

УДК 616.36-002-004-089

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Сапронова Н.Г., Лукьянов С.В., Чигаева Е.В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия (344022, Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29), e-mail: sapronovang@yandex.ru

Проведен анализ лечения 341 больного с портальной гипертензией (ПГ) разного генеза. Из 297 пациентов с внутрипеченочной ПГ было выполнено 79 операций спленоренального венозного шунтирования (СВШ) и 128 операций трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (ТВШ). Помимо этого больным выполнялся лапароцентез с реинфузией концентрата асцитической жидкости (38). С целью предоперационной подготовки, ликвидации гипо- и диспротеинемии, а также заместительной терапии интерлейкином-2 и профилактики гнойных осложнений при дальнейшей хирургической коррекции ПГ одним из двух способов, связанных с риском инфицирования, 12 больным с вирус-ассоцированным HCV циррозом печени, осложненным асцитом и признаками иммунной недостаточности по клеточному типу с дефицитом CD3⁺- и CD4⁺-позитивных лимфоцитов, снижением содержания CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов и NK-клеток выполняли лапароцентез с реинфузией концентрата асцитической жидкости (заявка на изобретение «Способ лечения больных с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии» №2013128527, приоритет от 21.06.2013 г.). После выполнения реинфузии перед операцией ни одному пациенту не понадобилось дополнительное введение альбумина, не было выявлено признаков гнойных осложнений, послеоперационные раны после СВШ зажили первичным натяжением, стабилизировались показатели биохимического анализа крови.

Ключевые слова: портальная гипертензия, лечение, цирроз печени, реинфузия асцитической жидкости.

PECULIARITIES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH VIRUS-ASSOCIATED LIVER CIRRHOSIS

Sapronova N.G., Lukyanov S.V., Chigaeva E.V.

«Rostov state medical University of the Ministry of health of Russia», Rostov-on-don, Russia, (344022, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan 29), e-mail: sapronovang@yandex.ru

The analysis of treatment 341 patient with portal hypertension (PH) emissions of different Genesis. Of the 297 patients with intra-hepatic PH made 79 operations splenorenalis venous bypass (SVA) and 128 operations transjugularis intrahepatic portosystemicshuntings (TIPS). In addition sick run laparocentesis with reinfusion concentrate ascitic fluid (38). With the purpose of preoperative preparation, the elimination of Hypo - and dysproteinemia, as well as substitution therapy with interleukin-2 and prophylaxis of purulent complications with further surgical correction of PH in one of two ways associated with the risk of infection in 12 patients with HCV- cirrhosis complicated by ascites and symptoms of immune deficiency is the cell type of deficit CD3⁺- and CD4⁺-positive lymphocytes, decrease of CD4⁺CD25⁺-lymphocytes and NK cells performed laparocentesis with reinfusion concentrate ascitic fluid (application for invention «Method of treatment of patients with the syndrome of intra-hepatic portal hypertension» №2013128527, priority from 21.06.2013г.). After performing reinfusion before surgery no patient didn't need the additional introduction of albumin, there was no evidence of purulent complications, postoperative wounds after СВШ healed primary tension, stabilized indicators biochemical blood tests.

Keywords: portal hypertension, treatment, cirrhosis of the liver, reinfusion ascitic fluid.

Введение

Цирроз печени (ЦП), осложненный портальной гипертензией (ПГ), нередко развивается на фоне вирусного гепатита С (HCV). Он является одной из актуальных медико-социальных проблем современной гепатологии. Способность возбудителя оказывать прямое цитопатическое действие на гепатоциты, его репликация в моноцитах и макрофагах часто

приводят к развитию первично-хронического течения гепатита, трансформации в цирроз и первичную гепатокарциному и является причиной развития стойкой иммунной недостаточности [13,16,20,21,22]. Длительная вирусная инфекция (гепатит С) приводит к истощению иммунных механизмов, в частности к дефициту и истощению функций Th1 лимфоцитов, ответственных за выработку интерлейкина-2 [4,18,20,21]. Отмеченная особенность наиболее важна при хронической и тяжело протекающей патологии, когда применение традиционных иммуномодуляторов или синтетических индукторов синтеза цитокинов бессмысленно из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы при необходимости дальнейшей хирургической коррекции внутрипеченочной ПГ [2,5,6,7,11,14,15,19]. Также нельзя не учитывать у данной категории пациентов явления эндотоксемии, ишемию кишечника с микробной транслокацией, фармакологический анамнез и инвазивные манипуляции – как последовательность событий в формировании системного воспалительного ответа [1,3,8,12].

Появление синдрома портальной гипертензии (ПГ) имеет чрезвычайно важное значение в течение заболевания. Являясь приспособительным явлением в начале заболевания, ПГ с прогрессированием процесса приобретает роль ведущего патогенетического клинического фактора [23].

Асцит, рефрактерный к медикаментозным мероприятиям, встречается примерно у 10 % больных с ЦП [9]. С момента появления асцита у пациентов летальность составляет 42–70 % в течение года [17].

В ряде исследований последнего десятилетия установлена роль и значение гипопроотеинемии как одного из основных факторов неблагоприятного исхода хирургического лечения больных с синдромом портальной гипертензии [10].

Наличие свободной жидкости в животе на фоне цирроза печени нередко сопровождается ее инфицированием – спонтанным бактериальным перитонитом. За последние годы частота этого осложнения значительно возросла и достигла 12–21 % [24,25].

Целью работы является улучшение результатов лечения пациентов с вирус-ассоциированным HCV циррозом печени путём ликвидации гипо- и диспротеинемии, а также необходимостью предотвращения инфекционных осложнений и опасности развития генерализованной инфекции с проведением опережающего лечения, а именно – раннего применения интерлейкина-2 человеческого рекомбинантного при дальнейшей хирургической коррекции внутрипеченочной портальной гипертензии одним из известных способов.

Материалы и методы. В клинике хирургии Ростовского государственного медицинского университета с 1997 года пролечен 341 пациент с портальной гипертензией. Внутривенная форма ПГ была у 297 (87,1 %) больных и у 2 (0,6 %) пациентов носила смешанный характер (внутрипеченочный и надпеченочный).

Из 299 больных внутривенной ПГ у 287 был выявлен цирроз печени (у 227 из них в анамнезе выявлен вирусный гепатит), у 6 пациентов выявлена альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, у одного редко встречающаяся гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона – Коновалова), приведшие к развитию фиброза печени, у ребенка 8 лет ПГ развилась, как осложнение врожденного фиброза печени. У одного пациента регенеративный узел печени вызвал ПГ. Трех пациентам был поставлен диагноз полинодулярной трансформации печени. У двоих из них ПГ носила смешанный характер за счет гипоплазии нижней полой вены в области впадения печеночных вен с деформацией и стенозом их устьев в одном случае и сдавления печеночных вен и нижней полой вены в другом.

Из 297 больных внутривенной формой ПГ у 74 (24,9 %) отмечена печеночно-клеточная недостаточность по Child-Turcotte-Pugh «А» класса, у 157 (52,9 %) – «В» класса, у 66 (22,2 %) – «С» класса. Варикозное расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка имело место у всех обследованных больных: I степени выявлено у 51 (14,9 %) пациента, II степени – у 115 (33,7 %), III степени у 175 (51,3 %) больных. С признаками кровотечения из вен пищевода и желудка в клинику поступило 35 (10,2 %) больных. У 163 (47,8 %) пациентов в анамнезе было варикозное пищеводно-желудочное кровотечение. Спленомегалия выявлена у 317 (92,9 %) пациентов, признаки гиперспленизма установлены у 248 (72,7 %) больных. У 204 больных, что составляет 59,8 % наблюдений, заболевание сопровождалось разной степенью асцита.

Из 297 пациентов с внутривенной ПГ было выполнено 79 операций спленоренального венозного шунтирования (СВШ) и 128 операций трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунтирования (ТВШ). Помимо этого больным выполнялся лапароцентез с реинфузией концентрата асцитической жидкости (38).

Из 207 пациентов, которым выполнялась коррекция ПГ одним из вышеуказанных способов, у 79 (38,2 %) вирусный гепатит не был выявлен. У 9 (4,3 %) в анамнезе присутствовал вирусный гепатит А, у 26 (12,6 %) – вирусный гепатит В, у 75 (36,2 %) – вирусный гепатит С, различное сочетание двух или трех вирусных гепатитов было у 18 (8,7 %) больных. Подробная характеристика представлена на рис.1.



Рис.1. Этиология цирроза печени

Таким образом, вирус-ассоциированный цирроз печени присутствовал у 119 (67,5 %) больных, из них хронический вирусный гепатит С был выявлен у 89 (43,0 %) пациентов.

С целью предоперационной подготовки, ликвидации гипо- и диспротеинемии, а также заместительной терапии интерлейкином-2 и профилактики гнойных осложнений при дальнейшей хирургической коррекции ПГ одним из двух способов, связанных с риском инфицирования, 12 больным с вирус-ассоциированным HCV циррозом печени, осложненным асцитом, выполняли лапароцентез с реинфузией концентрата асцитической жидкости (заявка на изобретение «Способ лечения больных с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии» №2013128527, приоритет от 21.06.2013 г.).

Сущность метода заключается в том, что внутривенно со скоростью перфузии 60 капель в минуту вводят 500 мл приготовленного концентрата асцитической жидкости с добавлением в него интерлейкина-2 человеческого рекомбинантного в дозе 500 МЕ, при необходимости оставшуюся часть концентрата вводят дробно по 500 мл интраоперационно и в первые сутки после хирургического лечения.

Результаты. 12 пациентам с вирус-ассоциированным HCV циррозом печени и признаками иммунной недостаточности по клеточному типу с дефицитом CD3⁺- и CD4⁺-позитивных лимфоцитов, снижением содержания CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов и NK-клеток, дисиммуноглобулинемией в предоперационном периоде была выполнена реинфузия концентрата асцитической жидкости по ранее заявленной методике.

Состав асцитической жидкости был исследован кроме данной группы еще у 26 больных с ЦП, всего у 38 пациентов. При биохимическом исследовании определялось содержание общего белка и белковых фракций, мочевины, креатинина и билирубина. Количество общего белка в асцитической жидкости составляло от 17,6 до 42,8 г/л ($28,2 \pm 9,6$ г/л). Низкое его содержание было у больных, которым ранее неоднократно выполнялся лапароцентез. Содержание альбумина в процентах составило $49,4 \pm 5,3$, α -глобулина – $14,1 \pm 2,4$, β -глобулина – $13,4 \pm 1,9$, γ -глобулина – $24,5 \pm 3,6$, средние молекулы были в пределах $0,386 \pm 0,045$ у.е.

В среднем показатели цитоза составляли 297 ± 174 клеток в 1 мм^3 . Основную часть клеток при микроскопии осадка составляли лимфоциты (69 %), меньшую – сегментоядерные нейтрофилы (10 %), моноциты (2 %), макрофаги (2 %), мезотелиальные клетки (6 %), а также мононуклеары (11 %).

После ультрафильтрации объем асцитической жидкости уменьшался от 5 до 10 раз, содержание общего белка возрастало до $49,3 \pm 18,4$ г/л. Фракция альбумина повышалась до $52,2 \pm 6,8$ %, а количество γ -глобулина снижалось.

После выполнения реинфузии концентрата асцитической жидкости показатели общего белка плазмы крови составили $52,4 \pm 9,3$ г/л до переливания и $58,8 \pm 8,4$ г/л после, % содержание альбумина - $41,7 \pm 14,4$ и $47,2 \pm 6,4$ соответственно. Процент содержания гамма-глобулина – $32,6 \pm 7,5$ до переливания и $28,4 \pm 5,4$ после переливания. Коэффициент (отношение альбуминов к глобулинам) составил $0,62 \pm 0,04$ и $1,1 \pm 0,03$ соответственно.

После выполнения реинфузии перед операцией спленоренального венозного шунтирования (8) или трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (4) ни одному из 12 пациентов не понадобилось дополнительное введение альбумина, не было выявлено признаков гнойных осложнений, послеоперационные раны в 8 наблюдениях после СВШ зажили первичным натяжением, стабилизировались показатели биохимического анализа крови (табл.1).

Таблица 1

Изменения показателей крови больных ЦП до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	$52,4 \pm 9,3$	$61,8 \pm 7,2$
Альбумин, %	$43,3 \pm 13,9$	$49,2 \pm 7,8$
Протромбиновый индекс, %	$71,5 \pm 14,3$	$79,2 \pm 12,8$
Тромбоциты, $\times 10^9$	$92,3 \pm 64,8$	$196,6 \pm 44,8$
Билирубин, ммоль/л	$25,3 \pm 8,97$	$22,7 \pm 7,68$
Мочевина, ммоль/л	$7,2 \pm 1,4$	$6,1 \pm 1,2$
Креатинин, мкмоль/л	$110,3 \pm 23,9$	$104,3 \pm 23,8$

АЛТ, ммоль/л·ч	1,05±0,3	0,76±0,2
АСТ, ммоль/л·ч	0,92±0,23	0,78±0,18

Таким образом, концентрат асцитической жидкости может быть использован для коррекции гипопроотеинемии, которая присутствует у всех пациентов с вирус-ассоциированным ЦП, осложненным асцитом. Осуществление данного способа позволяет повысить эффективность комплексного лечения данной категории больных за счет собственных резервов, коррегировать имеющуюся иммунологическую дисфункцию, снизить потери аутобелка, коллоидов, ферментов, гормонов за счет реинфузии концентрата асцитической жидкости, а также снизить риск развития инфекционных осложнений и генерализованной инфекции путем раннего применения интерлейкина-2 человеческого рекомбинантного.

Список литературы

1. Гринев М. В. Интерлейкин-2 в комплексной детоксицирующей терапии хирургического сепсиса // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 6. – С.25-28.
2. Иммунотерапия: руководство [под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 672 с.
3. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Козлов В. К., Лебедев М. Ф., Егорова В. Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина – рекомбинантного ИЛ-2 человека // TerraMedica. – 2001. – № 2. – С.12-14.
6. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса. Пособие для врачей. – СПб.: Изд-во «Ясный Свет», 2002. – 48 с.
7. Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н., Лебедев М.Ф. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей. – СПб.: Изд. СПбГУ, 2001. – 24 с.
8. Костюченко А. Л., Бельских А. Н., Тулупов А. Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. – СПб., 2000. – 204 с.

9. Назаренко Д.П. Клинико-анатомическое обоснование спленоренального анастомоза для лечения внутрипеченочной портальной гипертензии на почве цирроза печени: дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 1998. – 112 с.
10. Назыров Ф.Г. Хирургическое лечение осложнений портальной гипертензии у больных циррозом печени: дис. ... д-ра мед.наук. – М., 1998. – 287 с.
11. Останин А.А., Черных Е.Р. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении хирургических инфекций. НИИ клинической иммунологии СО РАМН. Пособие для врачей. – СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 2002. – 28 с.
12. Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Кладухина Н. А. Оценка эффективности иммунотерапии у пострадавших с тяжелой механической травмой // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге: тезисы докл. 2-й Международной научн. конф. (Санкт-Петербург). – СПб., 1998. – С.41-42.
13. Попова Л.Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 128 с.
14. Попович А.М. Достижения и перспективы клинического применения Ронколейкина при лечении иммунодефицитов различной этиологии // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге»: матер. симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». – СПб., 2003. – С. 3-11.
15. Симбирцев А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 1. – С.7-22.
16. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. Цитокинотерапия рекомбинатными интерлейкином 2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С// Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С.43-46.
17. TIPS/ТИПС (трансьюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование) и лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений / Ю. В. Хоронько, М. Ф. Черкасов, М.И. Поляк, Ю.Е. Баранов. – М.: Фарм-Синтез, 2013. – 242 с.
18. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – Т. III [под ред. А. В. Караулова]. – М.: Изд. регионального отделения РАЕН, 2002. – С. 280-300.
19. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIII [под ред. Чучалина А.Г., Яснецова В.В.]. – М.: ЭХО, 2012. – С. 722-725.

20. Хаитов Р. М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 320 с.
21. Шмелева Е.В. Иммунопрогностические критерии развития цирроза печени, как исхода хронического вирусного гепатита С: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 126 с.
22. Шмелёва Е.В., Малова Е.С., Балмасова И.П. и др. Иммунокомпетентные клетки как мишень для терапии хронического гепатита С // Лечащий врач. – 2011. – № 4. – С. 7-12.
23. Ярема И.В., Омаров И.М. Хирургическая коррекция гемо- и лимфообращения при циррозе печени // Вестник хирургии. – 2000. – Т.159, № 6. – С.12-14.
24. Conn H.O. Prevalens of spontaneous bacterial peritonitis/ H.O. Conn // Spontaneous Bacterial Peritonitis the Disease, Pathogenesis and Treatment/ Eds. Y.O. Conn, J. Rodex, M. Nasava. – New York, NY: Marsel Dekker, Ink., 2000. – P.75-85.
25. Osterberg J., Ljungdahl M., Lundholm M. et.al. Microbial translocation and inflammatory response in patient with acute peritonitis // Scand. J. Gastroenterology. – 2004. – Vol. 39. – P.657-664.

Рецензенты:

Перескоков С.В., д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону.

Хоронько Ю.В., д.м.н., заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону.