

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.М. Поленов — Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии.

A.M. Polenov — Diagnostics and treatment of sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy.

(The theses for MD degree)

Цель исследования — определить место *дисфункции сфинктера Одди* (ДСО) в структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта после *холецистэктомии* (ХЭ), выявить особенности клинического течения заболевания, оптимальные методы диагностики и разработать подходы к дифференцированному лечению.

В исследование включено 100 больных после ХЭ, направленных в клинику с диагнозом «постхолецистэктомический синдром». Возраст больных (женщин — 80, мужчин — 20) был от 31 года до 69 лет. Продолжительность анамнеза *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) до оперативного вмешательства составили $1,9 \pm 1,6$ года (минимум — 2 мес, максимум — 7 лет). У 47 больных выполнены лапаротомическая ХЭ, у 49 — эндоскопическая и в 4 случаях — вмешательство из минилапаротомного доступа.

После ХЭ в сроки $2,7 \pm 2,0$ года (минимально — 6 мес, максимально — 8 лет) у 19 больных оставалась та же клиническая симптоматика, что и после проведенной операции, а у подавляющего большинства пациентов (81) появились новые жалобы. При этом основным клиническим синдромом являлась боль.

Выполнялись клиническое обследование, предусматривавшее изучение медицинской документации из хирургических стационаров, где проводилась ХЭ, и изучение клинической семиотики, имевшейся или появившейся вновь после оперативного вмешательства. Оценивались лабораторные показатели (общий анализ крови, общий анализ мочи и кала, биохимический анализ крови, исследование сыворотки на маркеры вирусных гепатитов В и С). Проводилось исследование на наличие инфекции *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции в кале.

Специальные инструментальные методы включали скрининговое трансабдоминальное *ультразвуковое исследование* (УЗИ), а в отдельных случаях — эндоскопическое УЗИ, спиральную *компьютерную томографию* (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным контрастированием, динамическую количественную гепатобилисцинтигра-

фию, *эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию* (ЭРПХГ).

В целях дифференциальной диагностики ДСО дополнительно (в сравнении с данными динамической количественной гепатобилисцинтиграфии) использовались нагрузочные УЗ-пробы с жирным завтраком и с нитроглицерином.

По показаниям проводились суточное рН-мониторирование пищевода и желудка, рентгенологическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, ирригоскопия, эндоскопия.

Представленная программа практически полностью соответствует рекомендациям по обследованию больных с так называемым «постхолецистэктомическим синдромом», которые предложены Американской ассоциацией хирургов и Калифорнийской медицинской ассоциацией (2005).

УЗИ брюшной полости и УЗ-пробы выполнялись на аппарате «General Electric Logiq 700» (США) датчиком 2,5–3,75 МГц. УЗ-проба с жирным завтраком проводилась утром натощак и включала биометрию холедоха в области ворот печени до начала исследования и каждые 15 мин в течение 1 ч после приема 150 г сливок и 2 яичных желтков. Проба считалась положительной в случае прироста диаметра холедоха в течение 1 ч на 2 мм и более. УЗ-проба с нитроглицерином проводилась утром натощак и заключалась в биометрии холедоха на уровне ворот печени до и каждые 15 мин в течение 30 мин после сублингвального приема стандартной таблетки нитроглицерина (0,5 мг). Проба считалась положительной при уменьшении диаметра холедоха минимум на 1 мм в течение 30 мин исследования.

Гепатобилисцинтиграфия проводилась на гамма-камере «General Electric» (США). Спиральную КТ выполняли на аппарате «General Electric» (США): исследовали состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства с предварительным пероральным контрастированием препаратом «Омнипак».

ЭРПХГ проводилась с помощью фибродуоденоскопа «Olympus» (Япония) и рентгеноконтрастных

катетеров для канюляции большого дуоденального сосочка при рентгеноскопическом контроле электронно-оптическим преобразователем «General Electric» (США). Рентгеноконтрастным веществом «Омнипак» контрастировали внепеченочные желчевыводящие протоки, а также главный панкреатический проток.

Всем больным за 2 сут до проводимых инструментальных исследований отменяли прием препаратов со спазмолитическим и желчегонным действием, если они были назначены ранее.

По результатам исследования при болевом синдроме после ХЭ наиболее часто выявляется ДСО. Ее клинические проявления носят разнообразный характер и представлены билиарным, панкреатическим, билиарнопанкреатическим (смешанным) и трудно классифицируемым типами болевого синдрома. При этом лишь в 20% случаев они сопровождаются транзиторными изменениями сывороточных биохимических тестов билиарно-панкреатического профиля.

Диагноз ДСО правомочен лишь после исключения органической патологии. Наиболее информативными методами исследования являются количественная динамическая гепатобилисцинтиграфия и ЭРПХГ. Целесообразно последовательное проведение динамической количественной гепатобилисцинтиграфии и по ее результатам выполнение ЭРПХГ.

Рекомендуемые в литературе для диагностики постхолецистэктомической ДСО так называемые «нагрузочные» ультразвуковые тесты (пробы с жирным завтраком и с нитроглицерином) малоинформативны, малоспецифичны и в значительной части случаев плохо переносятся больными.

Лечение больных с ДСО миотропным спазмолитиком гимекроном показало его высокую клиническую эффективность, что подтверждается улучшением пассажа радиофармпрепарата по холедоху при повторной гепатобилисцинтиграфии. Проведенное исследование позволяет рекомендовать использование гимекрона в качестве одного из препаратов выбора для лечения ДСО после ХЭ.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **А.П. Погромов**.

Дата защиты: 16.04.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

И.Э. Сулаберидзе — Клиническая, психовегетативная и фенотипическая характеристика детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

I.E. Sulaberidze — Clinical, psychovegetative and phenotypical characteristic of children with peptic ulcer of duodenum.

(The theses for MD degree)

Цель исследования — выявить клинические, вегетативные и психические особенности детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), определить возможность применения антидепрессанта ГелариумГиперикум и изучить его влияние на течение заболевания при расстройствах у обследуемых психоэмоциональной сферы.

В работе использованы данные непосредственных клинических исследований и архивных материалов. Было изучено 254 ребенка с ЯБДПК и *гастродуоденитом* (ГД), из них 120 детей — собственные наблюдения (71 ребенок с ЯБДПК — 39 мальчиков и 32 девочки; 49 детей с ГД — 27 мальчиков и 22 девочки) и 134 ребенка — по архивным материалам. Все дети, которых обследовали при выполнении этой работы (возраст от 8 до 16 лет), были разделены на две основные группы: первая — с ЯБДПК, вторая — с ГД, контрольную группу составили здоровые дети — использовались данные О.К. Ботвиньева (1985) и Т.М. Маневич (2000).

Во всех случаях выполняли клинические, инструментальные и лабораторные исследования, включав-

шие сбор анамнеза (анамнез болезни, жалобы, акушерский анамнез, анамнез жизни, семейный анамнез — сведения о родословной), УЗИ органов брюшной полости, для подтверждения диагноза — эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), при необходимости — ректороманоскопию, проводили анализы периферической крови, биохимические исследования крови, общий анализ мочи. Определяли наличие *H. pylori* в сыворотке крови с помощью латекстеста. При оценке больных пользовались классификацией А.В. Мазурина (1984). По показаниям делали электрокардиограмму, электроэнцефалограмму, консультировали специалисты — невролог, отоларинголог, гинеколог, окулист, физиотерапевт и врач по лечебной физкультуре.

При сборе семейного анамнеза и родословной обращалось внимание на наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта у родителей, сибсов, родственников 2-й степени родства, на количество и особенности течения беременностей и родов у матерей, развитие ребенка на 1-м году жизни и перенесенные заболевания.

Для оценки психического статуса детей применяли специальные тесты. Использовали адаптированный вариант личностного вопросника Кеттелла, опросник Басса–Дарки, шкалу тревожности для подростков, разработанную Кондашом, тест межличностных отношений. Также тестировались матери больных детей, что позволяло выявлять отношение матерей к членам семьи и обследуемым нами пациентам.

Для измерения степени выраженности сниженного настроения, т. е. субдепрессии, проводили тестирование по шкале Цунга. Для установления наличия и оценки уровня депрессии использовали шкалу Монтгомери–Асберга. Изучали состояние вегетативной нервной системы с помощью специального вопросника – таблицы Вейна (1991), адаптированной для детей и подростков. Эта таблица дает возможность судить только об исходном вегетативном тоне.

Метод кардиоинтервалографии применялся для исследования исходного вегетативного статуса и вегетативной реактивности. Критерии оценки вегетативной реактивности у детей были разработаны Н.А. Белоконь (1986), по этим показателям подсчитывался вегетативный статус детей с ЯБДПК (исходный вегетативный тонус и вегетативная реактивность).

Для определения тяжести гастроэнтерологических жалоб и вегетативного статуса использовался вопросник, разработанный на кафедре педиатрии ФППО ММА им. И.М. Сеченова. Этот тест применялся для экспресс-оценки клинического состояния до и после лечения препаратом ГелариумГиперикум.

Дети с ЯБДПК и ГД были обследованы по фенотипическим признакам. Для этого с помощью генных маркеров путем серологического анализа выявляли группу крови системы АВ0 и резус-фактор.

Изучались данные дерматоглифики. Для этого проводили анализ пальцевых и ладонных узоров (дуги, петли, завитки) по Т.Д. Гладковой (1966), а сгибательных борозд ладоней – по М.И. Вильямовской (1958). При осмотре обследуемых определяли малые аномалии развития по специально разработанной схеме, в которой все структурные отклонения распределялись на группы в зависимости от места локализации.

Определение цвета волос и глаз осуществляли согласно принятой антропологами разбивке: светлый тип волос (белокурые и светлорусые), темный тип волос (русые, темнорусые, черные), светлый тип радужки (серая, сероголубая, голубая), переходный или смешанный тип (бурожелтозеленая, зеленая, серозеленая, серая с бурожелтым венчиком) и темный тип радужки (цвет черный, темнокарий, желтый).

Изучали признаки функциональной асимметрии: а) умение свертывать язык трубочкой; б) ведущий глаз – ребенок держит в вытянутой руке лист бумаги с отверстием 1 см в диаметре (в центре бумаги) так, чтобы двумя глазами он видел через отверстие определенную точку, отстоящую от него на 3–4 м; в) тип переплетения пальцев рук (левый или правый) – при переплетении пальцы какой руки ложатся

сверху; г) тип скрещивания рук (поза Наполеона) – при скрещивании рук на груди учитывается предплечье, которое при скрещивании рук располагается сверху (правый или левый тип); д) ведущая рука – определяется вопросником, в котором содержится 12 вопросов и ответ на каждый из них оценивается в 2 балла; е) ведущее ухо – определяется постукиванием по ногтю пальца ручкой или при помощи спичечной коробки, которую поочередно приставляют к обоим ушам с вопросом: «Каким ухом прислушиваешься?», «Каким ухом комфортнее разговаривать по телефону?».

В рамках исследования были отобраны 55 детей в возрасте от 12 до 15 лет с патологией гастродуоденальной области, у которых выявлены депрессивные состояния. Из них 25 больных на фоне базисной терапии получали препарат ГелариумГиперикум (основная группа) и 30 детей – только базисную терапию (контрольная группа). В основной группе по показаниям тестов Цунга и Монтгомери–Асберга подтверждали депрессивные состояния у обследуемых. Препарат назначали внутрь по 1 драже 3 раза в день во время еды. Продолжительность курса 6 нед.

По результатам исследования, клиническими особенностями ЯБДПК у детей школьного возраста являются: малосимптомное начало заболевания, в связи с чем они впервые поступают в стационар с уже выраженными рубцовыми изменениями, у них отмечаются также гиперсекреция слизистой оболочки желудка и рефлюкс-эзофагит, поэтому считается целесообразным более широкое применение ЭГДС при возникновении у них жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. При изучении жалоб рекомендовано использовать личностный опросник Кеттелла, шкалу Кондаша и опросник Басса–Дарки для установления психического состояния.

В схему обследования детей с ЯБДПК рекомендуется включать изучение вегетативного статуса с помощью опросника Вейна и кардиоинтервалографию и использовать полученные данные как показатели эффективности проводимого лечения. При поступлении в стационар для таких больных характерен исходный вегетативный тонус – проявления ваготонии и гиперсимпатикотонической реактивности со слабостью, утомляемостью, головокружением, желудочными и головными болями, возникающими при психоэмоциональной нагрузке. Характерен для них и своеобразный психический статус. Эти дети не коммуникабельны, не устойчивы к стрессам, зависимы, робки, легко возбудимы, чувствительны, тревожны и напряжены. У мальчиков выявляются высокая подозрительность и враждебность, у девочек – высокие показатели раздражительности. У детей с ЯБДПК отмечается также напряженность межличностных отношений в школе и семье.

Выявленные психические отклонения требуют соответствующего медицинского вмешательства. В пользу этого говорят положительные результаты коррекции психосоматических расстройств, а также ускоре-

ние выздоровления пациентов при назначении им растительного антидепрессанта ГелариумГиперикума. Установлена эффективность данного препарата в комплексной терапии ЯБДПК.

Для формирования группы риска по язвенной болезни можно рекомендовать изучение наследственности, фено- и генотипических особенностей у детей с самого раннего возраста. Изучение фенотипических признаков подтверждает вклад генетической компоненты в генез язвенной болезни у детей, что свидетельствует в пользу мультифакторного характера этого заболевания. По фенотипическим признакам для детей с ЯБДПК обоего пола характерны левшество и ведущее левое ухо, что указывает на преоблада-

ние активности правого полушария головного мозга.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **О.К. Ботвиньев.**

Дата защиты: 18.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

С.А. Абдуллаев — Клиническое значение полиморфизма генов цитокинов и гена гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С.

S.A. Abdullayev — Clinical value of polymorphism of cytokine genes and hemochromatosis gene at chronic hepatitis C patients.

(The theses for MD degree)

Цель исследования — определить клиническую и прогностическую значимость носительства аллельных вариантов генов цитокинов и гена гемохроматоза, а также их влияние на результат *противовирусной терапии* (ПВТ) у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС).

Обследовано 216 больных ХГС. В исследование включались проспективно все больные ХГС, поступающие в клинику для обследования и лечения, а также ретроспективно из числа наблюдающихся амбулаторно. Из исследования исключались больные, употребляющие алкоголь или имеющие другие дополнительные этиологические факторы поражения печени (коинфекция HBV, болезнь Вильсона—Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз), а также больные с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

Возраст больных колебался от 16 до 78 лет, продолжительность заболевания от предполагаемого момента инфицирования до включения в исследование варьировала от 1 года до 50 лет. Диагноз ХГС устанавливался на основании данных анамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных методов диагностики, включая вирусологическое исследование (позитивные тесты на антитела к HCV и HCV RNA). Морфологическое исследование ткани печени с определением индекса гистологической активности и стадии фиброза (по R.G. Knodell) было проведено у 102 больных.

Для решения поставленных задач все обследованные больные были разделены на следующие группы:

1) для определения распространенности полиморфных маркеров исследованных генов у больных

ХГС, а также для изучения взаимосвязи между аллельным полиморфизмом и особенностями клинико-лабораторной картины заболевания были проанализированы данные всех 216 больных ХГС, включенных в исследование;

2) для определения взаимосвязи между полиморфными маркерами исследованных генов и темпами прогрессирования фиброза печени из 216 обследованных была сформирована группа из 120 пациентов с известной стадией поражения печени и длительностью заболевания. На основании данных о длительности заболевания до проведения морфологического исследования (или установления диагноза цирроза печени и выявленной стадии фиброза) рассчитывался средний темп прогрессирования фиброза, представляющий собой отношение стадии фиброза к длительности болезни. У 37 больных было отмечено медленно прогрессирующее течение ХГС (средний темп прогрессирования фиброза 0,06 ед. фиброза/год) и у 83 больных — прогрессирующее (0,22 ед. фиброза/год);

3) для определения ассоциации между носительством вариантных аллелей исследованных генов и эффективностью ПВТ была сформирована группа, состоящая из 59 больных с известным исходом лечения: 38 больных с устойчивым вирусологическим ответом и 21 больной с отсутствием ответа на лечение или рецидивом виремии после завершения терапии.

С целью определения распространенности полиморфизма генов цитокинов и гена гемохроматоза в российской популяции, а также подтверждения корректности генотипирования было обследовано 250 здоровых доноров, составивших контрольную группу, состоящую из лиц обоего пола, не имеющих мар-

керов ХГС и других этиологических факторов поражения печени. Этническая принадлежность больных ХГС и лиц контрольной группы была одинаковой.

Была разработана «карта обследования больного», включавшая жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, проведенных лабораторных, инструментальных и морфологических исследований, а также результат лечения. При анализе данных анамнеза жизни и заболевания особое внимание обращали на установление факта перенесенного *острого вирусного гепатита* (ОВГ), желтушной формы ОВГ и наиболее вероятного фактора риска инфицирования, от которого производился отсчет длительности заболевания. У некоторых больных имело место несколько факторов риска инфицирования, при этом наиболее вероятным моментом последнего считалось воздействие, предполагающее максимальный объем инфицирующего материала. В случае наличия нескольких одинаковых факторов риска (несколько гемотрансфузий) момент инфицирования рассчитывался как среднее между наиболее ранним и наиболее поздним факторами. Кроме того, больных тщательно расспрашивали относительно употребления алкоголя.

Клинико-лабораторное исследование включало проведение клинических анализов крови и мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, иммунологические исследования, исследование антител к HCV и маркеров HBV (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBsAg IgM и HBsAg суммарные), качественное и количественное исследование HCV RNA с генотипированием. Исследование уровня церулоплазмينا сыворотки выполнялось у всех больных моложе 40 лет.

Для определения генотипов изучаемых генов проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови больных ХГС и доноров крови (контрольная группа) с последующим проведением амплификации определенных участков исследованных генов с помощью соответствующих праймеров. Для определения полиморфных аллелей генов цитокинов использовали метод *полиморфизма длины рестриктивных фрагментов* (ПДРФ), а гена HFE — аллельспецифичную *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР). Визуализация результатов и хранение результатов ПЦР и ПДРФ осуществлялись с помощью системы гель-электрофореза и цифрового фотографирования в ультрафиолетовом свете.

У больных ХГС распространенность генотипа гена IL-1b –511 CC (52,6%) выше, чем в популяции (40,6%; $p=0,006$), а генотипа гена HFE 63 HH (65,3%) — ниже (72,1%; $p=0,04$).

Генетический полиморфизм является одним из факторов, определяющих особенности клинико-

лабораторной картины ХГС: при многофакторном анализе выявлены ассоциации между увеличенной активностью аланинаминотрансферазы и носительством вариантных аллелей гена HFE — генотип 63 HD ($p<0,001$) и гена TGF-b1 — генотип +915 GC ($p<0,001$), повышенным индексом массы тела и генотипом гена IL-1b –511 CT ($p=0,03$), уровнем гликемии и генотипом гена TGF-b1 +915 GC ($p=0,003$), а также повышенным содержанием железа в сыворотке и носительством мутантного генотипа гена HFE 282 CY ($p=0,03$).

Независимыми факторами риска развития смешанной криоглобулинемии являются более тяжелая стадия поражения печени ($p<0,001$), большая длительность заболевания ($p<0,001$) и носительство генотипа гена IL-10 –1082 GG ($p=0,037$).

При монофакторном анализе установлено, что с быстрым прогрессированием фиброза печени ассоциировано носительство генотипов генов цитокинов — IL-1b –511 TT и –511 CT, IL-6 –174 CC и –174 GC, TGF-b1 +915 GC и +915 CC и генов гемохроматоза HFE 63HD и 63DD, («профибротические» генотипы), с медленным темпом развития фиброза — генотипов гена IL-1b –511 CC и гена IL-6 –174 GG («протективные» генотипы).

Независимыми предикторами прогрессирующего типа поражения печени были поздний возраст инфицирования ($p<0,01$), большая длительность заболевания ($p=0,01$), более высокий индекс массы тела ($p<0,01$), генотипы гена IL-6 –174 GC ($p=0,05$) и –174 CC ($p<0,01$), а также генетический профиль, представляющий комбинацию «профибротических» и «протективных» полиморфных маркеров.

Длительность заболевания ($p=0,01$), старший возраст ($p<0,001$), более тяжелая стадия фиброза печени ($p=0,015$), 1-й генотип вируса ($p<0,001$), наличие смешанной криоглобулинемии ($p=0,03$) и генотип гена IL-10 –1082 GG ($p=0,03$) являются независимыми факторами отсутствия устойчивого ответа на противовирусную терапию.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова и ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**, кандидат медицинских наук, доцент **Л.М. Само-ходская**.

Дата защиты: 23.06.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».