



Н.Г. Сапронова

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней №1,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: sapronovang@yandex.ru

Обзор литературы посвящен актуальным вопросам лечения портальной гипертензии в зависимости от формы (внепеченочной, внутripеченочной), содержит определение, классификацию, этиологию, патогенез и основные клинические проявления данного заболевания. Подробно в хронологическом порядке освещены вопросы консервативного и оперативного лечения, включающие в себя эндоскопические вмешательства, эндоваскулярные методики, портосистемное шунтирование, лечение осложнений: асцита, варикозного кровотечения, вторичного иммунодефицита.

Ключевые слова: портальная гипертензия, методы лечения, цирроз печени.

N.G. Sapronova

PORTAL HYPERTENSION: TREATMENT FEATURES (REVIEW OF LITERATURE)

*Rostov State Medical University,
Department of Surgical Diseases №1,*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: sapronovang@yandex.ru

A review of the literature devoted to the topical issues of the treatment of portal hypertension depending on the form (extrahepatic, intra-hepatic), contains the definition, classification, etiology, pathogenesis and the main clinical manifestations of this disease. In detail, in chronological order, discussed the questions of conservative and surgical treatment, including endoscopic interventions, endovascular techniques portosystemic bypass surgery, treatment of complications: ascites, variceal bleeding, secondary immunodeficiency.

Key words: portal hypertension, treatment methods, cirrhosis of the liver.

Под термином «портальная гипертензия» (ПГ) подразумевается повышение давления в воротной вене из-за обструкции кровотока на любом ее участке.

Воротная вена является коллектором венозных сосудов, собирающих кровь из органов поддиафрагмальной части пищеварительной системы: тонкого и толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, а также селезенки, проникает в печень в области ворот, а затем мощно ветвится в ее паренхиме [1].

Гемодинамика воротного кровообращения представляет сложную систему, обеспечивающую постепенный перепад от высокого кровяного давления в мезентериальных артериях до самого низкого уровня в печеночных венах. Кровь брыжеечных артерий под давлением 120-110 мм.рт.ст. поступает в сеть капилляров кишечника, желудка, поджелудочной железы. Давление в капиллярах этой сети составляет в среднем 10-15 мм.рт.ст. Из этой сети

кровь поступает в венулы и вены, образующие воротную вену, где кровяное давление в норме не превышает 5-10 мм.рт.ст. Из воротной вены кровь направляется в междольковые капилляры, оттуда попадает в систему печеночных вен и переходит в нижнюю полую вену. Давление в печеночных венах колеблется в пределах 5-10 мм.рт.ст.

Таким образом, разность давления между началом и концом портального русла, обеспечивающая поступательный ток крови в портальной системе, составляет 90-100 мм.рт.ст. [2].

По данным Ш.Шерлок, Дж.Дули [3], ПГ делится на 2 группы: пресинусоидальную (внепеченочная или внутripеченочная) и печеночную (внутripеченочная и постсинусоидальная). В основе такого деления лежат патологические процессы, не приводящие к печеночной недостаточности при пресинусоидальной ПГ и приводящие к печеночной недостаточности при печеночной ПГ.

В отечественной же литературе (М.Д. Пациора, 1974),



исходя из градиента между давлением заклинивания печёночных вен и портальной венозным давлением, принято различать 1) подпечёночную, 2) внутрипечёночную, 3) надпечёночную и 4) смешанную ПГ.

Причиной подпечёночной ПГ служат гнойно-воспалительные заболевания брюшной полости (8%) (омфалит после катетеризации пупочной вены у детей, острый аппендицит, перитонит, пилефлебит, сепсис); травмы, миелопролиферативные заболевания, забрюшинный фиброз, болезнь Ходжкина, опухоли забрюшинного пространства (17%); ятрогенные повреждения, в том числе абдоминальные операции, трансплантация поджелудочной железы (8-23%); артериовенозные фистулы селезенки (1%), аневризма селезеночной артерии, врожденные аномалии развития, прием пероральных контрацептивов [4].

Гемодинамические нарушения по левостороннему типу развиваются примерно в 5-7% случаев внепечёночной ПГ. Изолированная обструкция селезеночной вены вызывает левостороннюю ПГ. Особенно большое значение имеют заболевания поджелудочной железы: панкреатиты (39-65%), хронические панкреатиты в сочетании с псевдокистами поджелудочной железы (14-33%), доброкачественные и злокачественные опухоли (4-35%) [5].

Внутрипечёночная ПГ может быть вызвана врожденным фиброзом печени, первичным билиарным циррозом, саркоидозом, синдромом Банти, врожденными нарушениями метаболизма (болезнь Вильсона-Коновалова, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, галактоземия, болезнь Гоше, идиопатический гемохроматоз, протопорфирии), циррозом печени (вирус-ассоциированным, этил-индуцированным, токсическим), узловой регенеративной гиперплазией, частичной узловой трансформацией, раком печени [3].

Цирроз печени (ЦП) в 70% случаев приводит к ПГ. При ЦП кровь из воротной вены перераспределяется в коллатеральные сосуды, некоторая её часть направляется в обход гепатоцитов и попадает непосредственно в мелкие печёночные вены в фиброзных септах [3]. Печёночная вена внутри фиброзной септы смещается все дальше кнаружи, пока не возникает сообщения с ветвью воротной вены через синусоид.

По печёночной артерии в печень поступает небольшое количество крови, находящейся под высоким давлением, по воротной вене - большое количество и под низким давлением. Давление в этих двух системах выравнивается в синусоидах. В норме печёночная артерия, вероятно, имеет небольшое значение для поддержания давления в воротной вене. При циррозе связь между этими системами сосудов становится более тесной вследствие открытия артериовенозных шунтов. Компенсаторное расширение печёночной артерии и увеличение кровотока по ней способствуют поддержанию перфузии синусоидов [3].

Надпечёночная ПГ обусловлена нарушением оттока крови от печени по печёночным венам вследствие их сужения или непроходимости (синдромом Бадда-Киари). Синдром может развиваться у пациентов с системной красной волчанкой, идиопатическим гранулематозным васкулитом, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, при недостаточности естественных антикоагулянтов, болезни Бехчета, при приеме пероральных контрацептивов, беременности, травме, злокачественных опухолях почки, надпочечника, инвазивном росте опухоли печени, при лейомиосаркоме печёночных вен, при метастазах рака яичка в правое предсердие, при метастазировании

опухоли Вильмса, у больных с соединительнотканскими мембранами в просвете нижней полой вены [6].

Смешанный тип ПГ обусловлен сочетанием нескольких факторов, определяющих блок воротной вены. Так, при циррозе печени, гепатоцеллюлярной карциноме возможен тромбоз воротной вены [4], узловая трансформация печени может вызвать синдром Бадда-Киари, причем функция гепатоцитов при данном редком заболевании не страдает [3], врожденная патология (гипоплазия печёночных вен) может сочетаться с тромбозом воротной вены или циррозом печени.

Цирроз печени в большинстве случаев представляет собой неблагоприятный итог развития хронических алкогольных и вирусных гепатитов.

За последнюю четверть XX века в мире был отмечен рост числа больных циррозом печени. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) связывает эту неблагоприятную тенденцию с подъемом заболеваемости вирусными гепатитами. В последние же годы отмечается отчетливое улучшение клинико-эпидемиологических характеристик при вирусных циррозах и более, чем скромное, при алкогольных. В то же самое время, более половины населения Земли инфицировано вирусами гепатитов человека HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, аденовирусом. Высоким остается и удельный вес больных наркоманией, СПИДом и лекарственно индуцированными заболеваниями [7].

Каждый год в мире погибает около 2 млн человек с разными формами гепатита «В»: из них около 100 тыс. - от фульминантных форм, еще полмиллиона - от острой инфекции, около 700 тыс. - от цирроза и 300 тыс. - от карциномы печени. Длительность жизни свыше 5 лет с момента установления диагноза составляет 60% у больных с алкогольным циррозом печени, 30% - с вирусным циррозом [8].

По данным третьего центрального военного клинического госпиталя им. А.А.Вишневого, в Москве за последние 15 лет летальность от алкогольного ЦП составила 14,1%, вирус-ассоциированного - 4,6%, прочих ЦП - 10,6%, криптогенных - 10,3%. Средняя продолжительность жизни больных ЦП, умерших в госпитале, составила 57,8+1,1 лет [9].

Важной характеристикой является доля умерших от ЦП в трудоспособном возрасте. ВОЗ принимает в качестве верхнего предела трудоспособного возраста 64-летний возраст для обоих полов, как критерий, отражающий и закономерности физиологии старения, и экономические традиции занятости в развитых странах. В соответствии с этими критериями летальность пациентов трудоспособного возраста составила 64,9% от общего числа умерших ЦП [9].

Появление синдрома ПГ имеет чрезвычайно важное значение в течение заболевания. Являясь приспособительным явлением в начале заболевания, ПГ с прогрессированием процесса приобретает роль ведущего патогенетического клинического фактора. При значительном повышении портального давления (25-30 мм.рт.ст.) развивается интенсивная коллатеральная циркуляция, претворяющаяся дальнейшее нарастание ПГ. Особенно опасно появление анастомозов, шунтирующих портальную кровь через непарную и левую коронарную вены желудка в тонкостенные подслизистые венозные сплетения его кардиального отдела и нижней трети пищевода.

Основные проявления ПГ - это массивные пищевод-



но-желудочные кровотечения, энцефалопатия, спленомегалия, иногда с явлениями гиперспленизма, повышение объема крови в органах, склонность больных к эрозивно-язвенным поражениям верхних отделов желудочно-кишечного тракта, снижение почечного кровотока и развитие гепаторенального синдрома, задержка натрия и воды, асцит. При ПГ нередко нарушаются желче- и лимфообразование, что способствует ухудшению бактериально-фильтрующей функции лимфатической системы и развитию эндотоксемии, обусловленной сосудистыми шунтами и неадекватной функцией звездчатых ретикуло-эндотелиоцитов, которые в норме инактивируют энтерогенные токсины [10].

Самым грозным осложнением ПГ является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Многочисленные попытки разработки унифицированного и эффективного подхода к лечению больных с этим жизнеугрожающим осложнением привело к появлению «Британского руководства по лечению варикозных кровотечений у больных циррозом» (2000), а несколько позже – «Практического руководства американской Ассоциации по изучению болезней печени» (2007) [1].

Значительно внимание уделено терминологии, что отнюдь не стало лишним. Кровотечение определено как варикозное, если при эндоскопическом исследовании установлена геморрагия из пищеводных или желудочных вариксов, либо наличие крупных пищеводных вариксов без признаков кровотечения, но с обнаружением крови в желудке при отсутствии иного источника кровотечения [1].

А.К.Ерамишанцевым и соавт. в 2006 году [11] была предложена классификация варикозного расширения вен пищевода. Расширение вен до 3 мм соответствует 1-й степени, 3-5 мм – 2-й степени, 5 мм и более – 3-й степени. Как указывали авторы, она позволяет практически безошибочно предсказывать риск развития кровотечения у подавляющего большинства больных ПГ. Причем вероятность разрыва варикса прямо пропорциональна его размеру.

Аналогичная картина характерна и для варикоза вен желудка (5-33%). В подавляющем большинстве случаев имеет место патогенетическая и анатомическая общность пищеводных и желудочных вариксов, поэтому не будет ошибочным назвать их пищеводно-желудочными.

Источник кровотечения при ПГ может локализоваться в кишечнике и в желчевыводящих путях. Варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании выявлено у 0,4% больных. Кровотечения данной локализации характеризуются рецидивирующим характером и сложностью диагностики. Значительно реже развиваются кровотечения из дистальных отделов тонкой кишки. Варикозные вены желчного пузыря диагностированы при ультрасонографии у 24-30% больных с различными формами ПГ. Сосудистые изменения в толстой и прямой кишке отмечены у 70% больных с ПГ. Портальная колопатия, характеризующаяся извитостью вен, увеличением калибра и развитием вено-венозных анастомозов в слизистой оболочке, установлена у 52-66% больных. Данные изменения более часто выявляются при высоком портокавальном градиенте давления и в сочетании с варикозным расширением вен пищевода и портальной гастропатией. Варикозные вены в прямой кишке диагностированы у 44% больных с различными формами ПГ (внепеченочная форма-80%, цирроз печени- 28%, портальный фиброз -30%). Кровотечения при варикозном

расширении вен прямой кишки развиваются у 8%, при колопатии у 4% больных [11].

В отечественной и иностранной литературе до сих пор обсуждается вопрос, как лечить и профилактировать осложнение цирроза печени: консервативно или оперативно? Ответ очевиден: лечить можно разными способами, но вылечить это заболевание достаточно сложно, а иногда и невозможно.

Огромное количество работ посвящено коррекции внутрипеченочной ПГ как самой распространенной. В меньшей степени авторами описаны методы лечения внепеченочной ПГ.

В Европе и Америке больные с ПГ получают однотипную, стандартную и современную помощь и в госпиталях столичных городов, и в маленьких больницах, тогда как в России в областных и районных больницах она значительно различается по качеству [7]. Уже почти 50 лет успешно применяется в мировой клинической практике ортотопическая трансплантация печени, являясь единственно эффективным способом радикального лечения тяжелых заболеваний печени [12].

В США каждый год проводится 5 тысяч трансплантаций печени, в России - лишь 100.

Отсутствие цивилизованной системы обеспечения трупными донорскими органами сопровождается более чем 60% летальностью в процессе ожидания пациентами трансплантации печени. Подобные же проблемы стоят перед трансплантологами большинства стран Востока, в том числе Японии, прежде всего по религиозным соображениям.

Определяя показания к трансплантации, хочется отметить, что при наличии репликации вирусов гепатита В, С и дельта трансплантация печени сопровождается инфицированием трансплантата практически у 100% пациентов. В 79% инфицированных печеночных трансплантатов течение гепатита сопровождается гистологическими изменениями в виде хронического гепатита или цирроза, а также увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. В 9% случаев наблюдается острый гепатит вплоть до субтотального некроза трансплантата [12].

Проблема дефицита донорских органов обусловила развитие использования печени живых родственных доноров.

Но пятилетнее выживание больных в листе ожидания трансплантации с неактивным компенсированным циррозом печени не превышает 50-60%, а при развитии таких осложнений, как кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит, печеночная недостаточность и энцефалопатия, снижается до 9-15%. Родственную пересадку доли печени некоторым пациентам выполнить невозможно. Варикозное пищеводно-желудочное кровотечение в 45,4% является причиной смерти больных, ожидающих трансплантацию печени. В этой связи остановимся на методах лечения этого грозного осложнения.

Большинство хирургов в условиях неустойчивого гемостаза отдают предпочтение неоперативным методам лечения, включающим коррекцию гиповолемии, адекватную гемотрансфузию (при необходимости), гемостатические процедуры (применение медикаментов, баллонную тампонаду пищевода и кардии), эндоскопическую склеротерапию и лигирование.

Применение селективных вазоконстрикторов из группы аналогов соматостатина у больных с варикозны-



ми пищеводно-желудочными кровотечениями является общепризнанным. Применение неселективных бета-адреноблокаторов предпочтительно для профилактики кровотечения, вазопрессин имеет серьезные побочные эффекты, нитроглицерин недостаточно результативен. Приведенные факторы позволяют считать аналоги соматостатина и терлипрессин в большинстве клинических случаев средством предпочтения [1].

Важным диагностическим элементом в определении источника кровотечения является эзофагогастроскопия, которая должна быть выполнена в первые часы после поступления. При выполнении экстренной эндоскопии у 29-50% больных выявляется продолжающееся кровотечение, а у остальных спонтанно останавливается до поступления в стационар. Частота ранних рецидивов кровотечения составляет в первые сутки -17%, вторые -11%, третьи -9%, четвертые сутки -5%. Баллонная тампонада позволяет остановить кровотечение из вен пищевода, по крайней мере на 24 часа, у 91,5% больных. Эта мера должна использоваться как временная, так как рецидивы геморрагии развиваются у 50% больных.

В связи с этим при выполнении эндоскопии в данный период существует благоприятная возможность для экстренной склеротерапии у больных с продолжающимся и спонтанно остановившимся кровотечением [13].

Сравнительные исследования применения аналогов соматостатина и эндоскопической склеротерапии выявили одинаково высокую эффективность в остановке варикозных пищеводно-желудочных кровотечений и небольшой процент рецидивов, таким образом, эндоскопическая склеротерапия является методом выбора в остановке кровотечений из варикозных вен у большинства больных. Применение данной манипуляции позволило сократить необходимость в срочных операциях до 10-19%. Рецидивы кровотечений по данным различных авторов составили от 28 до 58%. Сравнительные исследования в группах больных с различными методами лечения показали, что летальность после эндоскопической склеротерапии при острых кровотечениях не отличается от таковой после портокавального шунтирования и транссекции пищевода и достигает 33 - 50% [14].

Основным противопоказанием для срочного хирургического лечения больных с кровотечениями из варикозных вен является высокий операционный риск, связанный с печеночной недостаточностью и острой кровопотерей. В противоположность этому, безуспешные попытки остановить кровотечение при помощи консервативных методов приводят к прогрессированию нарушений печеночной функции и увеличивают операционный риск, если срочная операция окажется единственной альтернативой. Основная задача, стоящая перед хирургом - распознать, когда консервативное лечение будет безуспешным и в какие сроки операция может быть эффективной у еще жизнеспособного пациента [13].

Из-за несоответствия возможностей и реальной потребности в донорском органе, актуальными остаются методы коррекции ПГ, основу которым положил в 1877 году наш соотечественник профессор Николай Владимирович Экк.

По сути своей, эксперименты на собаках по созданию прямого портокавального анастомоза по типу «бок-в-бок» размером 1,5 см, в сочетании с перевязкой воротной вены выше соустья, предопределили всю последующую историю хирургии ПГ [1].

На всех этапах лечения перед хирургом стоит задача обеспечения стойкой портальной декомпрессии. Ибо только устранение основного патогенетического фактора возникновения кровотечения – ПГ – позволяет рассчитывать на долгосрочный успех [1].

Все хирургические вмешательства, применяемые при лечении варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, можно разделить на две группы: 1) разобщение портокавальных коллатералей; 2) портосистемные анастомозы.

Применение операций азигопортального разобщения, позволяющих в ряде случаев сохранить жизнь пациенту (Tanner, Sugiura, Nassab), сопровождается хирургической и анестезиологической агрессией на фоне тяжелой фоновой патологии, усугубленной геморрагией [1].

Перевязка варикозных вен и транссекция пищевода относятся к наиболее простым операциям и широко применяются на высоте кровотечения, летальность при которых составляет 20-40%.

Пересечение и аппаратное циркулярное сшивание пищевода обеспечивает более надежное разобщение, останавливая кровотечение в 71-88% случаев, летальность составляет 24-35%.

При выполнении операции Sugiura (двухэтапная девакуляризация нижней трети пищевода, двух третей желудка, ваготомия, спленэктомия и транссекция пищевода) летальность составляет 5-8,8%, рецидивы кровотечения отмечали у 1,5-9,8% больных.

Десятилетняя выживаемость после различных операций азигопортального разобщения колеблется от 38 до 72%.

Портосистемные анастомозы в зависимости от их гемодинамических свойств классифицируются, как тотальные, селективные и парциальные.

Первую успешную операцию создания мезентерикокавального анастомоза выполнил Н.А.Богораз в 1913 году, в 1926 ее модифицировал В.В.Крестовский, но, не смотря на многообещающие перспективы этой операции, она не стала в те годы предпочтительным вмешательством [1].

Прямые портокавальные анастомозы грозят развитием печеночной энцефалопатии (35-45%), низкие показатели выживаемости заставили отказаться от широкого применения этой операции и производить ее лишь в исключительных случаях [15].

При внепеченочной и внутривенной ПГ в настоящее время предпочтение отдается селективным и парциальным сосудистым анастомозам.

Впервые в 1945 году одновременно А.О.Whipple и А.Н. Blakemore с J.W.Lord выполнили терминальный спленоренальный анастомоз с удалением левой почки. В 1967 году M.Hivet et al. сделали эту операцию без удаления почки и получили лучшие результаты.

R.R.Linton в 1947 предложил дистальный, а H.W.Clatworthy et al. в 1950 - центральный термино-латеральный спленоренальный анастомоз.

В дальнейшем D.A.Cooley (1963) произвел спленоренальный анастомоз «бок-в-бок» с перевязкой селезеночной артерии, а R.C.Britton et al. (1967, 1970) - без ее перевязки.

Селективное шунтирование обеспечивает избирательную декомпрессию варикозных вен желудка и пищевода, при этом сохраняется гипертензия в мезентериальном бассейне и в воротной вене.



В 1967 году W.D. Warren et al. предложили технику дистального спленоренального шунтирования, сохраняющего кровоток по воротной 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. Формируется анастомоз селезеночной вены с левой почечной по типу «конец в бок». Послеоперационная энцефалопатия развивается менее, чем у 10% прооперированных пациентов.

Дистальный спленоренальный анастомоз невозможен при диаметре селезеночной вены менее 7 мм в связи с высокой вероятностью тромбоза и у больных, которым ранее выполнялась спленэктомия. Больные с персистирующим асцитом, который был резистентным к лечению диуретиками, не могут быть кандидатами для выполнения дистального спленоренального анастомоза, так как операция предусматривает разделение портокавальных коллатералей, не осуществляет декомпрессию синусоидов печени и мезентериального бассейна, а разделение забрюшинных лимфатических сосудов вокруг левой почечной вены способствует увеличению лимфатической гипертензии и асцита. Ограничены показания к применению этого пособия при наличии панкреатита и значительной спленомегалии.

Некоторые исследователи не находят преимуществ селективного шунтирования при сравнении с неселективными анастомозами. S.Sherlok (1990) опубликовала данные контролируемых сравнительных исследований, в которых летальность после дистального спленоренального анастомоза составила 9%, после мезентерикокавального шунта (неселективного) - 13%, энцефалопатия - 51% и 45% соответственно.

В 70-х годах прошлого столетия H.R.Nay и H.F. Fitzpatrick стали использовать синтетический сосудистый протез для мезентерико-кавального шунтирования. J.W.Lord Jr. et al (1970), T.Dgaranas (1972) использовали тефлоновый протез. Аутовенозную вставку при создании «Н»-мезентерико-кавального анастомоза предпочитал С.А.Алентьев и соавт. (2006).

Развитие концепции частичного (парциального) шунтирования, предполагающего декомпрессию воротной вены и сохранение естественного гепатопортального портального кровотока, получило отражение в разработке портокавального и мезентерикокавального «Н»-анастомозов с использованием шунтов малого диаметра (8-12 мм). Их применение стало возможным с внедрением в практику малотромбогенных протезов на основе тетрафторэтилена. Частичное шунтирование сопровождается эффективным снижением портального давления с минимальной частотой рецидивов кровотечений и послеоперационной энцефалопатии.

Частичная декомпрессия портальной системы также может быть выполнена при помощи калиброванного латеролатерального портокавального анастомоза, предложенного P.Marion в 1979 году. Этот вид операции предполагает сохранение портокавального градиента давления, превышающего половину исходной величины. Гепатопортальный кровоток после операции сохранялся у 66%, тяжелая энцефалопатия развивалась у 10% больных. Двух и 5-летняя выживаемость с отсутствием рецидивов кровотечений составила соответственно 96% и 88%.

Гистологическими предикторами хороших исходов портосистемного шунтирования с выживаемостью бо-

лее 10 лет являются: пролиферация желчных протоков, васкуляризация тонких прослоек соединительной ткани, выраженное доминирование массы неизмененных гепатоцитов.

Благодаря работам Н.А.Богораза (1913), В.В. Крестовского (1926), Ф.Г. Углова, Т.О. Корякина, П.Н. Напалкова, М.И. Лыткина, И.А. Ерюхина, М.Д. Пациоры (1974), А.А.Шалимова (1988), Ф.Г.Назырова (1998), А.К. Ерамишанцева (1997, 2001, 2006), В.М. Лебезева, А.Г. Шерцингера (1986), Б.Н. Котива (1998, 2008), А.Г. Бебуришвили, И.И. Кательницкого (2010) у нас в стране накоплен большой клинический опыт применения различных вариантов спленоренальных и мезентерикокавальных анастомозов.

Вопросы сохранения или удаления селезенки при ПГ неоднократно обсуждались в отечественной и зарубежной литературе. Эта проблема остается актуальной и в настоящее время, что подчеркивается разноречивыми и в основном малоутешительными результатами операции спленэктомии, которая доминировала в хирургии ПГ более столетия.

П.М. Хамидов (1983), М.Д. Пациора, А.Г. Шерцингер (1984), П.Н. Напалков, А.Е. Борисов (1985,1991), И.А. Поршенников и соавт. (2011), Ю.В. Хоронько и соавт. (2013) считают спленэктомию показанной операцией при циррозе печени, если имеют место выраженные клинические проявления гиперспленизма (анемия за счет уменьшения количества эритроцитов и падение гемоглобина, тромбоцитопения и лейкопения), а также А.Н. Чалый и соавт. (1997), Э.В. Могилевец (2011), В.Л. Коробка (2012) считают, что выполнение спленэктомии оправдано при левосторонней ПГ.

В сочетании с тяжелой фоновой патологией, какой является цирроз печени, синдром гиперспленизма представляет для пациента серьезную опасность, а иногда и угрозу жизни. Выраженная тромбоцитопения в сочетании с коагулопатией, характерной для паренхиматозного поражения печени, повышает риск гибели от кровотечений многократно [1].

Значительное место среди оперативных вмешательств, воздействующих на коллатеральный кровоток гастроэнтерогагеальной зоны, занимают эндоваскулярные способы.

Действие дезартериализационных вмешательств основано на создании локальной гипоксии, являющейся основным ангиогенетическим фактором. Ангиогенез – это фундаментальный процесс регуляции системы кровообращения. Печеночный кровоток при ЦП в большой степени зависит от артериального компонента. Первоначальные представления о механизмах действия перевязки или эмболизации печеночной артерии связаны с теорией артериопортального шунтирования.

Н.Demachi и соавт. в эксперименте установили, что эмболизация печеночной артерии приводила к увеличению сети особых сосудов, которые авторы назвали портоартериальными шунтами. Именно с развитием портоартериальных шунтов эти исследователи связывают хорошую переносимость дезартериализационных вмешательств при циррозе печени. При отсутствии цирроза эмболизация печеночной артерии не сопровождалась появлением портоартериальных шунтов. А.Е.Борисов еще в 1983 году высказал мнение, что эмболизация печеночной артерии направлена на порталлизацию печеночного кровотока.

По данным В.А.Кашенко [16], клинический эффект эмболизации печеночной артерии достигает своего мак-



симума к 2–3 мес. послеоперационного периода, когда уже состоялась реваскуляризация артериальной кровоснабжения печени. При доплерографии не было выявлено значимых изменений портальной гемодинамики после эмболизации печеночной артерии. У 54,5 % больных, перенесших процедуру эмболизации селезеночной артерии, в течение 6 мес. наблюдения отметили увеличение степени развития портосистемных коллатералей.

Таким образом, активизация ангиогенеза при ПГ может рассматриваться, как компенсаторная реакция, направленная на сохранение портальной синусоидальной перфузии. Важное значение имеет венозный ангиогенез, приводящий к формированию портосистемных шунтов и обеспечивающий частичную портальную декомпрессию. Деартериализационные вмешательства приводят к локальной индукции ангиогенеза. Эта индукция может частично распространяться на соседние сосудистые бассейны, вызывая увеличение портосистемного шунтирования, как в зоне спленоренальных коллатералей, так и в области пищеводно-желудочных вен [16].

Приоритетным рентгенэндоваскулярным методом лечения ПГ наряду с эмболизацией печеночной, селезеночной, левой желудочной артерии, достаточно сложной чрескожной чреспеченочной пункцией и катетеризацией воротной вены и ее притоков, в последнее десятилетие стало трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование (ТВПШ).

В 1969 году J.Rösch et al. выполнили декомпрессию портальной системы путем формирования внутripеченочного канала в эксперименте на собаках. В 1971 году эти же авторы с помощью силиконированной спирали укрепили канал. В 1982 году R.F.Colapinto et al. сообщили о первом клиническом применении ТВПШ у пациента с пищеводным кровотечением. Технически процедура представляла собой формирование паренхиматозного канала с ангиопластикой 12-миллиметровым баллоном, который оставался раздутым 12 часов. Но сформированный канал не мог долго функционировать, несмотря на цирротически измененную печень. Технологическим прорывом в 1985 году стало сообщение J.C.Palmaz et al. об использовании металлического стента, расширяемого баллоном. В 1987 году J.Rösch et al. проинформировал о применении самораскрывающихся стентов конструкции Gianturco в эксперименте на свиньях. И наконец, в 1989 году G.M.Richter et al., используя комбинированный способ катетеризации печеночной вены яремным, а воротной вены – чреспеченочным доступом, стентировал канал металлическим стентом конструкции Palmaz. С 1992 года в медицинской литературе отражен опыт применения операции ТВПШ в более чем тысячах публикаций и не только зарубежных, но и отечественных. Лечебные учреждения Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Ростова-на-Дону, Волгограда наращивают опыт ТВПШ. Публикации А.Е.Борисова и соавт. (2002), В.П.Рыжкова и соавт. (2007), И.И.Затевахина и соавт. (2009), И.Ф.Мухамедьянова и соавт. (2010), В.Н.Шиповского и соавт. (2010), Ю.В.Хоронько, М.И.Поляка и соавт. (2011, 2013) являются прорывом в оказании высокотехнологической медицинской помощи в России.

Рассмотрев вопросы лечения варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, нельзя забывать об асците, с момента появления которого у пациентов, летальность составляет 42-70% в течение года. Асцит, рефрактерный

к медикаментозным мероприятиям, встречается примерно у 10% больных с ЦП [1]. ПГ – основной, но не единственный элемент формирования асцита. Общеизвестно, что вызвать асцит в эксперименте на животных путем перевязки воротной вены не удалось. В возникновении асцита активное участие принимают гормональные факторы и нейрогуморальные компоненты. Эти процессы происходят на фоне гемодинамических и водно-электролитных расстройств. Важным фактором образования асцита является нарушение лимфообращения в печени. У здоровых людей за сутки образуется 1-3 литра лимфы, у больных циррозом печени с асцитом до 20 литров. Печень, выполняя разнообразные и сложные функции, играет большую роль в лимфоотведении и лимфообращении, образуя до 55% общего объема лимфы. Печеночной лимфе принадлежит большая роль в транспортировке белков. Через лимфатическую систему печени за сутки проходит половина всего белка организма, а согласно данным J.Rusnjak, M.Ford, G.Szabo (1969), даже весь белок. В печеночной лимфе содержание белка почти равно содержанию белка в плазме крови. Лимфатическая система некоторыми авторами рассматривается, как резервный путь для отведения жидкости из печени в патологических условиях. Установлено, что при ПГ увеличивается лимфоток по грудному протоку. Так как при ЦП снижена способность гепатоцитов к синтезу альбумина, то возникающая при этом гипоальбуминемия, а также увеличение объема интерстициальной жидкости, приводят к снижению онкотического давления, что совместно с гидростатическими нарушениями вызывает пропотевание интерстициальной жидкости в брюшинную полость. Значительная часть крови, депонированная в органах, накапливающаяся асцитическая жидкость снижают объем плазмы крови, что повышает секрецию ренина в юкстагломерулярном аппарате почек. Происходит трансформация вырабатываемого печенью ангиотензиногена в ангиотензин I, а затем в ангиотензин II. Это снижает гломерулярную фильтрацию и почечный кровоток, повышает секрецию антидиуретического гормона гипофиза и альдостерона надпочечников. Уменьшение инактивации этого гормона гепатоцитами при ЦП, а также снижение почечного кровотока, приводящего к уменьшению метаболического клиренса альдостерона, способствует развитию вторичного гиперальдостеронизма [17].

Повышение уровня альдостерона ведет к увеличению реабсорбции натрия и экскреции калия в дистальных отделах почечных канальцев. Одновременно возрастает реабсорбция натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев. Повышенная потеря калия на фоне гиперальдостеронизма приводит к снижению его содержания в сыворотке крови и способствует метаболическому ацидозу.

Для лечения асцита, а правильнее сказать эвакуации асцитической жидкости из брюшинной полости, на протяжении многих десятилетий достаточно успешно применяется лапароцентез. Благодаря своей технической простоте – это самая распространенная хирургическая процедура.

Для достижения стойкого эффекта при борьбе с асцитом Ruotte в 1907 году предложил операцию непосредственного отведения жидкости из брюшинной полости в кровеносную систему путем вшивания дистального конца большой подкожной вены бедра в отверстие па-



риетальной брюшины. Но дальнейшее изучение данной методики выявило ее недостатки: анастомоз прекращает функционировать из-за прикрытия большим сальником и тромбированием. А. N. Smith в 1962 году стал использовать клапан Spitz-Holter, обеспечивающий однонаправленное течение асцитической жидкости, расположенный подкожно в надлобковой области, абдоминальная часто трубки проводилась через разрез в подвздошной области, а венозная – через большую подкожную вену в нижнюю полую вену. В дальнейшем в 1974 году H. Le Veep et al предложили клапан собственной конструкции, получивший название «Le Veep», обеспечивающий односторонний ток асцитической жидкости в правое предсердие по системе катетеров при градиенте давления 2-5 мм вод.ст. Разница давления обеспечивалась движением диафрагмы во время дыхания. Клапан Le Veep располагался в эпигастральной области внебрюшинно. Абдоминальная трубка вводилась в брюшинную полость по ходу правого бокового канала, а венозная проводилась на шею и через внутреннюю яремную вену до уровня правого предсердия. Применение в дальнейшем силиконизированных катетеров значительно снизило процент тромбозов шунта Le Veep.

В отечественной литературе вопросы перитонеоатриального шунтирования у больных с резистентным асцитом освещены в работах К.Н.Цацаниди, М.Д.Пациора (1984), А.Г.Шерцингера и В.К.Горева (1986), А.В.Важидова, Ф.Г.Назырова (1988). Затихание интереса в проблеме хирургического внутреннего дренирования у больных с асцитом относится к 90-годам прошлого века после открытия возможности коррекции асцита путем выполнения ТВПШ. В настоящее время асцит является аргументированным показанием к применению этого вмешательства. Лапароцентез с эвакуацией больших объемов асцитической жидкости считается пособием первой линии при безуспешной терапии диуретиками. Однако, он не только не предотвращает рецидива, но и может привести к дисциркуляторным расстройствам и развитию гепаторенального синдрома. ТВПШ повышает интенсивность резорбции асцитической жидкости благодаря снижению фильтрационного давления. Кроме того, портосистемный шунт, оказывая положительное влияние на функцию почек, обеспечивает повышение эффективности терапии гепаторенального синдрома. Это проявляется повышением уровня секреции натрия, увеличения объема мочи, улучшением показателей уровня креатинина плазмы [1].

Возвращаясь к вопросу отведения асцитической жидкости, хочется отметить трудности восполнения белковых и электролитных потерь.

При этом в ряде исследований последнего десятилетия установлена роль и значение гипопропротеинемии как одного из основных факторов неблагоприятного исхода хирургического лечения больных с синдромом ПГ. Так, согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 14 февраля 2006 г. №78 «Об утверждении стандартов медицинской помощи больным с портальной гипертензией» и Приказа Минздравсоцразвития РФ от 26 мая 2006 г. №404 «Об утверждении стандартов медицинской помощи больным с алкогольным, первичным, вторичным и неуточненным билиарным, другим неуточненным циррозом печени», объем переливаемого альбумина с целью коррекции гипопропротеинемии составляет 1200 мл, свежезамороженной плазмы до 8 доз пациенту во время одного курса лечения.

Гипопропротеинемия, всегда сопровождающая синдром ПГ, требует дополнительных введений альбумина, в то время как асцитическая жидкость содержит высокую концентрацию альбумина. Использование донорской плазмы часто вызывает у больных аллергические и пирогенные реакции. Кроме того, помимо вируса гепатита «В» и «С», ВИЧ, сифилиса, существует реальная угроза инфицирования реципиента более чем 20 возбудителями: малярии, бруцеллеза, туляремии, туберкулеза, эхинококкоза и т.д. Доля посттрансфузионного гепатита «В» и «С» среди всех гепатитов в России составляет 10-20%. Вынужденный многократный лапароцентез с утилизацией асцитической жидкости приводит к значительному снижению концентрации белка плазмы, высокому риску инфекционных осложнений, кахексии и быстрому развитию печеночно-почечной недостаточности [18].

Использование же альбумина, альвезина и подобных белковых препаратов не всегда доступно, так 1 литр свежезамороженной плазмы стоит 3612 рублей, 1 литр 10% раствора альбумина – 9000 рублей. В этой связи импонируют возможности реинфузии аутоасцитической жидкости.

Известен способ лечения печеночной недостаточности у больных с асцитом (RU 2092107 С1, опубл. 10.10.1997), сущностью которого является одномоментная эвакуация асцитической жидкости в полном объеме, которую сорбируют, лиофилизируют и растворяют перед реинфузией таким образом, что два литра полученной жидкости соответствуют восьми литрам асцитической жидкости, при этом оставшуюся жидкость вводят дробно через день. Недостатком данного способа может являться то, что процесс сорбции и лиофилизации занимает продолжительное время, материально затрагивает, переливание концентрата возможно только на следующий день, в данном способе не осуществляется иммунная коррекция статуса больного.

Известен способ лечения цирроза печени, осложнённого диуретикорезистентным асцитом (RU 2376039 С1, опубл. 20.12.2009, бюл. № 35), сущность которого заключается в заборе и реинфузии через полностью имплантируемую перитонеальную порт-систему, которую устанавливают в подкожной клетчатке, при этом в брюшную полость вводят катетер порт-системы, проводят установку рабочего конца катетера в подвздошной ямке, имплантацию катетера к прямой мышце за манжетку, соединение его с портом, подключение к порт-системе системы для трансфузии, проведенную через инфузомат, венозный конец системы для трансфузии соединяют с подключичной веной, проведение дополнительно до и во время реинфузии облучения асцитической жидкости низкоэнергетическим гелий-неоновым лазером с мощностью лазера на выходе 10 мВт, экспозицией 10-15 мин, длиной волны 0,63 мкм в непрерывном режиме, проведение реинфузии асцитической жидкости со скоростью 15-20 мл в минуту, дробно по 500-700мл с интервалом в 5-7 мин, ежедневно в объеме 1,5-2,5 л с уменьшением начального объема до 1,05-0,55 л. Однако, недостатком данного способа может быть отсутствие проведения детоксикационной фильтрации и концентрирования асцитической жидкости, а также невозможность из-за громоздкости системы его использования в предоперационном периоде.

Известен способ лечения печеночной недостаточности (RU 2269363 С1, опубл. 10.02.2006, бюл. №4), одной



из целей которого является увеличение эффективности детоксикации и безопасности пациента за счет использования брюшины и отсутствия факторов влияющих на гемодинамику и гемостаз. Сущностью способа является удаление альбуминсвязанных токсинов из организма пациента через брюшину путём введения через катетер в брюшную полость раствора, содержащего альбумин в концентрации 30-40 г/л, с его экспозицией в течение 2 - 4 ч и последующим удалением из брюшной полости, а скорость перфузии раствора альбумина при его очистке составляет 20-30 мл/мин. Недостатком данного способа, на наш взгляд, может быть то, что использование альбумина внутрибрюшинно в указанной дозе не создает его терапевтического эффекта, эвакуация его через 2-4 часа экономически затратна, асцитическая жидкость, содержащая собственные белки пациента никак не используется, эффект детоксикации малозначителен, а также не проводится иммунокоррекция.

Из патентных источников известно, что с целью повышения эффективности лечения и качества жизни больных с карциноматозом брюшины и напряженным малигнизированным асцитом, за счёт эффективной коррекции гиповолемических и гипопропротеинемических расстройств у больных с напряжённым асцитом вследствие карциноматоза брюшины (RU 2359676 С2, опубл. 27.06.2009, бюл. №18) осуществляют концентрацию асцитической жидкости, её фильтрация с помощью гемодиализного фильтра, а затем фильтрация концентрата с помощью плазмофильтра и добавление к полученному фильтрату гипохлорита натрия для окисления, цефазолина 2,0 г/л и преднизолона 90 мг/л. Однако, использование данной методики в лечении больных с внутривнутрипеченочной ПГ не приемлемо, так как введение антибиотиков и преднизолона не входит в стандарт лечения цирроза печени.

Из тех же источников литературы известно, что с целью повышения эффективности лечения больных с ПГ, сохранения белкового баланса и улучшения иммунных и реологических характеристик крови осуществляют забор аутоасцитической жидкости из брюшной полости, подвергают её облучению гелий-неоновым лазером сканирующим методом в течение 15 мин и затем производят ее реинфузию (RU 2029489 С1, опубл. 2000, бюл. №24). Однако введение неконцентрированной асцитической жидкости менее эффективно, чем концентрированной за счет низкой концентрации в ней белка, а коррекция иммунного дисбаланса невозможна без применения иммуноотропных препаратов у пациентов с циррозом печени.

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%. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – тяжелое осложнение ЦП, проявляющееся в воспалении висцеральной и париетальной брюшины с последующей контаминацией асцитической жидкости без на-

рушения целостности внутренних органов в отсутствие очагов воспаления в брюшной полости. В основе патогенеза СБП лежит феномен бактериальной транслокации микроорганизмов из кишки, развивающийся в результате взаимодействия целого ряда факторов.

Основными причинами бактериальной транслокации являются нарушения целостности эпителия кишки, поступление микроорганизмов и эндотоксинов в лимфу с последующим инфицированием мезентериальных лимфатических узлов, портальной крови, печени и асцитической жидкости [19].

Цирроз печени, осложненный ПГ, не редко развивается на фоне вирусного гепатита С. Вирусный гепатит С является одной из актуальных медико-социальных проблем современной гепатологии. Способность возбудителя гепатита С 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. Поэтому при лечении больных ЦП вирус-ассоциированного по HCV врач сталкивается со второй иммунной недостаточностью.

Клинические эффекты Ронколейкина® связаны с его способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет. Доказано, что IL-2 протектирует развитие апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, предотвращает развитие функциональной анергии Т-клеток, усиливает продукцию антител активированными В-лимфоцитами, (приобретенного иммунитета), что в совокупности способствует более быстрой элиминации этиопатогенных микроорганизмов [20]. Основная цель использования Ронколейкина® в качестве медицинского препарата - восполнение дефицита в организме эндогенного IL-2 как компонента системы полипептидных межклеточных биорегуляторов - цитокинов и воспроизведение биологической активности этого важного цитокина. Отмеченная особенность наиболее важна при тяжело протекающей и хронической патологии, когда применение традиционных иммуномодуляторов или синтетических индукторов синтеза цитокинов бессмысленно из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы.

Таким образом, подводя итог обзора литературы и не смотря на «полтора столетия надежд», как образно написал в своей монографии Ю.В.Хоронько и соавт. (2013) хирургия ПГ сложна, а результаты ее зачастую мало-предсказуемы. Чем более сложна проблема, тем больше методов лечения. Десятилетия разочарований, вызванных безуспешностью или малой эффективностью применявшихся ранее хирургических методов портальной декомпрессии, травматичность которых иной раз превосходила компенсаторные возможности организма, изнуренного циррозом печени, сменились надеждой при появлении малоинвазивного шунтирующего вмешательства (ТВПШ), ставшего «мостом к трансплантации». К сожалению, цирроз печени практически не дает иной возможности жить...[1].



ЛИТЕРАТУРА

1. TIPS/ТИПС (трансъюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование) и лечение варикозных пищеодно-желудочных кровотечений/ Ю.В.Хоронько, М.Ф.Черкасов, М.И.Поляк, Ю.Е.Баранов. - М.: Фарм-Синтез, 2013. -242 с.
2. Хирургическая гепатология. -М.: Медицина, 1972. -352 с.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. -М.: Гэотар Медицина, 1999. -860 с.
4. Шерцингер А.Г., Киценко Е.А., Любимый Е.Д. и др. Тромбоз воротной вены: этиология, диагностика и особенности лечения// Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. -Т.V, №1. -С.83-84.
5. Чалый А.Н., Зубарев П.Н., Котив Б.Н. Левосторонняя портальная гипертензия: патогенез и лечения/e/ Вестник хирургии. -1997. -Т.156, №6. -С.65-69.
6. Абдурахманов А. Синдром Бадда-Киари// Врач. -1995. -С.49-52.
7. Анисимов А.Ю., Туишев Р.И., Балашова О.В. Настоящее и будущее хирургии портальной гипертензии// Казанский медицинский журнал. -2004. -Т.85, №2. -С.99-102.
8. Смородинский А.В., Ионцев В.И. Перспективы хирургического лечения осложнений портальной гипертензии при циррозе печени у больных декомпенсированной печеночной недостаточностью// Вестник Российской военно-медицинской академии. -2010. -№1(29). -С.210-216.
9. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения// Вестник Российской военно-медицинской академии. -2011. -№1(33). -С.76-80.
10. Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия: патофизиология, классификация, диагностика и тактика ведения больных// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. -1997. -№2. -С.69-72.
11. Ерамышанцев А.К., Киценко Е.А., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: диагностика, лечебная тактика// Анналы хирургической гепатологии. -2006. -Т.11, №2. -С.105-110.
12. Трансплантация печени: клинические и хирургические аспекты/ С.В.Готье// 50 лекций по хирургии/ Под ред. В.С.Савельева. -М.: Media Medica, 2003. -С.235-241.
13. Котив Б.Н. Хирургическая профилактика и лечение пищеодно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии: Дис. ...д-ра мед.наук. -Санкт-Петербург, 1998. -232 с.
14. Huizinga W., Angorn I., Baker L. Esophageal transection versus injection sclerotherapy in the management of bleeding esophageal varices in patients at high risk// Surg.Gynecol.Obstet. -1985. -Vol.160, N6. -P.539-546.
15. Зайцев В.Г., Береснев С.А., Велигодский Н.Н. Консервативно-хирургическая тактика при острых кровотечениях из варикозных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени// Хирургия портальной гипертензии (ошибки и опасности). -М., 1984. -С.64-65.
16. Кащенко В.А. Теоретическое обоснование оценки ангиогенеза в клинической гепатологии// Вестник Санкт-Петербургского университета. -2008. -Серия 11. -С.83-89.
17. Kuiper J.J., Boomsma F., van Buren H., de Man R., Danser A.H., van den Meiracker A.H. Components of Renin-angiotensin-aldosterone System in Plasma and Ascites in Hepatic Cirrhosis// Eur.J.Clin.Invest. -2008. -Vol.38, N 12. -P.939-944.
18. Мусаев З.М. Оценка эффективности реинфузии асцитической жидкости в лечении цирроза печени, осложненного асцитом: дис. ...к-та мед.наук. -Махачкала, 1999. -С.116.
19. Gonzales A.R., GonzalesG.M., Albillos M.A. Physiopathology of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis// Gastroenterology. Hepatol. -2007. -Vol.30, N2. -P.78-84.
20. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Сборник под ред. А.В.Караулова. - М.:изд.регион.отд.РАЕН, 2002. - С.280-300.

ПОСТУПИЛА 11.11.2013