печени. Ложные дольки. Интраоперационная биопсия печени больного Ш., 29 лет. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: $\times 200$

В декабре 1998г. (через 7 мес.) развился рецидив кровотечения из ВРВП, которое было остановлено консервативно. Рекомендована операция спленоренального шунтирования, которая была проведена в марте 1999 г. — дистальный спленоренальный анастомоз. Иссечен старый послеоперационный рубец, выполнена верхне-средняя лапаротомия. В брюшинной полости отмечался умеренно выраженный спаечный процесс, печень цирротически изменена. Селезенка увеличена до 20 см по максимальному размеру, умеренный периспленит.

Мобилизован нижний край тела и хвоста поджелудочной железы, на протяжении 8 см выделена селезеночная вена. Ее диаметр до 11 мм. У места соединения с нижнебрюшечной веной она пересечена, проксимальный отрезок лигирован. Выделена левая почечная вена, в ее верхнебоковой стенке вырезано окно 11×0,5 мм и дистальный отрезок селезеночной вены анастомозирован с почечной веной «конец в бок». Камера анастомоза до 11 мм, хорошо функционирует (рис.3). Осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде не было. По данным УЗИ с доплеровским картированием, проведенных после операции неоднократно, селезенка

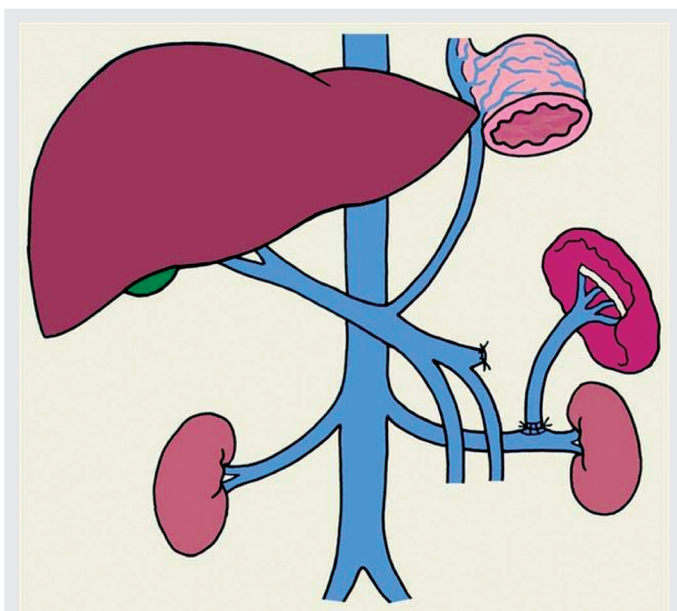


Рис. 3. Схема операции, выполненной больному Ш. Дистальный спленоренальный анастомоз

уменьшилась в размерах, функция анастомоза хорошая (спленоренальный кровоток осуществляет декомпрессию гастроэзофагеальной зоны при сохранении портального кровотока в печени). Рецидивов кровотечений за последние 9 лет наблюдения не было.

После выписки из стационара на фоне комплексной терапии гепатопротекторами, мочегонными, β-адреноблокаторами, состояние больного стабилизировалось. Оставались стигмы снижения синтетической функции печени, печеночной энцефалопатии.

Для стимуляции регенераторных процессов в печени в 2000, 2001, 2002 гг. проведены трансплантации фетальных тканей (ТФТ). ТФТ выполняли по разработанной методике [16], одобренной Ученым советом Челябинской Государственной Медицинской Академии и ВАК Российской Федерации [12, 17], после подписания больным информированного согласия. Каких-либо местных и общих осложнений после процедур не наблюдали. Больной продолжал прием средств патогенетической терапии (гепатопротекторы, β-адреноблокаторы, корректоры латентной печеночной энцефалопатии). При контрольном обследовании через 6 и 12 мес. отмечена положительная динамика по клиническим и лабораторным данным. Значительно уменьшился астенический, диспептический синдром, отсутствовали отечно-асцитический синдром, желтуха, клиника печеночной энцефалопатии. По биохимическим данным отмечалась гипербилирубинемия до 1,3 норм. УЗИ с доплерографией подтвердило адекватную функцию наложенного анастомоза без признаков портальной гипертензии. На фоне проведения дальнейших ТФТ получена стойкая компенсация по всем описанным показателям, признаков декомпенсации цирроза печени, портальной гипертензии не выявлено, рецидивов кровотечений из ВРВП не отмечено. Больной социально адаптирован, имеет собственный бизнес, женат, в 2003 г. родилась дочь. По данным обследования 2009 г., остается умеренно выраженный астенический синдром, гипербилирубинемия до 1,4 норм. Других клинических, лабораторных, инструментальных данных, указывающих на наличие нарушения синтетической функции печени, печеночной недостаточности, портальной гипертензии нет.

Представленный клинический случай со сроком наблюдения около 10 лет иллюстрирует эффективность комплексного (терапевтического и хирургического) лечения портальной гипертензии в сочетании с применением стволовых (ТФТ) клеток для стимуляции репаративной регенерации печени.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. Москва: Медицина 1974.
2. Ерамишанцев А.К. Современное состояние хирургии портальной гипертензии в России. Материалы XI Международной сессии «Новый век гепатологии»; 1995, Москва.
3. Ерамишанцев А.К. Эволюция хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. В кн.: 50 лекций по хирургии. Москва: Media medica; 2003: 125–58.
4. Ерамишанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Анн. хир. гепатол. 2007; 12(2): 8–15.
5. Лебезев Е.М. Портокавальное шунтирование у больных портальной гипертензией. Дисс. ... докт. мед. наук. РНЦХ, Москва; 1994: 213.
6. Шерцингер А.Г. Патогенез, диагностика, профилактика, лечение кровотечений из варикозных вен пищевода у больных с портальной гипертензией. Дисс. ... докт. мед. наук. РНЦХ, Москва; 1986: 310.
7. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Мусин Р.А. и др. Осложнения после эндоскопических вмешательств у больных портальной гипертензией. Анн. хир. гепатол. 2007; 12(2): 16–21.

8. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей, 2-е изд. / под ред. В.Т. Ивашкина. Москва: Изд. дом «М-Вести»; 2005.

9. Морозов В.Г., Доскалиев Ж.А., Григорьевский В.П. и др. Трансплантация фетальных гепатоцитов в патогенетической терапии циррозов печени. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2008; 28(1): 12.

10. Кясов А.П., Одинцова А.Х., Гумерова А.А. и др. Трансплантация аутогенных гемопоэтических стволовых клеток больным хроническими гепатитами. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2008; 3(1): 70–6.

11. Пышкин С.А., Димов П.Г., Пирогова И.Ю., Батанов А.Н. Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени. Анн. хир. гепатол. 2004; 9(1): 60–8.

12. Пирогова И.Ю. Результаты стимуляции регенерации при хронических гепатитах и циррозах печени. Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск: ЧГМА; 2003.

13. Orozco H., Mercado M.A., Chan C. et al. A comparative study of the elective treatment of varicidal haemorrhage with beta-blockers, transendoscopic sclerotherapy, and surgery: a prospective, controlled, and randomized trial during 10 years. Ann. Surg. 2000; 232: 216–9.

14. Rosenmurgy A.S., Bloomston M., Zervos E.E., et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus H-graft portocaval shunt in the management of bleeding varices: a cost-benefit analyses. Surg. 1997; 122: 794–9.

15. Willcomm P., Schomburg A., Brensing K.A. et al. Liver perfusion scintigraphy prior to and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with portal hypertension. Nuclearmedizin 2000; 39: 139–

41.

16. Пышкин С.А., Батанов А.Н. Способ лечения хронических диффузных заболеваний печени. Патент РФ на изобретение № 2161036, приоритет от 13.10.1998.

17. Батанов А.Н. Влияние трансплантации фетальных тканей печени на репаративные процессы при экспериментальном циррозе печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, ЧГМА; 2001.

Поступила 04.12.2009

Система для проведения экстракорпорального фотофереза – UVAR XTS («Therakoss», США)

Экстракорпоральный фотоферез представляет собой метод, основанный на сочетании лейкофереза и облучения лейкоцитов, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), ультрафиолетовым светом диапазона А (320 – 400 нм).

Область применения:

Лечение онкологических, аутоиммунных, дерматологических и пролиферативных заболеваний:

- кожная Т-клеточная лимфома
- уменьшение реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)
- предотвращение отторжения органов после трансплантации
- склеродермия
- дерматиты
- ревматоидный артрит
- псориаз

Особенности системы:

Безопасность для пациента:

- одноразовая система расходных материалов
- исключение риска воздушной эмболии
- исключение риска заражения
- осуществление контроля поступления антикоагулянта
- контроль давления в системе
- контроль скорости забора и возврата крови пациенту
- возможность изменения параметров процесса в течение процедуры
- при необходимости автоматическая блокировка системы магистралей

Простота в работе и обслуживании:

- удобное использование для оператора
- конструкция аппарата и расходных материалов исключает возможность ошибки при загрузке
- однократная венопункция
- полная автоматизация процедуры
- быстрое и безопасное извлечение компонентов процедурного набора после завершения процедуры
- наличие ключа данных, на котором фиксируется вся информация о протекании процесса



Система для выделения стволовых клеток – Sepax («BioSafe», Швейцария)

- Самая современная, компактная система, позволяющая выделять стволовые клетки из пуповинной и периферической крови, а также из костного мозга
- Идеальная система для быстрой автоматической обработки крови с высоким уровнем жизнеспособности клеток после процедуры
- Sepax позволяет проводить обработку крови в рамках 8 протоколов
- Принцип действия Sepax основан на сепарации центрифугированием, позволяющем разделять компоненты крови в соответствии с их плотностью и размерами
- Система предназначена для применения в клеточной терапии, где необходимо получение определенных компонентов крови
- Обработка крови или ее компонентов происходит в закрытой стерильной системе
- Компоненты крови собираются в стандартные мешки и готовы для дальнейшего использования (криоконсервация, наращивание in vitro, переливание пациенту и др.)

Эксклюзивный представитель ООО «Инновационные медицинские технологии»

Москва, ул. Ивана Франко, д. 4, корп. 15, тел/факс: +7(495)380-36-62

E-mail:

dr_fedorov@haemoline.ru, gerasimenkody@haemoline.ru, neunylovamv@delrus.org



Автоматизированная система для хранения стволовых клеток в жидком азоте – BioArchive («Thermogenesis», США).

Система рассчитана на 3626 образцов стволовых клеток

- Низкая стоимость операционного процесса
- Низкий расход жидкого азота на один образец во время хранения и программного замораживания
- Полностью автоматизированный процесс сокращает время работы персонала
- Снижение затрат на оборудование
- Не требуется большого количества дьюаров для хранения (одна система BioArchive заменяет 6-7 дьюаров)
- Наличие двух встроенных программных замораживателей
- Безопасность и защита
- Полузакрытая система сокращает воздействие азота на оператора
- Источник бесперебойного питания позволяет разместить/извлечь образец в случае отключения электричества
- Параметры 24-х часового контроля и управления доступом включают в себя: Мониторинг уровня жидкого азота
- Пароль для доступа
- ID номер для оператора, хранящийся в базе данных

Интегрированный программный замораживатель

- Минимизирует температурные колебания
- Отсутствует этап ручного переноса образца из программного замораживателя в дьюар для хранения

Криоконтейнер на 25 мл

- Постоянный геометрический размер образца
- Воспроизводимый процесс заморозки для каждой единицы
- Возможность роботизированной закладки на хранение и извлечения образцов
- Снижается вероятность ошибки, связанной с человеческим фактором

Система управления образцом

- Использование штрих-кода исключает ошибки при перемещении образца
- Отчет по образцу: История образца
- Инвентаризация
- График замораживания

www.imt-stemcells.ru

Расходные материалы для культивирования стволовых клеток «CellGenix» (Германия):

Комплекты CellGro для культивирования клеток в закрытых системах

- CellGro HPC для культивирования гемопоэтических клеток, NK-клеток, Т-клеток
- CellGro DC для культивирования дендритных клеток

Бессывороточные среды CellGro:

- SCGM для культивирования гемопоэтических прогениторных клеток, NK-клеток, Т-клеток
- DC для культивирования дендритных клеток

Культуральные мешки VueLife

(сделаны из FEP Teflon)

CellGro цитокины

Для увеличения гемопоэтических прогениторных клеток, NK-клеток, Т-клеток и дендритных клеток



Вся продукция зарегистрирована и сертифицирована в России