

На правах рукописи

В. П. БЫЧЕНКОВ

**К ВОПРОСУ О РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ
В ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ЕЕ.
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗОВ
(Экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск, 1967 г.

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

В. П. БЫЧЕНКОВ

К ВОПРОСУ О РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ
В ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ЕЕ.
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗОВ
(Экспериментально-клиническое исследование)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск, 1967 г.

Из госпитальной хирургической клиники лечебного факультета (зав. профессор **Л. А. Збыковская**) Свердловского Государственного медицинского института) ректор, доцент **В. Н. Климов**) и хирургических отделений Городской клинической больницы № 1 (главный врач **Ю. А. Мартынов**).

Научный руководитель работы заслуженный деятель науки, член-корреспондент Академии медицинских наук СССР, профессор **А. Т. Лидский**.

Официальные оппоненты

Доктор мед. наук, профессор **Спаская М. Г.**,

канд. мед. наук доцент **Мясникова А. Г.**

Защита диссертации состоится на заседании Ученого совета Свердловского медицинского института 2 июня 1967 г.

Автореферат разослан 28 апреля 1967 г.

Изучение репаративных процессов в ряде органов и в частности печени представляет особый интерес не только в общебиологическом аспекте, но также и для практической медицины, особенно в хирургической деятельности.

Вопросами регенерации занимались многие исследователи как отечественные, так и зарубежные. Большинство авторов, изучая способности ряда органов к регенерации, пришли к единому мнению, что высокой степенью в этом отношении обладает ткань печени. Работы отечественного ученого В. В. Подвысоцкого (1886) справедливо считаются основой современного учения о регенерации печени. После выхода в свет докторской диссертации В. В. Подвысоцкого «Возрождение печеночной ткани у млекопитающих животных» появилось довольно большое количество сообщений о высокой регенераторной способности ткани этого органа. Исследователи изучали динамику восстановления печени после удаления различных по объему частей печени (В. А. Майстер, 1894; Fishback, 1929; Islami, Pack, Schwarz, Smith, 1959; Б. П. Солопаев, 1962; Д. С. Саркисов, Л. С. Рубецкой, 1965 и др.).

Данные анализа подобных работ указали, что даже после удаления до 55—70% ткани здоровой печени, в оставшейся части ее наблюдается интенсивная регенерация и полное восстановление функции ее. Поскольку в практической деятельности врача чаще приходится сталкиваться с печенью, измененной патологическим процессом, вполне понятен интерес ряда исследователей к вопросу изучения процессов регенерации в патологически измененной печени. В этом отношении большой интерес представляет изучение регенерации при циррозах печени.

За последнее время большую актуальность приобретает вопрос об обратимости изменений в печени, которые возникают, как последствия цирроза ее. Однако для изучения динамики изменений в структуре печени при нарастании цирроза, для наблюдения функционального состояния цирротически измененной печени и выявления процессов регенерации необходимо

иметь экспериментально воспроизводимую модель изучаемого заболевания.

В настоящее время имеется большое количество способов воспроизведения цирроза печени у животных. Имеющиеся данные экспериментальных работ по вопросу создания цирроза подготовили почву для преодоления ряда клинических проявлений цирротических изменений в печени. Эксперимент открыл путь для борьбы с этим грозным заболеванием.

Из всех существующих способов воспроизведения цирроза печени у животных мы считаем наиболее простым и в то же время наиболее надежным способ применения четыреххлористого углерода по методике, предложенной Д. С. Саркисовым и Л. С. Рубецким (1960). Этот способ был с успехом применен в нашей работе с незначительными изменениями методики.

Опыты проводились на 30 кроликах и 4 собаках. Кролики взяты в 6—8-месячном возрасте породы «Серый великан». В первые 2—3 курса давалось 5—6 инъекций на курс. В последующем количество инъекций четыреххлористого углерода на курс возрастало до 12—14. К концу 6—8 месяца от начала эксперимента количество инъекций вновь снизилось до 5—6 за курс. Перерывы между курсами инъекций возрастали до 2-х месяцев.

В ходе эксперимента мы убедились, что кролики очень чувствительны к такому гепатотоксину как четыреххлористый углерод. Из 30 кроликов 19 погибли при явлениях печеночной недостаточности. У 11 кроликов через 6—8 месяцев нам удалось получить цирротические изменения в печени. Нами отмечено, что по мере нарастания цирротических изменений в паренхиме печени, наблюдается явное снижение альбуминов и повышение γ -глобулинов сыворотки крови.

Динамика изменений структуры печеночной паренхимы под действием четыреххлористого углерода однотипна как у кроликов, так и у собак. Однако, следует отметить, что для воспроизведения цирроза печени у собак требуется более длительный срок, по нашим наблюдениям до 1 года и выше.

Данные изучения гистологической картины препаратов печени погибших животных убедили нас в том, что патологические изменения в паренхиме печени под действием гепатотоксина проявляются после первых же инъекций в виде воспалительной реакции, особенно в зоне сосудов и протоков. Бурная клеточная инфильтрация выявляется также и под капсулой печени. По мере нарастания количества инъекций гепатотоксина являе-

ния дегенеративных нарушений в паренхиме печени нарастают вплоть до некроза с гибелью печеночных клеток.

По нашим наблюдениям на процессы дегенерации в печени чутко реагирует лимфатическая система печеночной паренхимы. По мере прогрессирования дегенеративных явлений увеличиваются нагрузки на лимфососуды, которые расширяются. В последующем наступает динамическая недостаточность лимфообращения, что ускоряет развитие избыточно разросшейся соединительной ткани.

Аутопсия погибших животных позволила познать патогистологическую картину печени, которая имела место при явлениях печеночной недостаточности. Прогрессивно нарастающая клеточная инфильтрация в паренхиме печени, наличие больших участков некроза и застойных явлений в системе кровеносных и лимфатических сосудов приводит к гибели животного, если будет продолжаться действие печеночного яда.

По мере продолжения воздействия четыреххлористого углерода на паренхиму печени, явления воспалительного процесса и гибели печеночных клеток несколько снижаются, но выявляется прогрессирующее разрастание соединительной ткани.

Наибольшее количество соединительной ткани отмечалось в тех местах, где наиболее сильно пострадала печеночная паренхима, где больше был выражен воспалительный и дегенеративный процесс. Соединительная ткань замещает погибшие печеночные клетки.

Начиная с первых дней эксперимента, отчетливо выявляются процессы регенерации печеночных клеток. Мы считаем, что процессы регенерации являются ответной реакцией оставшихся печеночных клеток на процессы дегенерации и проявляются в виде увеличения клетки в объеме, увеличения их ядер, появлении многоядерных печеночных клеток.

Таким образом, исследуя состояние печени у всех животных в ранние сроки после начала инъекций гепатотоксина, удалось выявить в динамике процесс развития цирроза, выявить постепенное, последовательное появление определенных изменений в ткани печени, характерных для цирроза в начальной стадии его развития и финальной, завершающей стадии, когда уже наступают симптомы печеночной недостаточности.

Учитывая всю тяжесть последствий цирроза печени, велико было желание исследователей добиться обратного развития склеротических изменений в печени, возникающих при циррозе. В этом направлении велись и ведутся большие исследования,

особенно в настоящее время. Большинство авторов (Cameron, Kaganaratne, 1936; Orr, 1940; Pack, Hobbard, 1958; Б. П. Солопаев, 1962; Д. С. Саркисов, 1965 и др.) пришли к единому выводу, что экспериментально вызванный цирроз при условии устранения причины, вызвавшей его, подвергается обратному развитию, причем даже в весьма поздних стадиях. Однако, для этого необходим длительный срок наблюдения от 8—9 месяцев до нескольких лет, что подтверждается и в наших наблюдениях.

Способность экспериментально полученных цирротических изменений подвергаться обратному развитию при устранении причины цирроза зависит во многом от степени регенерации печеночных клеток. На протяжении многих лет исследователи ведут поиски стимуляции процессов регенерации. В этом плане использовались как консервативные методы, так и оперативные.

Большой интерес представляют работы исследователей по вопросу положительного влияния частичной резекции печени на резорбцию избыточно разросшейся соединительной ткани цирротически измененной печени (Mann, 1927; Rabinvici, Wiener, 1959; Costo, Smorlesi, 1950; В. П. Солопаев, 1962; Д. С. Саркисов и Л. С. Рубецкой, 1962, 1965 и др.).

В эксперименте доказано, что частичная резекция печени стимулирует регенераторные процессы печени, что приводит к более быстрому рассасыванию избыточно разросшейся соединительной ткани и нормализации функции печени.

Данные наших наблюдений за динамикой морфологических изменений в паренхиме печени подопытных животных убедили нас в том, что печень, действительно, обладая высокой степенью регенерации, способна почти полностью восстанавливать свое первоначальное строение, а также функциональные способности, но при условии ликвидации причины, вызвавшей цирротические изменения. Исходя из наблюдений за ходом восстановления структуры печеночной паренхимы, мы пришли к заключению, что уже спустя 3 месяца после окончания инъекций четыреххлористого углерода в печени животных наблюдается картина регенерации, которая с течением времени прогрессирует, а уже к 6 месяцам после окончания инъекций гепатотоксина в цирротически измененной печени выявляется значительная резорбция избыточно разросшейся соединительной ткани. К 14 месяцу после окончания инъекций четыреххлористого углерода избыточная соединительная ткань в паренхиме печени почти полно-

стью рассасывалась, хотя структурная перестройка паренхимы печени сохранялась. Наблюдения установили, что соединительная ткань остается в значительном количестве лишь вокруг крупных сосудов и протоков.

Эксперимент показал, что процессы восстановления структуры и функции цирротически измененной печени гораздо быстрее протекают у животных, которым после окончания инъекций гепатотоксина была произведена резекция печени. Однако, по нашим наблюдениям возможно предположить, что стимулирующее влияние резекции печени на обратное развитие цирроза снижается к 13—14 месяцу после операции. Считаем необходимым полностью согласиться с мнением Д. С. Саркисова (1965) о том, что часть ранее избыточно разросшейся соединительной ткани в паренхиме может оставаться на неопределенно долгие сроки.

Как видно, в первую очередь восстанавливается нормальная функция печени, а не ее первоначальное анатомическое строение, что подтверждается и в наших опытах.

Ряд авторов (Wiener, Rabinowici, 1961), изучающие вопросы обратимости цирроза печени, утверждают, что процессы резорбции соединительной ткани более заметны в тех случаях, когда соединительная ткань на высоте цирроза развита наиболее сильно. Однако, наши наблюдения того не подтвердили. В опытах на собаках мы убедились, что у них цирротические изменения в печени были выражены несколько слабее, чем у кроликов. Тем не менее явления обратного развития цирроза у собак наблюдались в том же объеме, что и у кроликов.

Таким образом, проведенный нами эксперимент в настоящей работе убедил нас в том, что ткани печени свойственна высокая степень регенерации, и избыточно разросшаяся соединительная ткань при циррозах способна подвергаться значительной резорбции после ликвидации причины, вызвавшей цирроз.

Резекция печени является одним из стимуляторов процессов регенерации, что ускоряет на определенном этапе (от 1 до 14 месяцев) процесс рассасывания соединительной ткани. Это нами было также подтверждено в опытах на животных.

Полученные данные экспериментальных исследований, как ранее проведенные, так и наши позволяют более оптимистически рассматривать проблему обратимости цирротических изменений печени. Однако, явления регенерации более активны на ранних стадиях патологического процесса. Поэтому напрашивается вывод, что все оперативные вмешательства, проводимые по по-

воду цирроза печени, следует осуществлять как можно в более ранние стадии заболевания.

Лечение циррозов печени и его осложнений является одной из важных и еще далеко неразрешенных проблем хирургии на современном этапе. Оперативное лечение одного из осложнений цирроза печени — портальной гипертензии, ведется в настоящее время в двух основных направлениях: а) создание прямых сосудистых анастомозов; б) создание органных анастомозов с использованием большого сальника.

Иностранные авторы при лечении цирроза печени, осложненного портальной гипертензией, в основном используют прямые сосудистые анастомозы (Blakemore, Blalock, Linton, Lord и др.). Имеют достаточно большой опыт в этом направлении и отечественные хирурги (Ф. Г. Углов, Б. А. Петров, Т. О. Корякина, М. Д. Пациора, И. И. Шафер и др.). Однако ангиоанастомозы ликвидируют лишь одно из осложнений цирроза печени — портальную гипертензию, почти не влияя на основной патологический процесс в печени. Само оперативное вмешательство весьма травматично и доступно по технике исполнения лишь весьма опытному в сосудистой хирургии врачу. Операция дает высокий процент послеоперационной летальности. Если учесть, что после создания прямого сосудистого анастомоза портальная кровь в большом объеме попадает в общий кровоток, минуя печень, то нетрудно понять антифизиологичность подобных операций. Именно этим объясняется частое появление такого осложнения, как общая интоксикация организма. При отведении портального кровотока от печени, хирург добивается снижения портального давления, но в то же время понижает степень регенерации печеночных клеток. Другими словами, ликвидируется надежда на улучшение функции пострадавшей печени, на явление восстановления, хотя бы частичного, структуры органа.

Иная картина выявляется при создании органоанастомоза с использованием большого сальника. Наша клиника, занимаясь вопросами лечения циррозов печени в течение многих лет, накопила большой опыт в лечении циррозов печени с использованием органоанастомозов. Наш выбор не случайно выпал именно на этот тип оперативных вмешательств. Операции по созданию органных анастомозов с применением большого сальника менее травматичны, в то же время более физиологичны, нежели операции по созданию прямых анастомозов. Из всех видов органоанастомозов мы большее предпочтение отдаем

оментогепатодиафрагмопексии. При наличии увеличенной селезенки с явлениями гиперспленизма нами обычно производилась спленэктомия в сочетании с наложением органоанастомоза.

Мы считаем, что все методы лечения циррозов печени должны быть направлены не только на ликвидацию осложнений основного заболевания, но и нацелены на основной процесс — цирроз печени. Основной задачей лечащего врача является не только выявление причины цирроза и устранение ее, но также правильный, целенаправленный выбор лечебных мероприятий для поддержания пострадавшей функции органа и стимуляции его процессов регенерации. По нашим наблюдениям этим требованиям о значительной степени может удовлетворить операция создания органоанастомоза в сочетании с медикаментозной терапией, проводимой длительный срок как в предоперационный, так и в послеоперационный период.

Уже ранее проводимые исследования сотрудниками нашей клиники: А. И. Шишкиной (1958), Я. А. Кампельмахером (1959), Б. П. Кирилловым (1953, 1966) показали, что у больных с нарушенной функцией печени после операции наложения органоанастомоза с использованием большого сальника наблюдается улучшение ряда показателей функции печени. Этот факт, бесспорно, указывает на положительную роль влияния органоанастомоза на восстановительные процессы в паренхиме печени.

Экспериментальные исследования по вопросу регенераторных способностей печени, проводимые в настоящей работе, полученные при этом положительные результаты дали нам право сделать предположение, что хотя бы у части оперированных больных циррозом печени, в отдаленном послеоперационном периоде после выполненного органоанастомоза или, если это требуется, с дополнением спленэктомии при спленомегалии с наличием явлений гиперспленизма, структура печени должна в некоторой степени восстанавливаться, что возможно проверить с помощью функциональных проб. С этой целью были изучены результаты оперативного лечения больных с циррозом печени, которых мы имели возможность наблюдать и лечить за период с 1940 до 1964 года. За этот период времени в клинике лечилось 243 человека, которым было произведено 254 операции по поводу цирроза печени и одного из его осложнений — портальной гипертензии. Летальный исход мы наблюдали в 62 случаях, причем в ближайший послеоперационный период погибло 34 человека, в отдаленном периоде погибло 28 человек. Основными причинами смерти оперированных больных явились по нашим

данным: 1) повторные пищеводно-желудочные кровотечения (26 человек); 2) печеночная недостаточность (11 человек). Общая послеоперационная летальность составила 13,9%. Летальность в отдаленном периоде — 15,05%.

Из всех видов произведенных операций наибольшее количество было: 1) спленэктомий — 60; 2) спленэктомий в сочетании с оментопексией — 78; спленэктомий в сочетании оментогепатодиафрагмоплексией и перевязкой сосудов малого сальника 73, остальных видов операций — 43.

Данные анализа отдаленных результатов показали, что наилучшие исходы операций по поводу портальной гипертензии наблюдались, когда не было асцита и кровотечений. В этом случае послеоперационная смертность в ближайшем периоде составила 11,02%, смерть в отдаленном периоде составила 15,3%. Хорошие и удовлетворительные результаты операций составили 76,9%. Приведенные данные позволили нам сделать вывод, что больных с портальной гипертензией следует оперировать по возможности в более ранние сроки, когда процесс еще не зашел слишком далеко и явления портальной гипертензии не приняли угрожающего характера для жизни больного, когда не возникает срочная необходимость снизить давление в системе воротной вены.

Поскольку в лечении больных с циррозом печени и портальной гипертензией нами использовались органые анастомозы, то естественно, что нам было небезынтересным выявить влияние их на функции печени. Одновременно мы пытались решить, какой из видов органоанастомоза дает наилучший результат лечения.

С этой целью сделана выборка всех больных, у которых в момент операции были найдены явные цирротические изменения в паренхиме печени. Показатели указывают, что наилучшие послеоперационные результаты получены в тех случаях, где была произведена операция спленэктомии в сочетании с оментогепатодиафрагмоплексией и перевязкой сосудов малого сальника — 59 операций. Несколько хуже оказались отдаленные результаты после операции только спленэктомии и спленэктомии в сочетании с оментопексией. О результатах операции спленэктомии в сочетании с оменторенопексией нам судить трудно, так как подобных оперативных вмешательств у нас было всего 4.

У больных, которые обследовались в отдаленном периоде с хорошими и удовлетворительными результатами, отмечается

явное улучшение почти всех функций печени. Исключение составляет гликогенообразовательная функция: в большинстве случаев, судя по анализам с сахарной нагрузкой, эта функция печени далека от нормализации.

У двух больных в момент операции по поводу цирроза печени была произведена экономная краевая резекция печени в сочетании со спленэктомией и оментогепатодиафрагмопексией. Отдаленный результат показал, что через 2 года больные чувствуют себя хорошо, асцит исчез, кровотечений не было. Однако, наши наблюдения влияния краевой резекции печени в сочетании с органоанастомозом количественной совершенно недостаточно. Необходимы наблюдения на большем материале и в более продолжительный срок.

В заключение мы еще раз хотим подчеркнуть, что оперативные вмешательства с целью создания органных анастомозов при заболевании циррозом печени необходимо проводить в ранние периоды заболевания. С этой целью следует пересмотреть вопросы диспансеризации больных с печеночной патологией. Необходимо разработать четкие и единые взгляды терапевтов и хирургов по вопросам сроков ранней операции.

Все это, по нашему мнению, даст еще лучшие результаты лечения больных с циррозом печени. Операции органоанастомозов по нашим наблюдениям улучшают пострадавшую функцию печени и в настоящее время являются одним из эффективных методов лечения цирроза печени.

Выводы

1. С помощью применения инъекций четыреххлористого углерода, спустя 8—12 месяцев с начала опытов имеется вполне реальная возможность получить модель циррозов печени у собак и кроликов.

2. Изучение структуры печени кроликов, которые погибли в ходе эксперимента при явлениях печеночной недостаточности указали на наличие мощных очагов некроза паренхимы печени. В кровеносной и лимфатической системах отмечались явления стаза. Лимфатические сосуды резко расширены. Вокруг сосудов и протоков имелась выраженная клеточная инфильтрация. Вышеописанная патоморфологическая картина и приводит по всей вероятности к печеночной недостаточности и гибели животного.

3. Наблюдение за морфологическими изменениями как в

процессе нарастания цирроза, так и в процессе его обратного развития однотипны как для кроликов, так и для собак.

4. Резекция печени является одним из стимуляторов регенераторных процессов в паренхиме печени. Наблюдения в ходе эксперимента показали, что после устранения причины цирроза избыточно разросшаяся соединительная ткань в паренхиме печени подвергается резорбции. После произведенной операции резекции печени резорбция соединительной ткани ускоряется. Стимулирующее влияние резекции органа на регенерацию по нашим наблюдениям снижается к 13—14 месяцу с момента окончания воздействия причин цирроза и произведенной операции.

5. Данные гистологического изучения печени подопытных животных, а также анализы проводимых функциональных печеночных проб в ходе эксперимента убедительно указывают на тот факт, что в первую очередь восстанавливается функция пострадавшей печени, а затем уже ее анатомическое строение.

6. Полученные данные экспериментальных исследований по вопросу обратимости цирроза печени позволяют более оптимистически рассматривать проблему лечения цирроза и его осложнений у человека.

7. Большой материал нашей клиники, накопленный в 1940 по 1964 годы по вопросу лечения цирроза печени показал эффективность операции создания органоанастомоза с использованием большого сальника как «донора». Органоанастомоз является одним из стимуляторов процессов регенерации печени, что со временем улучшает функциональную способность печени. Из 155 больных, оперированных с наличием глубоких цирротических изменений в печени, у 78 отмечался отдаленно хороший и удовлетворительный результат.

8. Данные эксперимента, а также результаты изучения нашего клинического материала указывают на то, что чем ранее произведено оперативное вмешательство с использованием органоанастомоза и в частности оментогепатодиафрагмопексии при заболевании циррозом печени, тем более стойкими были хорошие и удовлетворительные результаты в послеоперационном периоде.

9. Оментогепатодиафрагмопексию следует использовать в ряде случаев не только в сочетании со спленэктомией, но и с экономной краевой резекцией печени.

Основные положения диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Наш опыт в создании экспериментального цирроза печени у животных с применением четыреххлористого углерода. Материалы научно-практической конференции врачей городской клинической больницы № 1 и клиник Свердловского Государственного медицинского института, 1965 г., стр. 31—33.

2. К вопросу об обратном развитии цирроза печени в эксперименте на кроликах. Материалы годичной научной сессии Свердловского Государственного медицинского института, 1966 г. стр. 209—210.

3. Динамика морфологических изменений в паренхиме печени подопытных животных, возникающих под влиянием четыреххлористого углерода. Принята к печати в сборник работ «Материалы научной конференции по проблеме заболеваний печени и желчевыводящих путей», СГМИ и КГБ № 1, 1967 г.

4. К вопросу хирургического лечения циррозов печени и их осложнений. Влияние органоанастомозов на восстановление функциональной способности печени. Принята к печати там же.

5. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с циррозом печени по материалам клиники. Доложена на научном обществе хирургов г. Свердловска, 1967 г. В соавторстве с Титовым В. К.

6. Воспроизведение цирроза печени в эксперименте. Обратное развитие цирроза. Тезисы докладов на годичной научной Свердловского Государственного медицинского института, та, 1967 г.