

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

О.И. Маломуж — Хронические заболевания печени: показания и оптимальные сроки трансплантации.

O.I. Malomuzh — Chronic liver diseases: indications and optimal terms for transplantation

(The theses for MD degree)

Цель исследования — оптимизация результатов лечения больных с терминальными стадиями хронических заболеваний печени (ХЗП).

В основу настоящего исследования положен анализ 74 клинических наблюдений больных ХЗП, которым была проведена операция *ортопической трансплантации печени* (ОТП) с использованием фрагментов органа от живого родственного донора. Среди обследованных больных 41% составили мужчины, 59% — женщины, возраст варьировал от 13 до 58 лет.

Наибольшее число составили пациенты с холестатическими заболеваниями печени (суммарно 37,8%): болезнью Кароли — 4%, первичным склерозирующим холангитом — 20,2%, первичным билиарным циррозом — 12,2%, вторичным билиарным циррозом — 1,4%. Болезнь Вильсона—Коновалова диагностирована в 33,9% случаев. У 8,1% пациентов верифицирован *цирроз печени* (ЦП) в исходе аутоиммунного гепатита; ЦП вирусной этиологии — 5,4%, ЦП смешанной этиологии — 4%, ЦП неуточненной этиологии имел место у 4,0% больных. Продолжительность наблюдения за оперированными больными составила от 2 до 9 лет.

Отбор потенциальных реципиентов основывался на данных анамнеза, физического и клинико-лабораторного исследований.

Лабораторное исследование включало: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, иммунологическое исследование с определением в сыворотке крови концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, аутоантител — *антинуклеарный фактор* (АНФ), *антител* (АТ) к ДНК и к *гладкой мускулатуре* (АГМА), АТ к *почечно-печеночному антигену* (антиLKM), ревматоидный фактор (РФ). Определяли маркё-

ры вирусов *hepatitis B* (HBsAg), С (АТ к HCV), АТ к ВИЧ.

У всех больных ЦП вирусной этиологии на момент проведения ОТП отсутствовали маркёры вирусной репликации (ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV).

У пациентов с подозрением на болезнь Вильсона—Коновалова исследовали уровень церулоплазмينا и меди в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой, проводили осмотр в свете щелевой лампы для выявления кольца Кайзера—Флейшера.

У больных с подозрением на ЦП в исходе недостаточности альфа1антитрипсина проводили определение электрофореза белков сыворотки крови и генетическое обследование на предмет наличия мутации PiMZ, PiZZ в сыворотке крови. Выполнялись УЗИ, эзофагогастродуоденоскопия.

Всем больным проводились рентгенологическое исследование органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания, электро, фоно и эхокардиография.

По показаниям выполнялись компьютерная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, колоноскопия.

Для верификации диагноза ХЗП использовали морфологическое исследование (изучение биоптатов, полученных при чрескожной пункционной биопсии, лапароскопии). Данные морфологического исследования получены у 21 пациента.

Для оценки тяжести состояния пациентов применялись классификация Child—Pugh, шкала оценки MELD, синдромный подход.

Основные синдромные проявления ХЗП у обследованных потенциальных реципиентов — это синдром портальной гипертензии (диагностирован в 100% случаев), синдром печеночноклеточной

недостаточности (77%), холестатический синдром (95%), синдром аутоиммунной цитопении (77%), активность печеночного процесса (66%), гепаторенальный синдром (5,4%).

При наличии у больных ЦП показаний к ОТП ее необходимо проводить до развития угрожающих жизни осложнений заболевания. В состав симптомокомплекса, определяющего жизненный прогноз у потенциальных реципиентов донорского органа, входят выраженность портальной гипертензии и печеночноклеточной недостаточности (варикозное расширение вен пищевода III–IV степени, энцефалопатия, отечно-асцитический синдром), холестатического синдрома, степень активности печеночного процесса, гепаторенального синдрома.

Основными критериями отбора пациентов для ОТП являются: наличие одного или сочетания нескольких синдромов, угрожающих жизни потенциального реципиента (выраженная печеночноклеточная недостаточность, портальная гипертензия, выраженный синдром холестаза и др.), наличие клинически значимых проявлений синдрома портальной гипертензии (угроза кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода III–IV степени, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и кардии в анамнезе, диурети-

корезистентный асцит, «шунтовая» энцефалопатия), выраженная тромбоцитопения ($<80 \times 10^9/\text{л}$), отсутствие эффекта от проведения консервативной терапии и паллиативных хирургических вмешательств, благоприятный прогноз после пересадки печени.

В результате проведенной ОТП от живого родственного донора выживание больных в ранний послеоперационный период составило 96%, в поздний послеоперационный период — 86,5%.

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».

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор **П.Е. Крель**; член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор **С.В. Готье**.

Дата защиты: 09.02.2009 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».

Е.В. Степанова — **Клинико-генетические аспекты болезни Крона.**

Ye.V. Stepanova — **Clinical and genetic aspects of a Crohn's disease**

(The theses for MD degree)

Цель работы — изучить клинические аспекты *болезни Крона* (БК) во взаимосвязи с носительством основных четырех полиморфных вариантов (P268S, R702W, G908R и с.3020insC) гена NOD2/CARD15.

Изложены результаты обследований 122 пациентов с БК. В качестве группы популяционного контроля использовалась ДНК 54 человек из банка ДНК лаборатории ДНК-диагностики ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН».

Диагноз БК основывался на данных анамнеза, характерных клинико-лабораторных, рентгенологических, эндоскопических критериях, в большинстве случаев подтверждался результатами морфологического исследования, УЗИ органов брюшной полости, тонкой и толстой кишки. Локализацию воспалительного процесса определяли по классификации М.Х. Левитана и В.Д. Федорова (1982). По ней БК подразделяется на илеит, илеоколит и колит. Форма заболевания устанавливалась согласно Венской классификации 1998 г.: стенозирующая (с образованием стриктур), пенетрирующая (перфоративная), не стенозирующая и не пенетрирующая. Тяжесть течения определялась по индексу активности БК-CDA1, называемому индексом Беста, включающему ряд клинических проявлений в течение 7 дней, данные объективного осмотра и показатели гематокрита, оценивающиеся в зависимости от выраженности количеством баллов.

Использовались критерии достоверного диагноза, предложенные J. Lennard-Jones в 1989 г: 1) поражение от полости рта до анального канала; 2) прерывистый характер поражения; 3) трансмуральный характер поражения: язвы, трещины, абсцессы, свищи; 4) фиброз: стриктуры; 5) лимфоидная ткань (гистология): афтозные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления; 6) муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки; 7) гранулемы.

Достоверный диагноз БК устанавливался при наличии, как минимум, 3 относительных критериев (от 1 до 6), а при выявлении гранулемы — еще одного относительного критерия (от 1 до 6).

Пациентам исследуемой группы после сбора жалоб, анамнеза, физикального обследования, проктологического осмотра с пальцевым исследованием *per rectum* проводились клинические ана-

лизы крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, исследование кала. Колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (при левостороннем колите — сигмоскопия, ректороманоскопия) и биопсия выполнялись по общепринятым методикам. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась с целью исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Рентгенологическое исследование (обзорное исследование брюшной полости, ирригоскопия, рентгенография пищевода, желудка и тонкой кишки), ультразвуковое исследование тонкой и толстой кишки, печени, желчного пузыря, почек выполнялись всем пациентам на разных стадиях заболевания.

В группе из 122 пациентов с диагностированной БК проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, выделенных из цельной крови (забор которой производился с информированного согласия больного) и парафиновых блоков (биоптаты слизистой оболочки толстой кишки и операционный материал), на наличие полиморфных аллелей 268S, 702W, 908R и с.3020insC гена NOD2/CARD15. Следующим этапом проведения ДНК-диагностики была полимеразная цепная реакция фрагментов изучаемого гена с анализом полиморфизма длины амплифицированных/рестрикционных фрагментов (ПДАФ/ПДРФ-анализ). ПДАФ-анализ выполнялся для идентификации полиморфного варианта с.3020insC. ПДРФ-анализ использовался для идентификации полиморфных вариантов P268S, R702W, G908R гена NOD2/CARD15. Для оценки результатов амплификации, рестрикции проводили электрофорез с использованием полиакриламидного геля Манна-Уитни (для количественных признаков).

По результатам исследования, для пациентов с БК, проживающих на территории РФ, характерны: начало болезни в молодом возрасте (до 40 лет), у большинства (74%) больных ассоциация ее с носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15, преобладание колита у 43% больных (с аноректальными проявлениями) над другими формами локализации и среднетяжелой формы БК (у 54% больных), высокая частота развития осложнений (у 74% больных).

Полиморфные варианты гена NOD2/CARD15 достоверно ассоциированы с БК: аллели 268S, 702W, с.3020insC гена при БК встречались досто-

верно чаще ($p=0,02$; $0,00015$ и 10^{-7} соответственно) по сравнению с группой популяционного контроля.

Наличие одного полиморфного аллеля гена NOD2/CARD15 в генотипе не оказывает значительного влияния на риск развития БК, а двух полиморфных аллелей повышает риск БК в 2 раза. Носительство трех и более полиморфных аллелей гена NOD2/CARD15 увеличивает риск развития БК в 38 раз.

Развитие илеита при БК ассоциировано с выявлением инсерции с.3020insC в гомозиготном состоянии или сочетания с.3020insC в гетерозиготном состоянии с другими полиморфными вариантами. Аноректальные проявления, развитие колита имеют отрицательную корреляцию с носительством полиморфного варианта с.3020insC.

Хроническое непрерывное течение БК в отличие от рецидивирующего достоверно ассоциировано с носительством полиморфных вариантов R702W, с.3020insC в гомозиготном состоянии или сочетания их гетерозиготного состояния с другими полиморфными вариантами.

С носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 (преимущественно с.3020insC, G908R) ассоциирован повышенный риск хирургического лечения БК и ее осложнений.

Исследование основных полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 необходимо для определения прогноза течения заболевания и тактики лечения пациентов.

Исследовать основные полиморфные варианты NOD2/CARD15 рекомендуется с целью дифференциальной диагностики БК с язвенным колитом, недифференцируемым неспецифическим колитом.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава».

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор **И.Д. Лоранская**, доктор биологических наук, профессор **А.В. Поляков**.

Дата защиты: 26.02.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 при ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава».