

ПЕЧЕНЬ

Единственный способ определить границы возможного требует, чтобы Вы отважились хотя бы ненадолго углубиться в невозможное

Артур С. Кларк

Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени

С. А. Пышкин,
П. Г. Димов,
И. Ю. Пирогова,
А. Н. Батанов

Городской центр хирургии
печени и поджелудочной
железы (руководитель –
проф. С.А.Пышкин),
ГКБ № 8, Челябинск

Цель данной публикации – ознакомить коллег с одним из направлений в лечении хронических гепатитов и циррозов печени – регенерационной терапией. Одним из способов предотвращения прогрессирования хронического гепатита и цирроза в 60–70-е годы прошлого века представлялась хирургическая стимуляция регенерации (ХСР). Многочисленные опыты на животных с экспериментальным циррозом доказывали возможность регрессии болезни и нормализации структуры печени. Рядом отечественных хирургов операции, стимулирующие регенерацию, были внедрены в клинику. Но чуда не произошло. Убедительной регрессии цирроза не наблюдалось. Интерес к стимуляции регенерации угас. Кроме того, появление этиотропной терапии, вакцин против гепатита В вселило надежду на возможность излечения этих болезней. Но пока надежды полностью не оправдались. Между тем, изучив результаты стимуляции регенерации у лиц, оперированных в 70-е годы, авторы убедились, что у многих произошла стойкая ремиссия процесса. В статье представлены отдаленные результаты ХСР у больных с хроническими гепатитами, циррозами, первичным билиарным циррозом в сроки от 15 до 23 лет. Это побудило искать малоинвазивные, неоперативные способы стимуляции регенерации. Обсуждаются возможности стимуляции репаративной регенерации печени, как одного из методов патогенетического воздействия при хронических гепатитах и циррозах печени трансплантацией фетальных тканей. Приведены результаты экспериментального исследования и первого опыта клинического применения.

Regeneration Stimulation on Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis

S. A. Pyshkin,
P. G. Dimov,
I. Yu. Pirogova,
A. N. Batanov

City Center of liver
and pancreas surgery
(Head – prof. S.A. Pyshkin),
City Hospital N 8, Chelyabinsk

The purpose of this article is to acquaint medical professionals with one of the approaches in the treatment of chronic hepatitis and liver cirrhosis, namely regeneration therapy. One of the methods of prevention of chronic hepatitis and cirrhosis progression in the 60s and 70s of the previous century was the method of surgical stimulation of regeneration. Numerous experiments on animals with experimental cirrhosis proved it was possible to regress the disease and make hepatic structure come back to normal. A number of Russian surgeons introduced operations stimulating regeneration into clinical practice. But there was no miracle. There was no marked regression of cirrhosis observed. So the interest to regeneration stimulation faded away. Besides the development of etiotropic therapy, hepatitis B vaccine raised hopes of cure of these diseases. But so far these hopes have not come true. Nevertheless, having studied the data on regeneration stimulation in persons operated in the 70s the authors found many cases with stable remission of the process. In this article we present some follow up results of surgical stimulation of regeneration in patients suffering from chronic hepatitis, cirrhosis, primary biliary cirrhosis for 15 to 23 years. It encouraged to seek for less invasive non-surgical methods of regeneration stimulation. The authors discuss the possibility to stimulate reparative liver regeneration as one of the methods of pathogenetic influence in cases of chronic hepatitis and liver cirrhosis that is the transplantation of fetal tissues. The findings of experimental study as well as the first experience with this technique application in the clinical practice have been presented.

Лечение хронических гепатитов (ХГ) и циррозов печени (ЦП) остается трудной проблемой, далекой от разрешения. Установлено, что острый вирусный гепатит, ХГ, ЦП, гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одного патологического процесса. Частота и темп прогрессирования зависят от хронического потенциала этиологического

фактора и состояния макроорганизма. А они до конца пока не изучены.

В высокоразвитых странах благодаря вакцинации, успешной противовирусной терапии, отмечается снижение удельного веса острого гепатита В и, следовательно, ХГ и ЦП, им вызванного. Созданию же эффективной вакцины против

HCV препятствуют гетерогенность популяции вируса и трудность его селекции на тканевой культуре [9]. Эффективность противовирусной терапии значительно повысилась за последние годы с появлением схем комбинированной терапии. Однако первичный ответ наблюдается не более чем у 60–70% больных, стойкий – не более чем у трети [6, 9, 17]. Для нас важна и стоимость полноценной этиотропной терапии: она пока недоступна большинству россиян. Предложены и применяются с различной эффективностью средства патогенетической терапии – гепатопротекторы, глюкокортикоиды, цитостатики и др. [5, 10]. Однако при этом также не решается проблема хронизации и прогрессирования патологического процесса. Очевидно, остается справедливым утверждение А.Ф. Блюгера (1966 г.): “Подавляющая часть методов терапии, включая режим, диету, витамины, глюкозу и гепатопротекторы и др., строго говоря, создает лишь фон для самоизлечения” [3]. Ортоотопическая трансплантация печени – это операция выбора при многих прогрессирующих диффузных болезнях печени [8], но в наших социально-экономических условиях она не является реальным лечебным фактором. Изложенное выше объясняет трудность достижения стабилизации процесса и предотвращения прогрессирования ХГ и ЦП у многих больных. Одна из причин этого, на наш взгляд, заключается в отсутствии эффективных препаратов, стимулирующих регенерацию печени, тормозящих фиброз и тем самым нормализующих стромально-паренхиматозные взаимоотношения – основной морфологический субстрат хронического воспаления печени.

Под действием альтерирующего фактора (алкоголь, вирусы) в печени, как и в любом другом органе, наблюдаются типичные компенсаторно-приспособительные реакции – дистрофия, воспаление, регенерация. Различают **физиологическую регенерацию**, отражающую непрерывно текущий в норме процесс распада и синтеза веществ, **репаративную регенерацию** (РР) – после повреждения, **патологическую регенерацию** – замедление, извращение РР на фоне нарушения питания, угнетения иммунных реакций, гормональных расстройств. Таким образом, РР является одним из механизмов саногенеза [11, 19]. Нарушение РР, патологическую регенерацию можно рассматривать как предпосылку для хронического воспаления, суть ХГ и ЦП. Целевой установкой процесса является восстановление, сохранение функции органа путем гиперплазии и гипертрофии паренхимы. Как только снижается интенсивность гиперплазии, замедляется процесс резорбции избыточно образованной соединительной ткани. При продолжающемся действии этиологического фактора или недостаточной РР избыточное образование и накопление фиброзной ткани в печени приводит к нарушению оптимальных стромально-паренхиматозных взаимоотношений [14, 25]. В этих условиях стимуляция недостаточной регенераторной

активности может прервать “порочный круг”, способствуя гиперплазии клеточных элементов, замедлению фиброгенеза, что ведет к стабилизации патологического процесса.

В 50-е годы прошлого века появилось множество экспериментальных работ, доказывающих возможность регрессии ЦП и целесообразность стимуляции регенерации. Во-первых, было показано, что выраженные цирротические изменения могут подвергаться полному или почти полному обратному развитию, однако для этого требуется длительное время. Во-вторых, было доказано, что при стимуляции регенерации (резекция печени, перевязка части желчных протоков или ветвей воротной вены) процесс резорбции избыточно разросшейся соединительной ткани может быть ускорен [18, 20, 29]. Появилась надежда на обратимость цирроза печени. Интересным и важным для клиницистов представляется тот факт, что в крови после альтерации печени появляются гуморальные факторы, стимулирующие регенерацию. В настоящее время многие из них изучены и описаны: TGF- α – фактор роста гепатоцитов, TGF-1 β – росттрансформирующий фактор, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста, фактор некроза опухоли, ИЛ 2.6 и др. [13, 26–28, 30]. Таким образом, было доказано, что альтерация даже патологически измененной печени приводит к усилению регенераторной активности, повышению функциональной состоятельности органа, продлевает период компенсации. Методы стимуляции регенерации претерпели эволюцию от наиболее инвазивных – краевой резекции печени до менее травматичных – электрокоагуляции, лазерного облучения, микрорезекции печени [1, 15]. В настоящее время применяется электрокоагуляция печени [22], посегментарное введение материала “Аллоплант” [15].

Большинство клиницистов весьма скептически отнеслись к результатам хирургической стимуляции регенерации (ХРС) при ХГ и ЦП. Это было связано с отсутствием “чуда” регрессии ЦП, доказанной стойкой ремиссии болезни. Кроме того, операционный риск представлялся не всегда оправданным у лиц с латентными, компенсированными стадиями заболевания, с одной стороны, и при состояниях на грани суб- и декомпенсации – с другой. В поисках малоинвазивных способов стимуляции регенерации мы обратили внимание на фетальные ткани (ФТ). Свойства и возможности применения последних в клинической практике сейчас интенсивно изучаются во многих странах. ФТ – ткань плода (fetus) и плацента, начиная с 9-й недели внутриутробного развития до рождения. ТФТ – имплантация (трансплантация) ФТ или клеток человека различных органов чаще проводится инъекционно, реже – при операции. Механизм действия ФТ связан с эффектом заместительной клеточной терапии и стимуляцией регенераторных процессов за счет ростовых факторов, цитокинов и др. [4, 7]. Клиническому исследованию

предшествовала выполненная нами экспериментальная работа. На крысах с индуцированным циррозом печени было установлено, что ТФТ способствует ликвидации морфологических изменений, нормализации иммунного статуса и результатов функциональных проб печени [2].

В доступной литературе мы не встретили данных оценки отдаленных многолетних результатов ХСР. О результатах ТФТ у больных ХГ и ЦП имеются единичные сообщения [24]. Между тем оценка именно отдаленных результатов представляет практический интерес, поскольку цель регенерационной терапии – не сиюминутный эффект, а длительная стабилизация воспалительного процесса в печени, регрессия фиброза и тем самым продление периода компенсации и улучшение качества жизни больных.

Материал и методы

Обследован 291 пациент ХГ, ЦП, первичным билиарным циррозом (ПБЦ), которые разделились на 2 когорты: 1-я – фиксированное проспективное наблюдение с оценкой отдаленных результатов ХСР и консервативной терапии (1977–1985 гг.) у 181 больного ХГ, компенсированным ЦП и ПБЦ в сроки от 15 до 23 лет; 2-я – динамическое наблюдение с анализом течения заболевания у 110 больных ХГ, активным ЦП и ПБЦ в стадии компенсации после ТФТ и в группе сравнения (1998–2002 гг.). Этиологическим фактором при ХГ и ЦП наиболее часто выступало вирусное поражение – у 73 (53%) больных, алкогольное – у 18 (13%) больных, смешанная этиология процесса (алкогольная и вирусная) выявлена у 6 (4%) больных, у 42 (30%) человек этиология не уточнена. Группу с ПБЦ составили 20 пациентов с I–III стадиями заболевания с умеренной активностью, в стадии компенсации. 159 больным проведена ХСР или ТФТ, 132 пациента с ХГ, ЦП, ПБЦ, аналогичных по полу, возрасту, стадии заболевания, отказавшихся от стимуляции регенерации, составили группу сравнения. Все они получали обще-

принятую на данное время терапию.

Всем больным проводили общеклиническое, биохимическое, иммунологическое обследование, до- и интраоперационную (при ХСР) биопсию печени. При оценке морфологического материала (в 80-х годах) полуколичественно определяли степень воспалительно-дистрофических изменений (аналогично индексу гистологической активности-ИГА), степень склероза (в современном варианте – гистологический индекс склероза – ГИС). Учитывая хроническое течение заболевания, в рамках изложенных представлений о саногенезе оценивали активность регенераторных процессов. В начале работы показанием к ХСР считали умеренную и высокую степень активности патологического процесса по клинко-биохимическим данным, подтвержденным морфологическим обследованием, отсутствие декомпенсации при ЦП и ПБЦ. Получив неоднородность ближайших (до 3 лет) результатов ХСР, ретроспективно проанализировали клинко-биохимические и морфологические данные обследования этих больных. Оценивая результаты лечения, пришли к выводу, что наиболее важным прогностическим фактором успеха ХСР выступает степень выраженности регенераторных процессов по данным биопсии печени. Был разработан и определялся гистологический индекс регенерации – ГИР (а.с. N1286163 от 01.10.86. С.А. Пышкин, П.Г. Димов). Основными показателями ГИР служила степень гипертрофии и гиперплазии ядер гепатоцитов [16]. Выбор одного метода лечения у больных с различной этиологией патологического процесса в печени обусловлен однотипностью восстановительных и компенсаторно-приспособительных реакций печеночной ткани под действием любых повреждающих факторов. Таким образом, показаниями к ХСР или ТФТ считали: 1) наличие ХГ вирусной, алкогольной, смешанной этиологии, ЦП, ПБЦ в стадии компенсации с активностью от минимальной до умеренной, подтвержденных морфологически; 2) отсутствие клинко-биохимической ремиссии заболевания больше 6 мес., несмотря на проводимую базис-терапию; 3) слабую выраженность регенераторных процессов по данным биопсии печени; 4) отсутствие показаний к противовирусной или иммуносупрессивной терапии (для больных 2-й когорты).

У 101 больного 1-й когорты (1977–1985 гг.) стимулировали регенерацию созданием в большинстве сегментов печени очагов некроза. Это достигалось резекцией небольших кусочков ткани печени из 5 сегментов печени – операция по сегментарной микрорезекции печени (рис. 1). Срок наблюдения после ХСР составил 23 года: от 1 года до 9 лет у 100%, от 17 до 23 лет у 68% больных – с оценкой клинко-биохимических показателей, у остальных 32% больных оценены исходы.

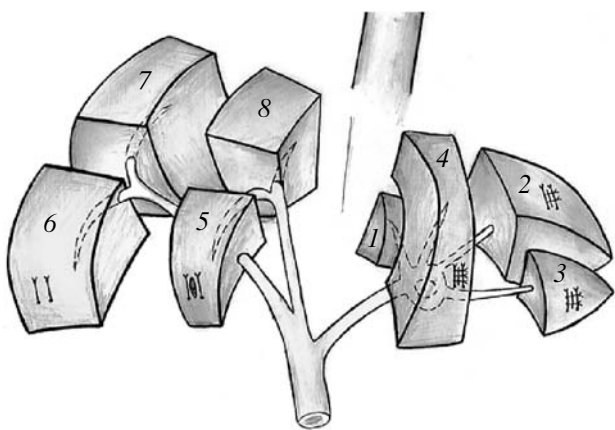


Рис.1. Посегментарная микрорезекция печени.

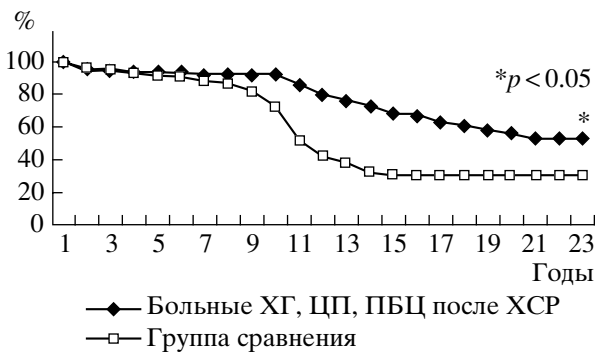


Рис. 2. График выживаемости больных ХГ, ЦП, ПБЦ, после ХСР и в группе сравнения.

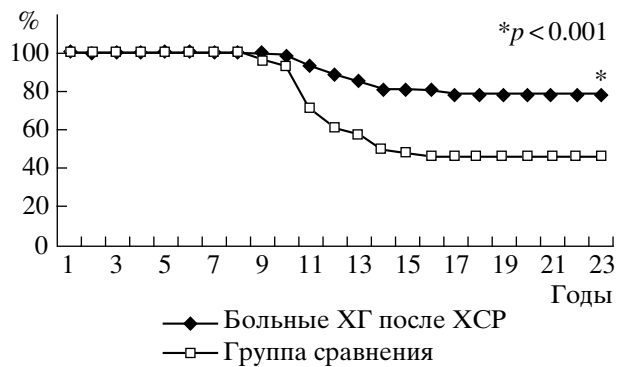


Рис. 3. График выживаемости больных ХГ после ХСР и в группе сравнения.

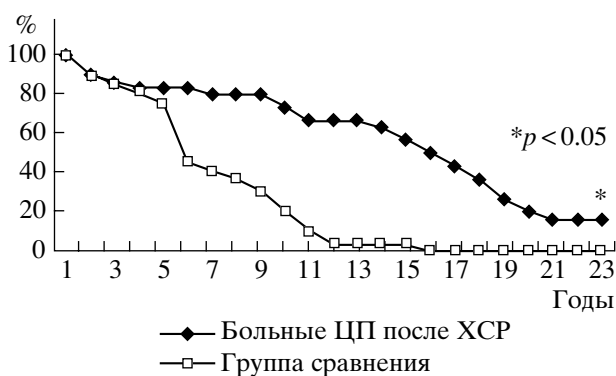


Рис. 4. График выживаемости больных ЦП после ХСР и в группе сравнения.

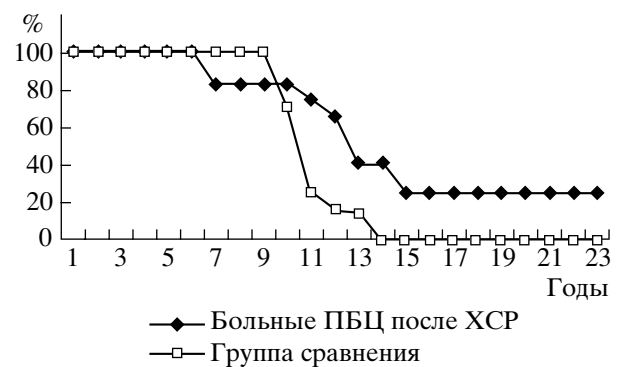


Рис. 5. График выживаемости больных ПБЦ после ХСР и в группе сравнения.

ТФТ проведена 58 больным 2-й когорты (1998–2002 гг.). Материал для ТФТ готовили в Челябинском биомедицинском центре. Соблюдены международные нормы при заборе, хранении фетального материала, обследовании донора [12, 21, 23]. Реципиент полностью информирован обо всех известных медицинских и личных интересах в соответствии с “Хельсинкской декларацией”, принципами медицинской этики, принятыми Генеральной ассамблеей ВОЗ (резолюция 317/197) в 1982 г. На применяемый метод лечения получен патент на изобретение № 2161036, приоритет от 13.10.98. Суспензию ФТ печени вводили инъекционно в круглую связку печени, а в подкожную клетчатку передней брюшной стенки – веерообразно взвесью тимуса, надпочечников, селезенки. Одна процедура проведена 42 больным, две – 11 больным, три – 1 больной, четыре – 2 больным, пять – 2 больным. Кратность введения определялась эффективностью ТФТ и сроками наблюдения за больным. Местных и общих осложнений ни в раннем, ни в позднем периоде после процедуры не отмечали. В дальнейшем больные находились под наблюдением от 1 года до 4 лет.

Оценка результата в основных группах и группах сравнения проводилась идентично по динамике клинико-биохимических показателей, исходам заболевания. Различали положительный (хоро-

ший и удовлетворительный) и отрицательный (прогрессирование заболевания, летальный исход) результаты. 11 больным ХГ через 15–25 лет после ХСР выполнена повторная биопсия печени. При оценке отдаленных результатов ХСР проведен анализ дожития по кривым Каплана–Майера, расчет относительного риска летального исхода при отказе от ХСР. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета программ прикладной статистики Stadia-6.3 prof. При распределении, отличающемся от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова.

Результаты

Суммарная оценка результатов ХСР у совокупности больных ХГ, ЦП, ПБЦ по кривой выживаемости Каплана–Майера (рис. 2) показала, что выживаемость больных после ХСР была выше, чем у неоперированных пациентов (разница составила 16%). При ХГ после ХСР (рис. 3) выживаемость больных была выше на 32%, чем в группе сравнения. У больных ЦП (рис. 4) результат был не столь отчетливым, как при ХГ (разница 18%), но у ряда больных отмечены тенденции к стабилизации воспалительного процесса, медлен-

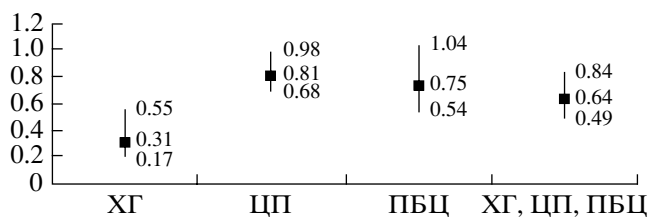


Рис. 6. Относительный риск летального исхода при отказе от ХСР.

ное прогрессирование заболевания, большая продолжительность жизни, чем в группе сравнения. 10 лет и более прожили 80% больных, 15 лет и более – 50%, 20 лет и более – 10%. При ПБЦ (рис. 5) ХСР оказалась неэффективной как в ближайшем, так и в отдаленном периодах. Однако у ряда больных отмечалась большая продолжительность жизни, чем в группе сравнения, 25% больных прожили 10 лет и более. Значения относительного риска летального исхода (рис. 6) для всех нозологий меньше единицы, при ХГ и ЦП верхняя граница доверительного интервала ниже единицы, что говорит о достаточно благоприятном результате данного вмешательства.

Оценка результатов ХСР по нозологическим единицам отражена на рис. 7. Из приведенных данных видно, что при ХГ стимуляция регенерации привела к стойкому положительному результату у 78% больных, причем со временем количество хороших результатов (стойкая ремиссия) увеличилось с 42 до 80%. У 20% больных ХГ прогрессировал. Оценка результатов ХСР в сроки от 1 года до 9 лет ретроспективно позволила выделить группы больных с изначально низким ГИР, высоким ГИР и промежуточными значениями. Лучшие результаты получены в группе больных с изначально низким ГИР. Это выражалось в снижении активности воспалительного процесса в печени по клинико-биохимическим данным, отступлении формирования ЦП за 20-летний период у большинства пациентов. Результаты лечения

больных ХГ с изначально высоким ГИР в сроки от 1 года до 9 лет были плохими и не отличались от таковых в группе сравнения.

На повторную биопсию печени согласились 11 больных ХГ вирусной (8) и смешанной (3) этиологии. Она была выполнена под контролем УЗИ. Ее данные сравнивали с результатами первичной до- и интраоперационной биопсии у этих же больных. Полуколичественно оценивали воспалительно-некротические изменения: ИГА по Knodell, степень фиброза – ГИС по Серову, ГИР. Динамика этих показателей представлена на рис. 8. Полной нормализации структуры печени не произошло, но статистически достоверно уменьшились степени гистологической активности процесса и степень фиброза. У больных с изначально умеренной и высокой степенью активности ХГ за 20-летний период не произошло формирования ЦП. Морфологические данные у этих больных полностью коррелировали с клинико-биохимическими показателями. ГИР изменился мало. Вероятно, его повышение было сразу после операции и какое-то время после нее. По мере стабилизации патологического процесса регенераторная активность снизилась до необходимого уровня. Для примера приведем микрофотограмму больной Ц. с ХГ вирусной этиологии, умеренной степени активности до и через 23 года после ХСР (рис. 9).

Таким образом, ХСР у большинства больных ХГ привела к стойкой ремиссии заболевания, у больных ЦП продлила период компенсации и продолжительность жизни (в отличие от группы сравнения), при ПБЦ оказалась неэффективной.

Результаты лечения больных 2-й когорты представлены в виде диаграмм (рис. 10 и 11). Как видно из приведенных данных, в группе больных ХГ (n = 22) клинически прослеживается уменьшение частоты встречаемости астеновегетативного, болевого, диспепсического синдромов. На основании биохимических данных отмечается снижение стигм активности воспалительного процесса (АсАТ, АлАТ, α₂- и γ-глобулинов, тимоловой

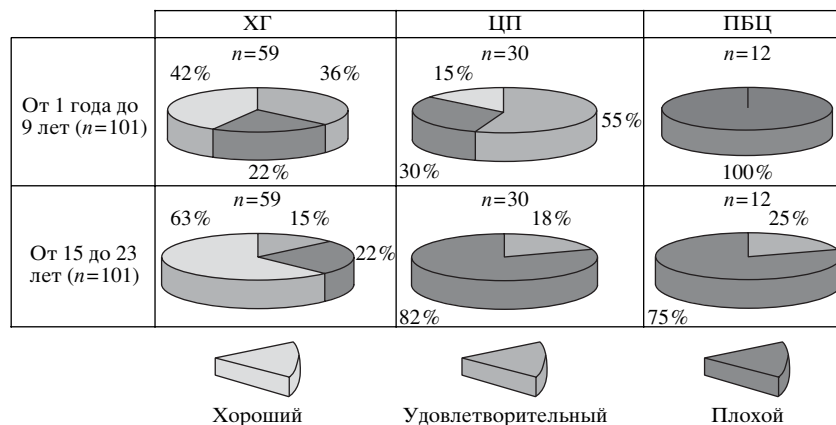


Рис. 7. Результаты ХСР.

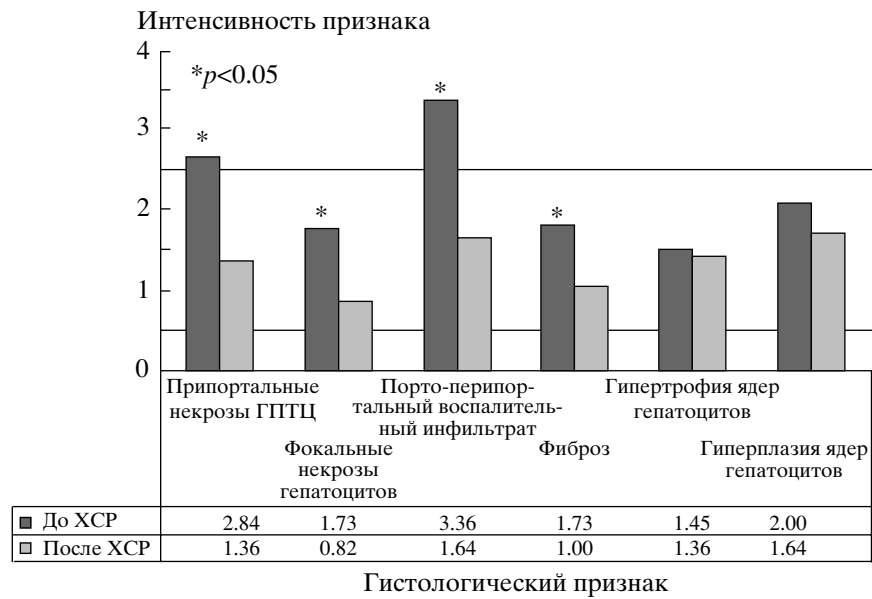


Рис. 8. Динамика морфологических изменений печени после ХСР (средние значения).

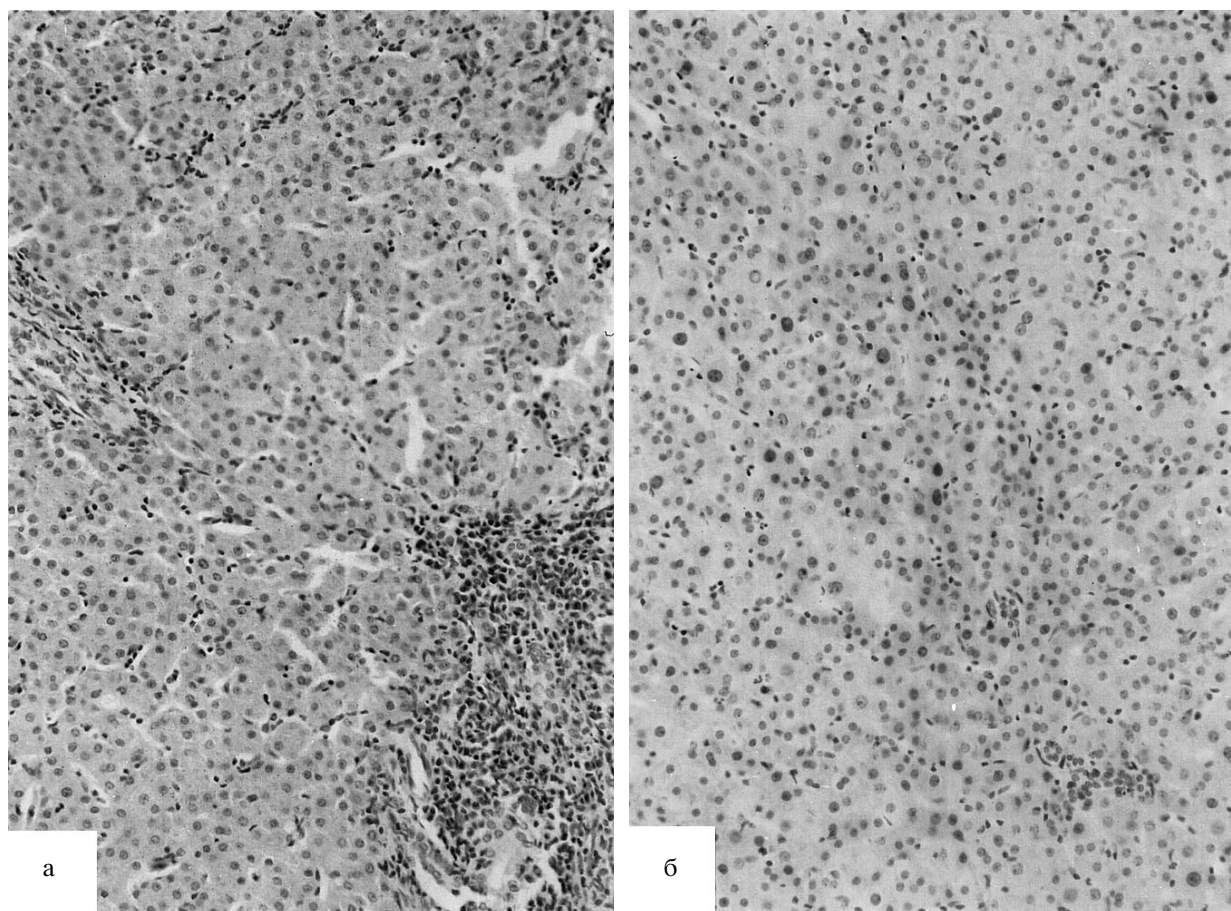


Рис. 9. Динамика морфологических изменений после ХСР печени при ХГ.

а – до операции: интенсивная лимфоидно-клеточная инфильтрация трактов, множественные ступенчатые и очаговые некрозы, слабо выраженная гипертрофия и гиперплазия гепатоцитов;

б – через 23 года после операции: скудная лимфоидно-клеточная инфильтрация, умеренно выраженная гипертрофия и гиперплазия ядер гепатоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.



Рис. 10. Динамика клиничко-биохимических показателей у больных ХГ после ТФТ.

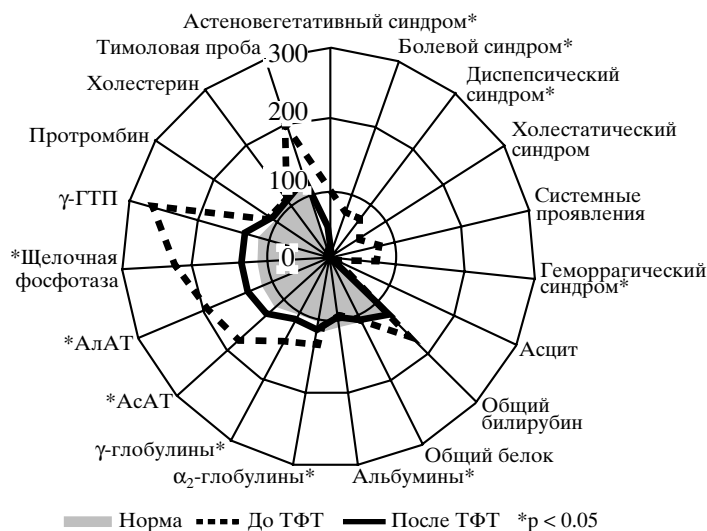


Рис. 11. Динамика клиничко-биохимических показателей у больных ЦП после ТФТ.

пробы, щелочной фосфатазы), подтвержденное регрессионным анализом. В группе сравнения аналогичных положительных результатов не наблюдалось. Достоверность различия с группой сравнения ($p < 0.05$) получена по показателям АлАТ, АсАТ, α_2 - и γ -глобулинов, альбумина, щелочной фосфатазы, протромбина. В динамике через 3 года после ТФТ большинство показателей является вариантом нормы, остальные незначительно отличаются от нее. Хороший результат лечения наблюдается у 18 (81.8%) больных, удовлетворительный – у 4 (18.2%).

В отличие от группы сравнения у больных ЦП ($n = 27$) после ТФТ отмечается уменьшение частоты встречаемости астеновегетативного болевого, диспепсического синдромов, клинических проявлений печеночной недостаточности (гемор-

рагический, холестатический, отечно-асцитический синдромы). По биохимическим данным наблюдается статистически достоверное различие уровней альбумина, α_2 - и γ -глобулинов, АсАТ, щелочной фосфатазы, γ -ГТП, результатов тимоловой пробы, подтвержденное регрессионным анализом. Достоверность различия с группой сравнения ($p < 0.05$) получена по уровню АлАТ, АсАТ, γ -ГТП, щелочной фосфатазы, α_2 - и γ -глобулинов, альбумина, протромбина, результатам тимоловой пробы. В целом хороший результат лечения отмечен у 5 (18.5%) больных, удовлетворительный – у 17 (63%), неудовлетворительный – у 5 (18.5%) больных.

У больных ПБЦ ($n = 9$) при курсовом методе лечения (2, 3, 4 последовательные ТФТ) отмечены хороший клинический результат, положи-

тельная биохимическая динамика. В связи с малым количеством наблюдений мы воздержимся от подробных комментариев. Хочется отметить уменьшение выраженности холестагического синдрома по клиническим и биохимическим данным, это выражается в уменьшении кожного зуда на фоне лечения, что является главной жалобой этих больных. Хороший результат лечения наблюдается у 2 больных, удовлетворительный – у 6, неудовлетворительный – у 1 пациента.

Обсуждение

Согласно приведенным данным, стимуляция регенерации может эффективно применяться при определенных формах ХГ и ЦП. Понятно, что оперативные методы лечения травматичны и не исключают осложнений, характерных для любой операции. Опасность метода лечения не должна превышать опасности самой болезни. Поэтому оправдан поиск неинвазивных способов стимуляции регенерации. ТФТ как заместительная, регенерационная, иммуномодулирующая терапия у больных ХГ, ЦП, ПБЦ может применяться для стимуляции регенерации печени с целью продления периода компенсации, а также в случае ожидания трансплантации печени. По нашим данным, ТФТ показана больным ХГ и ЦП в фазах минимальной и средней активности. При высокой активности процесса, наличии вирусной репликации необходимо проводить этиотропную и иммуносупрессивную терапию с возможным последующим применением ТФТ. Мы абсолютно не противопоставляем стимуляцию регенерации, в частности ТФТ, другим методам лечения ХГ и ЦП. Полагаем, что она лишь расширяет арсенал существующих способов лечения и может применяться в комбинации с ними. Показания и кратность проведения ТФТ нуждаются в дальнейшем изучении.

Список литературы

1. Ардамацкая А.Н. Краевая резекция печени при затянувшемся хроническом гепатите и циррозе печени // Вестн. хир. 1973. № 6. С. 32–35.
2. Батанов А.Н. Влияние трансплантации фетальных тканей печени на репаративные процессы при экспериментальном циррозе печени // Автореф. дис. ... канд. мед. наук // Челябинск, 2001.
3. Блюгер А.Ф., Векслер Х.М., Крупникова Э.З. Лечение болезней печени (некоторые итоги и перспективы) // Успехи гепатологии. Рига, 1966. С. 371–419.
4. Грищенко В.И. Достижения и перспективы тканевой терапии // Международный мед. журн. 1999. № 4. С. 6–10.
5. Буеверов А.О. Адеметионин-биологические функции и терапевтические эффекты // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2001. № 3. С. 16–20.
6. Горбаков В.В., Каршиева А.В., Тордия Н.Л. Комбинированная терапия интерфероном и рибавирином больных хроническим гепатитом С, не ответивших на стандартную монотерапию интерфероном (нон-респондеров) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. 2001. Т 11. № 1. С. 9–13.
7. Васильев Н.В., Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Пак Н.В., Родионов С.Ю. О возможных механизмах метода терапевтического использования фетальных клеток и тканей // В сб. "Трансплантация фетальных тканей и клеток человека". М., 1996. С. 28–30.
8. Готье С.В. Родственная трансплантация печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. 1998. Т. 8. № 6. С. 28–36.
9. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. 2002. Т. 12. № 1. С. 4–9.
10. Калинин А.В. Достижения в лечении хронических болезней печени с применением эссенциальных фосфолипидов (по материалам двух симпозиумов) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. 1998. Т. 8. № 2. С. 89–92.
11. Карташова О.Я., Терентьева П.А., Залцмане В.К. Структурные основы приспособительно-компенсаторных процессов при вирусных гепатитах и других поражениях печени // Успехи гепатологии. Рига, 1986. С. 80–93.
12. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ерин А.Н. Некоторые этические проблемы имплантации фетальных тканей человека // Там же. С. 10–13.
13. Маммаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Левина А.А., Лукина Е.А., Ивашкин В.Т. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. 2000. Т. 10. № 5. С. 30–34.
14. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К. Метаболизм коллагена в печени при хронических диффузных ее поражениях // Успехи гепатологии. Рига, 1981. С. 25–38.
15. Мингазов Р.С. Внутрпеченочная стимуляция регенерации в комплексе хирургического лечения больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1998. 193 с.
16. Пышкин С.А. Возможности хирургического лечения хронического активного гепатита и цирроза печени // Дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 1986. 253 с.
17. Пышкин С.А., Димов П.Г. Хирургическое лечение хронических гепатитов и начальных стадий цирроза печени (методические рекомендации Минздрава РСФСР) // Челябинск, 1985. 14 с.
18. Рывняк В.В. Резорбция коллагена гепатоцитами при обратном развитии цирроза печени // Бюл. эксп. биол. и мед. 1984. № 4. с. 488–491.
19. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии // М., 1993, 250 с.
20. Солопаев Б.П., Коваленко И.А., Садовникова В.В., Ермакова Г.А. Изучение восстановительных процессов в печени крыс с экспериментальным гепатитом и циррозом печени после различных объемов резекции органа // В сб.: "Проблема

- регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений” под ред. Солопаева Б.П. Горький, 1975. С. 50–54.
21. *Терещенко И.В.* Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Рекомендации для врачей для проведения биомедицинских исследований на людях. // *Клин. мед.* 2000, № 9. С. 13–15.
 22. *Усов Д.В.* Опыт хирургического лечения цирроза стимуляцией регенерации печени // В сб.: “Трансплантация и искусственные органы” под ред. Солопаева Б.П. М.: Медицина, 1984. С. 70–73.
 23. *Файзулин А.З., Жданов А.В., Бурменская О.В., Квасов В.В., Игнатченко А.А., Сухих Г.Т.* Современные принципы и методы исследования на инфицированность эмбрионального материала, используемого для тканевой фетальной терапии // В сб. “Трансплантация фетальных тканей и клеток человека”. М., 1996. С. 31–32.
 24. *Чистова Л.В., Солх М.М., Молнар Е.М., Панченко Е.Л., Дворяковский И.В., Сенякович В.М., Королькова Е.Б., Клочкин С.А.* Опыт применения фетальных тканей человека при лечении детей с хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени // Там же. С. 41–44.
 25. *Шуппан Д.* Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.* 2001. Т. 11. № 4. С. 72–74.
 26. *Fridman, -S-L* // *Cytokins and fibrogenesis*// *Simin-liver-dis.* 1999; 19(2); 129(40).
 27. *Iwai M., Cui T.X., Kitamura H., Saito M., Shimazu T.* // Increased secretion of tumor necrosis factor and interleukin-6 from isolated perfused liver of rats after partial hepatectomy // *Cytokine.* 2001 Jan. 7;13(1):60–64.
 28. *Kahn D., Robson S.C., Hickman R.* // The effect of tumor necrosis factor antibody on the regeneration response after partial hepatectomy in rats // *Transpl-Int.* 1994; 79 suppl. 1S–181–182.
 29. *Miyazaaki S., Takasaky K., Yamamoto M., Tsugita M., Otsubo T.* // Liver regeneration and restoration of liver function after partial hepatectomy: the relation of fibrosis of the liver parenchyma // *Hepato-Gastroenterology.* 1999. Sep.-Oct., 49(29); 129–140
 30. *Ogura Y., Havanoue M., Tanabe J., Mitsue S., Yoshidome S., Nuruke K., Airou T.* // Hepatocyte growth factor promotes liver regeneration and protein synthesis after hepatectomy in cirrhotic rats // *Hepato-Gastroenterology.* 2001 May-April; 48(38): 545–549.

Комментарий

Актуальность затронутой в статье темы несомненна. Число пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени преимущественно вирусной этиологии постоянно растет. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения пациентов с 1977 по 1985 г., кроме того, они предприняли попытку стимуляции регенерации фетальными тканями (1998–2002 гг.). В начале 70-х годов в ряде клиник проводились операции на печени и печеночной артерии с целью стимуляции регенерации, однако ни в одном исследовании не

было получено убедительных данных, подтверждающих эффективность хирургических методов стимуляции репарации. К сожалению, в России до сих пор нет единых протоколов, регламентирующих терапию диффузных заболеваний печени, что является одной из причин сохранения устаревших методов лечения в ряде клиник. Следует подчеркнуть, что хронические гепатиты и циррозы печени возникают в результате множества причин, именно они определяют в настоящее время этиотропное и патогенетическое лечение. Авторы статьи провели ретроспективную оценку результатов стимулирующих операций при хронических гепатитах и циррозах печени, при этом было отмечено увеличение продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой. Результаты, несомненно, интересны, однако следует учитывать тот факт, что в настоящее время оценка эффективности того или иного метода лечения проводится с позиций доказательной медицины (рандомизация исследования, кластерный мультифакторный анализ данных независимыми специалистами). Крайне сложно в отдаленные сроки однозначно связывать регрессию фиброза и активности гепатита с множественными микро-резекциями печени. Действительно, после резекции печени начинает вырабатываться фактор роста гепатоцитов, последний был выделен и синтезирован в конце XX столетия и активно используется при обширных резекциях и трансплантациях печени для ускорения регенерации.

В настоящее время в мире интенсивно изучается имплантация фетальных тканей, а также стволовых клеток с целью стимуляции регенерации тканей, в том числе при острой печеночной недостаточности и ряде метаболических врожденных заболеваний печени. В этом плане исследования авторов интересны и перспективны. В связи с этим возникает вопрос, сколько жизнеспособных клеток авторы вводили инъекционно за одну процедуру или они использовали суспензию погибших клеток, проводились ли исследования уровня цитокинов, иммунного статуса пациента в разные сроки от начала терапии, а также фактора роста гепатоцитов.

В заключение следует подчеркнуть, что терапия хронических диффузных заболеваний печени должна проводиться высококвалифицированными терапевтами-гепатологами совместно с хирургами трансплантологами. Авторы совершенно правильно отмечают, что опасность лечебных методик не должна превышать опасности самой болезни. Дальнейшее изучение трансплантации фетальной ткани при диффузных заболеваниях печени перспективно и заслуживает всемерной поддержки и целевого финансирования.

Доктор мед. наук А.В. Чжао