

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Н.А. Власова — Особенности клинического течения, патогенеза, профилактики и лечения желчнокаменной болезни на фоне гиперхолестеринемии.

N.A. Vlasova — Features of clinical course, pathogenesis, prophylaxis and treatment of cholelithiasis on a background of hypercholesterinemia
(The theses for PhD degree)

Цель работы — изучить особенности клинического течения и метаболизма холестерина у больных *желчнокаменной болезнью* (ЖКБ) на фоне гиперхолестеринемии, оценить значение органо-препаратов для профилактики литогенеза.

Обследовано 246 больных ЖКБ. В зависимости от уровня *сывороточного холестерина* (ХС) были сформированы 2 группы: группу А составили 156 больных ЖКБ с гиперхолестеринемией, группу В — 89 больных ЖКБ с нормальным уровнем ХС. С учетом стадии болезни (I или II) в группах А и В были выделены подгруппы: АI — 117 больных ЖКБ I стадии, АII — 39 больных II стадии с гиперхолестеринемией, ВI — 65 больных ЖКБ I стадии и ВII — 24 больных II стадии без гиперхолестеринемии.

Больные обследовались до начала лечения и через 2 мес после. Оценивалась динамика клинических симптомов, эхографических изменений желчного пузыря, печени, показателей билиарной моторики, в частности *сократительной функции желчного пузыря* (СФЖП), параметров желчи, липидного спектра сыворотки крови, содержания *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК) в сыворотке крови и кале и его бактериологического исследования. Больные получали органо-препараты энтеросан и гепатосан в течение 2 мес.

В зависимости от варианта терапии больные были разделены на звенья:

— «Э» звено ($n=77$) — больные ЖКБ с I (A1: $n=38$, B1: $n=21$) и II стадиями (A2: $n=10$, B2: $n=8$), получавшие энтеросан по 0,3 мг 3 раза в день за 15–20 мин до еды;

— «Г» звено ($n=75$) — больные ЖКБ с I (A1: $n=38$, B1: $n=20$) и II стадиями (B1: $n=10$, B2: $n=7$), принимавшие гепатосан по 0,4 мг (2 капсулы) 2 раза в день утром за 15–20 мин до еды и на ночь;

— «Э+Г» звено ($n=68$) — больные ЖКБ с I (A1: $n=35$, B1: $n=19$) и II стадиями (B1: $n=9$, B2: $n=5$), получавшие энтеросан по 0,3 мг 3 раза в день за 15–20 мин и гепатосан по 0,4 мг (2 капсулы) 2 раза в день утром за 15–20 мин до еды и на ночь.

30 пациентов ЖКБ I–II стадий продолжали прием органо-препаратов в течение 1 года. По окончании курса лечения проводилось контрольное обследование для оценки эффективности терапии и оценки отдаленных клинических результатов.

В качестве сравнения обследованы и получали лечение урсофальком в дозе 10 мг/кг/сут в течение 2 мес 26 больных ЖКБ I стадии (A1: $n=6$, B1: $n=5$) и II стадии (A2: $n=10$, B2: $n=5$), сопоставимые с пациентами групп А и В по полу и возрасту.

Контрольная группа включала 28 практически здоровых лиц, у которых после полного клинического обследования не выявлено патологии органов пищеварения и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Группу А составили больные с анамнезом заболевания от 3 до 8 лет (в среднем $5,3 \pm 2,5$ года) и средним возрастом $44,4 \pm 8,2$ года. В группе В средний возраст составил $46,4 \pm 8,6$ года, анамнез болезни — $8,7 \pm 3,5$ года (от 4 до 12 лет).

Кроме того, проводились физикальное обследование, биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, бактериологическое исследование кала, этапное хроматическое дуоденальное зондирование, исследование содержания метаболитов толстокишечной микрофлоры — короткоцепочечных жирных кислот в кале и сыворотке крови.

Наиболее неблагоприятной по течению и прогнозу является ЖКБ, ассоциированная с гипер-

холестеринемией. К особенностям клинического течения болезни относятся: более раннее камнеобразование у лиц обоего пола, увеличение частоты камнеобразования у мужчин, преобладание числа мужчин со сформированными конкрементами с повышенным индексом массы тела.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией, по данным УЗИ, чаще выявлялись холестероз желчного пузыря, *билиарный сладж* (БС) в виде эхонеоднородной и замазкообразной желчи, значительное снижение СФЖП при нагрузочной пробе и развитие стеатоза печени, чем при ЖКБ без нарушений липидного спектра крови.

Изменения качественного состава желчи у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией характеризовались достоверным повышением уровня ХС, снижением содержания фосфолипидов, уменьшением уровня холевой кислоты и ее суммарного дебита с развитием билиарной недостаточности I и II степени у 92,2% больных по сравнению с уровнем этих показателей у больных без гиперхолестеринемии. Во II стадии заболевания указанные различия нивелировались, что свидетельствовало о значимости нарушенного липидного состава желчи для инициации процесса холелитиаза и перехода болезни из I во II стадию.

У больных ЖКБ с гиперхолестеринемией значительно нарушалась энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и ХС, что проявлялось совокупным изменением состава КЖК в различных биосубстратах. В кале определялось повышенное содержание пропионовой и масляной кислот, указывавшее на увеличение количества анаэробных популяций микроорганизмов, участвовавших в дегидроксилировании желчных кислот: преобладал дисбиоз II и III степени (по данным микробиологического исследования). В сыворотке крови снижалось содержание пропионовой кислоты и возрастал уровень масляной кислоты, свидетельствовавшие о нарушении утилизации данных метаболитов гепатоцитами. Нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот усугублялись нарастанием стадии ЖКБ.

Лечение гепатосаном и энтеросаном больных ЖКБ приводило к повышению СФЖП, снижению литогенности желчи, регрессу БС и уменьшению степени билиарной недостаточности. Наибольшее нормализующее действие на качественный состав кишечной микробиоты, ее метаболическую активность и на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот оказывало комбинированное назначе-

ние гепатосана и энтеросана, превосходившее по указанным эффектам препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Применение органопрепаратов у больных ЖКБ с гиперхолестеринемией сопровождалось гипохолестеринемическим и гиполипидемическим действием, наиболее выраженным при приеме гепатосана и его сочетании с энтеросаном.

Наибольшим корригирующим действием на билиарную недостаточность, литогенные нарушения желчи, атерогенные сдвиги показателей крови, моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, качественный состав кишечной микробиоты и ее метаболическую активность, влияющих на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, обладает комбинированный прием гепатосана и энтеросана, у которых указанные эффекты проявляются сильнее, чем у препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

При экспериментальной пищевой гиперхолестеринемии у животных выявлено повышение активности микросомальной 7-а-ХС-гидроксилазы, что свидетельствовало об ускорении катаболизма холестерина и приводило к усилению желчегонеза, снижению уровня экспрессии гена *Hmgcr*, отражавшего параллельное ограничение скорости синтеза ХС в гепатоцитах. Действие гепатотропных лекарственных препаратов на модели экспериментальной гиперхолестеринемии у животных сопровождалось дополнительной активацией 7-а-ХС-гидроксилазы и гипохолестеринемическим эффектом, который убывает в ряду гепатосан — карсил — энтеросан.

Повышенный уровень ХС сыворотки крови может служить основанием для углубленного обследования больных с целью выявления латентного течения холелитиаза, диспансерного наблюдения за больными ЖКБ с физико-химической стадией холелитиаза и профилактики камнеобразования.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **В.А. Максимов**, доктор медицинских наук, профессор **А.Ж. Гильманов**.

Дата защиты: 18.02.2008 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ».

В.Е. Куликов — Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии.**V.Ye. Kulikov — Systemic changes of hemodynamics in patients with chronic liver diseases with portal hypertension signs**

(The theses for PhD degree)

Цель исследования — определить особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при портальной гипертензии у больных с *хроническими заболеваниями печени* (ХЗП) для ранней диагностики ее патогенетического влияния.

Больных с ХЗП разделили на 2 группы: 1-ю (n=324) — хроническим гепатитом (ХГ) В и С и 2-ю (n=314) — циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии. Согласно классификации хронических гепатитов всех больных ХГ разделили на три подгруппы: 1) 12 больных ХГ минимальной степени активности; 2) 109 — умеренной степени активности; 3) 103 — выраженной степени активности.

На основе классификации Child–Pugh (1996) больных ЦП разделили на три подгруппы: 1-ю подгруппу (Child A) составили 108 больных, 2-ю (Child B) — 105, 3-ю (Child C) — 101. Всем больным с ХЗП исследовали маркеры HBV и HCV.

Маркеры HBV в фазе репликации выявлены у 108 (33,3%) больных, в фазе интеграции — у 75 (23,1%); маркеры HCV в фазе репликации обнаружены у 79 (24,4%), в фазе интеграции — у 62 (19,2%).

Для гистоморфологической верификации диагноза проводили пункционную биопсию печени под контролем ультразвукового сканирования. При гистологическом исследовании гепатобиоптатов оценивали активность процесса, определяли индекс гистологической активности и степень фиброза по V.J. Desmet и соавт. (1994). Кроме того, исследовали аутопсийный материал: печень, почки, головной мозг и сердце.

Лабораторные исследования включали наряду с общеклиническими определением показателей системы гемостаза (протромбиновый индекс, толерантность плазмы к гепарину, концентрацию фибриногена, фибриназную и фибринолитическую активность), реологических свойств крови (кажущаяся динамическая вязкость, предельное напряжение сдвига и коэффициент агрегации эритроцитов, гематокрит).

Для выявления варикозного расширения вен пищевода проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), у 6,1% больных выполнена лапароскопия. Оценивали общий анализ мочи, калий-натриевый баланс, пробу Реберга — Тареева. Для оценки прогрессирования и стадии хронической печеночной энцефалопатии (ПЭП) проводили тест Рейтана и электроэнцефалографию.

Осуществляли ультразвуковую диагностику органов и сосудов брюшной полости, забрюшин-

ного пространства, центральной, церебральной и периферической гемодинамики.

У больных с ХЗП отмечались структурные изменения сердца, печени, селезенки, головного мозга, почек и нарушения параметров центральной, церебральной и гепатопортальной гемодинамики. Глубина и распространенность структурных изменений органов и их системной гемодинамики взаимосвязаны со степенью лабораторной активности аминотрансфераз и стадиями компенсации портальной гипертензии.

У больных ХГ изменения параметров гепатопортальной гемодинамики возрастали с учетом повышения активности аминотрансфераз. С увеличением степени активности параметры гепатопортальной гемодинамики изменялись при снижении максимальной линейной скорости кровотока и повышении объемной скорости кровотока по воротной вене. Наибольшая взаимосвязь между параметрами объемной скорости кровотока по воротной вене и уровнями активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы выявлялась у больных ХГ выраженной степени активности с коэффициентами корреляции +0,59 и +0,46 соответственно.

Изменения почечной гемодинамики у больных ХГ зависели от степени лабораторной активности аминотрансфераз, содержания билирубина и проявлялись на уровне микроциркуляторного русла. Наибольшие изменения дисфункции почечной гемодинамики прослеживались у больных ХГ выраженной степени активности с гипербилирубинемией в сегментарных артериях и развивались за счет повышения сосудистого сопротивления с индексами резистентности $0,88 \pm 0,05$ и пульсативности $1,24 \pm 0,07$.

Благодаря применению комплексной терапии, включавшей мембранотропные и антиоксидантные средства, гепатопротекторы, свежемороженную плазму и иммуностимулирующие препараты, полиэлектролитные растворы, поляризующие глюкозоинсулино-калиевые смеси, дезинтоксикационную, дезагрегатную и поливитаминальную терапию, улучшалась микроциркуляция с нормализацией индексов сосудистого сопротивления за счет повышения предела напряжения сдвига эритроцитов, снижения уровней калий-натриевого дисбаланса, остаточного азота, билирубина и улучшения суточного диуреза.

Изменения структурно-функциональных показателей сердца при ХГ взаимосвязаны с нарушени-

ем параметров гемодинамики в печени. Основные структурно-функциональные изменения сердца проявлялись ремоделированием левого желудочка с сохранением фракции выброса, гипертрофией передней стенки правого желудочка, повышением сосудистого сопротивления в легочной артерии и нарушением диастолической дисфункции левого и правого желудочков по типу модели аномальной релаксации.

У 40% больных ХГ выраженной степени активности развилось бессимптомное течение хронической цереброваскулярной недостаточности. Дисциркуляторные нарушения гемодинамики в интракраниальном отделе протекали на фоне морфологических изменений в головном мозге от минимальных до необратимых. Критериями ранних изменений в головном мозге являлись снижение индекса резистентности до $0,55 \pm 0,09$ и гемисферная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока более 30% в бассейнах средних мозговых артерий.

Структурные изменения левых отделов сердца у больных ЦП зависели от стадии компенсации портальной гипертензии и проявлялись изменением массы миокарда желудочка, геометрией его полости и стенок, а также перегрузкой левого предсердия. Наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования желудочка являлись концентрическое его моделирование, изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая гипертрофия. Формирование этих вариантов геометрии желудочка сопровождалось развитием наиболее тяжелых нарушений его диастолической функции, псевдонормализацией и рестриктивностью.

У больных ЦП на фоне развития легочной гипертензии происходила структурно-функциональная перестройка правых отделов сердца за счет гипертрофии желудочка, дилатации предсердия, ствола легочной артерии и изменения диастолической функции желудочка по типам нарушения релаксации и псевдонормализации. Признаками легочной гипертензии на ранней стадии развития являлись уменьшение времени ускорения кровотока до $126,6 \pm 29,4$ мс и увеличение продолжительности изгнания крови из желудочка до $291,1 \pm 36,4$ мс.

У больных ЦП с коллатеральным кровообращением ПЭП протекала на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности, развития дисциркуляторных нарушений микроциркуляторного ангиоартериального русла и поражения вещества головного мозга. Морфологические изменения в головном мозге, в частности в артериальном русле, имели деструктивный характер и проявлялись утолщением внутренней оболочки, разрыхле-

нием и отеком эндотелиального слоя, истончением средней мышечной оболочки вплоть до ее полного исчезновения, деструкцией мышечных клеток, перивенулярным отеком и макрофагальной инфильтрацией. Изменения сосудов венозного русла проявлялись склерозированием, сужением и полнокровием вплоть до стаза, лакунарными глубинными инфарктами, каскадно-пучковыми ангиоартериальными анастомозами. В нервной ткани отмечались выраженный отек, лизис клеток и гибель астроцитов.

У больных ЦП нарушения параметров церебральной гемодинамики усугубляли течение ПЭП. Наименьшие дисциркуляторные нарушения в бассейнах средних мозговых артерий наблюдались у больных ЦП с клиническими проявлениями ПЭП I–II стадий, наибольшие – при ПЭП III–IV стадий. Гемисферная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока более $37,5 \pm 3,5\%$, снижение максимальной (до $88,4 \pm 4,5$ см/с) и минимальной (более $42,4 \pm 3,6$ см/с) линейных параметров кровотока, индекса резистентности (до $0,44 \pm 0,03$) указывали на неблагоприятный прогноз хронической ПЭП.

При курсовом приеме лизиноприла (по 10–20 мг/сут в два приема в течение 24 нед) у больных с ХЗП улучшалась гепатопортальная гемодинамика благодаря повышению линейной скорости кровотока в воротной вене, снижению портального давления и регрессировали структурно-функциональные изменения сердца за счет снижения массы миокарда левого желудочка, увеличения скорости раннего диастолического наполнения, снижения скорости наполнения в систолу предсердия.

Метод ультразвуковой диагностики у больных с ХЗП позволяет выявить ранние структурно-функциональные изменения сердца, головного мозга, дисфункцию ренального и гепатопортального кровообращения и проводить проспективное наблюдение за их развитием.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Новгородском государственном университете им. Ярослава Мудрого и в областной клинической больнице г. Ульяновска.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Б.Б. Фишман**, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Р. Вебер**.

Дата защиты: 12.03.2008 на заседании диссертационного совета Д 212.168.10 при Новгородском государственном университете им. Ярослава Мудрого.