

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.Л. Коркин — Общие закономерности, особенности развития и течения желчнокаменной болезни на фоне описторхоза.

A.L. Korkin — General principles, features of development and course of gallstone disease on a background of opisthorchiasis.
(The theses for PhD degree)

Цель работы — определить общие закономерности патогенеза и особенности системообразующих факторов развития и течения *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) на фоне описторхоза и без такового, разработать и научно обосновать рациональные методы лечения и вторичной профилактики в рассматриваемых случаях.

В ходе проведения 1-го этапа работы скринировано 1028 пациентов с факторами риска развития ЖКБ и 40 жителей ХМАО-Югры без таковых. У 369 (35,8%) обследованных выявлены клинико-лабораторные и инструментальные признаки билиарной дисфункции, являющиеся основной причиной обращения за медицинской помощью. При этом у 89 (8,7%) диагностированы функциональные нарушения билиарной системы без ЖКБ и описторхоза, а у 280 (27,2%) выявлены ЖКБ, описторхоз или их комбинация.

Из 211 пациентов, прошедших полное обследование в соответствии с критериями включения и исключения, было 99 (46,7%) мужчин и 112 (53,3%) женщин (возраст $42,2 \pm 11,7$ года). Среди них у 72 выявлены ЖКБ и описторхоз, у 53 — ЖКБ без описторхоза, у 14 — описторхоз без ЖКБ, у 53 — поздние осложнения описторхоза.

В группу сравнения включены 19 человек, у которых не было клинических, лабораторных и инструментальных проявлений билиарной дисфункции, а также факторов риска развития ЖКБ.

Первую группу составили 53 человека с ЖКБ без описторхоза. Критерии включения: 2–3-я стадии ЖКБ по результатам УЗИ желчного пузыря, отсутствие описторхоза по результатам дуоденального зондирования, копрологического исследования, выявление антител в ходе иммуноферментного анализа, информированное согласие на проведение исследования.

Во вторую группу вошли 72 человека с ЖКБ и описторхозом. Критерии включения: 2–3-я стадии ЖКБ по результатам УЗИ желчного пузыря, наличие описторхоза по результатам дуоденального зондирования и/или копрологического исследования, информированное согласие на проведение исследования.

Третью группу составили 14 человек с описторхозом без ЖКБ. Критерии включения: отсутствие 2–3-й стадии ЖКБ по результатам УЗИ желчного пузыря, наличие описторхоза по результатам дуоденального зондирования и/или копрологического исследования, информированное согласие на проведение исследования.

На 2-м этапе изучена динамика течения ЖКБ под влиянием антигельминтной терапии празиквантелом, урсосаном у пациентов со 2-й и 3-й стадиями ЖКБ в сочетании с описторхозом.

На 3-м этапе проведено исследование биохимического состава крови и литогенных свойств желчи у пациентов с поздними осложнениями описторхоза (4–6-я группы), а также анализ эффективности хирургических и медикаментозных методов лечения этих осложнений. У 19 человек поздние осложнения описторхоза выявлены при эндоскопической папиллосфинктеротомии (четвертая группа), у 24 — после реконструктивных операций на желчевыводящих путях (пятая группа), у 10 — после стентирования желчных протоков (шестая группа).

Анализ жалоб, результатов клинических и биохимических (лабораторных), а также инструментальных методов исследования выполнен в соответствии с индивидуальной картой обследуемого пациента с ЖКБ, разработанной при подготовке к проведению исследования.

По результатам исследования ЖКБ при описторхозе встречается у населения Западной

Сибири с частотой 27,8 случаев заболевания на 1000 жителей, что превышает среднестатистические общероссийские данные о распространенности ЖКБ — 16,6 случаев на 1000 жителей.

К наиболее значимым триггерным факторам ЖКБ на фоне описторхоза относится различная патология желчного пузыря, встречающаяся в 77% случаев во 2-й стадию ЖКБ на фоне описторхоза при невысоком уровне нарушений обмена холестерина и пигментов (17,3% случаев) по сравнению с ЖКБ без описторхоза (35,6% случаев).

Особенностью клинической картины у пациентов с ЖКБ на фоне описторхоза являются болевой синдром, билиарная и желудочная диспепсия, составляющие во 2-й стадии холецистолитиаза 78,8, 48,1 и 30,8% соответственно; в этой стадии заболевания преобладает болевая форма — 69,2%, при ЖКБ без описторхоза она установлена у 17% пациентов.

Для больных ЖКБ на фоне описторхоза характерно превышение в сыворотке крови щелочной фосфатазы и провоспалительных белков ($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, γ -глобулинов) и снижение содержания фосфолипидов. Активация холестерина литогенеза, проявляющаяся гиперхолестеринемией ($1,23 \pm 0,10$ и $1,93 \pm 0,18$ мкмоль/л для печеночной и пузырной желчи соответственно), обусловлена внутрипротоковым желчным холестазом ($r = +0,77$ для холестерина и щелочной фосфатазы в печеночной желчи) и повышенным уровнем нуклеотидов холестерина в пузырной желчи — альбуминов ($1,02 \pm 0,12$ г/л) и $\alpha 2$ -, γ -глобулинов ($0,99 \pm 0,09$ и $3,66 \pm 0,36$ г/л соответственно) при сохранении концентрационной функции желчного пузыря.

У больных ЖКБ без описторхоза гиперхолестеринемия ($1,02 \pm 0,16$ и $2,45 \pm 0,48$ мкмоль/л для печеночной и пузырной желчи соответственно) вызвана увеличением печеночной секреции холестерина ($r = +0,73$ при $p < 0,05$ для холестерина в печеночной желчи и сыворотке крови) и нарушением его реабсорбции в желчном пузыре ($r = -0,34$ при $p < 0,05$ для холестерина в пузырной желчи и сыворотке крови).

Активация пигментного литогенеза при ЖКБ на фоне описторхоза проявляется превышением уровня непрямого билирубина в печеночной и пузырной желчи ($47,62 \pm 7,73$ и $63,89 \pm 21,45$ мкмоль/л соответственно) вследствие деконъюгации прямого билирубина в желчи в условиях хронического воспаления в желчных протоках.

Результатом синергичной активации холестерина, пигментного литогенеза и воспаления в желчном пузыре и желчных протоках у пациентов с ЖКБ на фоне описторхоза является образование смешанных и пигментных макролитов в 57%

случаев заболевания, что значительно превышает частоту их встречаемости у больных ЖКБ без описторхоза (19%).

При ЖКБ на фоне описторхоза комплексная терапия празиквантелом и урсосаном эффективна в 72,3 и 53,8% случаев (во 2-й и 3-й стадиях заболевания соответственно), монотерапия урсосаном — в 16,7 и 20,0% случаев (во 2-й и 3-й стадиях), монотерапия празиквантелом — в 29,4 и 15,4% случаев (во 2-й и 3-й стадиях заболевания). Наиболее успешной является комплексная литолитическая терапия празиквантелом и урсосаном во 2-й стадии холецистолитиаза за счет наиболее интенсивного воздействия на специфические механизмы желчного литогенеза при описторхозе — до формирования крупных желчных макролитов.

Поздние осложнения описторхоза, обусловленные нарушением проходимости желчных протоков, сопровождаются активацией холестерина и пигментного литогенеза с формированием микролитов и сладжированием желчи в желчных протоках и желчном пузыре у 45% пациентов. Основным триггером желчного литогенеза у 93% данных пациентов является выраженный холестаз с 10–25-кратным превышением уровня прямого билирубина в сыворотке крови, купирующийся при оперативной коррекции нарушения проходимости желчных протоков в 7 и 33% случаев (на 8-й и 15-й день операции).

Назначение урсосана при хирургической коррекции поздних осложнений описторхоза, сопровождающихся нарушением проходимости желчных протоков, сладжированием желчи и/или выраженным холестазом в дооперационном и раннем послеоперационном периодах, дает возможность на 8-й день после операции достичь четырехкратного увеличения случаев разрешения холестаза. Это позволяет рассматривать назначение урсосана пациентам с поздними осложнениями описторхоза в дооперационном и раннем послеоперационном периодах как важный способ вторичной профилактики ЖКБ.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Э.Г. Волкова.

Дата защиты: 16.02.2010 на заседании диссертационного совета Д 208.101.01 при ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

М.В. Бундина — **Исходы циррозов печени различной этиологии.**

M.V. Bundina — **Outcomes of liver cirrhoses of various etiology**

(The theses for MD degree)

Цель работы — определить частоту и особенности развития осложнений *цирроза печени* (ЦП) в зависимости от его этиологии.

В исследование были включены 458 больных ЦП — 255 мужчин и 203 женщины. Средний возраст больных составил $37,9 \pm 12,1$ года (24–66 лет).

Включение пациентов в исследование проводилось во время первичной госпитализации. Диагноз ЦП устанавливался на основании характерных клинических, лабораторных и инструментальных признаков, выявляемых при ультразвуковом исследовании, эзофагогастродуоденоскопии и компьютерной томографии.

Для установления этиологии ЦП проводились: определение маркёров (антигенов, антител) *вируса гепатита В* (HBV), *вируса гепатита С* (HCV), *вируса гепатита D* (HDV) методом непрямого иммуноферментного анализа; определение РНК вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита D в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции, аутоантител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; исследование суточной экскреции меди; генетическое исследование, биопсия печени с гистологическим исследованием биоптатов.

Изучение этиологической структуры ЦП у обследованных показало, что первое место среди причин развития заболевания занимает алкоголь — 40% (183 пациента), второе — вирусы HBV, HCV, HDV и их сочетания — 29% (130 пациентов), третье — сочетание двух этиологических факторов (алкоголя и вирусов) — 9% (43 пациента). При суммарном подсчете это составило более $\frac{2}{3}$ от общего числа больных (78%).

Реже ЦП оказывается следствием холестатических заболеваний печени (первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита) — 9% (43 пациента), аутоиммунного гепатита — 7% (33 пациента), стеатогепатита, лекарственного гепатита, саркоидоза — 3,1% (14 пациентов) и метаболических нарушений (болезни Вильсона, наследственного гемохроматоза и т. д.) — 2,9% (12 пациентов).

Ведущим осложнением у больных ЦП был асцит — 224 (34%) случая, далее следовали *печеночная энцефалопатия* (ПЭ) — 130 (20%) случаев и кровотечение из *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП) — 56 (8%) случаев. К более

редким осложнениям отнесены развитие *спонтанного бактериального перитонита* (СБП) и/или *мономикробного ненейтрофильного бактериального асцита* (ММНБА) — 43 (6%) случая, *гепаторенального синдрома* (ГРС) — 28 (4%) случаев и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) — 20 (3%) случаев.

У пациентов с ЦП не было найдено достоверных различий в частоте возникновения таких осложнений, как асцит, кровотечение из ВРВП и ГРС в зависимости от этиологии заболевания. Отмечена тенденция к более высокой частоте возникновения ПЭ — 75 (28%) случаев ($p=0,058$), а также СБП и/или ММНБА — 22 (8%) случая ($p=0,06$) у больных с алкогольным ЦП по сравнению с другими этиологическими группами пациентов. У больных с вирусной и сочетанной (алкогольной и вирусной) этиологией заболевания выявлена достоверно более высокая частота развития ГЦК — 14 (8%) и 6 (9%) случаев соответственно.

Основной причиной смерти при большинстве этиологических факторов была печеночная недостаточность. Исключение составили лишь вирусные и сочетанные (алкогольные и вирусные) ЦП, где первое место среди причин летальных исходов занимало развитие ГЦК — более половины всех случаев (56,25 и 50% соответственно).

Проведение *противовирусной терапии* (ПВТ) у пациентов с вирусной и сочетанной (алкогольной и вирусной) этиологией ЦП с достижением только биохимического ответа на лечение, которое выражалось в статистически значимом снижении уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, сопровождалось уменьшением среднего значения баллов по прогностической шкале Child–Pugh по сравнению с группой пациентов, у которых такая терапия не проводилась ($6,9 \pm 2,7$ и $11,9 \pm 4,0$ балла соответственно, $p=0,05$). В группе больных, получавших ПВТ, также выявлена достоверно более низкая частота развития таких осложнений, как ПЭ (13,5%, $p=0,003$) и ГЦК (5%, $p=0,0035$). Уменьшение данного показателя, а также тяжести течения заболевания, рассчитанной по шкале Child–Pugh, дает возможность говорить о снижении риска прогрессирования ЦП и увеличивает шансы пациентов, ожидающих трансплантацию печени, на успешность запланированного хирургического вмешательства.

У больных, получавших ПВТ, у которых в дальнейшем развивалась ГЦК, наблюдались более позднее возникновение опухоли (в среднем $34,5 \pm 4,5$ мес, $p=0,003$) и более низкие показатели по шкале Child–Pugh ($8,9 \pm 2,3$ балла, $p=0,004$) по сравнению с теми, у кого такое лечение не проводилось ($20,3 \pm 2,8$ мес и $10,9 \pm 4,1$ балла соответственно).

Диссертация *на соискание ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального обра-

зования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития.

Научный руководитель: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин.**

Дата защиты: 21.05.2012 на заседании диссертационного совета Д208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития.