

На правах рукописи

Ермолов Сергей Юрьевич

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И КОРРЕКЦИИ
ПОРТОПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук профессор, академик РАН,
Шабров Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

Сторожаков Геннадий Иванович – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2.

Успенский Юрий Павлович – доктор медицинских наук профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета.

Гордиенко Александр Волеславович – доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры и клиники госпитальной терапии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр» департамента здравоохранения г. Москвы.

Защита состоится « » _____ 2014 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.232.60 на базе Санкт-Петербургского государственного университета по адресу: 199106 Санкт-Петербург, В.О. 21 линия, д. 8а, Медицинский факультет, актовый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. М. Горького Санкт-Петербургского государственного университета (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д 7/9; <http://spbu.ru>).

Автореферат разослан « » _____ 2014 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

А.Н. Напалков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Заболевания печени являются актуальной клинической и социальной проблемой современного здравоохранения во всем мире [Полунина Т.Е. 2012].

Стертость и полиморфизм клинических проявлений, имеющих место при хронической патологии печени, во многом обуславливают трудности в ранней диагностике заболеваний, следствием которого является прогрессирование патологического процесса и развитие опасных для жизни больного осложнений [Борисов А.Е., Кузьмин-Крутецкий М.И., Кащенко В.А. и др. 2001; Ивашкин В.Т. 2009]. Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что клинико-морфологическим изменениям печени, как правило, предшествуют специфические нарушения портوپеченочной гемодинамики. Последние возникают существенно раньше, чем обнаруживаются первые клинические признаки заболевания [Мехтиев С.Н. 2008]. По данным многочисленных исследований прогрессирование патологического процесса сопровождается специфическим нарастанием нарушений кровотока в печени и в селезенке. Характер этих нарушений во многом предопределен этиологией и стадией заболевания [Розен В.Г., Матарадзе Г.Д. 1991; Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. 2005].

Огромное количество клинико-экспериментальных наблюдений свидетельствует о том, что в основе большинства грозных осложнений, возникающих у больных с хронической патологией печени, лежат нарушения портوپеченочного кровотока, а в последующем и центральной гемодинамики [Гарбузенко Д. В. 2010]. Взаимосвязь изменений портوپеченочной гемодинамики с течением хронических заболеваний печени позволяет предположить существование дополнительных возможностей по диагностике поражений печени [Мехтиева О.А. 2001].

Важная роль нарушений портوپеченочной гемодинамики в патогенезе хронических заболеваний печени указывает на возможность противодействия развитию патологического процесса за счет коррекции нарушений печеночно-

го кровотока. Своевременная коррекция гемодинамики будет иметь упреждающее значение в развитии необратимых, угрожающих для жизни осложнений [Мансуров Х.Х. 1997; Прибылов С.А. 2007]. Однако при всей очевидности вышеизложенных доводов в настоящее время неоправданно мало уделяется внимания оценке и, соответственно, коррекции гемодинамики при хронических заболеваниях печени. Во многом это обусловлено неоднородностью гемодинамических нарушений, возникающих в условиях прогрессирования патологии печени, сложностью их интерпретации, а также отсутствием доступных, не обременительных и достаточно достоверных методов объективной оценки состояния печеночного кровотока на уровне синусоидов печени с определением синусоидального обструктивного синдрома (SOS-синдрома) [Brandes R. 2009].

Цель исследования

Разработать новые подходы к диагностике и терапии хронических заболеваний печени, исходя из комплексной оценки состояния больного с учетом индивидуальных особенностей его портопеченочной гемодинамики.

Задачи исследования

1. Выявить основные типы нарушений портопеченочной гемодинамики в их взаимосвязи с патогенезом и стадиями хронических заболеваний печени.
2. Разработать морфофункциональную гемодинамическую модель патогенеза хронических заболеваний печени.
3. Создать методику мониторинга нарушений портопеченочной гемодинамики на уровне микроциркуляторной системы печени.
4. Разработать систему комплексных оценок эффекта терапии хронических заболеваний печени с учётом типа нарушений портопеченочной гемодинамики.
5. Выдвинуть предложения по совершенствованию патогенетической терапии хронических заболеваний печени путем включения в неё методов выяв-

ления и индивидуальной коррекции микроциркуляторных нарушений портوپеченочной гемодинамики.

6. Оценить эффективность выдвинутых предложений по совершенствованию терапии хронических заболеваний печени.

Научная новизна

1. Впервые отмечены базовые типы нарушений портوپеченочной гемодинамики на уровне микроциркуляторной системы печени, и установлена их роль в патогенезе хронических заболеваний печени.

2. Предложена новая патофизиологическая морфофункциональная гемодинамическая модель, позволяющая прогнозировать развитие хронического заболевания печени в зависимости от типа нарушений портوپеченочной гемодинамики.

3. Создана методика мониторинга нарушений портوپеченочной гемодинамики «Полигепатография» позволяющая выявить локализацию и выраженность затруднений кровотока на уровне микроциркуляторной системы печени (SOS-синдрома).

4. Разработана система комплексных оценок эффекта терапии хронических заболеваний печени с учетом типа нарушений портوپеченочной гемодинамики.

5. Предложены новые подходы по совершенствованию патогенетической терапии хронических заболеваний печени за счёт индивидуальной коррекции микроциркуляторных нарушений портوپеченочной гемодинамики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выполненная работа представляет новые знания о портوپечёночной гемодинамике на уровне микроциркуляторной системы печени. Работа подтверждает универсальность гемодинамических расстройств в патогенезе хронических заболеваний печени. Предложенная патофизиологическая морфофункциональная гемодинамическая модель артериовенной инжекции позволяет

прогнозировать развитие хронического заболевания печени, а также сделать осознанный выбор средств коррекции с учётом типа нарушений портопеченочной гемодинамики.

Разработанная и внедрённая новая методика оценки и мониторинга состояния портопеченочной гемодинамики «Полигепатография» позволяет выявить локализацию и выраженность затруднений кровотока на уровне микроциркуляторной системы печени (SOS-синдрома). Предложенная система комплексных оценок позволяет количественно выразить абсолютное и относительное повышение эффекта терапии больных хроническими заболеваниями печени.

Основные положения выносимые на защиту

1. Возникновение и развитие ХЗП можно отнести к одному из двух базовых типов сопутствующих нарушений портопеченочной гемодинамики, обусловленных преимущественно затрудненным притоком, либо затруднением оттока крови на уровне синусоидов печени.

2. Выявлены 6 основных типов, соответствующих минимальным, умеренным и выраженным затруднениям оттока или притока крови.

3. Морфофункциональная гемодинамическая модель развития заболевания печени позволяет сделать обоснованный выбор средств коррекции с учетом типа нарушений портопеченочной гемодинамики.

4. Разработанная методика диагностического исследования «Полигепатография» позволяет с достаточно высокой достоверностью выявить тип нарушений портопеченочной гемодинамики (оценить локализацию и выраженность SOS-синдрома).

5. Выявление типа и индивидуальная коррекция нарушений портопеченочной гемодинамики позволяют существенно повысить эффект патогенетической терапии хронических заболеваний печени.

6. Предложенная система комплексных оценок позволяет количественно выразить абсолютное и относительное повышение эффекта терапии хронических заболеваний печени.

7. Выдвинутые предложения обеспечивают повышение эффекта терапии больных хронических заболеваний печени.

Личный вклад автора

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало планирование и проведение исследований по всем разделам диссертации, формулировку целей и задач, определение объёма и методов исследования, статистическую обработку, анализ и обобщение всех полученных данных. Под личным руководством автора проведено первичное клиническое обследование 316 пациентов и осуществлено динамическое наблюдение за больными с повторным комплексным обследованием на фоне проводимой терапии и с включением в неё индивидуальной коррекции нарушений портопечёчной гемодинамики. Лично автором проводились исследования портопечёчной гемодинамики методом Полигепатографии. Участие автора в сборе, анализе, статистической обработке – 95% , написание научных работ по теме диссертации 90%.

Реализация результатов исследования

Апробация работы

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, доложены и представлены в материалах Международных конференций: «Славяно-Балтийский Форум – Гастро- 2003; Гастро- 2005; Гастро- 2006; Гастро- 2009»; (Санкт-Петербург); 1-ой международной конференции «Модели инновационного развития фармакологической и медицинской промышленности на базе интеграции университетской науки и индустрии» (Москва, 2011); EASL Монотематической конференции «Портальная гипертензия» (Будапешт, 2009); Национальном конгрессе гепатологов (Братислава, 2009); Фальк симпозиуме № 92 "Новые направления в гепатологии" (Санкт-Петербург, 1996); X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2003); 10-ой

Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва 2005); Конференции «Актуальные вопросы профилактической и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 1994); Конференции «Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней» (Челябинск, 2001); Конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней, посвященный 95-летию А.А. Кедрова» (Санкт-Петербург, 2002); Научно-практической конференции посвященной 50-летию городской больницы №20 «Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению»; (Санкт-Петербург, 2008); 11 научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Санкт-Петербург, 2010); 12 научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Санкт-Петербург, 2011); 13 научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Санкт-Петербург, 2012); 14 научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Санкт-Петербург, 2013). Результаты проводимых исследований в течение нескольких лет широко используются в практической работе терапевтического отделения СПбНИИЭиР им. Альбрехта; в лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта; в многопрофильной семейной клинике «EMC» (Emergency Medical Consulting); в клинике натуральной медицины им. А. С. Залманова, в работе консультативно-диагностического центра СЗГМУ им. И.И. Мечникова и в учебном процессе на кафедре внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 84 научные работы, в том числе 11 статей в рецензируемых изданиях, 5 монографий, методические рекомендации «Эфферентная терапия в комплексном лечении больных хроническими заболеваниями печени», утверждённые председателем секции по терапии, гастроэнтерологии и гепатологии Учёного совета МЗ РФ академиком РАМН профессором В.Т. Ивашкиным 04.05.2001 года; «Полигепатография», утверждённые заместителем председателя комитета по здравоохранению Прави-

тельства Санкт-Петербурга Жолобовым В.Е. от 27.12.2001 года; учебное пособие «Хронические заболевания печени и билиарной системы», утверждённое методическими советами ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, СПбГМА им. И.И. Мечникова, СПбГПМА, СПбМАПО, СПбГУ и ученым советом РВМА. По результатам работы получено 13 патентов на изобретение.

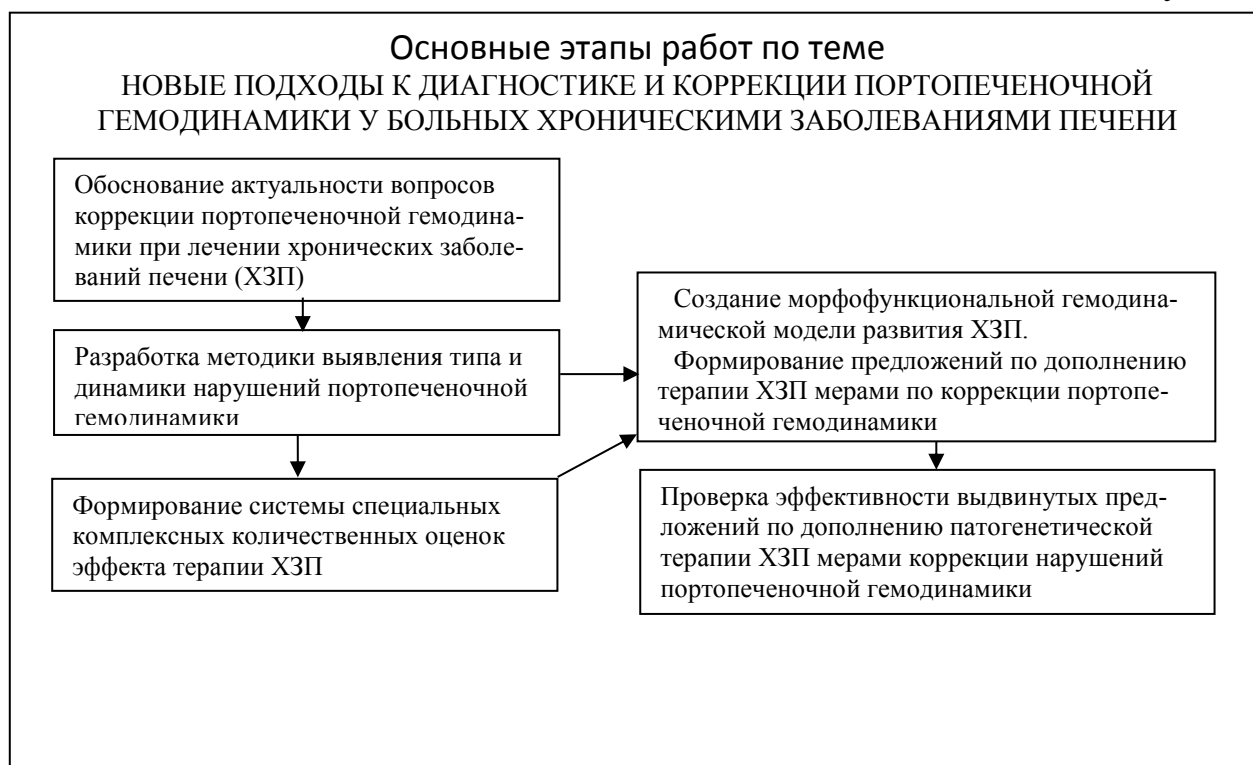
Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 303 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения и выводов, работа иллюстрирована 69 рисунками и 47 таблицами. Библиографический указатель включает в себя 121 отечественных и 139 зарубежных авторов. В первой главе приводится обзор источников литературы и намечены предложения по новым подходам к диагностике и терапии хронических заболеваний печени. Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Третья глава содержит изложение собственных данных, включающих основные типы нарушений портوپеченочной гемодинамики в их взаимосвязи с патогенезом и стадиями хронических заболеваний печени, описана морфофункциональная гемодинамическая модель. В четвертой главе выдвинуты и апробированы предложения по совершенствованию терапии хронических заболеваний печени путем включения в неё методов выявления и индивидуальной коррекции нарушений портوپеченочной гемодинамики.

Содержание работы

Дизайн исследования

Рисунок 1



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты наблюдения 316 пациентов (М: Ж – 179:137), включая 286 больных хроническими заболеваниями печени (ХЗП) и 30 условно здоровых (референтная группа). Средний возраст всех пациентов составил 32 ± 16 лет. Больные ХЗП были разделены на две парные (по возможности однородные) рандомизированные выборки – «обучающую» (группа I) и «контрольную» (группа II). По результатам наблюдений в группе I отработывались методические вопросы, и уточнялась гемодинамическая модель развития ХЗП. В группе II оценивалась достоверность отобранных показателей и адекватность сформированной модели заболевания. Состав групп представлен в таблице 1 и 2. Верификация диагноза ХЗП осуществлялась после детального изучения жалоб пациентов, анамнеза заболевания, анализа объективных и лабораторно-инструментальных данных. Все больные ХЗП подвергались общеклиническим исследованиям, включающих клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, общий анализ мочи с качественной реакцией на уробилин и желчные пигменты, копрограмму и реакцию Грегерсена. В комплекс биохимического исследования входили: определение общего белка и белковых фракций сыворотки крови, осадочные пробы (тимоловая, сулемовая), протромбиновый индекс, концентрация билирубина и его фракций, активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, амилаза, концентрация общего холестерина, мочевины, электролитов (калия, кальция, натрия). Для уточнения этиологии заболевания проводилось определение антигенных и антительных маркеров вирусного поражения печени: HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb для HBV и HCVAb для HCV. Для исключения аутоиммунного поражения определялся титр ANA, SMA, LKM₁, SLA. Для уточнения характера иммунных нарушений у больных определяли состояние клеточного иммунитета (Т-лимфоциты (CD3), Т-хелперы (CD4), Т-супрессоры (CD8), и гуморального его звена (содержание иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)). Для уточнения размеров печени и селезенки, их

структуры, характера изменений проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а так же сканирование или сцинтиграфия печени и селезенки. С целью диагностики портальной гипертензии, в частности, выявления варикозного расширения вен пищевода и кардиального отдела желудка всем пациентам проводили фиброгастродуоденоскопию, а для обнаружения геморроидальных узлов – ректороманоскопию, колоноскопию. Для определения этиологии, характера патологических изменений, степени активности, выраженности процессов фиброобразования, стадии заболевания у 65 (20,5%) больных проводили пункционную биопсию печени по методу Манчини с окраской материала гематоксилином - эозином, пикрофуксином по Ван – Гизону, орсеином по Шиката, проведением ШИК - реакции и реакции Перлса. Данные морфологических исследований печени проводились с оценкой стадии хронического гепатита (по V.Desmet и соавт., 1994г.), полуколичественной оценкой фиброза печени по системе METAVIR и оценкой индекса гистологической активности хронического гепатита ИГА (по R.J. Knodell и соавт., 1981г с рекомендациями V.Desmet и соавт., 1994г.). При формулировке диагноза за основу была принята классификация МКБ № 10 и материалы международного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994). Тяжесть цирроза печени оценивалась по Child-Pugh.

Таблица 1

**Распределение больных в группе I и группе II
по типу нарушений портопеченочной гемодинамики**

Пол	Группа I, «обучающая» выборка						Группа II, «контрольная» выборка					
	Тип нарушений портопеченочной гемодинамики											
	II (затруднен приток) I зона печеночного ацинуса			O (затруднен отток) II зона печеночного ацинуса			II			O		
	A	B	B	A	B	B	A	B	B	A	B	B
Мужчины	14	14	10	4	14	17	14	16	11	3	10	17
Женщины	16	20	12	6	6	13	15	17	11	3	8	15
Всего в группе	30	34	22	10	20	30	29	33	22	6	18	32
Всего	146						140					

Таблица 2

**Распределение больных в группе I и группе II
по генезу заболевания и характеру нарушений портопеченочной гемодинамики**

Этиология заболевания	Область затруднения кровотока на уровне микроциркуляторной системы печени (локализация SOS-синдрома)											
	П (затруднен приток)						О (затруднен отток)					
	Группы больных											
	Гр.I			Гр.II			Гр.I			гр.II		
	Градации затруднений кровотока (выраженность SOS-синдрома)											
	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В
ХВГ В	8	13	9	12	15	6	-	-	-	-	-	-
ХВГ С	19	13	9	18	13	10	-	-	-	-	-	-
ХВГ + ХВГ С	-	1	3	-	-	4	-	-	-	-	-	-
Аутоиммунный гепатит	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Первичный гемохроматоз		2			3							
Первичный билиарный цирроз	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ХВГ С+ алкогольное поражение	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
Длительный контакт с гепатотоксическими веществами	-	-	-	-	-	-	15	21	24	10	20	30

В работе использовались известные методики формирования парных рандомизированных выборок и «ослепления» данных, методы сопоставления выборочных средних (для количественных показателей с распределением близким к нормальному) и выборочных долей (для качественных или порядковых показателей). Доверительные интервалы оценивались с уровнем значимости $\alpha=0,05$. При формировании гемодинамической модели каждая группа с верифицированным нарушением портопеченочной гемодинамики определенного типа (с определенной локализацией и выраженностью SOS-синдрома) сопоставлялась по совокупности ортогональных клинико-лабораторных и гемодинамических показателей с референтной группой. Основные признаки, учитываемые при верификации диагноза больных хроническими заболеваниями печени приведены в таблице 3.

Для скринингового выявления типа нарушений портопеченочной гемодинамики с целью их коррекции и для проверки эффективности новых подходов

к диагностике и терапии ХЗП применялись оригинальные методики. В частности, методика «Полигепатография» и система комплексных оценок эффекта терапии больных ХЗП.

Полигепатография (ПГГ) – это не инвазивная методика выявления и мониторинга нарушений портопеченочной гемодинамики. ПГГ позволяет установить локализацию и выраженность проявления синусного обструктивного синдрома печени (SOS-синдром), а так же косвенно оценить фиброз печени по общепринятой системе METAVIR. При разработке, валидации методики Полигепатографии (ПГГ) и в последующих ее применениях нами был использован модифицированный комплект устройств и программ, сформированный на базе аппаратно-программного комплекса для исследования ЭКГ, РЕО и ФВД – «Валента+». Регистрационное удостоверение №29/02040699/0534-00 от 23.06.2000г., внесен в государственный реестр средств измерения медицинского назначения под номером № 19266-00, разработчик Научно-производственное предприятие НЕО, г. Санкт-Петербург.

Основные признаки, учитываемые при верификации нарушений внутрипеченочной гемодинамики

Верифицируемые состояния кровотока печени	Признаки, учитываемые при верификации							
	Клинико-лабораторные признаки	Иммунонограмма	ФГДС	Ультразвуковой дуплексной доплерографии	Скенирование	ЭКГ; ЭХО-КГ	Ритмокардиография,	Биопсия печени
Вариант нормы – Н	Вариант нормы	Норма	Без патологии	Норма	Вариант нормы	Норма	Нормотонический тип регуляции	Вариант нормы
минимально выраженное нарушение оттока – ОА	Признаки цитолитического, мезенхимально-воспалительного, синдромов	Увеличение ЦИК	ХГ у 60% исследуемых	Гепатомегалия у 50% увеличение экзогенности у 80%. Гемодинамических изменений в печеночных сосудах выявлено не было.	Диффузные изменения печени	Норма	Нормотонический тип регуляции	Дольковая архитектура сохранена, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Реактивные изменения микроциркуляторного русла печени характеризовались слабой лимфолейкоцитарной инфильтрацией. В области центральных вен отмечен отек, умеренное расширение.
Умеренно выраженное нарушение оттока – ОБ	Умеренный цитолитический, холестатический мезенхимально-воспалительный синдромы,	Увеличение ЦИК, Ig A, снижение CD ₃ ,	ГЭРБ, ХГ, язва желудка и двенадцатиперстной кишки	Диффузные изменения печени и значительная гепатомегалия всех больных у 95% - изменения в поджелудочной железе исследуемых. Гемодинамических изменений в сосудах печени не выявлено.	Диффузные изменения печени, гепатомегалия	Нарушения возбудимости миокарда увеличение фракции выброса левого желудочка.	Выраженный вагосимпатический дисбаланс с преобладанием симпатических влияний	Дольковая архитектура сохранена, наблюдалась выраженная, преимущественно жировая дистрофия гепатоцитов. Некрозы гепатоцитов немногочисленны, в основном – фокальные. В области центральных вен отмечен отек, умеренное расширение и признаки перивенулярного фиброза. Изменения микроциркуляторного русла печени характеризовались слабой лимфоидной инфильтрацией синусоидов.

Выраженное нарушение оттока – ОВ	Снижение тромбоцитов, лейкопения, увеличенная СОЭ. Цитолитический, мезенхимально-воспалительный, холестатический синдром. Снижение белково-синтетической функции.	Снижение CD ₃ , CD ₄ , повышение ЦИК	20% ВРВ пищевода I–II степени	Гепатомегалия. у 93%, степень увеличения печени варьировала от 2 до 4 см, спленомегалия у 96% пациентов. Увеличение диаметра воротной вены и селезеночной вены зафиксировано у 50% исследуемых	Диффузные изменения печени у 100%, гепатомегалия у 50%, захват РФП более 30% выявлен в 100% случаев	60% отмечены увеличенные размеры полости левого желудка	Резкое ослабление интенсивности волн	Ложные долики, окруженные соединительной тканью и воспалительной инфильтрацией, выраженная очаговая жировая дистрофия гепатоцитов, полиморфизм ядер, распространенные ступенчатые мостовидные некрозы. У 50% исследуемых пациентов отмечен гемосидероз 2–4 степени. Фиброз центральных печеночных вен.
Минимально выраженное нарушение притока – ПА	Повышение СОЭ Наличие цитолитического, мезенхимально-воспалительный и холестатический синдромы.	Снижение показателей CD ₃ , CD ₄ , повышение ЦИК	ГЭРБ, хронический гастрит	Гепатомегалия выявлена у 97% больных, гемодинамических изменений в печеночных сосудах выявлено не было.	Гепатомегалия, захват радиофармпрепарата селезенкой до 35% отмечен у 6 (20%) исследуемых	Признаки нарушения возбудимости. У 70% пациентов зафиксировано увеличение фракции выброса левого желудка.	Признаки усиления парасимпатических влияний	Долевая архитектура сохранена, умеренная зернистая и гидропическая дистрофия гепатоцитов, некоторые из них «песочного» вида, местами полиморфизм ядер. Немногочисленные фокальные некрозы гепатоцитов. Портальные тракты умеренно расширены, фиброзированы с умеренной лимфомакрофагальной инфильтрацией. Реактивные изменения микроциркуляторного русла печени и клеточных элементов синусоидов характеризовались слабой лимфолейкоцитарной инфильтрацией.
Умеренно выраженное нарушение притока – ПБ	Цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительного синдром.	Снижение CD ₃ , CD ₄ , CD ₈ повышение Ig G ЦИК.	ГЭРБ, ХГС различной степени выраженности атрофии слизистой оболочки желудка,	Гепатоспленомегалия, от 1 до 6 см; спленомегалия определялась в 75% случаев сосудистое дерево равномерное, преобладает венозный компонент. Скоростные характеристики в артериях и венах соответствовали нормальным значениям. Воротная	Гепатоспленомегалия РФП в селезенке от 35 до 70%,	Нарушения возбудимости (56%) и проводимости (28%), метаболические изменения миокарда (84%), проявления перегрузки правых и левых отделов сердца (17,8%) ГЛЖ у подавляющего большинства больных был эксцентрический	угнетение вегетативной регуляции.	Долевая архитектура сохранена, выраженная зернистая, гидропическая и очаговая жировая дистрофия гепатоцитов, некоторые из них «песочного» вида, умеренный полиморфизм ядер. Распространенные фокальные, ступенчатые и единичные мостовидные некрозы гепатоцитов. Отдельные портальные тракты умеренно расширены, фиброзированы местами с формированием портопортальных септ с выраженной лимфоидной инфильтрацией. Окраска на железо и орсеин положительная. Гистологическая картина печени соответствовала хроническому гепатиту с умеренной степенью активности и фибро-

				вена шириной от 11 до 16 мм, кровоток линейный односторонний		наряду с нарастанием размеров полости левого желудочка.		зирования
Выраженное нарушение Притока – ПВ	У 87% тромбоцитопения, у 44% лейкопения у 27% снижение гемоглобина увеличение СОЭ.	Снижение CD ₃ , CD ₄ , CD ₈ повышение Ig G ЦИК	ВРВ пищевода 2-3 ст. ГЭРБ ХГ язвенная болезнь	Диффузные изменения печени и признаки портальной гипертензии, гепатомегалия, спленомегалия.	Уменьшение размеров печени отмечены у 23,6%, гепатомегалия у РФП 72,7%. в селезенке до 80%	Нарушения возбудимости у 76%, проводимости 38%, метаболические изменения миокарда у 84%, проявления перегрузки правых и левых отделов сердца у 23%, Увеличение размера полости левого желудочка	угнетение вегетативной регуляции с повышением роли гуморальных метаболитических влияний.	Нарушение дольковой архитектоники у 90% больных. Печеночная паренхима представлена «ложными» дольками, различными по размерам и форме у разных больных. Гепатоциты паренхимы с выраженными дистрофическими изменениями, наблюдалось разрушение пограничной пластинки.

Обозначение рассматриваемых состояний (подгрупп): по локализации основной области затруднений кровотока печени: «О»:– *затруднение оттока*, II и III область печеночного ацинуса (область синусоидов и центральных печеночных вен); «П» – *затруднение притока*, I область печеночного ацинуса (область триад ветвления вены порта, печеночной артерии и пассажа желчи); «Н» – *условная норма*, отсутствие признаков заболевания печени (затруднений кровотока печени не ожидается) - по выраженности затруднений кровотока печени «А»:– *минимально выраженные* нарушения кровотока «Б» – *умеренно выраженные* нарушения кровотока; «В» – *выраженные* нарушения кровотока

Комплексные оценки эффекта терапии использовались для сопоставления результатов обычного и нового подхода к диагностике и лечению больных ХЗП. Комплексные оценки эффекта терапии основаны на переходе от реальных значений наблюдаемых показателей состояния больного к их взвешенным оценкам (Таблица 4).

Таблица 4

Взвешенные оценки клинической значимости отклонения значений наблюдаемых показателей от нормы

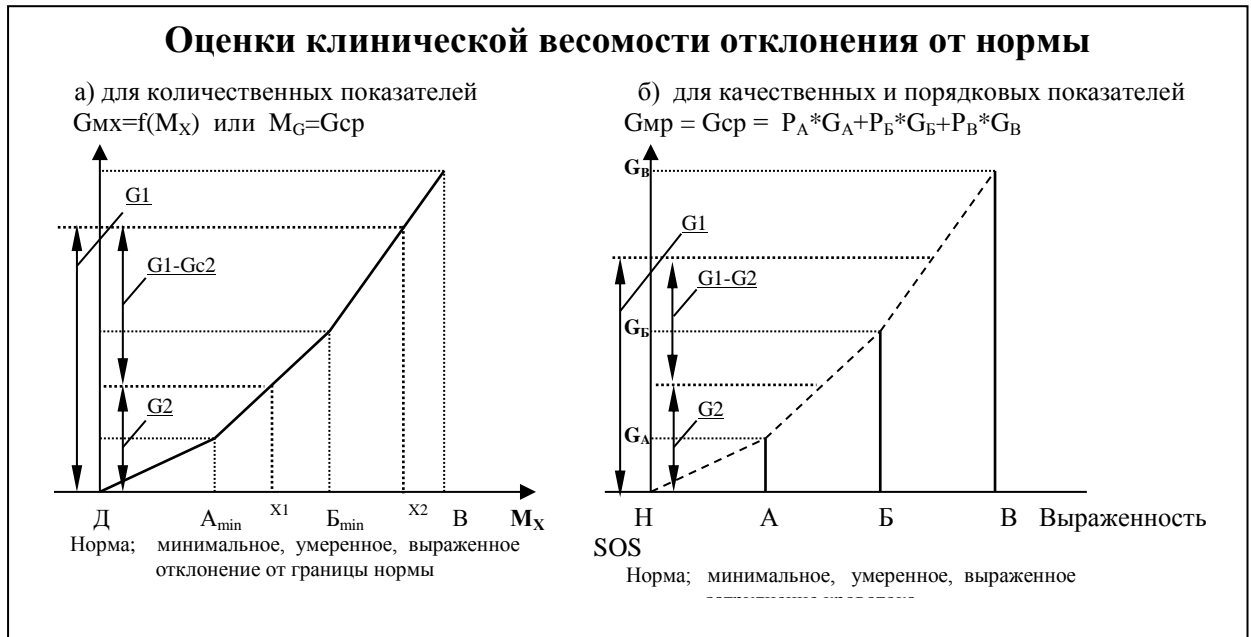
Показатель	Референсные значения Хср	Значения показателя				Весовой коэффициент клинической значимости «G»		
		Вариант нормы	отклонения от нормы			А	Б	В
			А. минимальное	Б. умеренное	В. выраженное			
Гемоглобин, г/л	138	120..160	101..119	70..100	<70	0,1	0,2	0,5
Эритроциты, 10 ¹²	4,67	3,7...5,1	3,6...2,5	2,4...1,7	<1,7	0,1	0,2	0,5
Лейкоциты, 10 ¹²	5,20	4,0...8.8	3,9...2,0	1,9-0,7	<0,7	1	2	5
Тромбоциты, 10 ⁹	290	180...320	179...120	119...70	<70	1	3	6
СОЭ, мм/ч.	7,40	1...15	16...25	26...45	>45	1	3	6
Билирубин, мкмоль/л	12,3	8,5-20,5	20,6...35,0	35,1...60,0	>60,0	3	6	8
Общий белок, г/л	78,8	70...90	69...60	59...50	<50	1	2	5
- альбумины, %	55,70	53...66	52...40	39...30	<30	2	4	6
- глобулины, %	16,5	11...21	22...35	36...55	>55	2	4	5
Тимоловая проба	1,80	0...5	6...8	9...10	>10	2	4	5
АсАТ, ммоль/(ч-л)	0,31 0	0,1...0,5	0,6...1,0	1,1...1,5	>1,5	1	3	6
АлАТ, ммоль/(ч-л)	0,362	0,1...0,7	0,8...2,0	2,1...3,4	>3,4	2	4	8
ЩФ, ед/л	53	52-120	121...135	136...255	>255	1	3	6
ГГТП, ед/л	32,1	32,2...64	65...85	86...150	>150	2	6	8
CD3 x10 ⁹ /л	1,46	1,47...1,22	1,21...1,02	1,01...0,08	<0,08	1	2	4
CD4 x10 ⁹ /л	0,892	0,891...0,851	0,850...0,830	0,829...0,800	<0,800	1	2	4
CD8 x10 ⁹ /л	0,663	0,663...0,588	0,587...0,533	0,532...0,21	<0,21	1	2	4
ЦИК, ед.	55,4	55,5...80,0	81...120	120...250	>250	1	3	5
Ig G, г/л	11,46	11,5...15,3	15,4...16	16,2...18,0	>18,0	1	2	3
Ig A, г/л	1,66	1,67...2,04	2,05...2,87	2,06...3,645	>3,64	1	2	3
Оценка гемодинамики - в области оттока - в области притока		Н	А ОА ПА	Б ОБ ПБ	В ОВ ПВ	2	6	12

Во всех случаях рассматривалась одна совокупность ортогональных (не взаимосвязанных) показателей и единая система взвешенных оценок G . Величина G устанавливалась путём экспертной оценки, исходя из того, насколько весомыми для оценки тяжести состояния больного можно было считать отклонения каждого из наблюдаемых показателей от нормы. Для всех наблюдаемых показателей (количественные и качественные) весомость оценивалась в однородных (соизмеримых) условных единицах [у.е.].

Единство критериев экспертной оценки весомости G для всех наблюдаемых показателей позволяет оперировать с этими оценками как с обычными однородными (выраженными в одних единицах измерения) количественными показателями.

Переход к взвешенным оценкам позволил оценить групповые средние значения не только для количественных, но и для качественных показателей. В частности, групповые средние весомости $G_{\text{ср}}$ вычислялись с помощью кусочно-линейной весовой функции фактических значений показателя (Рисунок 2).

Рисунок 2



Преобразование средней взвешенной групповой оценки значений показателя $G_{\text{ср}}$ в ряд индексов, характеризующих частную (опирающуюся на зна-

ние только этого показателя) оценку эффекта терапии, осуществлялось на основании формул: $K_c = G_{cp} / G_v$; $K_n = (G_{cp0} - G_{cp1}) / G_{cp0}$;

$$K_{\varepsilon} = K_n * K_{c0} = (G_{cp0} - G_{cp1}) / G_v; \quad K_{\varepsilon d} = K_{\varepsilon} * K_d, \quad \text{где}$$

K_c – индекс смещения показателя, относительная весомерность среднего отклонения наблюдаемого показателя от должного значения, **частная групповая оценка тяжести состояния пациентов.**

G_{cp} – среднегрупповая взвешенная оценка значений наблюдаемого показателя

G_v – взвешенная оценка наибольшего (выраженного) отклонения наблюдаемого показателя

K_n – индекс нормализации показателя, относительное приближение значений наблюдаемого показателя к должному, **частная групповая оценка результатов лечения**

G_{cp0} и G_{cp1} – среднегрупповая взвешенная оценка до и после лечения

$(G_{cp0} - G_{cp1})$ – абсолютное снижение весомерности отклонений наблюдаемого показателя, достигнутое в результате лечения.

K_{ε} – индекс эффекта терапии, отношение весомерности достигнутого уменьшения отклонений наблюдаемого показателя от должного значения к весомерности наибольшего (выраженного) от снижения этого показателя, **частная групповая оценка весомерности результатов лечения**

K_{c0} – индекс смещения показателя, наблюдавшийся в группе до лечения.

K_d – индекс достоверности эффекта, поправка на уровень статистической значимости выявленных различий весомерности смещений $(G_{cp0} - G_{cp1})$, зависит от разброса значений наблюдаемого показателя

$K_{\varepsilon d}$ – индекс эффекта достоверный, частная групповая оценка весомерности результатов лечения с поправкой на статистическую погрешность выборочных оценок G_{cp} .

Комплексные групповые оценки предлагается формировать аналогичным образом. В частности, комплексную оценку эффекта терапии предлагается вычислять по формуле:

$$K_{\varepsilon k} = \Sigma(G_{cp0} - G_{cp1}) / \Sigma G_v, \quad \text{где}$$

$K_{\varepsilon k}$ – индекс эффекта терапии комплексный, комплексная групповая оценка относительной весомерности результатов лечения

$\Sigma(G_{cp0} - G_{cp1})$ – суммарное снижение весомерности отклонений всех наблюдаемых показателей достигнутое в результате лечения.

ΣG_v – сумма взвешенных оценок выраженного отклонения всех наблюдаемых показателей от их должных значений.

Комплексный индекс эффекта терапии ($K_{\varepsilon k}$) показывает, какую долю достигнутая нормализация всех наблюдаемых показателей состояния больных составляет от максимально возможного эффекта, при котором все показатели изначально имели бы выраженное смещение, а в процессе лечения все бы они полностью нормализовались.

Для сравнительной комплексной оценки эффекта терапии в двух примерно однородных группах, получающих разное лечение, предлагается рассмотреть разность и отношение соответствующих индексов эффекта терапии:

- абсолютное приращение эффекта $K_{\varepsilon k_{\text{Осн.}}} - K_{\varepsilon k_{\text{Сравн.}}}$
- относительное увеличение эффекта $K_{\varepsilon k_{\text{Осн.}}} / K_{\varepsilon k_{\text{Сравн.}}}$

Указанные величины хорошо дополняют друг друга, давая представление и о том во сколько раз эффект вырос, и о том насколько существенно достигнутое приращение эффекта для реального облегчения состояния больных.

Предлагаемую систему сравнительных комплексных оценок нельзя считать идеально строгой, но она позволяет сравнительно просто и достаточно точно ответить на вопрос об эффективности применения новых подходов к диагностике и терапии ХЗП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

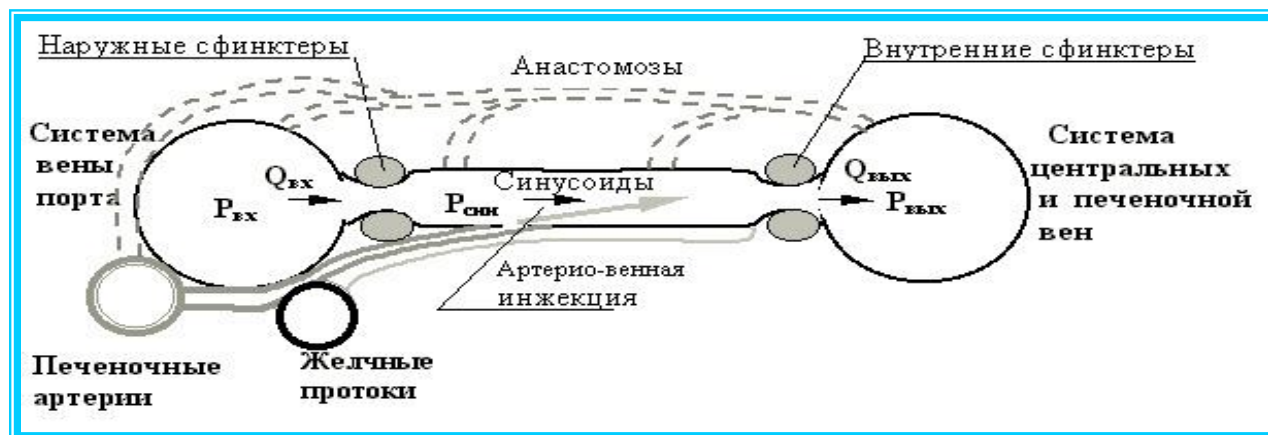
В основе полигепатографии лежит известный метод электроимпедансометрии (синонимы: электроплетизмография, реография). Известно, что базовое сопротивление высокочастотному зондирующему току и его пульсовые колебания (реографические волны) отражают общий объем, и пульсации кровенаполнения тканей в исследуемой части тела. Новая методика отличается от своего прототипа (реогепатографии) количеством, положением отведений и способом интерпретации регистрируемых кривых. При полигепатографии регистрируют кривые кровенаполнения в области левой и правой доли печени, в области селезенки, в области аорты и в области легочной артерии, а также одно из стандартных отведений ЭКГ и фонокардиограмму в области точки Боткина-Эрба. Это позволяет, наряду с исследованием портوپеченочной гемодинамики, контролировать показатели центральной гемодинамики (насосную функцию сердца) и границы систолической и диастолической части волн кровенаполнения в области печени. Признаки нарушений гемодинамики, выявляемые при проведении полигепатографии, показаны в таблице 5.

Интерпретация кривых кровенаполнения в области печени опирается на представления о гемодинамической модели внутрпеченочного кровотока, в основе которой лежит представление о морфофункциональной гемодинамической модели артериовенной инъекции (Рисунок 3). Суть морфофункциональной модели артериовенной инъекции заключается в том, что движение крови внутри синусоидов печени обеспечивается за счет подсоса её со сторо-

ны небольших по объему, но энергичных струек крови из печеночной артерии. В зависимости от этиологического фактора развитие гемодинамического блока происходит преимущественно в начале или в конце печеночного синусоида (I или III зоне печеночного ацинуса).

Рисунок 3

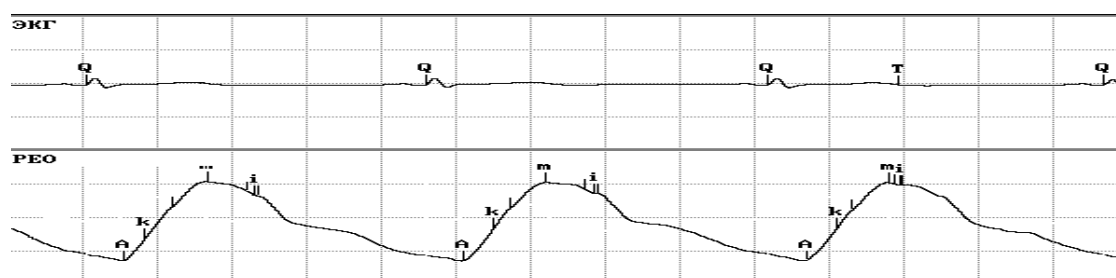
Модель артериовенной инъекции в синусоидах печени



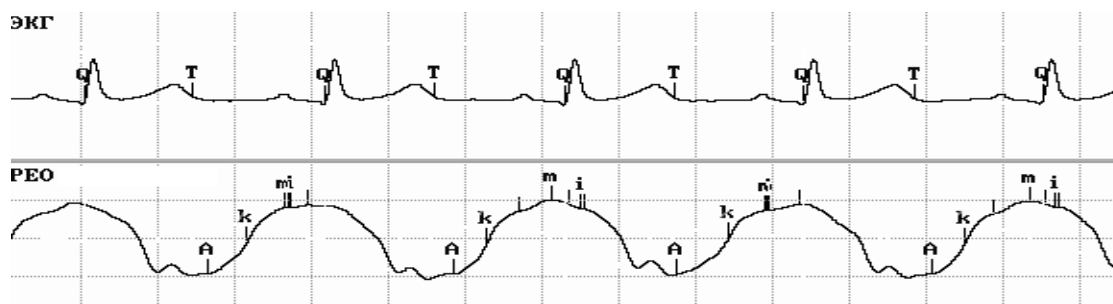
При различной локализации и выраженности затруднения кровотока (на уровне портальных трактов или на уровне центральных печеночных вен) форма кривых кровенаполнения в области печени кардинально меняется (Рисунок 4). От кривой подобной артериальному пульсу (сфигмограмме) она может видоизмениться до кривой подобной веному пульсу (флебограмме).

Рисунок 4

РЕО нормального вида



РЕО веного вида



Признаки типа нарушений портопеченочной гемодинамики по данным полигепатографии

ЗаклЮчения	Выявляемые признаки			
	Базовое сопротивление Rb [Ом]	Амплитуда волн Aw [МОм]	Вид и особенности волн кровенаполнения	Результаты проб
Локализация и выраженность нарушений внутрипеченочной гемодинамики				
Затруднений кровотока печени не выявлено – Н	60-100	Сохранена	все кривые кровенаполнения (1..5) нормального вида	Сохранение нормального вида
Минимальное затруднение оттока – ОА	100-120	Сохранена	1 (отведение 1, левая доля печени) - кривые венного вида 2 (отведение 2, правая доля печени) - вариант нормы 3 (отведение 3, селезенка) - кривые венного пульса 4 (ИРГТ, интегральная реограмма тела) – норма 5 (РЛА, реограмма легочной артерии) – норма	Нормализация или тенденция к нормализации при пробе задержкой на вдохе (проба 1)
Умеренное затруднение оттока – ОБ	120-140	Снижена	1 - платообразного вида с пониженной систолической частью 2 - платообразного вида с острым артериальным зубцом 3 - тенденция к увеличению площади диастолической волны 4,5 - норма или тенденция к гиперкинетическому типу ЦГ	Тенденция к нормализации при пробе задержкой на вдохе (проба 1)
Выраженное затруднение оттока – ОВ	> 140 При асцитe <60	Снижена	1,2 - платообразного вида с острым артериальным зубцом и общим снижением систолической части 3 - платообразного вида с увеличенной диастолической частью 4,5 - удлинение временем запаздывания пульсовой волны	Отсутствие тенденции к нормализации при пробах задержкой на вдохе и нитроглицерином (1 и 2)
Минимальное затруднение притока – ПА	100-120	Сохранена	1 - артерио-венного вида с острым артериальным зубцом 2 – варианты близкие к норме, 3 – нормального вида с увеличенной диастолической частью 4,5 - гиперкинетический типа центральной гемодинамики	Нормализация или тенденция к нормализации при пробе нитроглицерином (проба 2)
Умеренное затруднение притока – ПБ	120-140	Снижена	1,2 - артериовенного вида 3 – венного вида с размытым артериальным зубцом 4,5 - гиперкинетического типа центральной гемодинамики	Тенденция к нормализации при пробе нитроглицерином (проба 2)
Выраженное затруднение притока – ПВ	> 140 При асцитe <60	Снижена	1,2 - изменения формы реографических волн, сочетание вариантов артериовенного и платообразного вида, приближение к нитевидной кривой, 4 - гиперкинетический тип гемодинамики 5 - реографические признаки легочной гипертензии	Отсутствие тенденции к нормализации при пробе задержкой на вдохе и пробе нитроглицерином (пробы 1 и 2)
Неопр. локализации	Все случаи, не соответствующие ни одной из совокупности признаков приведенной выше.			

Предложенная методика позволяет получить сравнительно высокую достоверность получаемых результатов. В группе таблиц 6 (а-е) отражены показатели достоверности выявляемых ПГГ-признаков типа нарушений портопеченочной гемодинамики. По результатам проведенных исследований нами получены патенты (Пат. № 2218070 РФ, Пат. № 2214158 РФ, Пат. № 2372022 РФ).

Таблица 6

Характеристики достоверности ПГГ-признаков типа нарушений портопеченочной гемодинамики

а) дифференциация затруднений оттока ($S_{Ps}=C_{Ps}=O$) и нарушений притока ($S_{Ng}=C_{Ng}=П$)

Данные ПГГ	Результаты верификации			Шансы (отношение правдоподобия)	Прогностичность (диагностическая точность)	N ожидаемое если соответствия нет	
	Cps	Cng	ΣNs				
Sps	50	8	58	LRps =9,4	Pps = 0,95	23,1	34,9
Sng	5	75	80	LRng =9,9		Png = 0,79	31,9
ΣNc	55	83	138	$\chi^2 = 89,7$ без погр. Йейтса			
Чувствительность Sn = 0,91	Специфичность Sp = 0,90		$\chi^2 = 86,4$ с погр. Йейтса, $p < 10^{-21}$				

б) выявление случаев выраженного затруднения оттока ($S_{Ps}=C_{Ps}=OB$; $S_{Ng}=C_{Ng}=не OB$)

Данные ПГГ	Результаты верификации			Шансы (отношение правдоподобия)	Прогностичность (диагностическая точность)	N ожидаемое если соответствия нет	
	Cps	Cng	ΣNs				
Sps	24	4	28	LRps =20,3	Pps = 0,95	6,4	21,6
Sng	8	104	112	LRng =3,9		Png = 0,79	25,6
ΣNc	32	108	140	$\chi^2 = 78,4$ без погр. Йейтса			
Чувствительность Sn = 0,75	Специфичность Sp = 0,96		$\chi^2 = 74,0$ с погр. Йейтса, $p < 10^{-18}$				

с) выявление случаев с выраженным нарушением притока ($S_{Ps}=C_{Ps}=ПB$; $S_{Ng}=C_{Ng}=не ПB$)

Данные ПГГ	Результаты верификации			Шансы (отношение правдоподобия)	Прогностичность (диагностическая точность)	N ожидаемое Если соответствия нет	
	Cps	Cng	ΣNs				
Sps	19	4	23	LRps =25,5	Pps = 0,96	3,6	19,4
Sng	3	114	117	LRng =7,1		Png = 0,88	18,4
ΣNc	22	118	140	$\chi^2 = 93,0$ без погр. Йейтса			
Чувствительность Sn = 0,86	Специфичность Sp = 0,97		$\chi^2 = 87,0$ с погр. Йейтса, $p < 10^{-22}$				

д) выявление случаев с умеренным затруднения оттока ($S_{Ps}=C_{Ps}=OB$; $S_{Ng}=C_{Ng}=не OB$)

Данные ПГГ	Результаты верификации			Шансы (отношение правдоподобия)	Прогностичность (диагностическая точность)	N ожидаемое Если соответствия нет	
	Cps	Cng	ΣNs				
Sps	13	7	20	LRps =12,6	Pps = 0,93	2,6	17,4
Sng	5	115	120	LRng =3,4		Png = 0,77	15,4
ΣNc	18	122	140	$\chi^2 = 56,6$ без погр. Йейтса			
Чувствительность Sn = 0,72	Специфичность Sp = 0,94		$\chi^2 = 51,3$ с погр. Йейтса, $p < 10^{-13}$				

e) выявление случаев с умеренным нарушением притока ($S_{Ps}=C_{Ps}$ = ПБ; $S_{Ng}=C_{Ng}$ = не ПБ)

Данные ПГГ	Результаты верификации			Шансы (отношение правдоподобия)	Прогностичность (диагностическая точность)	N ожидаемое Если соответствия нет	
	Cps	Cng	Σ Ns				
Sps	22	9	31	LRps =7,9	Pps = 0,89	7,3	23,7
Sng	11	98	109	LRng =2,7	Png = 0,73	25,7	83,3
Σ Nc	33	107	140	$\chi^2 = 49,6$ без погр. Йейтса			
Чувствительность Sn = 0,67	Специфичность Sp = 0,92			$\chi^2 = 46,3$ с погр. Йейтса, $p < 10^{-12}$			

f) выявление случаев с минимальным затруднением оттока ($S_{Ps}=C_{Ps}$ = OA; $S_{Ng}=C_{Ng}$ =не OA)

Данные ПГГ	Результаты верификации			Шансы (отношение правдоподобия)	Прогностичность (диагностическая точность)	N ожидаемое Если соответствия нет	
	Cps	Cng	Σ Ns				
Sps	4	6	10	LRps =14,9	Pps = 0,94	0,4	9,6
Sng	2	128	130	LRng =2,9	Png = 0,74	5,6	124,4
Σ Nc	6	134	140	$\chi^2 = 33,5$ без погр. Йейтса			
Чувствительность Sn = 0,67	Специфичность Sp = 0,96			$\chi^2 = 24,8$ с погр. Йейтса, $p < 10^{-6}$			

g) выявление случаев с минимальным нарушением притока ($S_{Ps}=C_{Ps}$ = OB; $S_{Ng}=C_{Ng}$ =не OB)

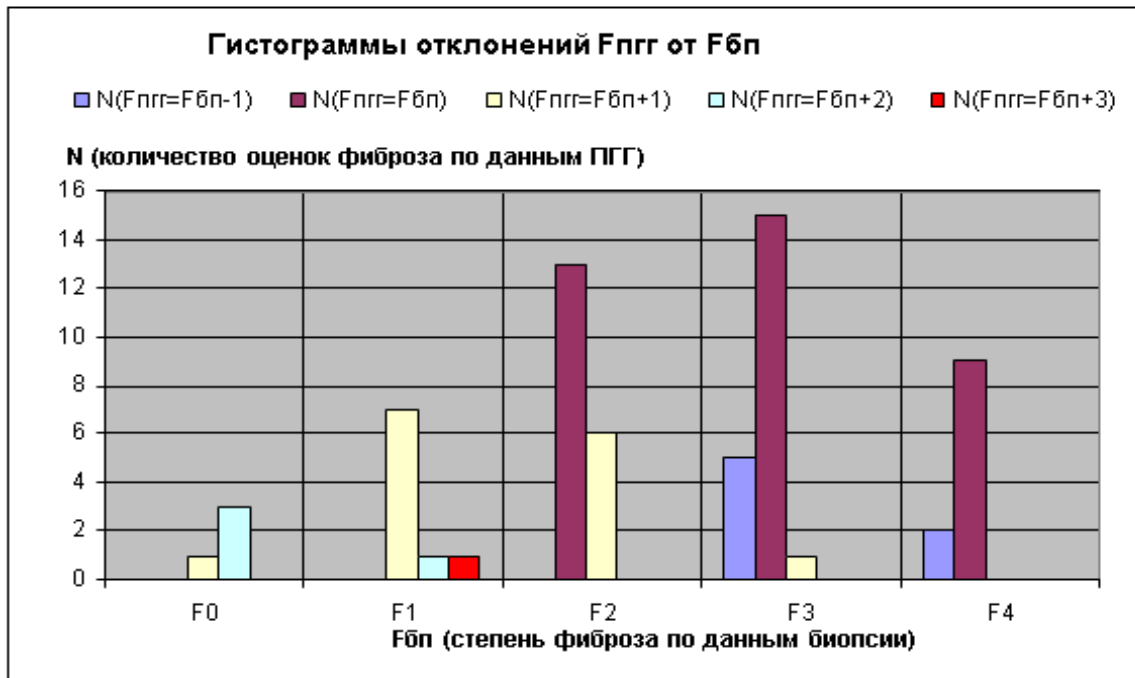
Данные ПГГ	Результаты верификации			Шансы (отношение правдоподобия)	Прогностичность (диагностическая точность)	N ожидаемое Если соответствия нет	
	Cps	Cng	Σ Ns				
Sps	20	6	26	LRps =12,8	Pps = 0,93	5,4	20,6
Sng	9	105	114	LRng =3,0	Png = 0,75	23,6	90,4
Σ Nc	29	111	140	$\chi^2 = 61,4$ без погр. Йейтса			
Чувствительность Sn = 0,69	Специфичность Sp = 0,95			$\chi^2 = 57,3$ с погр. Йейтса, $p < 10^{-14}$			

Нарушения портوپечёночной гемодинамики тесно взаимосвязаны с развитием фиброза печени. Следовательно, полигепатография позволяет получить косвенную оценку степени фиброзирования печени, в частности, оценку стадии развития фиброза F, в том числе и по системе METAVIR. Результаты предварительных исследований сопряженности оценок стадии фиброза по данным полигепатографии (Fпгг) и по данным «золотого стандарта» - биопсии печени (Fбп) приведены в таблице 7. Гистограмма отклонений оценок фиброза печени по данным ПГГ и биопсии печени представлена на рисунке 5.

Таблица 7

Сопряжённость оценок стадии ФП по данным ПГГ и БП

Fбп	Fпгг					Σ Nбп
	F0	F1	F2	F3	F4	
F0	0	1	3	0	0	4
F1	0	1	7	1	1	10
F2	0	0	13	6	0	19
F3	0	0	5	15	1	21
F4	0	0	0	2	9	11
Σ Nпгг	0	2	28	24	11	Σ N=65



По результатам проведенного исследования следует отметить, что когда оценка Fбп указывает на цирроз печени (стадия F4), оценка Fпгг иногда оказывается на одну стадию ниже. В то же время, когда Fбп указывает на отсутствие или начальную стадию фиброза печени, оценка Fпгг может соответствовать более выраженным стадиям фиброза. Указанную особенность полученных результатов на наш взгляд можно объяснить тем, что неоднородность гемодинамики печени определяется мозаичностью формирования фиброза. В свою очередь биопсия позволяет оценить локальное состояние паренхимы печени (порядка 0,003% от её объема), т.е. оценка Fбп локальна, в то время как оценка Fпгг осуществляет интегральную оценку фиброза печени, т.е. ПГГ характеризует среднее состояние фиброза печени во всем её объеме. На ранних стадиях заболевания большая часть печени остается мало затронутой фиброзом, в то время как на стадии развития цирроза участки печени, не затронутые фиброзом сравнительно редки. Вследствие этого велика вероятность того, что на ранних стадиях заболевания (F1, F2) биоптат будет получен из области еще не охваченной фиброзом, а на поздних стадиях (F3, F4) - из области затронутой фиброзом в большей степени, чем другие участки паренхимы печени. Тот факт, что на ранних стадиях заболевания биопсия дает

оценки фиброза на уровне F0 или F1, а по данным ПГГ уже наблюдаются выраженные нарушения микроциркуляции в области печени, можно расценивать как возможность более тонкой детализации выявляемых начальных стадий заболевания печени (возможность более ранней диагностики ХЗП). В таблице 8 приводятся сводные данные о чувствительности, специфичности и диагностической точности (прогностичности положительных результатов) оценки фиброза печени по данным ПГГ в сравнении с его оценками по данным биопсии печени. По результатам проведенного исследования нами получен патент (Пат. № 2453268 РФ).

Таблица 8

Показатели соответствия оценок стадии ФП по данным ПГГ в сравнении с оценками ФП по данным биопсии печени

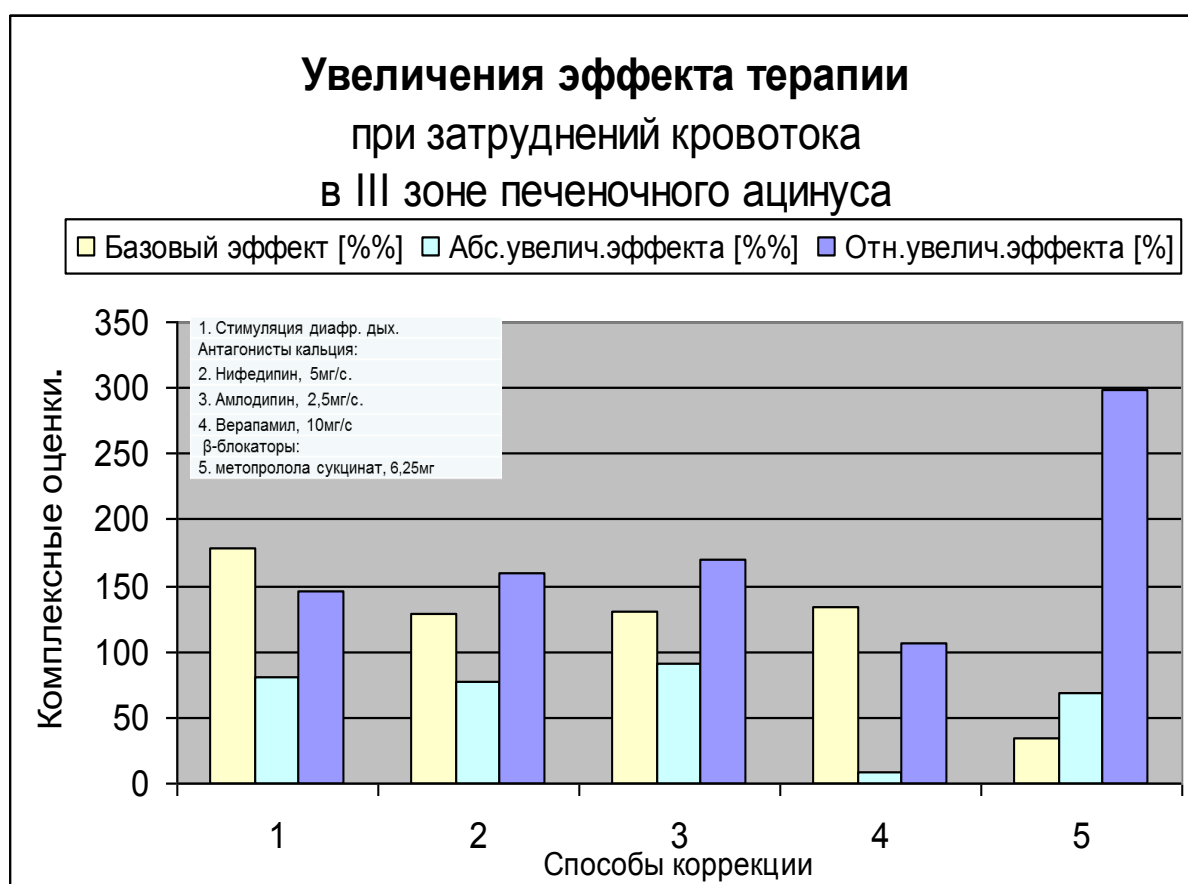
Показатель \ стадия	F4	F3	F2	F0..2
Чувствительность, %	82	71	68	76
Специфичность, %	96	80	67	84
Диагностическая точность % (прогностичность положительных оценок)	96	78	68	83

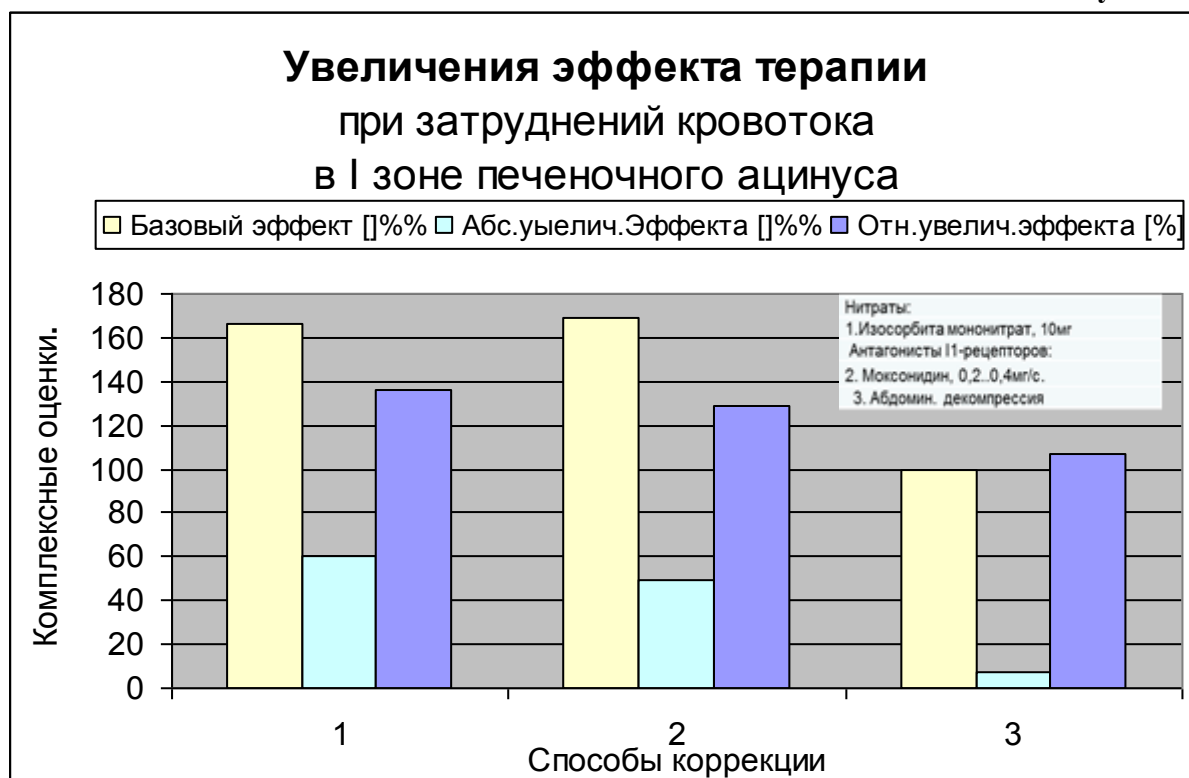
После разработки методики выявления нарушений портوپеченочной гемодинамики и формирования системы специальных комплексных количественных оценок эффекта терапии ХЗП нами были выдвинуты и проверены предложения по коррекции портوپеченочной гемодинамики с целью повышения эффективности патогенетической терапии. В своей работе мы опирались на морфофункциональную гемодинамическую модель. Исходя из представленной модели, нами были выделены два основных вида нарушений внутрпеченочной гемодинамики. Где, в одном случае, обструкция развивается на уровне центральных печеночных вен (III зона печеночного ацинуса), а в другом – гемодинамический блок формируется в начальной части синусоида, в области портальных трактов (I зона печеночного ацинуса). При возникновении блока в области центральных печеночных вен развивается синусоидальная гипертензия. Следовательно, в данном случае коррекция портوپеченочной гемодинамики должна быть направлена на улучшение венозного оттока и снижение

синусоидальной гипертензии. С целью улучшения венозного оттока нами был разработан способ физиотерапевтического лечения направленный на стимуляцию диафрагмы постоянным электрическим током. В своей работе мы использовали аппарат АКДН-01 производимый НПО «ЭНЕРГИЯ». Физиотерапевтическое воздействие осуществляли следующим образом: после проведения общепринятых клиничко-лабораторных исследований и оценки состояния центральной и локальной гемодинамики методом полигепатографии проводили курс стимуляции диафрагмы постоянным электрическим током с помощью аппарата АКДН-01 с частотой 30-60 импульсов в минуту в течение 15-45 минут, 10-14 дней. Эффективность предлагаемого способа представлена в таблице 9. По результатам проведенного исследования нами был получен патент (Пат. № 2232609 РФ).

При развитии синусоидальной гипертензии, мы использовали антагонисты кальция и β -блокаторы. В своем исследовании мы применяли нифедипин в дозе 5 мг/сут.; амлодипин, 2,5 мг/сут. верапамил, 10 мг/сут., а так же метопролола сулцинат, 6,25 мг/сут. Результаты проверки эффективности предлагаемых способов и численность исследуемых групп представлены на рисунке 6.

Рисунок 6





В случае сниженного притока впервые мы применили моксонидин и методы абдоминальной декомпрессии. Моксонидин использовали в дозе 0,2..0,4мг/сут. Методы абдоминальной декомпрессии проводили в режиме включающих 10-15 циклов разрежения по 1-3 мин с паузой 1 мин, разрежение поддерживали в общеупотребительных пределах от $-0,02$ до $-0,15$ кг/см². По результатам предлагаемых способов нами были получены патенты (Пат. № 2219930 РФ; Пат. № 2334499 РФ). По данным проведённого исследования сниженный приток крови в печени является показанием к применению нитратов. В своей работе мы использовали изосорбита мононитрат в дозе 10 мг/сут. Результаты проверки эффективности предлагаемых способов и численность исследуемых групп представлены в таблице 9.

В ходе исследований нами были выделены группы препаратов для коррекции нарушений внутрипеченочной гемодинамики, вне зависимости от уровня формирования внутрипеченочного блока (Рисунок 8). К ним относятся глюкокортикостероиды, сулодексид, L-орнитин-L-аспартат.

Хотя глюкокортикостероидные препараты не входят в группу гемодинамических препаратов, однако они обладают выраженным противовоспалительным, антитоксическим, иммуносупрессивным эффектом, замедляют развитие соединительной ткани и формирование цирроза печени. Начальная доза преднизолона составила 20-30 мг, максимальную дозу назначали на 3-5 день. Снижение дозы препарата начинали при улучшении клинического состояния, снижение астеновегетативного, холестатического синдромов, снижение явлений интоксикации. Глюкокортикостероиды целесообразно использовать в комбинации с другими медикаментозными и немедикаментозными методами терапии ХЗП (Пат. № 2144836 РФ).

Рисунок 8



С целью коррекции портопеченочной гемодинамики нами впервые был использован сулодексид в дозе 250-500 л.е./ сут. в течение 12 месяцев, а также, L-орнитин-L-аспарат в дозе 2 ампулы (10 г) ежедневно в течение 10-14 дней (Пат. № 2188227 РФ, Пат. № 2286773 РФ).

Результаты проверки эффективности предлагаемых способов и численность исследуемых групп представлены в таблице 9.

Численность групп и результаты проверки эффективности предлагаемых мер по коррекции нарушений портопеченочного кровотока у больных ХЗП

Зона проявлений SOS-синдрома	Средства коррекции	Численность групп		Комплексная оценка		
		Основная группа	Группа сравнения	эффект	увеличение эффекта	
				абс.[%%]	абс.[%%]	отн.[%]
Зона III печеночного ацинуза (OtF)	Стимуляция диафрагмального дыхания.	25	20	178	80	145
	Антагонисты кальция:					
	Нифедипин, 5 мг/с.	11	10	128	77	160
	Амлодипин, 2,5 мг/с.	9	10	130	91	170
	Верапамил, 10 мг/с	9	10	133	8	106
	β-блокаторы:					
	Метопролола сукцинат, 6,25мг	18	20	34	68	298
Зона I печеночного ацинуза (InF)	Нитраты:					
	Изосорбита моонитрат, 10мг	30	30	167	60	136
	Антагонисты II-рецепторов:					
	Моксонидин, 0,2..0,4мг/с.	20	20	169	49	129
	Абдоминальная декомпрессия	13	10	100	7	107
Смешанная , зона I и III печеночного ацинуза (OtF+InF)	Глюкокортикостероиды:					
	Преднизолон 20-30 мг/сут	13	10	115	15	113
	Гликозаминогликаны:					
	Сулодексид, 250..500л/е.	43	20	155	68	144
	L-орнитина-L-аспартат, 10г.	20	20	123	49	140

Методы экстракорпоральной гемокоррекции у больных заболеваниями печени. Прогнозирование риска развития осложнений вызванных воздействием плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени.

Важной составной частью комплексной терапии больных ХЗП нами рассматриваются методы экстракорпоральной гемокоррекции (Пат. № 2146948 РФ; Пат. № 2180599 РФ; Пат. № 2144836 РФ). В своей работе мы объединили показания к проведению экстракорпоральной терапии в зависимости от нозологической формы, этиологии заболевания, особенностей патогенеза, активности, стадии процесса, наличия осложнений (таблица 10). Решая вопрос о проведении указанных методов лечения, необходимо всегда сопоставлять степень риска от их применения с ожидаемым терапевтическим эффектом.

Наиболее общими подходами, существующими сегодня, оценивающими эффективность экстракорпоральной гемокоррекции и прогнозирующие риск развития осложнений, и сегодня являются: улучшение общего состояния, клиническая, лабораторная и гистологическая ремиссия, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. Однако следует отметить, что после проведения экстракорпоральных методов у больных ХЗП, как правило, отмечаются клинические признаки обострения заболевания (нарастание слабости, усиление болевого синдрома, озноб, лихорадка и др.), сопровождающиеся ухудшением клинико-лабораторных показателей. Широко используемые в гепатологии морфологические критерии оценки эффективности терапии так же малопригодны, так как требуют продолжительных сроков наблюдений. Использование таких критериев как увеличения продолжительности ремиссии и улучшения качества жизни возможно только для оценки эффективности отдаленных результатов терапии. В своей работе мы использовали полигепатографию как метод объективной оценки прогноза и риска развития осложнений сеансов экстракорпоральной гемокоррекции.

Таблица 10

Показания к проведению эфферентной терапии больных ХЗП

Метод	Показания для эфферентной терапии	
	Нозологические формы	Синдромы, клинико-лабораторные проявления
Плазмаферез	Хронический вирусный гепатит (ХВГ) токсический гепатит, первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	Выраженная активность процесса; Изолированная гипербилирубинемия; гиперреактивность гуморального звена иммунитета; Синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания; Отечно-асцитический синдром; спонтанный бактериальный перитонит; Декомпенсация по малому кругу кровообращения; Рефрактерный зуд кожи; Ксантоматозная нейропатия;
Плазмасорбция	ПБЦ; ПСХ, аутоиммунный гепатит.	Системные проявления; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; отечно-асцитический синдром;
Криоаферез	Цирроз печени, ПБЦ; ПСХ аутоиммунный гепатит.	Портальная гипертензия; Декомпенсация по большому кругу кровообращения; Системные проявления;
цитаферез	Эритроцитаферез	Гемохроматоз, муковисцедоз, эритропоэтический гемосидероз печени, поздняя кожная порфирия
	Лейкоцитаферез	ХВГ; ПБЦ.
Гемосорбция	Лекарственный гепатит, токсический гепатит,	выраженная активность процесса; синдром холестаза; спонтанный бактериальный перитонит;
Криоплазмасорбция	Болезнь Вильсона-Коновалова, ПБЦ, ПСХ, Гемохроматоз	выраженная активность процесса; синдром холестаза; Фульминантная печеночная недостаточность, гемосидероз печени;

Мы располагаем 31 наблюдением проведения плазмафереза (ПФ) у больных ХЗП, (М:Ж =17: 14; средний возраст $38,2 \pm 7,5$ лет), у 10 (32,2 %) из них была установлена цирротическая стадия заболевания. Среди этиологических факторов: у 10 исследуемых (32.2%) выявлен ХГ В, у 8 (25,8 %) - ХГ С, микст-инфекция – у 3 (9,6 %), сочетанное вирусное и алкогольное поражение печени - у 3 (9,6 %), у 5 (16,1 %) алкогольное поражение печени, у 2 человек (6,4 %) этиологический фактор установить не удалось. Диагноз заболевания верифицирован на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов, морфологических данных. При проведении ПГГ у всех исследуемых было отмечено высокое базовое сопротивление, сниженная амплитуда и изменение формы полигепатограмм в области проекции правой и левой доли печени, селезенки. У 8 пациентов обнаружены признаки функциональной портальной гипертензии, у 23 – нарушения портопеченочной гемодинамики с явлениями стойкой портальной гипертензии. У 5 исследуемых выявлены признаки портальной и легочной гипертензии. Показаниями для проведения ПФ у больных хроническими заболеваниями печени были выраженные клинико-лабораторные, иммунологические и морфологические признаки активного патологического процесса, выраженные нарушения портопеченочной гемодинамики. В качестве предоперационной подготовки по показаниям проводили гемодилюцию. Показаниями для гемодилюции были гиповолемия с гемоконцентрацией при величине гематокрита более 0,45, содержании гемоглобина более 150 г/л. Инфузионная программа осуществляется с учетом нозологической формы, состояния пациента и составляла 10-20 мл/кг массы тела больного и наиболее широко включала использование низкомолекулярных коллоидных и кристаллоидных растворов в соотношении 1: 3.

ПФ проводили контейнерным способом. За один сеанс проводили эксфузию до 1000 мл крови с последующим удалением до 600 мл плазмы. Восполнение ОЦП осуществляли низкомолекулярными декстранами и солевыми растворами. Группу сравнения составили 25 больных хроническими заболеваниями печени, подобных изучаемой группе по этиологии, форме, степени тяже-

сти, активности патологического процесса, исходному иммунному статусу и нарушениях портопеченочной гемодинамики, получавшие аналогичную терапию без учета характера портопеченочной гемодинамики. Эффективность проведения ПФ оценивали методом полигепатографии (ПГГ) до проведения курса ПФ и на следующий день после каждого сеанса ПФ.

Послеоперационное ведение больного предусматривало осуществление инфузионно-трансфузионной медикаментозной коррекции, направленной на устранение отклонений внутренней среды, возникающих при проведении операции (компенсация клеточного и плазменного дефицита, восстановление факторов свертывающей системы, электролитного, кислотно-основного равновесия и т.д.). После проведения первых сеансов ПФ положительную динамику в равной степени наблюдали у пациентов обеих групп. Все больные отмечали улучшение общего самочувствия, прилив сил, повышение работоспособности, нормализацию аппетита и сна, уменьшение слабости, болевого синдрома в правом подреберье и эпигастральной области, диспепсических явлений. При объективном обследовании обращало на себя внимание снижение болезненности печени при пальпации. Указанные изменения были более характерны для больных ХГ в стадии развернутых клинических проявлений. У больных с исходно значительно увеличенными показателями гуморального иммунитета после проведения ПФ отмечено нарастание слабости, потливости, повышение температуры и появление озноба, которые исчезали на 2 - 3 день и, по всей видимости, носили адаптационный характер. При оценке портопеченочной гемодинамики методом ПГГ на следующий день после проведения ПФ можно отметить нарастающее изменение формы реографической кривой в области проекции левой доли печени. Характер изменений формы зависел от исходного уровня нарушений портопеченочной гемодинамики. У больных, где исходные нарушения портопеченочной гемодинамики связаны с преимущественным нарушенным венозным оттоком (кривые платообразного вида) наблюдалось уменьшение площади диастолической части волны, и в ряде случаев даже нормализация формы реографической кривой. У больных, где

нарушения гемодинамики печени были обусловлены нарушенным артериовенозным притоком, отмечалось существенное снижение и даже провал систолической части кривой кровенаполнения (систолический коллапс, за которым следовала довольно выраженная, высокая диастолическая волна). Таким образом, при наличии систолического коллапса в первом и втором отведениях при проведении ПФ необходимо вычислять соотношение площадей, а при его отсутствии – соотношение амплитуд систолической и диастолической части револны. При динамике изменений отношений площадей, превышающего 55% или отношении амплитуд, превышающего 40%, прогнозируют дальнейшее проведение плазмафереза как неблагоприятное (Пат. № 2321337 РФ).

Таким образом, использование полигепатографии, как метода объективной оценки прогноза и риска развития осложнений сеансов экстракорпоральной гемокоррекции, на наш взгляд оправдано. Необходимо подчеркнуть, что методы экстракорпоральной гемокоррекции нельзя рассматривать как терапию, приводящую к полной отмене препаратов. Более того, оправдано сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения больных заболеваниями печени.

Выводы

1. Выделено 6 типов нарушений портопеченочной гемодинамики, имеющих существенное значение для диагностики, прогноза заболевания и дифференцированного подхода к проведению патогенетической терапии хронических заболеваний печени.

2. У больных хроническими заболеваниями печени в зависимости от типа нарушений портопеченочной и центральной гемодинамики определены клинико-лабораторные, инструментальные и морфологические показатели и установлена их значимость в диагностике и оценке эффективности проводимой терапии у больных хроническими заболеваниями печени.

3. Создана патофизиологическая морфофункциональная гемодинамическая модель развития заболевания печени, позволяющая объяснить и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания в зависимости от типа нарушения портопеченочной и центральной гемодинамики у больных ХЗП.

4. Разработано устройство «Гепатополиграф» и методика «Полигепатография» с целью регистрации и систематической оценки состояния портопеченочной и центральной гемодинамики, и проведена валидация методики с подтверждением чувствительности, специфичности и диагностической точности (прогностичности).

5. Разработана система комплексных оценок и алгоритм диагностики хронических заболеваний печени, с учетом данных полученных при полигепатографии.

6. На основе патофизиологической морфофункциональной модели и системы комплексных оценок разработаны подходы по оптимизации патогенетической терапии у больных хроническими заболеваниями печени.

7. Предлагаемые подходы по совершенствованию диагностики и терапии хронических заболеваний печени позволяют достигнуть существенного клинического эффекта.

Практические рекомендации

1. При назначении терапии больным хроническими заболеваниями печени рекомендуется учитывать характер и топическую локализацию нарушений портопеченочной гемодинамики (область притока или оттока крови в синусоидах печени) оцениваемых с помощью полигепатографии.

а) В случае нарушения притока эффективным дополнением этиопатогенетической терапии будет назначение нитратов, агонистов индамизолиновых рецепторов, метода абдоминальной декомпрессии.

б) В случае сниженного венозного оттока эффективным дополнением терапии являются назначение антагонистов кальция, β -блокаторов, методов стимуляции диафрагмального дыхания.

с) Вне зависимости от топической локализации нарушений портопеченочной гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени целесообразно применять Сулодексид, L-орнитин-L-аспартат, методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез).

2. Проведение плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени необходимо проводить дифференцированно с учётом центральной и портопеченочной гемодинамики оцениваемой с помощью полигепатографии.

а) В случае систолического коллапса в первом и втором отведениях полигепатографии, регистрируемых при нарушенном венозном притоке необходимо вычислять соотношение площадей реоволн полигепатограмм.

б) При нарушенном венозном оттоке оценивают соотношение амплитуд систолической и диастолической части реоволны полигепатограмм.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Шабров, А.В. Роль экстракорпоральных методов в комплексной терапии больных с хроническими заболеваниями печени / А.В. Шабров, В.Г. Радченко, С.Ю. Ермолов, Т.В. Русанова // Эфферентная терапия.- 1997.-N 3.-С.47-50.
2. Радченко, В.Г. Эффективность плазмафереза и лазеротерапии в комплексном лечении больных хроническими заболеваниями печени / В.Г. Радченко, С.Ю. Ермолов, Т.В. Русанова, Е.Н. Зиновьева, Г.С. Сабурова, О.А. Смирнов // Эфферентная терапия.- 1998.- N 3.- С.36-40.
3. Митрофанов, Н.А. Цитаферез в терапии больных с первичным гемохроматозом / Н.А. Митрофанов, Б.Н. Кудрявцев, В.Г. Радченко, С.Ю. Ермолов, Е.Э. Окон, Г.С. Сабурова, О.А. Смирнов, А.А. Станжевский // Эфферентная терапия, 1999.-N 3.-С.46-49.
4. Радченко, В.Г. Клиническое значение методов полигепатографии и ритмокардиографии в оценке состояния гемодинамики печени у больных хроническими заболеваниями печени / В.Г. Радченко, С.Ю. Ермолов, О.А. Мехтиева, А.Л. Добкес, М.Е. Колесников // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии.- 2002. - N 4.-С.97-102.
5. Ермолов, С.Ю. Новые подходы к диагностике и коррекции нарушений портальной гемодинамики. / С.Ю. Ермолов, А.В. Шабров, Т.В. Ермолова, Е.В. Овчинникова, М.Е. Колесников, А.Л. Добкес // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.- 2007. - № 4, - С.13-16.
6. Ермолов, С.Ю. Полигепатография - новая электрофизиологическая методика исследования портальной и центральной гемодинамики/ С.Ю. Ермолов, А. Л. Добкес, Т. В. Ермолова, М. Е. Колесников, Е. В. Овчинникова // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. - 2007. - N4. - С. 71-75.
7. Ермолов, С.Ю. Прогнозирование риска развития осложнений, вызванных воздействием плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени / С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, А.В. Шабров, Т.В. Ермолова // Эфферентная терапия, 2008.- № 3-4. С. 26-30.
8. Ермолов, С.Ю. Роль гемодинамических факторов в определении эффективности проведения плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени / С.Ю. Ермолов, А. Л. Добкес, А. В. Шабров, Т. В. Ермолова // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, 2010.-№ 1. – С.110-115.
9. Ермолов, С.Ю. Сравнительная оценка полигепатографии, биопсии и эластографии в определении стадии фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени/ С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, Т.В. Ермолова, В.Г. Радченко, А.Г. Манасян, С.Г. Манасян, А.В. Шабров // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.- 2012. - № 12. - С.17-23.
10. Ермолов, С.Ю. Роль Полигепатографии в оценке фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени/ С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, Т.В. Ермолова, В.Г. Радченко, А.Г. Манасян, С.Г. Манасян, А.В. Шабров // Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им И.И. Мечникова – 2012. Том 4 - № 4. – С. 24-30.
11. Ермолов, С. Ю. Определение стадии хронического гепатита методом полигепатографии/ С. Ю. Ермолов, А. Л. Добкес, Т. В. Ермолова, В. Г. Радченко, С. Г. Манасян, А.Г. Манасян, А. В. Шабров // «Медицинский академический журнал», специальный выпуск 2013: Материалы III Российского конгресса "Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы" Санкт-Петербург, 23-24 октября 2013 года. – С. 23-30.

Монографии и главы в книгах:

12. Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л. Полигепатография Гемодинамика Гепатит СПб.: Элби-СПб, 2007. 324 с.
13. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В. Дисфункция эндотелия – причины, механизмы, фармакологическая коррекция/ под ред. Н.Н. Петрищева. - СПб.: СПбГМУ, 2003. С.69-82.
14. Ермолов С. Ю. Основы клинической гепатологии /под ред. В.Г. Радченко, А.В Шаброва., Е. Н. Зиновьевой / СПб.: Диалект, 2005.- С 83-112.
15. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции/ под ред. Н.Н. Петрищева.-СПб: ИИЦ ВМА, 2007. С. 257-269.
16. Ермолов С.Ю., Радченко В.Г., Зиновьева Е.Н. Хронические заболевания печени /под. ред. В.Г. Радченко СПб.: Лань, 2001. С. 139.

Методические рекомендации:

17. Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Радченко В.Г., Ермолов С.Ю., Дамбаева В.А., Соловьева О.М., Сабурова Г.С. Эфферентная терапия в комплексном лечении больных хроническими заболеваниями печени: пособие, МЗ РФ. - СПб.: НЕО. – 2001.–52 с.
18. Ермолов С.Ю., Добкес А.Л. Полигепатография: пособие // СПб.: НЕО. – 2002. – 60 с.

19. Радченко В.Г., Зиновьева Е.Н., Ермолов С.Ю. Хронические заболевания печени и билиарной системы. – Новые Санкт-Петербургские ведомости (Прил), 2002. - № 3-4. – 79с.

Патенты:

20. Пат. № 2218070 РФ, МПК А61В5/02, А61В5/095. Способ проведения реогепаатографии / С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, В.Г. Радченко; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова; НПО «НЕО». - № 2001107562/14; заявл. 21.03.2001; опубл. 10.12.2003.

21. Пат. № 2214158 РФ, МПК А61В5/02, А61В5/095. Способ оценки гемодинамики печени/ С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, В.Г. Радченко; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, НПО «НЕО». - № 2002103460/14; заявл. 06.02.2002; опубл. 20.10.2003.

22. Пат. № 2372022 РФ, МПК А61В5/00. Способ и устройство для оценки гемодинамики печени/ С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес; заявитель и патентообладатель Ермолов Сергей Юрьевич (RU), Добкес Александр Львович (RU) – № 2007121133/14; заявл. 05.06.2007; опубл. 10.11.2009.

23. Пат. № 2188227 РФ, МПК А 61 К 31/727, 35/38, А 61 Р 1/16. Способ лечения больных заболеваниями печени/ С.Ю. Ермолов, В.Г. Радченко; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. - № 2000128418; заявл. 13.11.2000; опубл. 10.03.2002.

24. Пат. № 2180599 РФ МПК А 61 М 1/38, А 61 Р 1/16. Способ лечения больных хроническим вирусным гепатитом С с гемосидерозом печени / В.Г. Радченко, О.А. Смирнов, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов, Е.А. Тимофеева; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. - № 99116628 ; заявл. 28.07.99; опубл. 10.03.2002.

25. Пат. № 2219930 РФ. МПК 2001126021/14. Способ лечения больных заболеваниями печени/ С.Ю. Ермолов, В.Г. Радченко, А.В. Шабров; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. - № 2001126021/14; заявл. от 24.09.2001; опубл. 20.08.2003.

26. Пат. № 2232609 РФ. МПК А61Н1/36. Способ физиотерапевтического лечения заболеваний печени /С.Ю. Ермолов, В.Г. Радченко, А.Н. Карлин; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. - № 2002105561/14; заявл. 10.11.2003 опубл. 20.03.2002.

27. Пат. № 2146948 РФ, МКП А61М1/36, А61Н5/06. Способ лечения больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями печеночной недостаточности путем плазмафереза/ С.Ю. Ермолов, В.Г. Радченко, Т.В. Русанова; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова/- № 95109332/14; заявл. 13.06.1995; опубл. 27.03.2000.

28. Пат. № 2286773 РФ, МПК А61К31/198 А61Р1/16 Способ лечения больных заболеваниями печени/ С.Ю. Ермолов, А.В. Шабров, Т.В. Ермолова М. Е. Колесников; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. - № 2004122167/14; заявл. 19.07.2004.

29. Пат. № 2144836 РФ, МПК А61Н5/06, А61М1/34 Способ лечения больных хроническими заболеваниями печени с носительством HBsAg низкоинтенсивным лазерным облучением крови/ С.Ю. Ермолов, В.Г. Радченко, Т.В. Русанова; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. - № 95109325/14; заявл. 13.06.1995; 27.01.2000.

30. Пат. № 2334499 РФ, МПК А61G10/02 Способ лечения больных заболеваниями печени /Л.В. Жичкина, С.Ю. Ермолов, М. К. Касумов, Я.М. Коткин, В.Г. Скопичев, Ф.П. Цыпкин; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью "ФИРМА АКЦ" (ООО "ФИРМА АКЦ") (RU) - № 2006114980/14; заявл. от 02.05.2006; опубл. 10.12.2007.

31. Пат. № 2321337 РФ, МПК А61В005/0295 А61М001/38 Способ прогнозирования риска развития осложнений вызванных воздействием плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени/ С.Ю. Ермолов, А. Л. Добкес, А. В. Шабров, Т. В. Ермолова; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. - № 2006139588/14; заявл. от 07.11.2006; опубл. 10.02.2006.

32. Пат. № 2453268 РФ, МПК А61В5/0295 Способ оценки фиброза печени/ С.Ю. Ермолов, А. Л. Добкес, А. В. Шабров, Т. В. Ермолова, В.Г. Радченко; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU) - № 2010138777/14; заявл. от 20.09.2010; опубл. 27.03.2012.

Статьи в других изданиях:

33. Кудрявцев Б.Н., Радченко В.Г., Ермолов С.Ю., Насыров Р.А., Окон Е.Э., Смирнов О.А., Соловье Т.С. Гемосидероз печени. Цитаферез в терапии больных хроническим вирусным гепатитом В и С с морфологическими признаками перегрузки железа //Российский медицинский журнал. - 2003.-N 3.-С.11-13.

34. Ермолов С.Ю., Добкес А.Л. Полигепатография – метод оценки гемодинамики печени// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004.-N 1.- С. 57-60.
35. Шабров А.В., Ермолов С.Ю., Олейник В.В., Ермолова Т.В. Изучение эффективности L-орнитина-L-аспартата в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени // Гепатология. - 2004.-N 3.-С. 28-32.
36. Ермолов С.Ю., Добкес А. Л., Шабров А. В., Ермолова Т. В., Радченко В.Г. Значение Полигепатографии в оценке стадии фиброза печени //Актуальные вопросы внутренних болезней: сб. науч. тр. СПбГМА им И.И. Мечникова. СПб. 2010. – С. 29-34.
37. Александрова Р. А. Ермолов С.Ю. Гомеопатотерапия холедородоном и галстеной в лечении хронических вирусных гепатитов В и С // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. № 2-3 2003. – С. 34-38.
38. Смирнов О.А., Радченко В.Г., Ермолов С.Ю. Возможности современной диагностики первичного гемохроматоза и оценка эффективности лечения больных // Патологическая анатомия на рубеже веков. Труды СПб ассоциации патологоанатомов 36-44 СПб. 2003. – С. 212-216.
39. Митрофанов Н.А., Радченко В.Г., Сабурова Г.С., Смирнов О.А. Станжевский А.А., Ермолов С.Ю., Кальм Е.И. Возможности магнитно-резонансной томографии печени в комплексной диагностике первичного гемохроматоза и оценки эффективности лечения больных // Вестник рентгенологии и радиологии, 1999. - № 6. – С. 39-41.
- Тезисы и материалы конференций:
40. Ермолов С.Ю. Применение β -блокаторов в лечении портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени // Сб. науч. трудов Актуальные вопросы профилактической и клинической медицины СПб. - 1994. - С. 106.
41. Ермолов С.Ю. Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита С// Сб. науч. трудов Вопросы охраны здоровья и профилактики заболеваний, СПбГМА. – 1995. – С. 59.
42. Ермолов С.Ю. Клинико-иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита С// Сб. науч. трудов Актуальные вопросы современной медицины, СПб, СПбГМА. – 1996. - С. 11.
43. Радченко В.Г., Ермолов С.Ю., Русанова Т.В. Экстракорпоральные методы в терапии хронических заболеваний печени// - Сб. науч. трудов Новые направления в гепатологии, Фальк-симпозиум № 92,СПб. – 1996. – С. 346.
44. Радченко В.Г., Ермолов С.Ю. Аутоиммунные аспекты при хроническом вирусном гепатите // Сб. науч. трудов Вопросы диагностики, лечения хронических вирусных гепатитов, Москва,1997. – С. 134.
45. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В. Повышение эффективности лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) за счёт коррекции портوپечёночной гемодинамики// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2003.- № 1. – С. 129.
46. Ермолов С.Ю., Гликозаминогликаны в терапии хронических заболеваний печени//Сб. науч. трудов Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Выпуск 6, Челябинск, 2001. – С. 46-47.
47. Ермолов С.Ю., Оценка резервных возможностей портوپечёночной гемодинамики методом ППГ// Сб. науч. трудов Актуальные вопросы внутренних болезней, посвящённый 95-летию Кедрова, СПб. 2002. – С. 61-63.
48. Ермолов С.Ю., Радченко В.Г., Добкес А.Л., Ермолова Т.В. Новые подходы к оценке состояния больных хроническими гепатитами– 2001. – С. 71. // 3-яОбъединенная Всероссийская и Всеармейская научная конференция «Санкт-Петербург – Гастро2001». – 2001. – С. 71.
49. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В. Нарушение внутрпечёночной гемодинамики и особенности состояния антиоксидантной системы у больных хроническим вирусным гепатитом С// Журнал Гастроэнтерология СПб,2003,№2-3 (Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума с международным участием СПб-Гастро 2003). – С. 190.
50. Ермолов С.Ю., Добкес А.Л., Ермолова Т.В. Полигепатография – метод объективной оценки эффективности плазмафереза у больных хроническими заболеваниями печени// Материалы итоговой конференции кафедры внутренних болезней №2, посвященной 100-летию больницы им. Императора Петра Великого, 300-летию Санкт-Петербурга и 90-летию кафедры внутренних болезней № 2: Сб. науч. тр. СПб. 2003 г. – С. 16-18.
51. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В. Нарушение внутрпечёночной гемодинамики и особенности состояния антиоксидантной системы у больных хроническим вирусным гепатитом С// Журнал Гастроэнтерология СПб,2003,№2-3 (Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума с международным участием СПб-Гастро 2003 – С. 190.
52. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. Роль полигепатографии в диагностике хронических заболеваний печени.// Сб. науч. трудов, посвящённых 10-летию ГМПБ №2, СПб,2003. 40. – С. 190.
53. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. Повышение эффективности лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) за счёт коррекции портوپечёночной гемодинамики// X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 7-11 апреля 2003. – С. 182.
54. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Повышение эффективности лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) за счёт коррекции портوپечёночной гемодинамики// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №1 2003. – С. 129.

55. Александрова Р.А., Ермолов С.Ю. Коррекция нарушений желчеотделения у больных с патологией гепатобилиарной системы у больных с помощью гомеопатотерапии// Материалы итоговой конференции кафедры внутренних болезней №2, посвящённой 100-летию больницы им. Императора Петра Великого, 300-летию Санкт-Петербурга и 90-летию кафедры внутренних болезней №2. 23 мая 2003. – С. 41-45.
56. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. L- орнитин-L-аспартат в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени// Материалы итоговой конференции кафедры внутренних болезней МПФ с курсом терапии и нефрологии ФПК - СПб: ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004. – С. 10-13.
57. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Прединдикторы нарушений портопеченочной гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени// В сб.: Материалы научно-практической конференции ГМПБ №2. – СПб: ГМПБ №2 – 2004. – С. 25-27.
58. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Полигепатография-новый метод оценки портопеченочной гемодинамики// Сб. науч. трудов «Актуальные вопросы внутренних болезней», посвященный памяти проф. А.А. Кедрова СПб.:СПбГМА-2005. – С. 32-34.
59. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Оксид азота и нарушения портопеченочной гемодинамики у больных хроническими вирусными гепатитами// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, №1 (приложение №24):Материалы 10 Российской конференции «Гепатология сегодня», 28-30 марта 2005 г., Москва, № 234. – С. 64.
60. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. Эндотелиальная дисфункция и нарушение портопеченочной гемодинамики у больных хроническими вирусными гепатитами//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005.- №1-2. – С. 167.
61. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Изучение эффективности гепа-мерц в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, №1:Материалы 10 Российской конференции Гепатология сегодня, 28-30 марта 2005. - С.100
62. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Полигепатография-новый метод оценки портопеченочной гемодинамики//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии,№1:Материалы 10 Российской конференции Гепатология сегодня, 28-30 марта 2005. –С.64.
63. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Добкес А.Л. Эндотелиальная дисфункция и нарушение портопеченочной гемодинамики у больных хроническими вирусными гепатитами// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга,№1-2 (Материалы 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума Гастро-2005).- С. 167.
64. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Комплексная диагностика пациентов хроническими заболеваниями печени на ранней стадии портальной гипертензии.// Актуальные вопросы внутренних болезней. Сборник посвящён памяти проф. А.А. Кедрова 2005. С.92-94.
65. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Добкес А.Л. Полигепатография – новый метод оценки портопеченочной гемодинамики// Актуальные вопросы внутренних болезней. Сборник посвящён памяти проф. А.А. Кедрова 2005. – С. 113-114.
66. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Добкес А.Л. Профилактика послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга,№1-2 (Материалы 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума Гастро-2005). –С. 168.
67. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Роль полигепатографии (ПГГ) в диагностике и динамической оценке гепатита ТТV// Материалы 8-го межд. Славяно-Балт. науч. форума СПб-Гастро-2006, Гастроэнтерология СПб, №1-2,2006. – С. 184.
68. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Специфичность полигепатографии в диагностике хронических заболеваний печени//Материалы 8-го межд. Славяно-Балт. науч. форума СПб-Гастро-2006. Гастроэнтерология СПб, №1-2,2006.- С. 185.
69. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Изучение особенностей нарушений портопеченочной гемодинамики и дисфункции эндотелия у больных хроническими вирусными гепатитами// Материалы 8-го межд. Славяно-Балт. науч. форума СПб-Гастро-2006. Гастроэнтерология СПб, №1-2, 2006. - С.186.
70. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия в рамках патогенетической терапии больных хроническими вирусными гепатитами// Материалы 8-го межд. Славяно-Балт. науч. форума СПб-Гастро-2006. Гастроэнтерология СПб, №1-2, 2006.- С. 187.
71. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Полигепатография – новый метод оценки функционального состояния печени// Материалы конференции, посвящённой 100-летию СПбГМА им. И.И. Мечникова и 100-летию профессора А.А. Кедрова СПб, 26-27 апр. 2007, -С.19-20.
72. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Профилактика печеночной недостаточности у больных хроническими заболеваниями печени// Материалы конференции, посвящённой 50-летию больницы №20, СПб, 2008,- С.246-248.
73. Ермолов С.Ю., Добкес А.Л. Неинвазивная оценка внутривенного кровотока и портальной гипертензии у пациентов хроническими заболеваниями печени //Журнал Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2009.-№2-3 Материалы 11 Международного. Славяно-Балтийского Форума – Гастро-2009, № 97.

74. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Экспрессия печёночной i-NOS у пациентов хроническими вирусными гепатитами// Журнал Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2009.-№2-3 (Материалы 11 Межд. Славяно-Балт. Форума – Гастро-2009. – С. 98.
75. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Нарушения внутрипечёночной гемодинамики и портальная гипертензия: оценка и индивидуальная коррекция// Материалы конференции Портальная гипертензия. ВМА, СПб, 2009, октябрь. – С. 87.
76. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Добкес А.Л. Роль Полигепатографии в прогнозировании риска развития осложнений при проведении плазмафереза у больных// Актуальные вопросы внутренних болезней Сборник трудов 11 научно практической конференции СПб 2011. – С.11.
77. Ермолов С.Ю., Манасян С.Г. Оценка и коррекция функционального состояния эндотелия и портопечёночной гемодинамики у больных аутоиммунным гепатитом с перекрёстным синдромом //Актуальные вопросы внутренних болезней: сб. науч. тр. ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. 2012. – С. 36-38.
78. Ермолов С.Ю., Добкес А. Л., Шабров А. В., Ермолова Т. В., Радченко В.Г. Новые подходы в оценке фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени// Актуальные вопросы внутренних болезней / под ред. проф. В.Г. Радченко/ - СПб: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России – 2012. – С. 113-114.
79. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е. Эндотелиальная дисфункция у пациентов хроническими вирусными гепатитами// Актуальные вопросы внутренних болезней Сборник трудов 13 научно-практической конференции СПб 2012.- С. 114-115.
80. Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Манасян А.Г., Добкес А.Л. Роль плазмафереза в патогенетической терапии больных аутоиммунными заболеваниями печени // Материалы 14-го международного Славяно-балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2012». – С. 54
81. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е. Нарушение портопеченочной гемодинамики и состояние нитрооксидергической системы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С// 16 – Российский конгресс «Гепатология сегодня» 19-21 марта 2012 – С. 94.
82. Ermolov S.Y., Ermolova T.V. Non-invasive evaluation of intrahepatic blood flow at the chronic liver diseases patients' //EASL monothematic conference Portal hypertension Budapest Hungary, 2009. Poster 19.
83. Ermolov S.Y. Ermolova T.V. Pharmacological correction of intrahepatic vascular disorders// EASL monothematic conference Portal hypertension Budapest Hungary, 2009. Poster 20.
84. Ermolov S.Y., Ermolova T.V. Intrahepatic hemodynamics disorders and portal hypertension: evaluation and individual modification // National Congress hepatologists Bratislava, May 28-30, 2009, p.9-11.

Список принятых сокращений

АД – артериальное давление
 АлАТ – аланинаминотрансферазы
 АМА – антимитохондриальные антитела
 анти-ANA – антиядерные антитела
 анти-LKJM – аутоантитела к микросомам печени и почек
 анти-LKM-1 – антитела к цитохрому P 450 2 D6
 анти- SLA – антитела к солюбилизованному печёночному антигену
 анти-SMA – аутоантитела к гладкомышечным элементам печени
 АИГ – аутоиммунный гепатит
 АсАТ – аспартатаминотрансфераза
 ВГВ – вирусный гепатит В
 ВГС – вирусный гепатит С
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВРВ – варикозное расширение вен
 ГАГ – гликозаминогликаны
 ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
 ЛПЭ – латентная печёночная энцефалопатия
 ОЦК – объем циркулируемой крови
 ОЦП – объем циркулирующей плазмы
 ПТИ – протромбиновый индекс
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ПБЦ – первичный билиарный цирроз
 ПГ – портальная гипертензия
 ПГГ – полигепатография
 ПГХ – первичный гемохроматоз
 ПСХ – первичный склерозирующий холангит
 ПЭ – печёночная энцефалопатия
 ПФ – плазмаферез
 СРБ – С-реактивный белок

УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастроуденоскопия
ХВГ В – хронический вирусный гепатит В
ХВГ С – хронический вирусный гепатит С
ХГ – хронический гепатит
ХЗП – хронические заболевания печени
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
CD – кластеры дифференцировки
CD3 – маркер абсолютного большинства зрелых Т-лимфоцитов
CD4 – маркер Т-хелперов
CD8 – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов
CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HBV-DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
HCV-RNA – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
HCVAb – антитела к вирусу гепатита С
HbeAg – антиген вирулентности вируса гепатита В
HbeAb – антитела к HBeAg
HbsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HbsAb – антитела к HbsAg
HbcorAb – антитела к ядерному антигену
Ig – иммуноглобулин
NASH – неалкогольный стеатогепатит
NH₃ – аммиак
NO – оксид азота
SOS-syndrome -синусоидальный обструктивный синдром