

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А. П. Щёктова — Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эффективности терапии

A. P. Schyokotova — Clinical and laboratory parameters and endothelial dysfunction at liver diseases, their diagnostic, prognostic value and potential of application for treatment response rate rating

Цель исследования — оценить клинико-лабораторные показатели и функциональное состояние эндотелия, охарактеризовать клинико-патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение *эндотелиальной дисфункции* (ЭД) при *хроническом гепатите* (ХГ), *циррозе печени* (ЦП) и *желчнокаменной болезни* (ЖКБ), а также возможности маркёров состояния эндотелия для оценки эффективности терапии.

В исследовании приняли участие 180 человек, которые были распределены на 3 группы: с ХГ ($n=100$), ЦП в исходе вирусного гепатита С ($n=50$) и ЖКБ ($n=30$). В соответствии с поставленными задачами при отборе пациентов в исследование учитывались следующие критерии: наличие названных заболеваний (ХГ и ЦП вирусной этиологии, ЖКБ), мужской и женский пол, возраст старше 20 лет, письменное информированное согласие на участие в исследовании. К критериям исключения отнесены несоответствие критериям включения, беременность, а также патологические состояния, сопровождающиеся выраженной ЭД — сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе), сахарный диабет, бронхиальная астма, болезни почек, онкологическая патология.

Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым. При формировании групп наблюдения использовался метод адаптивной рандомизации. Клиническое обследование включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детализацией жалоб гепатологического характера.

На первом этапе обследовано 180 больных хроническими диффузными заболеваниями печени. В группе ХГ по полу пациенты распределились следующим образом: мужчин — 58%, женщин — 42%, средний возраст составил $35,6 \pm 10,7$ года, в группе ЦП мужчин было 57%, женщин — 43%, средний возраст $54,5 \pm 11,7$ года, в группе ЖКБ все пациенты были женского пола, средний возраст $53,0 \pm 12,5$ года. Контрольная группа состояла из 34 практически здоровых лиц, не имевших в анамнезе заболеваний печени, женщин было 25, мужчин — 9, средний возраст $35,9 \pm 10,9$ года.

В работе использовались следующие методы: анализ первичной медицинской документации; сбор анамнеза, физикальное обследование; общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (функциональные печеночные тесты); определение серологических маркёров вирусных гепатитов методом *иммуноферментного анализа* (ИФА); индикация HCV РНК, определение генотипа вируса, уровня вирусной нагрузки методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР); ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, селезенки, портальной вены; сцинтиграфия печени, реогепаатография. Применялись также тесты оценки функционального состояния эндотелия, которые изучались в сыворотке крови методом ИФА: уровень общего оксида азота — с использованием набора SYSTEMS (США); эндотелина-1 — с помощью набора BIOMEDICA CRUPPE (США); васкулоэндотелиального фактора роста — с применением набора BIOSOURCE (США). Количественное определение функциональной активности *фактора Виллебранда* (ФВ)

проводили на агрегометре 230 LA НПФ Биола (г. Москва) с использованием набора для фирмы НПО «Ренам» (г. Москва). Подсчитывали количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови по методу Hladovec, 1978 [Петрищев Н. Н., 2001].

Оценка выраженности фиброза печени проводилась путем определения гиалуроновой кислоты в сыворотке крови методом ИФА.

Выполнялось также исследование параметров неспецифического иммунитета: *моноцитарного хемоаттрактантного белка-1* (МХБ-1) методом ИФА с использованием набора Вектор-Бест (г. Новосибирск) и показателей фагоцитоза — фагоцитарной активности лейкоцитов, абсолютного фагоцитоза, фагоцитарного индекса [Карпищенко А. И., 2002].

Исследование агрегационной способности тромбоцитов с агонистами — ристоцетином, аденозиндифосфатом и коллагеном осуществлялось на агрегометре 230 LA НПФ Биола (г. Москва) с применением набора для фирмы НПО «Ренам» (г. Москва).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983) и анкета А. М. Вейна («Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемый обследуемым) использовались для объективизации психовегетативного статуса при гепатобилиарной патологии.

Исследование полиморфизма гена эндотелиальной *синтазы оксида азота* (NOS3) проводилось на приборе ДТ 96 методом ПЦР с помощью набора «ДНК-технология» (г. Москва).

Для реализации цели второго этапа в группе больных ХГ С были выделены две подгруппы, сопоставимые по полу и возрасту: основная в составе 20 больных и подгруппа сравнения из 20 человек. Пациентам основной подгруппы проводилась комбинированная противовирусная терапия препаратом реферон в дозе 3 млн МЕ в сутки через день в сочетании с препаратом рибавирин в дозе 800–1200 мг/кг в сутки. Длительность лечения составила 24–48 нед. Пациенты подгруппы сравнения получали симптоматическую терапию (дезинтоксикационную в виде внутривенных вливаний 5%-глюкозы с добавлением аскорбиновой кислоты, мезим-форте 1 табл. 3 раза в день) и гептрал 1 табл. 3 раза в день. Длительность лечения составляла 3–4 нед. Пациентам с ЦП ($n=30$) проводили синдромную дезинтоксикационную терапию (внутривенные вливания 5%-глюкозы с добавлением аскорбиновой кислоты), назначали ферментные препараты и гепатопротекторы. Оценка показателей функционального состояния эндотелия в динамике в группах наблюдения проводилась через 1 мес после начала лечения. У пациентов с ЖКБ ($n=15$) оценивали маркёры ЭД через 3 нед после холецистэктомии.

Выявлено, что у больных с заболеваниями печени наряду с клинико-лабораторными признаками, включающими изменения функциональных печеночных проб, биохимических маркёров фиброза, неспецифического иммунного ответа, психовегетативного статуса, кровообращения в печени имеет место дисфункция эндотелия. Признаки поражения эндотелия проявляются в виде формирования специфического синдрома эндотелиальных нарушений (снижение выработки оксида азота, увеличение синтеза эндотелина-1, повышение десквамации эндотелия, увеличение выработки васкулоэндотелиального фактора роста и ФВ).

Эндотелиальные нарушения вносят вклад в клинику, патогенез и прогрессирование заболеваний печени за счет расстройства кровообращения в печени, ремоделирования сосудистой системы вследствие неоангиогенеза и стимуляции фиброза. Синдром поражения эндотелия характеризуется нарушением кровенаполнения печени с увеличением индекса объема жидкости в печеночных синусоидах при ХГ и псевдонормализацией его при формировании ЦП.

Максимально выраженные признаки дисфункции эндотелия наблюдаются при ЦП, умеренные — при ХГ, минимальные — у пациентов с ЖКБ. При хронических диффузных заболеваниях печени степень поражения эндотелия не зависит от возраста и пола больных.

Параметры неспецифического иммунитета могут использоваться для оценки выраженности воспалительного процесса при хронических заболеваниях печени. Определение МХБ-1 позволяет косвенно оценить активность воспалительного процесса: уровень последнего повышается при ХГ, а при формировании ЦП, когда превалируют процессы фиброобразования, он снижается до показателей у здоровых лиц, демонстрируя достоверные взаимосвязи с маркёрами фиброза.

При гепатобилиарной патологии имеются признаки психовегетативных нарушений: при ХГ и ЦП тревога и депрессия выражены умеренно, при ЖКБ — значительно, у пациентов с ЦП — максимально.

Маркёры ЭД при заболеваниях печени демонстрируют достоверную взаимосвязь с выраженностью клинико-биохимических синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимально-воспалительного синдрома, а также с нарушениями тромбоцитарного гемостаза, выраженностью фиброза, неспецифического воспалительного ответа, психовегетативного синдрома и уровнем вирусной нагрузки.

Методы комплексной оценки функционального состояния эндотелия обладают высокой диагностической чувствительностью, специфичностью и позволяют дифференцировать степень тяжести эндотелиальных нарушений при ХГ и ЦП.

Показатели состояния эндотелия в качестве тестов стратификации гепатита и цирроза демонстрируют эффективность, сопоставимую с глюкокуроновой кислотой: оксид азота — 85%, эндотелин-1 — 85%, десквамированные эндотелиоциты — 83%, васкулоэндотелиальный фактор роста — 85%, ФВ — 70%.

Выявленные генетические особенности полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в виде увеличения аллеля риска T (G894T) подтверждают предрасположенность к нарушению выработки оксида азота в эндотелии при ХГ и ЦП.

Комбинированная противовирусная терапия рефероном в сочетании с рибавирином у больных ХГ С через 1 мес от ее начала приводит к значительному уменьшению эндотелиальных нарушений. Синдромная терапия при ХГ не ведет к существенному уменьшению эндотелиальной дисфункции, при ЦП сопровождается частичной коррекцией дисфункции эндотелия. Холецистэктомия

при ЖКБ сопровождается ухудшением состояния эндотелия в послеоперационном периоде.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный консультант: заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **А. В. Туев.**

Дата защиты: 09.10.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

А. А. Курбатова — Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника

А. А. Kurbatova — Pathogenic and clinical value of cytokine and claudin system at irritable bowel syndrome

Цель исследования — изучить патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов в биоптатах *слизистой оболочки* (СО) кишечника при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК) и их возможную взаимосвязь с вариантами течения заболевания, длительностью анамнеза, полом, возрастом и психоэмоциональным статусом больных.

В рамках исследования были сформированы 2 группы пациентов: 15 больных (9 мужчин и 6 женщин) с диагнозом *СРК с преобладанием диареи* (СРК-Д) и 15 больных (11 мужчин и 4 женщины), у которых заболевание протекало с *преобладанием запоров* (СРК-З).

Условием для включения больного в исследование являлась возможность выполнения полной колоноскопии с обязательным осмотром подвздошной кишки и прицельной биопсией. В дальнейшем таким пациентам проводилось углубленное обследование, включавшее в себя: иммуногистохимическое исследование биоптатов СО постбульбарного отдела *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), дистального отдела подвздошной кишки, купола слепой и сигмовидного отдела толстой кишки; тестирование для определения ведущих черт характера пациента, его эмоциональных особенностей (*индивидуальный типологический опросник*, ИТО); структуры и объема индивидуального словаря

для описания внутренних телесных ощущений (методика выбора дескрипторов интрацептивных ощущений); наличия эмоциональных нарушений (соответствующие шкалы для тревоги и депрессии Гамильтона — HARS, HDRS).

В качестве контрольной группы при исследовании уровня экспрессии цитокинов и клаудинов (*1-я контрольная группа* [1-я КГ]) были выбраны 15 пациентов, не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб, которым колоноскопия проводилась по другим показаниям (больные с гипохромной анемией, имевшие уровень гемоглобина от 90 до 110 г/л). При проведении психологического тестирования в качестве группы контроля служили 15 здоровых добровольцев, также не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб (*2-я контрольная группа* [2-я КГ]). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

При обследовании больных применялись как традиционные методы (расспрос, выяснение особенностей анамнеза заболевания и анамнеза жизни), так и комплекс лабораторных и инструментальных исследований. При расспросе большое внимание уделялось жалобам пациента. Учитывалась специфика болевого синдрома (локализация болей, их интенсивность, характер, связь возникновения с нервными стрессами, приемом пищи и актом дефекации). Для оценки интенсивно-

сти боли в животе применялась 10-балльная *визуальная аналоговая шкала* (ВАШ) от 1 до 10, где 10 — это наиболее сильное страдание, приносимое болевым ощущением из когда-либо испытанных, а 0 — отсутствие какого-либо неприятного ощущения, связанного с болью. Подробно оценивался характер диспепсических расстройств, анализировались жалобы общего порядка. Осуществлялась тщательная оценка анамнеза жизни больного и анамнеза заболевания (учитывались связь возникновения клинических симптомов с внешними факторами, такими как нервные стрессы, перенесенные кишечные инфекции, возраст пациента к началу заболевания, продолжительность заболевания до первого обращения к врачу, проводимое ранее лечение, его эффективность). Результаты расспроса фиксировались в специально разработанной «Карте расспроса больного с СРК».

У всех больных обязательным считалось проведение следующих исследований: общий анализ крови, мочи, кала; биохимический анализ крови; анализ крови на антитела к тканевой трансглутаминазе; микробиологическое исследование кала, исследование уровня гормонов щитовидной железы; регистрация электрокардиограммы; УЗИ брюшной полости; эзофагогастроуденоскопия; колоноскопия.

У 30 больных с СРК и 15 пациентов 1-й КГ (с их согласия) была выполнена биопсия из макроскопически не измененных участков СО постбульбарного отдела ДПК для проведения морфологической диагностики, в том числе целиакии, и иммуногистохимического исследования. Также всем испытуемым проводился быстрый уреазный тест для экспресс-диагностики инфекции *Helicobacter pylori*.

У 30 больных с СРК и 15 пациентов 1-й КГ (с их согласия) выполнена биопсия из макроскопически не измененных участков СО дистального отдела подвздошной кишки, купола слепой и сигмовидного отделов толстой кишки.

В процессе эндоскопического исследования у 45 пациентов (основной и контрольной групп) были получены по 11 фрагментов СО: из постбульбарного отдела ДПК (2), дистального отдела подвздошной кишки (3), купола слепой кишки (3) и сигмовидного (3) отдела толстой кишки. Проводилось гистологическое исследование (с окраской гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое исследование. В полученных биоптатах определяли уровень и локализацию экспрессии *интерлейкинов* (Ил-2, Ил-10), *фактора некроза опухоли альфа* (TNF- α), клаудинов 2, 3 и 5. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к Ил-2, Ил-10, TNF- α и клаудинам 2, 3, 5 (Lab Vision, Ил-2 1:100, Ил-10 1:100, TNF- α 1:100, клаудин 2 1:100, клаудин 3 1:100, клаудин 5 1:100). Для контрастирования ядер проводилась окраска препаратов гематоксилином. Результаты

иммуногистохимического исследования оценивали по общепринятой методике в баллах количественным и полуколичественным методами в зависимости от процента окрашенных клеточных ядер. Оценка интенсивности реакции осуществлялась по 6-балльной системе: 2 балла — до 20% окрашенных клеток; 4 балла — от 20 до 40%; 6 баллов — более 40% окрашенных клеток. Для клаудинов отдельно оценивались локализация продукта реакции и интенсивность окрашивания: мембранное, диффузно-цитоплазматическое.

Изучался также градиент экспрессии цитокинов и клаудинов.

Тестирование по психометрическим шкалам проводилось всем больным и включало: определение ведущих черт характера (опросник ИТО); выявление эмоциональных нарушений (соответствующие шкалы для тревоги и депрессии Гамильтона — HARS, HDRS); изучение структуры и объема индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений (методика выбора дескрипторов интрацептивных ощущений). Количество обращений за медицинской помощью и количество дней плохого самочувствия за истекший год, уровень боли в животе по ВАШ, уровень депрессии по HDRS, уровень тревоги по HARS и частота стула (количество дефекаций в сутки при СРК-Д и количество дефекаций в неделю при СРК-З) учитывались при оценке тяжести течения СРК.

По результатам исследования, у больных с СРК, вне зависимости от варианта течения заболевания, отмечается достоверное увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α и Ил-2, а также достоверное снижение экспрессии противовоспалительного цитокина Ил-10 в СО кишечника по сравнению со здоровыми лицами.

Экспрессия провоспалительных цитокинов TNF- α и Ил-2 в СО кишечника у больных с СРК характеризуется положительным градиентом, т.е. ее увеличением в направлении от ДПК к сигмовидной ободочной кишке. Градиент экспрессии Ил-10 в биоптатах от ДПК к сигмовидной ободочной кишке у пациентов с СРК выявить не удалось.

По сравнению со здоровыми лицами при СРК, вне зависимости от варианта течения заболевания, определяется достоверное снижение экспрессии белков плотных клеточных контактов клаудина 3 и клаудина 5 в СО кишечника, которое характеризуется отрицательным градиентом.

У больных с СРК на уровне статистической тенденции отмечаются корреляции между градиентом экспрессии цитокинов TNF- α , Ил-2, Ил-10, клаудина 5 и выраженностью клинических симптомов (интенсивностью болей в животе, частотой стула).

Тяжесть течения СРК (частота обращений за медицинской помощью, общее число дней плохого самочувствия в году и др.) определяется не

изменением экспрессии цитокинов и клаудинов, а выраженностью тревожно-депрессивных расстройств (по шкалам HARS и HDRS), нарушением социальной адаптации (по тесту ИТО) и искажением восприятия собственного тела (по методике «Классификация интрацептивных ощущений»).

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального

развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А. А. Шептулин.

Дата защиты: 11.03.2013 на заседании диссертационного совета Д. 208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Е. Н. Баранова — Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей

Ye. N. Baranova — Liver cirrhosis: prognostic value of clinical and autonomous nervous system parameters

Цель исследования — оценить клиническую и прогностическую значимость вегетативного статуса, адаптационные возможности у больных циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии.

Для выполнения поставленных задач обследовано 103 пациента с ЦП вирусной этиологии в возрасте от 20 до 70 лет. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

С целью установления диагноза и причинных факторов, которые привели к болезни, использовались следующие методы: сбор жалоб, данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни, оценка преморбидного фона, объективное исследование органов и систем больного. Клиническое обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови, электрокардиографию, эзофагогастроуденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, вирусологическое обследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, D методами *иммуноферментного анализа (ИФА)* и *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*. Для оценки печеночной энцефалопатии применялся тест связи чисел Рейтана.

Для изучения частоты клинических проявлений, наличия и выраженности вегетативной дисфункции пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ЦП по критериям Чайлда—Пью.

У всех обследуемых исследовали вариабельность ритма сердца в покое и активном ортостазе с помощью программы «Корвег». Вычислялись показатели, характеризующие активность различных звеньев вегетативной нервной системы:

Mo — мода; AMo — амплитуда моды; BP — вариационный размах. Оценивался спектральный состав ритма сердца: HF — дыхательные волны, LF — медленные волны первого порядка, VLF — медленные волны второго порядка. Определялись индексы, характеризующие соотношения первичных показателей: ИН — индекс напряжения; ИВР — индекс вегетативного равновесия; КОП — коэффициент ортостатической пробы.

По результатам исследования, у пациентов с ЦП вирусной этиологии выявлено отклонение по всем уровням вегетативной регуляции — снижение парасимпатического тонуса и реактивности, вазорефлекторных и барорефлекторных механизмов, ослабление активности подкорковых нервных центров, а также снижение гуморальной регуляции, смещение вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатической нервной системы.

Тяжесть течения болезни прямо пропорционально коррелирует с выраженностью вегетативной дезадаптации, проявляющейся у изучавшихся пациентов значительным снижением вариабельности сердечного ритма, резким повышением активности симпатической нервной системы, явлениями перенапряжения активности регуляторных систем.

Между показателями вегетативного статуса и оценкой тяжести состояния обследуемых в баллах по Чайлду—Пью выявлены множественные корреляционные связи средней силы, анализ которых с помощью разработанной корреляционной матрицы позволяет повысить объективность и информативность оценки прогноза течения ЦП.

Показатели вариабельности сердечного ритма являются прогностически значимыми при ЦП

вирусной этиологии и зависят от степени тяжести заболевания.

Прогностическое уравнение вероятности наступления смерти Y для рассматриваемой категории больных: $Y = 41,02 + (0,609 \times \text{КО ВАР}_2) + (0,0003 \times \text{ИВР}_2) + (-0,035 \times \text{ЭКСП}_2) + (-11,21 \times \text{VLF}_2) + (-43,30 \times \text{АВТОК}_2) + (-0,015 \times \text{АМо}_1) + (-0,212 \times \text{КО}) + (-0,013 \times \text{ЧСС}_1)$, где Y от 0 до 1 позволяет предположить 59% вероятности летального исхода.

Примечание: КО ВАР₂ — коэффициент вариации, % в ортостазе; ИВР₂ — индекс вегетативного равновесия в ортостазе; ЭКСП₂ — эксцесс в ортостазе; VLF₂ — средняя мощность медленных волн 2-го порядка в ортостазе; АВТОК₂ — автокорреляция в ортостазе; АМо₁ — амплитуда моды (%) в покое; КО — коэффициент ортопробы; ЧСС₁ — частота сердечных сокращений в покое.

Использование неселективного β -блокатора (пропранолола) снижает частоту сердечных сокращений, но не влияет на вариабельность сердечного

ритма. Комплексное применение неселективных β -блокаторов вместе с нейротропными гепатопротекторами (адеметионин, L-орнитин-L-аспартат) является перспективным направлением коррекции адаптационных возможностей у пациентов с ЦП вирусной этиологии.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Е. Ю. Плотникова**.

Дата защиты: 06.11. 2013 на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В. Л. Мельников — Состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg и его коррекция немедикаментозными методами лечения (Клинико-функционально-морфологическое исследование)

V. L. Mel'nikov — State of the gut in HBsAg carriers and its correction by nonpharmacological methods (clinical, functional, morphological study)

Цель работы — оценка состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg и научное обоснование применения *немедикаментозных методов лечения* (НММЛ) для коррекции патологических изменений.

С 1984 г. в МНТО «Гранит», согласно ведомственным приказам, проводится обязательное ежегодное диспансерное обследование стабильного контингента населения, проживающего в средней полосе России. В программу обследования включено обязательное выявление и диспансерный учет носителей HBsAg.

У всех выявленных носителей HBsAg предусмотрено исследование сыворотки крови на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcorIgM, анти-HBcorIgG, анти-HBe, HBeAg) методом *иммуноферментного анализа* (ИФА).

Диагностика ДНК ВГВ и РНК ВГС методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) проводится с обязательным ежегодным повтором.

В результате этого скрининга так называемое «здоровое» HBsAg-носительство выявлено в среднем в 2,7% от всей обследованной группы (от 2,5% в 1987 г. до 3,2% в 1996 г.). Такая разница связана с движением контингента (оргштатные меро-

приятия, перевод на новое место работы, уход на пенсию с переездом на новое место жительства и т.д.)

Критериями включения в данное исследование были: выявление HBsAg, отсутствие иных маркеров HBV-инфекции, маркеров HCV- и HDV-инфекции, отсутствие в анамнезе указаний на желтуху любого генеза. Критериями исключения служили: наличие любого маркера HBV-, HCV- и HDV-инфекции (кроме HBsAg), отсутствие HBsAg, самопроизвольная элиминация HBsAg.

В результате применения критериев включения и исключения была отобрана группа из 217 носителей HBsAg, у которых НММЛ применены в 311 случаях. Носителями HBsAg преимущественно являлись мужчины в возрасте 31 года–40 лет. У женщин всех возрастных групп носительство выявлялось примерно в 2 раза реже.

Нормативные показатели исследования крови устанавливали согласно Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун (2000). Нормативные показатели секреции желудка — согласно Ю.И. Фишзон-Рыссу (1972). Контрольная группа для определения нормативных показателей морфологического и морфометрического исследования *слизистой оболочки* (СО) желудка и толстой кишки, иссле-

дования внешнесекреторной функции печени, а также для сопоставления частоты патологических изменений пищеварительного тракта состояла из 30 полностью здоровых мужчин от 18 до 35 лет.

Все носители HBsAg подвергались тщательно клиническому обследованию, включающему изучение жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, режима и характера питания, объективного статуса, данных общеклинического исследования крови и мочи в динамике (стандартными методами).

Также в динамике проводились биохимический анализ крови на содержание белка (альбумина и глобулиновых фракций), билирубина, холестерина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы, исследование тимоловой пробы, протромбинового индекса, фибриногена, глюкозы на анализаторе фирмы «Humalyzer».

У всех носителей HBsAg было проведено исследование сыворотки крови на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcorIgM, анти-HBcorIgG, анти-HBe, HBeAg) методом ИФА. Определялся также маркер гепатита D (анти-HD) и гепатита С (анти-НС). Кроме того, осуществлялась диагностика маркеров HBsAg, HBeAg, анти-HBsAgIgG, анти-HBcAgIgM, анти-HBcAgIgG, анти-HBeAgIgG, анти-НСVlgG тест-системами «Имунокомб-II».

Выявление ДНК ВГВ и РНК ВГС методом ПЦР проводилось тест-системами фирмы «ROCHE».

Для изучения внешнесекреторной функции печени использовали *этапное хроматическое дуоденальное зондирование* (ЭХДЗ) с графическим отображением желчеотделения, микроскопическим исследованием дуоденального содержимого и биохимическим исследованием желчи с определением как концентрации ее компонентов в пузырной и печеночной желчи, так и их дебита. ЭХДЗ проводили по методике В. А. Максимова (1980), после чего оценивали степень *билиарной недостаточности* (БН).

Всем больным осуществлялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате «Medison 4800 HD», а также эндоскопическое исследование эзофагогастродуоденоскопом фирмы «Olympus».

Панкреатическую секрецию исследовали с помощью дуоденального зондирования по Л. В. Дударь (1983). Определяли объем дуоденального содержимого, концентрацию амилазы по Вельегемуту в модификации Л. С. Фоминой (1952), бикарбонатную щелочность по А. А. Шелагурову (1967) в четырех порциях, дебит амилазы и бикарбонатов на 1 кг массы в 1 мин по порциям и в среднем за 1 ч стимуляции (Шелагуров А. А., 1967; Дударь Л. В., 1983; Чернышев А. Л., 1986).

Всем обследуемым проведено эндоскопическое обследование желудка, *двенадцатиперстной* (ДПК) и толстой кишки фиброэндоскопами «Olympus» с прицельной биопсией антрального отдела желудка и ДПК, селезеночного угла ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишки. Биоптаты подвергались морфологическому и морфометрическому анализу.

Полученный при эндоскопическом исследовании биопсийный материал подготавливался и окрашивался по Р. Лилли (1969).

Для гистологического изучения биоптаты СО селезеночного угла ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки, желудка и ДПК раздельно фиксировали по Лилли (1969) и по общепринятой методике заливали в парафин с правильной ориентацией кусочков в парафиновом блоке. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления микроорганизмов типа *H. pylori* применялась окраска по Гимзе. Для количественной оценки морфологического состояния СО толстой кишки использовали окулярную измерительную сетку Г. Г. Автандилова (1987) и окуляр-микрометр для измерения высоты поверхностного эпителия.

Количество *H. pylori* определяли на 1 мм длины поверхностно-ямочного эпителия. Количество межэпителиальных лимфоцитов подсчитывали на 1000 эпителиоцитов. Результаты наблюдений сравнивали с нормативными данными, полученными в контрольной группе.

Исследование микрофлоры толстой кишки проводили согласно методическим рекомендациям «Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериозов» (М, 1986).

Пункционную биопсию печени и морфологическое исследование биоптатов осуществляли по А. А. Ильченко (2004). *Разгрузочно-диетическая терапия* (РДТ) проводилась по Ю. С. Николаеву (1969). *Озонотерапия* (ОТ) — путем внутривенного капельного введения озонированного физраствора в количестве 400 мл (Акулов М. С. и соавт., 1992; Бобков Ю. И. и соавт., 1992; Васина Т. А. и соавт., 1992; Леонтьева Г. В. и соавт., 1992; Смирнов С. В. и соавт., 1992; Колесова О. Е. и соавт., 1992, 1995; Лазарева Е. Б. и соавт., 1995).

Автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек (АЭС ЖКТ и СО) применялся пероральным методом по Г. Ц. Дамбаеву (1999).

В ходе проведения комплексного клинического обследования носителей HBsAg выявлены различные патологические изменения пищеварительного тракта в 84,1% случаев, что достоверно чаще, чем у лиц группы сравнения и в популяции в целом (32,4%). Согласно полученным данным, состояние

пищеварительного тракта можно разделить на три группы:

- в пределах нормы (15,9%);
- с 1-й степенью патологических изменений (49,5%), выраженными, в основном воспалительными, изменениями СО и БН легкой степени;
- со 2-й степенью патологических изменений (34,6%), выраженными, преимущественно атрофическими, изменениями СО и БН средней степени.

У носителей HBsAg по результатам ЭХДЗ обнаруживалась БН различной степени, причем в группе с нормальным состоянием пищеварительного тракта она не выявлялась, в других группах степень тяжести соответствовала выраженности патологических изменений.

После РДТ численность группы с нормальным состоянием исследуемой области увеличилась до 35%, группа со 2-й степенью патологических изменений уменьшилась до 17%, с 1-й степенью патологических изменений осталась практически неизменной (48%); БН по степеням изменялась аналогично.

После ОТ численность группы с нормальным состоянием пищеварительного тракта увеличился до 29%, группа со 2-й степенью патологических изменений уменьшилась до 19%, с 1-й степенью патологических изменений увеличилась до 52%; БН по степеням изменялась аналогично.

После применения АЭС ЖКТ и СО численность группы с нормальными показателями уве-

личился до 22%, группы со 2-й степенью патологических изменений уменьшился до 20%, с 1-й степенью патологических изменений увеличился до 58%; БН по степеням изменялась аналогично.

Наиболее эффективным из НММЛ оказалась РДТ — число пациентов с нормальным состоянием пищеварительного тракта возросло до 35% (увеличение — 19%), после ОТ рост составил 13%, после АЭС ЖКТ и СО — 6%.

Разработаны дифференцированные показания и даны рациональные рекомендации применения различных НММЛ при разных патологических состояниях пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

Диссертация *на соискание ученой степени доктора медицинских наук* выполнена на базе госпитально-поликлинических объединений № 1 и № 2, лечебно-диагностических учреждений медицинской службы МНТО «Гранит» и ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Научные консультанты: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.И. Покровский**, доктор медицинских наук, профессор **В.А. Максимов**.

Дата защиты: 15.03.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 при ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.