

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

**Т.П. Розина – Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона–Коновалова.**

**Цель исследования** – определить варианты поражения печени и спектр внепеченочных проявлений болезни Вильсона–Коновалова (БВК).

Работа основана на изучении клинико-лабораторных данных 71 больного абдоминальной формой БВК. Ее течение изучалось на основании ретроспективного анализа историй болезни, амбулаторных карт и наблюдения больных в клинике им. Е.М. Тареева. Срок наблюдения за больными варьировал от 1 года до 35 лет.

Уровень церулоплазмина сыворотки исследовался колориметрическим способом по Хохлову и оксидазным методом по Раввину. Изучались экскреция меди с мочой и содержание меди в сыворотке крови. Диагноз БВК устанавливался при общепринятых сочетаниях следующих критериев: снижение уровня церулоплазмина сыворотки ниже 20 мг/дл и обнаружение кольца Кайзера–Флейшера при осмотре окулистом в щелевой лампе; снижение уровня церулоплазмина сыворотки или наличие кольца Кайзера–Флейшера в сочетании с увеличением суточной экскреции меди с мочой выше 100 мкг/сут; неврологические симптомы или низкий уровень церулоплазмина сыворотки в сочетании с обнаружением кольца Кайзера–Флейшера.

По мнению автора, у больных в возрасте от 5 до 45 лет с признаками хронического диффузного заболевания печени, особенно в сочетании с симптомами поражения центральной нервной системы, почек, гемолитическими кризами, дисменореей, кожной пурпурой, в дифференциальный диагноз следует включать БВК и целенаправленно обследовать с определением уровня церулоплазмина в сыворотке крови, кольца Кайзера–Флейшера, экскреции меди с мочой, а при необходимости – концентрации меди в ткани печени и МРТ головного мозга.

Обнаружено, что манифестация БВК отмечается в возрасте от 1 до 43 лет и проявляется признаками поражения печени в 59,2% случаев, дисфункцией яичников – в 21,6%, гемолитиче-

ской анемией и (или) гемолитическими кризами – в 12,7%, поражением центральной нервной системы – в 8,4%, почек – в 2,8%, сосудистой пурпурой – в 1,4 %.

Наиболее часто поражение печени проявлялось декомпенсированным циррозом (52,1%) с преобладанием печеночно-клеточной недостаточности над признаками portalной гипертензии. У 8,45% больных обнаруживался компенсированный цирроз печени, у 9,9% – желтушная форма острого гепатита, у 29,55% – бессимптомная гепатомегалия и (или) гиперферментемия.

Внепеченочные проявления БВК характеризовались обнаружением кольца Кайзера – Флейшера (81,7%), дис- или аменореи (80,4%), поражения почек (71,8%), гемолиза (31%), в том числе гемолитического криза (20%). Реже выявлялись кожная пурпур (14,1%), артриты (12,7%), самопроизвольные abortionы (5,9%).

У молодых больных с признаками хронического диффузного заболевания печени неясной этиологии при отсутствии сочетания кольца Кайзера – Флейшера и низкого уровня церулоплазмина сыворотки (выявляется в 60,4% случаев) целесообразно определять суточную экскрецию меди с мочой.

Гиперурикозурия и гипоурикемия выявлялись у 52,1 и 39,4% больных соответственно. Целесообразно использовать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и ее экскреции с мочой в качестве дополнительных диагностических критериев БВК.

Терапия D-пеницилламином приводила к стойкой ремиссии болезни у 85,2% больных, включая стадию декомпенсированного цирроза печени. Прежде всего исчезала проксимальная канальцевая дисфункция, затем – печеночно-клеточная недостаточность и синдром цитолиза. Через 1–1,5 года лечения восстанавливались менструальный цикл и fertильность у женщин.

Ведение больных БВК должно проводиться при регулярном исследовании суточной экскреции

меди с мочой и уровня свободной меди в сыворотке крови для подбора поддерживающей пожизненной терапии с целью снижения побочных эффектов лечения D-пеницилламином.

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:** академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**.

**Дата защиты:** 10.10.2005 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».

## Т.Е. Липатова – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: факторы риска развития и диагностические критерии.

**Цель работы** – разработка определения новых факторов риска развития и диагностических критериев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Барретта (ПБ) на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных, морфофункциональных данных и показателей иммунного статуса.

Обследовали 108 больных неэрозивной формой эндоскопически позитивной ГЭРБ, 145 больных эрозивной формой ГЭРБ и 52 пациента с ПБ. Группы сравнения составили 43 пациента с *аденокарциномой пищевода* (АКП) нижней его грудной части и 30 больных диффузным хроническим гастритом (ХГ). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включавшей общеклиническое обследование, внутрипищеводную pH-метрию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Количество интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Иммуногистохимическое и иммунологическое обследования проведены 30 пациентам с неэрозивной и 60 – с эрозивной формами ГЭРБ и всем пациентам с ПБ и АКП.

Всем больным ГЭРБ назначали комплексное лечение по общепринятой схеме при эндоскопическом контроле за его результатами. Верификация *Helicobacter pylori* в желудке служила основанием для эрадикационной терапии.

Попытка выделить какие-либо патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинико-эндоскопические варианты ГЭРБ, не увенчалась успехом. Дифференциация достигалась только при эндоскопических и морфологических исследованиях.

Неэрозивная форма эндоскопически позитивной ГЭРБ была сопряжена с ХГ с нормохлоргидрией, ассоциированного в 79,6% случаев с

*H. pylori*, снижением pH в дистальной части пищевода на фоне повышения числа его клеток, продуцирующих NO-синтазу, и гипоплазии клеток, вырабатывающих кальретинин, при неизмененной количественной плотности клеток пищевода, синтезирующих эндотелин-1 и мелатонин, и морфологически характеризовалась повышением пролиферативной активности при нормальном апоптозе эпителиоцитов пищевода.

Эрозивная форма ГЭРБ формировалась при снижении внутрипищеводного pH на фоне ХГ с повышенным желудочным кислотообразованием, у 60,7% пациентов – ассоциированного с *H. pylori*, увеличении количественной плотности клеток, продуцирующих NO-синтазу, мелатонин, эндотелин-1, гипоплазии кальретининпродуцирующих клеток, и проявлялась снижением процессов пролиферации в сочетании с активацией апоптоза эпителиоцитов пищевода. Выявленные изменения коррелировали с тяжестью эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода.

Эрозивная форма ГЭРБ характеризовалась нарушениями функции клеточного звена иммунитета: относительной лимфопенией, дисбалансом субпопуляций Т-клеток с уменьшением абсолютных и относительных значений их хелперной части (CD4), возрастанием относительных показателей супрессоров (CD8) по сравнению со значениями при неэрозивной форме, повышением содержания в сыворотке крови преимущественно ИФН- $\gamma$ , в меньшей степени – ИЛ-6 и ИЛ-10. При неэрозивной форме ГЭРБ установлено повышение в сыворотке крови уровня ИФН- $\gamma$  при оптимальном содержании ИЛ-6 и ИЛ-10.

Стойкая гиперплазия клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, в острой фазе и в период ремиссии болезни характерна для пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в отличие от больных неэрозивной формой ГЭРБ. Это обстоятельство необходимо учитывать при дифференциальной диагностике клинико-эндоскопических форм и оценке течения болезни.

Клинико-эндоскопическая ремиссия ГЭРБ характеризуется восстановлением количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу и кальретинин, процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов пищевода, показателей клеточного звена иммунитета и нормализацией содержания цитокинов в сыворотке крови.

По мнению автора, стойкость изменений количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, в период ремиссии эрозивной формы ГЭРБ позволяет рассматривать ее как болезнь нарушенной местной нейрогуморальной регуляции.

ПБ клинически проявлялся уменьшением проявлений симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. В 19,2% случаев протекал бессимптомно, развивался у пациентов с часто (2 и более раз в год) рецидивирующей ГЭРБ в течение 5 лет и более. ПБ формировался на фоне длительного закисления дистального отдела пищевода, дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (76,9%) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (67,3%), сочетался с рефлюкс-эзофагитом преимущественно степени С–Д (67,3%) и стриктурой пищевода (15,4%). Длина сегмента Барретта тесно коррелировала с продолжительностью рН в пищеводе менее 4,0 ( $r=0,592$ ) и размерами хитальной грыжи ( $r=0,602$ ).

Хромоэндоскопия с 0,5% раствором метилевого синего — эффективный метод диагностики ПБ, позволяющий в 94,5% случаев с высокой точностью выявить участки кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода. Это особенно важно при коротком сегменте ПБ.

ПБ морфологически характеризовался кишечной метаплазией неполного типа — эпителия Барретта, присутствием цилиндрического эпителия фундального (69,2%) и кардиального типов (76,9%) и промежуточного эпителия (51,9%), умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, дистрофическими изменениями преимущественно среднего и базального слоев эпителия, высокими показателями пролиферативной активности при низком индексе апоптоза эпителия пищевода. Дисплазия низкой степени в эпителии Барретта регистрировалась у 28,9% пациентов, дисплазия высокой степени — у 3,8%.

В генезе ПБ важное значение приобретают гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1, и нарушение цитокинового баланса, характеризующееся повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10, что способствует повышению пролифе-

ративной активности и угнетению апоптоза эпителиоцитов пищевода.

Развитие АКП на фоне ПБ сопровождалось гипоплазией клеток пищевода, вырабатывающих мелатонин, повышением числа клеток слизистой оболочки пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и кальретинин. Указанные изменения усугублялись по мере опухолевой прогрессии и метастазирования опухоли.

ПБ и АКП соответствовали глубокие нарушения иммунной системы, проявлявшиеся снижением абсолютных и относительных показателей Т-лимфоцитов, их хелперной фракции, нарастанием субпопуляции Т-супрессоров и цитокиновым дисбалансом. ПБ ассоциирован с повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10, а АКП — с высоким уровнем в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10 в сочетании с дефицитом ИФН- $\gamma$ .

Факторами риска развития дисплазии эпителия Барретта служили часто рецидивирующее течение болезни (с 2 и более обострениями в год), повышение количественной плотности клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и кальретинин, иммунные сдвиги со снижением иммунорегуляторного индекса, повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-10.

Для оценки течения ГЭРБ, ранней диагностики ПБ и АКП необходимо комплексное клиническое, морфологическое и иммунологическое обследование пациентов. Алгоритм обследования помимо традиционных инструментальных и лабораторных методов должен включать оценку процессов клеточного обновления эпителиоцитов пищевода, морфометрический анализ клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1, мелатонин и кальретинин, а также оценку клеточного звена иммунитета и содержания в сыворотке крови ИЛ-6, ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ .

Предлагаемые математические модели, основанные на клинических, иммуногистохимических и иммунологических критериях, могут быть использованы для ранней диагностики ПБ, дисплазии эпителия Барретта и дифференциальной диагностики ПБ и АКП.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Саратовском военно-медицинском институте.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор М.А. Осадчук.

**Дата защиты:** 16.02.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет».

## С.А. Линник – Оптимизация лечения больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

**Цель исследования** – оптимизация диагностики и тактики лечения больных *ишемической болезнью сердца* (ИБС), сочетанной с *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) на основе комплексной оценки клинических особенностей коморбидных заболеваний, морфологических изменений слизистой оболочки гастродуodenальной зоны и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

В исследовании участвовали 46 больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, 29 пациентов – с ИБС и 41 – с ЯБДПК. Диагноз ИБС и ЯБ верифицировали по общизвестным стандартам. Использовались результаты нагрузочной пробы (тредмил-тест), суточное мониторирование ЭКГ. Анализ *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) проводили во временной области по методике Г.В. Рябыкиной и А.В. Соболева (2001). В основу метода положена оценка *вариации коротких участков ритмограммы* (ВКРМ). Кроме того, рассчитывали *средне-взвешенную вариацию ритмограммы* (СВВР). Этот параметр является количественной характеристикой ВСР. Адренореактивность организма определяли с учетом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием  $\beta$ -адреноблокатора (усл. ед.) по методике И.Г. Длусской и соавт. (1996).

Пациенты, страдавшие ИБС, сочетанной с ЯБДПК, в течение месяца получали  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол (конкор) в средней дозе 7,2 мг/сут; 24 больных из 46 дополнительно принимали иАПФ периндоприл (престариум) в средней дозе 2,8 мг/сут. По поводу ЯБДПК все больные получали стандартную трехкомпонентную противоязвенную терапию, включавшую омепразол, амоксициллин и кларитромицин в течение 10 дней. Затем в течение 3 нед – омепразол по 20 мг 2 раза в день.

Больным, страдавшим ИБС, назначали в течение месяца бисопролол (конкор) в суточной дозе 7,5 мг. Больные ЯБДПК получали точно такую же стандартную трехкомпонентную терапию, как и больные, страдавшие ИБС в сочетании с ЯБДПК.

По результатам исследования, для оптимизации динамического наблюдения за больными с сочетанием ИБС и ЯБДПК рекомендовано использовать анализ вариабельности сердечного ритма с расчетом СВВР.

Выраженность снижения ВСР, адренореактивности организма, *частоты сердечных сокращений* (ЧСС) и количество экстрасистол оказалась достоверно большей при ИБС, сочетанной с ЯБДПК, чем при ИБС и ЯБДПК? и не зависела от длительности анамнеза обеих болезней и тяжести их клинического течения. При ЯБДПК изменения ВСР, адренореактивности, ЧСС и количество экстрасистол нарастили при увеличении длительности заболевания, частоты рецидивов и геморрагических осложнений в анамнезе.

У больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, и изолированной ЯБДПК установлена обратная корреляционная связь между ВСР и степенью воспалительной инфильтрации слизистой оболочки ДПК.

Использование комбинации стандартной противоязвенной терапии и  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола в лечении сочетанной патологии (ИБС и ЯБДПК) достоверно повышало ВСР, адренореактивность организма, уменьшало ЧСС и количество экстрасистол.

Применение комбинации иАПФ с  $\beta$ -адреноблокатором и противоязвенными препаратами у больных ИБС, сочетанной с ЯБДПК, имеет преимущества перед терапией без иАПФ, так как оказывает наибольшее влияние на ВСР и адренореактивность организма.

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

**Научный руководитель:** кандидат медицинских наук, доцент Е.П. Пономарева.

**Дата защиты:** 27.06.2006 на заседании диссертационного совета К 208.038. 01 при ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

## А.В. Губина – Антитела к *Helicobacter pylori* и поражения желудка при хроническом панкреатите.

**Цель работы** – изучить содержание в сыворотке крови антител к *Helicobacter pylori* и поражения желудка при хроническом панкреатите (ХП) в зависимости от влияния этиологического фактора, стадии болезни и проводимой терапии.

Обследованы 62 больных ХП алкогольной этиологии и 60 больных ХП билиарной этиологии. Наряду с общеклиническими и специальными методами исследования определяли *H. pylori* непрямым инвазивным биохимическим методом с использованием тест-системы – «Pliva-Lachema URE-Hp test». Гистологическое исследование биоптатов включало верификацию *H. pylori* прямым инвазивным методом. Антитела к *H. pylori* определяли иммуноферментным методом (ИФА) до начала лечения, а *H. pylori*-позитивным больным – дополнительно при выписке из стационара и через 12 нед после курса лечения.

Больным ХП с серологическими маркерами геликобактериоза наряду с базисной терапией проводили курс эрадикационной терапии (амоксициллин – 1000 мг 2 раза, кларитромицин – 500 мг 2 раза в сочетании с ингибитором протонного насоса в течение 7 дней) с последующим приемом антисекреторных препаратов. *H. pylori*-негативным больным ХП назначали базисную терапию (ферментные, антисекреторные и спазмолитические препараты, прокинетики, по показаниям – ингибиторы протеаз).

ХП в стадии обострения сопровождался повышенной циркуляцией в периферической крови спектра антител к *H. pylori*. Концентрация суммарных антител (IgA, IgG, IgM) к CagA-НР была увеличена в 62% случаев, средний титр 1:100; IgG-НР – в 51%, средний титр 1:540; IgA-НР – в 42%, средний титр 1:420.

Увеличение концентрации антител к *H. pylori* при ХП было различным в зависимости от действия этиологического фактора. Максимальных

значений уровень суммарных антител и IgG-НР достигал при ХП алкогольной этиологии.

Повышение содержания антител к *H. pylori* в сыворотке крови является диагностическим маркером геликобактериоза у больных ХП, отражает интенсивность колонизации, антигенной активности *H. pylori*, воспалительных и атрофических процессов в слизистой оболочке желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

Основным поражением желудка, ассоциированным с инфекцией *H. pylori* при ХП, являлся хронический активный гастрит. Эндоскопическая и гистологическая картина включала активное воспаление слизистой оболочки желудка (65,7%), атрофию (40,7%), эрозивно-язвенные поражения (25,0%).

Инфицирование *H. pylori* отягощает течение ХП, что подтверждается большей выраженностью болевого синдрома, диспепсических явлений и повышением ферментативной активности поджелудочной железы.

Эрадикационная терапия в сочетании с базисной сопровождалась достоверным снижением содержания антител к *H. pylori*, позитивной динамикой клинико-лабораторных показателей. Это позволяет рекомендовать ее больным ХП с серологическими маркерами инфекции *H. pylori*.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

**Научные руководители:** доктор медицинских наук Г.Н. Соколова, доктор медицинских наук Т.М. Царегородцева.

**Дата защиты:** 21.04.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.