

На правах рукописи

ОСТАНКО
Валентина Леонидовна

**СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ**

14.01.04 – внутренние болезни
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный
медицинский университет Росздрава

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Белобородова Екатерина Витальевна

доктор медицинских наук, доцент

Гибадулина Ирина Олеговна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Тетенев Федор Федорович

кандидат медицинских наук

Синилкин Иван Геннадьевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится «___» _____ 2010 года, в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.

Автореферат разослан «___» _____ 2010 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Тюкалова Л. И.

Введение

Актуальность исследования. В настоящее время проблема хронических гепатитов является чрезвычайно актуальной и занимает одно из приоритетных мест в гастроэнтерологии [Ивашкин В. Т., 2005]. Наблюдается неуклонное повышение заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами, в частности, хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) [Подымова С. Д., 1998; Онищенко Г. Г., 2002; Волошина Н. Б., 2004]. Кроме того, Российская Федерация занимает лидирующую позицию в мире по потреблению алкоголя [Буеверов А. О. и соавт., 2001; Зейтц Т., 2001; Калинин А. В., Хазанов А. В., 2002; Ивашкин В. Т., 2005]. Рядом авторов было доказано, что на фоне HCV-инфекции у лиц злоупотребляющих алкоголем риск развития цирроза печени увеличивается в 2-3 раза [Игнатова Т. М., 2002; Белобородова Е. В., 2007]. Одновременно с воспалительными и деструктивными изменениями в печени, происходят изменения в желчных протоках и желчном пузыре (ЖП). Чаще эти изменения проявляются в виде различных функциональных нарушений, которые в свою очередь могут усугублять течение хронических вирусных гепатитов (ХВГ) [Максимов В. А., Чернышев А. Л., 1998]. Причем, отмечено, что нарушения моторики желчевыводящей системы (ЖВС), как первичные, так и сопутствующие ХВГ, проявляют свои патологические свойства гораздо чаще, чем диагностируются, так как на ранних этапах протекают без клинической симптоматики [Палатова Л. Ф., Котельникова Л. П., 2000].

На сегодняшний день становится очевидным – клиническое течение ХВГ вариабельно, что обуславливает различный по продолжительности период формирования цирроза печени [Абдукадырова М. А., 2005]. Нарушение оттока желчи, в следствии функциональных или органических причин, с развитием внутрипротокового холестаза в сочетании с инфекционным фактором может приводить к более выраженной альтерации паренхимы печени и изменениям физико-химического состава желчи с ее коллоидной дестабилизацией. Все вышперечисленное образует «порочный круг» взаимосвязанных патологических процессов в гепатобилиарной системе, значительно повышая риск быстрого развития выраженного фиброза в печени у данной категории пациентов [Белобородова Е. В., 2007].

В современной литературе нам не встретились работы, целенаправленно изучающие функциональное состояние ЖВС и биохимический состав желчи у пациентов с ХВГ с оценкой роли злоупотребления алкоголем и вирусного фактора в развитии и усугублении дисмоторных расстройств. Нам не встретились также работы с оценкой роли расстройств ЖВС и коллоидной дестабилизации желчи в прогрессировании фиброза при хроническом течении вирусных гепатитов.

Предполагая взаимоотягощающее влияние функциональных расстройств ЖВС и выраженности фиброза в печени, большой теоретический и практический интерес представляет изучение процессов желчевыделения у пациентов с хронической HCV-инфекцией «изолированной» этиологии и при сочетании со злоупотреблением алкоголем. Имеется необходимость в разработке диагностического алгоритма, позволяющего у пациентов с хроническими гепатитами

(ХГ) диагностировать различные виды моторно-кинетических нарушений ЖВС с оценкой роли их влияния на функциональное состояние печени, риск развития желчекаменной болезни (ЖКБ) для осуществления дифференцированной и своевременной терапевтической коррекции.

Цель исследования. Представить функциональное состояние желчевыводящей системы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и при сопутствующем злоупотреблении алкоголем с оценкой риска развития желчекаменной болезни.

Задачи исследования.

1. Изучить клинические особенности хронической HCV-инфекции, протекающей «изолированно» и в сочетании со злоупотреблением алкоголем.

2. Выявить структуру функциональных расстройств билиарного тракта у больных хроническим гепатитом вирусного (HCV) и сочетанного генеза (HCV+алкоголь).

3. Определить особенности физико-химического состава пузырной желчи при хроническом течении вирусного гепатита С и на фоне злоупотребления алкоголем.

4. Сопоставить выявленные функциональные расстройства желчевыводящей системы и нарушения физико-химических свойств желчи с тяжестью поражения печени при хроническом гепатите различного генеза.

5. Изучить ультразвуковые показатели дисфункции желчного пузыря и сфинктерного аппарата при хроническом гепатите С, протекающем «изолированно» и при сопутствующем злоупотреблении алкоголем.

Научная новизна. Впервые на основании комплексного обследования пациентов с хроническими гепатитами вирусного и алкогольного генеза доказано наличие в подавляющем большинстве случаев дискинетических нарушений функционального состояния желчевыводящей системы в виде гипотонически-гипокинетических расстройств. При хроническом течении гепатитов различной этиологии впервые дана оценка коллоидной стабильности желчи с доказательством ее высокой литогенности и риском развития желчекаменной болезни с учетом алкогольного и вирусного фактора. Было установлено, что при хроническом гепатите С в условиях злоупотребления алкоголем риск развития желчекаменной болезни значительно нарастает, что отчасти обусловлено выраженной дисфункцией сфинктерного аппарата у данной категории больных.

Впервые проведено сопоставление индексов литогенности со степенью тяжести фиброза печени. Доказано наличие прямой корреляции между коллоидной стабильностью желчи и степенью фиброобразования: с нарастанием фиброза печени литогенность пузырной желчи увеличивается.

Впервые в данной работе изучена возможность использования ультразвуковых методик для оценки функционального состояния желчевыводящей системы и коллоидной стабильности желчи. Ультразвуковое исследование обладает высокой информативностью в отношении оценки коллоидной стабильности желчи и состояния сфинктерного аппарата.

Практическая значимость. В результате проведенного исследования установлен высокоинформативный показатель, отражающий степень литоген-

ности пузырной желчи – индекс эхоплотности пузырной желчи, при значении которого более 1,3 определяют ее литогенное состояние. Выявленный в работе высокий процент дискинетических нарушений желчевыводящей системы с высокой литогенностью желчи позволяет определить, что пациенты с хроническим течением гепатита вирусного и алкогольного генеза относятся к группе риска развития желчекаменной болезни с необходимостью литолитической терапии и дифференцированного лечебного воздействия на сфинктерный аппарат желчевыводящих путей.

Определено, что на основании показателя ультразвуковой амплитудной гистографии и периода полувыведения радиофармпрепарата (T_{\max} печени) можно косвенно судить о степени выраженности гепатита.

В результате проведенного исследования в клиническую практику внедрен эффективный алгоритм диагностики дискинетических расстройств желчевыводящей системы с доказательством высокой чувствительности ультразвуковых методов исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение хронического вирусного гепатита С при «изолированной» этиологии и сопутствующем злоупотреблении алкоголем в 99% случаев сопровождается функциональными расстройствами желчевыводящей системы. Независимо от генеза хронического гепатита в подавляющем большинстве случаев имеет место дисфункция желчного пузыря по гипотоническо-гипокинетическому типу и гипертонус сфинктера Одди. При дополнительном токсическом воздействии алкоголя наблюдается более выраженная дисфункция сфинктерного аппарата с вовлечением в процесс, как сфинктера Одди, так и сфинктера Люткенса.

2. При хроническом течении гепатита вирусного и вирусно-алкогольного генеза в 100% случаев наблюдаются нарушения коллоидного состава пузырной желчи с регистрацией ее высокой литогенности. Степень литогенности зависит от этиологии заболевания – нарушения коллоидной стабильности в большей мере выражены при сопутствующем влиянии алкоголя. Литогенность желчи и тяжесть фиброза печени взаимосвязаны: существует прямая корреляция между этими показателями.

3. Использование разработанного способа ультразвуковой диагностики литогенности пузырной желчи с оценкой количественных параметров состояния желчного пузыря позволяет значительно повысить ценность неинвазивных методов исследования в диагностике функциональных расстройств желчевыводящей системы и коллоидной стабильности пузырной желчи у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты настоящей работы внедрены в лечебно-диагностический процесс отделений гастроэнтерологии ОГУЗ «Томская областная клиническая больница» г.Томска, МКЛПМУ «Городская больница № 3» г. Томска и поликлиники ФГОУ ВПО ТВМедИ МО РФ. Основные результаты работы используются в учебном процессе кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО СибГМУ Росздра-

ва и кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Апробация работы. Основные материалы диссертации были доложены на Всероссийской 64-й итоговой научной студенческой конференции им. Н. И. Пирогова (Томск, 2005); на научной практической конференции посвященной 100-летию со дня рождения профессора Е. Ф. Ларина с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции органов пищеварительной системы в норме и при патологии» (Томск, 2007); на 6-й, 7-й Областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (Томск, 2008-2009); на Всероссийской конференции студентов и молодых ученых «Пироговские чтения» (Москва, 2008); на IX Международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2008); на конкурсе научных работ молодых ученых Сибирского государственного медицинского университета, проходившего в рамках IX Международного конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2008); на 8-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием и Красноярской краевой гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2008); на 6-й научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2008); на 16-й, 17-й научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2008-2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них – 3 полнотекстовых статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах, содержит 20 таблиц, 6 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 318 источников, из них 161 отечественных и 157 иностранных.

Характеристика клинического материала и методы исследования

В работе представлены результаты комплексного клинического обследования 100 пациентов, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ОГУЗ ТОКБ г. Томска, а также находящихся на амбулаторном наблюдении в поликлинике ФГОУ ВПО ТВМедИ МО РФ г.Томска в период 2005-2008гг. Критериями включения пациентов в настоящее исследование служили: подписанное пациентом добровольное информированное согласие, положительные результаты на выявление в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита С методом иммуноферментного анализа (ИФА) [Губенгриц Н. Б., 2002; Яковлев А. А., 2002] тест-наборами «РекомбиБест анти-ВГС» и «ГепаСкрин» (ЗАО «Вектор-Бест», пос. Кольцово, Новосибирская область, РФ) и наличие алкогольного анамнеза. Критериями исключения явились: диагностика вирусного гепатита другой этиологии, противовирусное лечение в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология, которая могла бы оказать влияние на тяжесть поражения печени, сопутствующая патология ЖВС (хронический описторхоз, первич-

ный склерозирующий холангит), злоупотребление лекарственными препаратами или наркотическими средствами, наличие острого алкогольного гепатита и метаболического синдрома. У всех пациентов, вошедших в исследование, было установлено поражение печени, диагностированное на стадии хронического гепатита, и выявлена стадия репликации вируса, что подтверждалось положительной полимеразной цепной реакцией - ПЦР.

Согласно поставленным задачам все пациенты по этиологии заболевания были разделены на две группы: 1 группа (основная) – 50 пациентов с HCV-инфекцией «изолированного» генеза; 2 группа (сравнения) – 50 пациентов с сочетанным генезом заболевания (вирус+алкоголь). Группу контроля составили 50 практически здоровых добровольцев. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст обследованных составил $35,25 \pm 11,5$ лет), мужчин было 68 (68%), женщин – 32 (32%). Возрастная структура и пол пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов по полу и возрасту ($M \pm \sigma$)

| Группа | Количество пациентов | | | | | Возраст пациентов | | | |
|----------|----------------------|--------|----------|--------|----------|-------------------|----------|----------|----------|
| | всего | женщин | | мужчин | | М | σ | мини-мум | максимум |
| | | абс. | относ.,% | абс. | относ.,% | | | | |
| ХГС | 50 | 25 | 50 | 25 | 50 | 35,5 | 13,0 | 18 | 59 |
| ХГС +Алк | 50 | 7 | 14 | 43 | 86 | 35,0 | 9,9 | 22 | 60 |
| Всего | 100 | 32 | 32 | 68 | 68 | 35,25 | 11,5 | 18 | 60 |

Комплекс исследований, необходимый для решения поставленных в диссертационной работе задач, включал анализ клинико-эпидемиологических, анамнестических данных, общеклинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Проводили специфическую диагностику вирусных гепатитов, патоморфологическое изучение биоптатов печени. В работе также произведена оценка состояния ЖВС с помощью современных лабораторных и инструментальных методов исследования: фракционного хроматического минутированного дуоденального зондирования, динамической ультрасонографии гепатобилиарной системы с определением вариантов дискинетических нарушений желчевыводящих путей и динамической гепатобилисцинтиграфии. При анализе параметров пузырной желчи изучали ее физические свойства, микроскопическую картину, исследовали биохимические показатели пузырной желчи (концентрация желчных кислот, фосфолипидов, холестерина, билирубина, общих липидов); также была произведена оценка стабильности коллоидного состояния желчи посредством определения индексов литогенности (индекс Andrews - холато-холестериновый коэффициент (ХХК), индекс Рубенса, индекс Swell, индекс Thomas-Hoffman).

Методы исследования функционального состояния печени

Кроме общепринятых показателей (глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин), исследовали ряд биохимических показателей сыворотки крови отражающих функциональное и морфологическое состояние печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы (аланинаминотрансфераза (АЛАТ) и аспаратаминотрансфераза (АсАТ) - методом по Райтману и Френкелю, щелочная

фосфатаза (ЩФ) - по Боданскому, общий билирубин и его фракции - по Йендрашеку-Грофа, тимоловая и сулемовая пробы - по Хуэрго и Попперу, α -амилаза - по Смитсу). Исследование проводили одновременно с использованием стандартного набора реактивов фирмы «Beckman» фотоколориметрическим методом на анализаторе «Синхрон-5» («Beckman», США).

Морфологическое исследование ткани печени

Для получения биоптатов использовали одноразовый набор «Нераfix» фирмы «Braun» (Германия) с внутренним диаметром от 1,4 до 1,8 мм и длиной иглы 88 мм. Объем биоптатов составлял от 20 до 35 мм³. Биоптаты получали методом слепой чрескожной пункционной биопсии печени под местной инфильтрационной анестезией. Затем их помещали в фиксирующую жидкость, состоящую из 96% этилового спирта и формалина в соотношении 1:4. Препараты готовили по стандартной методике, заливали в парафин [Серов В. В., 1989]. Срезы (5–6 мкм) исследовали с помощью световой микроскопии и специальных гистологических методик [Серов В. В., 1989]. Биоптаты считались информативными при обнаружении четырех и более портальных трактов с полноценными триадами (портальная вена, печеночная артерия, желчный проток). Индекс гистологической активности (ИГА) гепатита и степень фиброза рассчитывали по V. J. Desmet et al. (1994). Исследования выполнены на кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (заведующий кафедрой, д-р мед. наук, профессор Перельмутер В. М.).

Оценка состояния желчевыводящей системы

Фракционное хроматическое минутированное дуоденальное зондирование проводилось по «уругвайской» методике [Varela-Lopez J. et al., 1950], с использованием метиленовой сини, которую пациент принимал накануне (во время зондирования пузырная желчь отличалась от других порций синей окраской). После введения дуоденального зонда, по мере получения секрета, регистрировались временные, объемные, скоростные параметры - 5 этапов (фаз) желчевыделения. Для сокращения ЖП в качестве раздражителя применяли интрадуоденальное введение 50 мл 33% раствора сернокислой магнезии, подогретой до 37°C. Были определены основные биохимические показатели желчи: концентрацию холестерина определяли по методу Илька (реакция Либермана–Бурхардта), билирубина - по методу Ендрашика, желчных кислот - по методу Кульберга–Маляревской, суммарный дебит желчных кислот рассчитывали по количеству в миллиграммах в объеме желчи, полученном в течении часа при дуоденальном зондировании. На основе биохимического анализа желчи, в работе были использованы 4 метода расчета литогенных индексов [Рубенс Ю. П. и соавт., 1984; Andrews E. et al., 1992; Swell L. et al., 1974; Thomas P. J., Hofmann A. F., 1973]. Исследование выполнено совместно с лабораторией поликлиники ФГОУ ВПО ТВМедИ МО РФ, г.Томск.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчевыводящей системы, поджелудочной железы и селезенки осуществляли по стандартным методикам с помощью сканеров Just Vision 400 фирмы «Toshiba» (Япония), Logic-400 фирмы «General Electric» (США) с использованием секторных и конвексных датчи-

ков с частотой 2,5-5,0 МГц. Исследование выполнялось в утренние часы натощак (через 8-10 часов после приема пищи). С целью объективизации анализа акустических характеристик исследуемых органов дополнительно применена функция амплитудной гистографии («Echo-level»). При анализе показателей амплитудной гистографии ориентировались на критерии С.Н. Архипова, В.С. Гасилина (1988). Сократительную способность ЖП (кинетику) и сфинктеров (тонус) оценивали методом ультразвуковой динамической холецистографии. В качестве желчегонного стимулятора применяли 20 г сорбита на 100 мл воды. Объем ЖП (V) рассчитывали по формуле, предложенной F. Weill: $V = \pi \times (d/2)^2 \times l$, где d – максимальный поперечный размер, l – максимальный продольный размер полости ЖП. Мониторинг линейных и объемных параметров ЖП проводили через 30, 40, 60, 90 мин. Объем фракции выброса желчи (EF) определяли по формуле $EF = (1 - FV/RV) \times 100\%$, где FV – исходный объем пузыря, RV – остаточный объем. Объективному анализу функционального состояния ЖВС способствовало использование в комплексе ультразвуковых диагностических мероприятий новой оригинальной методики, заключающейся в определении индекса плотности пузырной желчи (ИПЖ) (приоритетное решение по заявке на изобретение №2009126861 от 13.07.2009г). Исследование проводили на базе поликлиники ФГОУ ВПО ТВМедИ МО РФ, г.Томск.

Динамическая гепатобилисцинтиграфия

С целью изучения поглотительно–эскреторной функции печени, а также для оценки проходимости желчных протоков осуществляли динамическую гепатобилисцинтиграфию с помощью гамма–камеры Diasam Open фирмы «Siemens» (Германия) с последующей обработкой на компьютерной системе «Супер–Сегамс» на базе отделения радионуклидных методов исследования ОГУЗ Томская областная клиническая больница.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5 for Windows. Используются следующие методы статистического анализа: проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась специализированным критерием Шапиро-Вилка. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана (Me) и интерквартильный размах (в виде 25 и 75 перцентилей, Q1 – Q3) - для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) – для нормально распределенных данных. Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Для анализа нормально распределенных количественных признаков, при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Стьюдента. Для анализа количественных признаков, не подчиняющихся нормальному

закону распределения, при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции: при соответствии нормальному закону распределения – r Пирсона, при несоответствии нормальному закону распределения или бальных оценках – R Спирмена ($R(r) < 0,5$ – отсутствие взаимосвязи; $0,75 > R(r) \geq 0,5$ – средняя сила взаимосвязи; $R(r) \geq 0,75$ – сильная взаимосвязь).

Результаты исследования и их обсуждение

На основании жалоб пациентов клинические проявления поражения печени были сконцентрированы на четырех синдромах: астенический, болевой, диспепсический, синдром кишечной диспепсии. Ведущими клиническими синдромами, независимо от этиологии поражения печени, были синдромы астении и диспепсии (частота их встречаемости не имела какой-либо специфики и зависимости от генеза заболевания). Отдельно были выявлены клинические особенности заболевания в зависимости от этиологического фактора. В группе пациентов с сочетанным генезом заболевания чаще регистрировался болевой синдром в правом подреберье (82%), что косвенно свидетельствовало о дисфункции ЖВС. Характер и интенсивность боли были различными и не имели четко очерченной клинической картины. Также у данной категории больных был выявлен достоверный рост частоты встречаемости эрозивных повреждений желудка и пищевода. В ряде случаев были отмечены лабораторные проявления нефропатии, что является достаточно закономерным, учитывая системное действие алкоголя на организм. Кишечная диспепсия в данной группе пациентов проявлялась в виде жидкого стула, что объяснялось влиянием алкоголя на поджелудочную железу и кишечник. В отличие от пациентов с сочетанной этиологией, при «изолированной» HCV-инфекции болевой синдром в правом подреберье был обнаружен только у 50% пациентов (боли также не имели четко очерченной характеристики). Синдром кишечной диспепсии проявлялся в виде запоров и метеоризма. Анализ биохимических показателей у пациентов с ХГ различного генеза позволил выделить основные лабораторные синдромы, которые были проанализированы в зависимости от этиологии поражения печени. В результате лабораторных исследований было установлено, что синдром цитолиза имеет место у большинства пациентов ХГС (во всех случаях при коэффициенте де Ритиса менее 1). При этом у больных с сочетанным генезом заболевания данный синдром встречался достоверно чаще, чем при «изолированной» вирусной этиологии (84% и 56% пациентов соответственно) ($p < 0,002$). Иммуно-воспалительный синдром был присущ 1/3 пациентов обеих групп независимо от этиологии заболевания (повышение тимоловой пробы было, как правило, незначительным – до 5-6 единиц). Синдром холестаза был не характерен для пациентов с «изолированной» HCV-инфекцией, и наблюдался лишь у 1/5 пациентов с сочетанной этиологией гепатита (с максимальным повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 1,5 раза). Повышение билирубина было зарегистрировано у единичных пациентов, как при вирусной, так и при сочетанной этиологии заболевания, и практически во всех случаях повышение его уровня было незначительным, в основном за счет непрямой фракции, с макси-

мальным значением – 47,8 мкмоль/л, что свидетельствовало о внепеченочном генезе данного синдрома (синдром Жильбера). Необходимо отметить, что у четверти пациентов с «изолированным» течением HCV-инфекции вообще не было выявлено никаких изменений со стороны биохимических показателей крови. При этом в условиях сопутствующего злоупотребления алкоголем изменения биохимических показателей были отмечены во всех случаях.

По результатам пункционной биопсии печени с последующей микроскопией биоптатов вне зависимости от этиологии заболевания у большинства обследованных пациентов была установлена слабая степень гистологической активности процесса (56% и 64% соответственно; при ХГС – 7 баллов, при ХГС+Алк. – 8 баллов). Минимальная и высокая степень активности гепатита были установлены у единичных пациентов. Анализ степени выраженности фиброза в печени показал, что I стадия хронизации была обнаружена практически у половины пациентов при «изолированном» генезе HCV-инфекции, и лишь у 1/3 больных при сочетанной этиологии. Напротив, II степень фиброза была выявлена лишь у 1/3 пациентов основной группы и у 1/2 больных группы сравнения. III степень хронизации процесса обнаружена с одинаковой частотой в обеих группах – у 1/5 пациентов. То есть, дополнительное влияние токсического фактора приводило к достоверному нарастанию фиброза в печени ($p=0,04$).

Изучение гепатобилиарной системы с помощью лучевых методов диагностики позволило дополнить и расширить характер ее поражения. Учитывая, что в работе проводили пункционную биопсию печени, было интересным оценить степень фиброза с помощью неинвазивных методик, а также провести анализ на сопоставление результатов инвазивных и неинвазивных методов исследования.

Оценка ультразвуковых параметров печени позволила выявить у подавляющего большинства больных наличие патологических изменений. Практически у всех обследованных пациентов обеих групп было обнаружено увеличение размеров печени по отношению к группе контроля (98% и 96% пациентов соответственно). Также у большинства больных наблюдалось увеличение эхогенности печени и диффузные изменения ее паренхимы (94% и 96% соответственно), была выявлена неоднородная структура паренхимы печени (52% и 60% больных соответственно). При этом визуально ткань печени была «пятнистой» за счет чередования участков пониженной и повышенной эхогенности, что было закономерным, учитывая морфологическую картину.

В работе был проанализирован показатель ультразвуковой амплитудной гистографии (УАГ) печени, который характеризует акустическую плотность ткани. Показатель УАГ паренхимы печени, был повышен в обеих группах пациентов в сравнении с группой контроля ($31,7 \pm 3,2$ у.е., $p < 0,001$ и $29,6 \pm 3,6$ у.е., $p < 0,001$ соответственно). При сочетанной этиологии заболевания значение УАГ паренхимы печени было достоверно выше, чем при «изолированном» влиянии HCV-инфекции (рис. 1).



Рис. 1. Сканограмма (режим серой шкалы, ультразвуковая амплитудная гистография) печени пациента Г., 44 года. Хронический гепатит С. Диффузные изменения печени. Гепатомегалия.

Как известно, показатель УАГ отражает акустическую плотность ткани. Была рассмотрена взаимосвязь между данным показателем и результатами морфологического исследования ткани печени. Как в основной группе пациентов, так и в группе сравнения была получена четкая прямая корреляция между ИГА патологического процесса и показателем УАГ печени: при нарастании ИГА показатель УАГ увеличивался (коэффициент корреляции Спирмена=0,46; $p<0,001$).

Была определена взаимосвязь показателя УАГ и степени фиброза печени. В основной группе пациентов при I стадии фиброза показатель УАГ печени был равен $26,2\pm 2,1$ у.е., при II стадии – $32,2\pm 2,5$ у.е., при III – $34,5\pm 1,8$ у.е. В группе сравнения значение УАГ печени при I стадии фиброза было равным $27,9\pm 1,2$ у.е., при II стадии – $34,1\pm 1,2$ у.е., при III – $36,2\pm 1,4$ у.е. То есть, в обеих группах пациентов была получена прямая корреляция высокой степени между УАГ и морфологическим диагнозом стадии фиброза: показатель УАГ печени достоверно отражал стадию фиброза (коэффициент Спирмена $>0,75$; $p<0,0001$).

Динамическая гепатобилисцинтиграфия была проведена отдельному числу пациентов (46% больных основной группы и 48% группы сравнения). Учитывая необходимость выявления неинвазивных методов диагностики фиброза печени, результаты данного метода были сопоставлены с показателями морфологической картины. Оценка накопительно-выделительной способности печени по результатам гепатобилисцинтиграфии свидетельствовала об угнетении функциональной способности паренхимы печени у всех обследованных пациентов. Было выявлено увеличение времени максимального накопления радиофармпрепарата в печени (T_{\max} печени), а также периода полувыведения ($T_{1/2}$ печени). Кроме того, у большинства пациентов было выявлено снижение выделительной функции гепатоцитов. При сравнении между группами в зависимости от этиологии заболевания были получены достоверные различия. В группе пациентов с «изолированной» HCV-инфекцией достоверно чаще регистрировалась легкая

степень нарушения функции гепатоцитов в сравнении с группой контроля ($p=0,04$; $p<0,01$), а при дополнительном влиянии токсического фактора – умеренная. При сравнении указанных групп между собой по анализируемым показателям была получена достоверная разница с более выраженной степенью нарушения функции гепатоцитов при сочетанном генезе заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Время максимального накопления радиофармпрепарата у больных хроническими гепатитами различной этиологии

| T_{\max} печени | ХГС | | ХГС+Алк | | Всего | p |
|---------------------------|---------|-----|---------|-----|--------|---------|
| 1. Легкая - до 20 мин | Абс. | 24 | Абс. | 0 | 24 | - |
| | Относ.% | 48 | Относ.% | 0 | 24 | |
| 2. Умеренная - 21-30 мин | Абс. | 18 | Абс. | 42 | 60 | <0,0001 |
| | Относ.% | 36 | Относ.% | 84 | 60 | |
| 3. Тяжелая - более 30 мин | Абс. | 8 | Абс. | 8 | 16 | 1,0 |
| | Относ.% | 16 | Относ.% | 16 | 16 | |
| Всего | Абс. | 50 | Абс. | 50 | 100 | - |
| | Относ.% | 100 | Относ.% | 100 | 100 | |
| p_{1-2} | 0,04 | | - | | <0,01 | - |
| p_{2-3} | 0,02 | | <0,0001 | | <0,001 | - |
| p_{1-3} | <0,01 | | - | | <0,05 | - |

При сопоставлении результатов динамической гепатобилисцинтиграфии с данными морфологического исследования биоптатов ткани печени была обнаружена прямая взаимосвязь между T_{\max} печени и стадией фиброза. При нарастании фиброза по данным морфологии показатель T_{\max} печени достоверно увеличивался независимо от генеза заболевания (коэффициент корреляции Спирмена=0,81, $p<0,0001$ и 0,62, $p<0,0001$ соответственно). То есть показатель T_{\max} печени (время максимального накопления радиофармпрепарата) достоверно отражает процесс фиброобразования в печени и может быть использован как неинвазивный показатель диагностики фиброза

Таким образом, в результате проведенной работы было определено, что показатели УЗИ и динамической гепатобилисцинтиграфии коррелируют со степенью фиброза печени по данным пункционной биопсии, то есть идентичны по своей диагностической значимости. Особенно высокая корреляция была получена между показателями УАГ печени, T_{\max} печени и стадией фиброза. Полученные данные могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Оценка метрических, структурных и акустических параметров поджелудочной железы позволила выявить у большинства пациентов с ХГ наличие ультразвуковых признаков ее поражения. Диффузное или локальное увеличение размеров поджелудочной железы было выявлено у 36,7% пациентов с «изолированным» ХГС и у 54% больных при сочетанном генезе заболевания ($p=0,02$). Увеличение эхогенности поджелудочной железы определялось у одинакового числа больных обеих групп (в 64% случаев). Изменения структуры паренхимы железы в виде повышения степени эхогенности статистически чаще наблюдали в группе с сочетанным генезом заболевания, чем при «изолированной» вирусной этиологии ($p=0,002$). Показатели УАГ поджелудочной железы были выше у всех пациентов независимо от этиологии заболевания в сравнении с группой

контроля: в 1-й группе больных в - 1,2 раза, при сочетанной этиологии – в 1,3 раза ($22,0 \pm 2,3$ у.е. и $23,3 \pm 2,5$ у.е. соответственно) ($p_{1,2} < 0,001$). При этом у пациентов с сочетанной этиологией заболевания данный показатель был выше, чем при «изолированном» влиянии HCV-инфекции ($p=0,012$). Диаметр вирусного протока был увеличен у всех пациентов в сравнении с группой контроля независимо от генеза заболевания ($p=0,0141$; $< 0,001$). Вирусная эктазия в большей степени была выражена при сочетанной этиологии заболевания, чем при «изолированной» HCV-инфекции ($p < 0,001$). Полученные результаты были ожидаемы: увеличение размеров, выраженность структурной перестройки паренхимы поджелудочной железы и расширение вирусного протока в группе сочетанного генеза вероятно обусловлено токсическим действием алкоголя. Все это, несомненно, оказывает влияние на состояние гепатобилиарной системы, что следует учитывать при ведении пациентов с сочетанным генезом заболевания (ХГС+алкоголь).

Учитывая, что в задачи работы входило определение структуры функциональных расстройств билиарного тракта у больных ХГС и при сочетании со злоупотреблением алкоголем, в исследование был включен комплекс диагностических методов, направленных на верификацию дисфункции ЖВС. Всем больным были проведены: хромотическое минутированное дуоденальное зондирование, УЗИ гепатобилиарной системы, динамическая гепатобилисцинтиграфия. В результате анализа результатов этих методов исследования оказалось, что у всех больных независимо от этиологии заболевания, при любой длительности вирусного и алкогольного анамнеза наблюдались различные нарушения моторики ЖВС. Результаты этих методов были сопоставимы между собой, в следствии чего, моторную активность ЖВС мы посчитали возможным представить по данным всех трех методов исследования (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов по группам в зависимости от моторной активности желчевыводящей системы

| Тип желчевыделения | | ХГС | ХГС+Алк | Всего | p | |
|-------------------------------------|-----------|-------|---------|-------|------|---|
| 1. Гипертонически-гиперкинетический | Абс. | 9 | 6 | 15 | 0,04 | |
| | Относ., % | 18 | 12 | 15 | | |
| 2. Гипотонически-гипокинетический | Абс. | 41 | 43 | 84 | 0,8 | |
| | Относ., % | 82 | 86 | 84 | | |
| 3. Нормотонически-нормокинетический | Абс. | 0 | 1 | 1 | - | |
| | Относ., % | 0 | 2 | 1 | | |
| Всего | | Абс. | 50 | 50 | 100 | - |
| p ₁₋₂ | | 0,002 | | | | |

Для детализации вида дистонии ЖВС в первую очередь была проведена оценка состояния протоковой системы. Независимо от этиологии заболевания стенки внутри- и внепеченочных желчных протоков были утолщены и уплотнены у большинства пациентов в сравнении с группой контроля (85% пациентов, $p=0,0021$), что возможно объяснить наличием длительного воспалительного процесса в ЖВС в условиях хронической персистенции в организме HCV. У большинства пациентов обеих групп было выявлено расширение внутрипеченочных желчных протоков в сравнении с группой контроля – в 1,2 раза в 1-й

группе больных и в 1,3 раза во 2-й группе ($p < 0,001$; $p < 0,001$). У трети больных с «изолированным» ХГС и у половины больных при сопутствующем злоупотреблении алкоголем были выявлены признаки желчной гипертензии, проявляющиеся в тотальном или субтотальном расширении общего желчного протока. У 7% больных холедохэкстазия сочеталась с дилатацией общего печеночного протока (до $5,1 \pm 1,0$ мм), правого и левого печеночных протоков (до $4,7 \pm 0,8$ мм и $4,1 \pm 1,3$ мм соответственно). Особое внимание обращали на эхоскопию дистального отдела общего желчного протока и области большого дуоденального сосочка (БДС). Признаки стенозирования БДС были зарегистрированы по результатам УЗИ у 2% пациентов ХГС и у 8% больных ХГС в сочетании с алкоголем, в виде конусовидного сужения просвета терминального участка расширенного холедоха. Стенозирование БДС может быть рассмотрено как внепеченочное проявление НСV-инфекции: инфекционный агент имеет направленное действие на БДС, вызывая нарушение процессов коллагенообразования, а в дальнейшем его стенозирование [Майер К.-П., 1999].

По данным УЗИ линейные размеры ЖП были изменены у большинства пациентов обеих групп в сравнении с группой контроля независимо от длительности течения ХГ. Также у большинства пациентов регистрировалось увеличение объема ЖП. Однако в основной группе исходный объем ЖП был достоверно больше, чем в группе сравнения (в 1,6 раза; $p < 0,001$ и в 1,7 раза; $p < 0,001$). Исходный объем ЖП у пациентов 2-й группы достоверно не отличался от группы контроля (42 ± 8 мл и 40 ± 10 мл соответственно; $p = 0,3$). То есть у подавляющего большинства пациентов при вирусном и сочетанном генезе гепатита наблюдалась гипотония ЖП, более выраженная при «изолированном» течении ХГС. При этом необходимо отметить, что независимо от генеза заболевания, у каждого второго пациента вошедшего в исследование была выявлена аномалия формы ЖП, чаще всего в виде перегибов и фиксированных перегородок. Установленный факт может свидетельствовать о наличии длительного хронического воспалительного процесса в ЖП. Диаметр пузырного протока у всех больных статистически значимо не отличался от значений в группе контроля. Частым ультразвуковым признаком у обследованных больных независимо от генеза заболевания было повышение эхоплотности стенок ЖП и неровность их внутреннего контура у пациентов обеих групп по сравнению с группой контроля (у 88% пациентов ХГС и у 82% с сочетанным генезом), что также свидетельствовало о возможном длительном течении воспалительного процесса в билиарной системе. Содержимое полости ЖП отличалось неоднородностью у большинства больных обеих групп: от минимального уровня осадочных структур, которые свободно перемещались или «прилипали» к стенкам ЖП, до билиарного сладжа (61% пациент). Сладж, составляющий до 1/4 объема полости ЖП, имел вид гиперэхогенного внутрисполостного образования с горизонтальным уровнем, без дистальной акустической тени. Данная ультразвуковая картина уже позволяла предположить коллоидную нестабильность желчи у данной категории больных. Кроме анализа общепринятых ультразвуковых параметров состояния ЖВС в работе определялся ультразвуковой индекс плотности пузырной желчи, характеризующий ее коллоидные свойства (по разработанной в

клинике оригинальной методике – приоритетное решение по заявке на изобретение №2009126861 от 13.07.2009г). У 95% пациентов обеих групп, независимо от этиологии заболевания, было зарегистрировано повышение ИПЖ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У больных ХГС ИПЖ (D) составил $2,4 \pm 0,3$. В группе больных злоупотребляющих алкоголем ИПЖ был достоверно выше, чем при «изолированном» вирусном генезе и составил $3,1 \pm 0,3$ ($p = 0,002$). Кроме того, на эхограммах на фоне максимального сокращения и опорожнения ЖП сохранялось значительное повышение эхогенности его содержимого, что отразилось в увеличении значения ультразвуковой амплитудной гистограммы по сравнению с аналогичным показателем до стимуляции (рис. 2). Увеличение ИПЖ свидетельствовало о коллоидной нестабильности желчи, и выявленные в работе высокие значения изучаемого показателя у обследованных больных косвенно говорили ее литогенности.

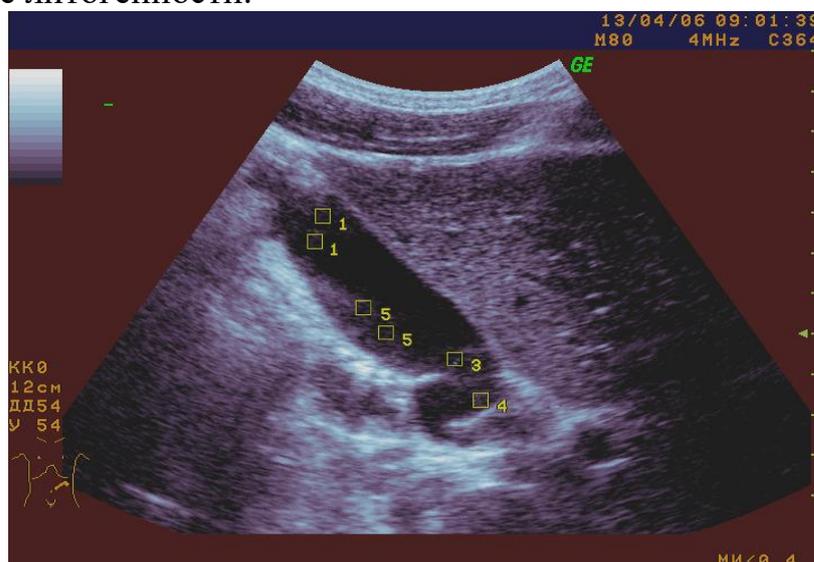


Рис. 2. Сканограмма (режим цветного тонированного окрашивания изображения, ультразвуковая амплитудная гистография, продольная проекция) желчного пузыря пациента К., 45 лет. В фазу сокращения пузыря визуализируется неоднородное внутрипросветное содержимое, индекс пузырьной плотности желчи $D = 2,1$.

У подавляющего большинства пациентов, как 1-й, так и 2-й группы достоверно чаще была выявлена гипотонически-гипокинетическая форма нарушения моторики ЖВС. Гипертонически-гиперкинетический тип дисфункции был диагностирован лишь у 18% больных основной группы и у 12% пациентов группы сравнения, что характеризовалось усилением сократительной способности ЖП; исходные размеры его были уменьшены. Через 60 мин после стимуляции площадь ЖП уменьшилась более чем на 2/3 от первоначального объема, составив $40,5 \pm 3,9$ мл в 1-й группе и $32,7 \pm 4,5$ мл во 2-й группе. Объем фракции выброса желчи составил соответственно 81,5% и 77,9% от первоначального объема ЖП. Гипотонически-гипокинетический тип дисфункции ЖП был диагностирован у 82% больных ХГС и 86% при сочетанном генезе заболевания. Исходные линейные и объемные параметры ЖП были увеличены (преимущественно у пациентов 1-й группы ($75,7 \pm 4,2$ мл)). У больных злоупотребляющих алкоголем ЖП исходно характеризовался незначительным увеличением размеров и объема ($46 \pm 5,5$ мл). На фоне желчегонной стимуляции на эхограммах ре-

гистрировалось неравномерное уменьшение размеров ЖП. К концу ультразвукового мониторинга у пациентов обеих групп ЖП сократился лишь на 1/3 (в группе контроля – на 1/2), составив $23 \pm 4,7$ мл и $15,1 \pm 4,2$ мл соответственно. Отмечено снижение эвакуаторного объема ЖП – объем фракции выброса желчи в обеих группах был статистически значимо меньше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и не превышал $36 \pm 5,5$ мл (в группе контроля $EF = 60 \pm 10$ мл).

По данным динамической гепатобилисцинтиграфии сократительная функция ЖП у подавляющего большинства больных также была нарушена. Только у 13% пациентов с «изолированной» HCV-инфекцией и у 8% больных с сопутствующим злоупотреблением алкоголем определялось своевременное опорожнение ЖП. Установлено снижение выделительной функции ЖП более чем у 70% пациентов 1-й группы и 85% больных 2-й группы. В частности, отмечено увеличение времени полувыведения радиофармпрепарата из ЖП: в 1-й группе больных показатель $T_{1/2}$ ЖП составил 57 мин ($p < 0,05$), во 2-й группе больных показатель $T_{1/2}$ ЖП – 69 мин ($p < 0,001$); угнетение эвакуаторной функции ЖП проявилось в уменьшении показателя этой функции на 39% ($p = 0,002$) и 44% ($p < 0,01$) соответственно. Необходимо отметить, что наиболее выраженные нарушения концентрационной, сократительной и выделительной функции ЖП были установлены у пациентов обеих групп с гипотоническо-гипокинетическим типом нарушения желчевыделения. У данной категории больных было зарегистрировано увеличение значений T_n ЖП до 25 мин ($p < 0,001$), T_{max} ЖП до 53 мин ($p < 0,02$), $T_{1/2}$ ЖП – 74 мин ($p < 0,01$), а также показателя эвакуаторной функции ЖП на 48% ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Таким образом, результаты данного исследования подтвердили преобладание гипотонически-гипокинетического варианта дискинезии ЖВС у большей части обследованных пациентов.

Вне зависимости от типа нарушения ЖВС в подавляющем проценте случаев расстройства сопровождались дистонией сфинктеров Одди и/или Люткенса, которая чаще была представлена их гипертонусом. При гипертонически-гиперкинетическом типе дисфункции ЖВС гипертонус сфинктера Одди был выявлен у половины больных основной группы и у подавляющего числа пациентов группы сравнения (55,5% и 84% соответственно). При гипотонически-гипокинетическом варианте дисфункции ЖВС гипертонус сфинктера Одди был выявлен у 1/3 больных с «изолированной» HCV-инфекцией и 1/2 больных при смешанной этиологии. Дистония сфинктера Люткенса по гипертоническому типу была диагностирована лишь при гипотонически-гипокинетическом варианте дистонии ЖВС, достоверно чаще в группе с сопутствующим злоупотреблением алкоголем. Были единичные больные, у которых выявили дисфункцию сфинктера Одди по гипокинетическому типу (4% больных 1-й группы и 4% больных 2-й группы). В 7% случаях установлено сочетание дисфункции сфинктера Одди и недостаточности сфинктера Мирризи. Сохраненная функциональная активность сфинктера Одди была подтверждена у 26% больных ХГС и 10% пациентов злоупотребляющих алкоголем (эхоскопически проявлялась равномерным опорожнением общего желчного протока на фоне стимуляции желчевыделения).

Таким образом, в результате полученных данных можно говорить, что HCV-инфекция способствовала развитию дистонии ЖВС по гипотонически-гипокинетическому типу. При этом, высокий процент регистрации дистонии сфинктера Одди, как в основной группе, так и в группе сравнения, свидетельствует о том, что данный сфинктер является «мишенью» инфекционного агента. Дистония сфинктера Люткенса по гипертоническому типу, по-видимому, обусловлена токсическим влиянием алкогольного фактора, так, как статистически значимо чаще была выявлена при сочетанном генезе заболевания. Подтверждение и уточнение характера поражения ЖВС было получено нами при использовании комплекса инструментальных методов: фракционного дуоденального зондирования, динамического ультразвукового исследования гепатобилиарной системы и динамической гепатобилисцинтиграфии.

Была проведена попытка определения корреляции между характером болевого синдрома и вида дистонии ЖВС. По данным литературы, при гипотонически-гипокинетическом типе дисфункции ЖВС в основном имеет место монотонная длительная боль ноющего или тянущего характера, а при гипертонически-гиперкинетическом типе дисфункции – «схваткообразная» боль по типу колик [Максимов В. А., Чернышев А. Л., 2008]. В работе было определено, что независимо от этиологии заболевания, в обеих группах пациентов вид дисфункции ЖВС не влиял на характер боли. То есть по клинике боли нельзя судить о типе дисфункции ЖВС.

У всех пациентов, вошедших в исследование, был изучен биохимический состав пузырной желчи с расчетом индексов литогенности (табл. 4).

Таблица 4

Биохимический состав пузырной желчи; М±σ

| Показатель | Группы обследованных | | | Сравнение (критерий Стьюдента) | | |
|--------------------------------------|----------------------|--------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------|
| | ХГС, n=50 | ХГС+Алк n=50 | Группа Контроля, n=50 | РХГС - контроль | Р(ХГС+Алк) - контроль | РХГС - (ХГС+Алк) |
| Билирубин, ммоль/л | 610,6±50,2 | 566,4±59,5 | 667,8±36,42 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Общие липиды, г/л | 6,3±0,7 | 6,1±0,6 | 7,06±0,66 | <0,001 | <0,001 | 0,243 |
| Холестерин, ммоль/л | 4,3±1,3 | 4,3±1,3 | 2,3±0,18 | <0,001 | <0,001 | 0,825 |
| Желчные кислоты, ммоль/л | 26,6±1,4 | 26,0±2,2 | 28,86±1,2 | <0,001 | <0,001 | 0,124 |
| Суммарный дебит желчных кислот, мг/ч | 260,7±23,2 | 250,5±50,1 | 294,3±12,8 | <0,001 | <0,001 | 0,191 |
| Фосфолипиды, ммоль/л | 3,3±0,9 | 2,8±0,7 | 4,62±0,32 | <0,001 | <0,001 | 0,003 |
| Индекс Thomas-Hofmann | 1,1±0,1 | 1,1±0,1 | 0,73±0,1 | <0,001 | <0,001 | 0,006 |
| Индекс Рубенса | 1,4±0,4 | 1,6±0,6 | 0,5±0,05 | <0,001 | <0,001 | 0,028 |
| Индекс Swell | 2,8±0,9 | 3,3±1,2 | 0,95±0,06 | <0,001 | <0,001 | 0,03 |
| Индекс Andrews | 7,0±0,8 | 7,15±1,3 | 10,0±0,01 | <0,001 | <0,001 | 0,02 |

В результате анализа полученных данных было установлено, что при хроническом течении гепатита независимо от его этиологии у 100% пациентов наблюдается нарушение ее коллоидного состава в виде повышения степени литогенности. Так, было выявлено повышение уровня холестерина и снижение содержания желчных кислот и фосфолипидов в пузырной желчи (достоверно большие изменения были получены при сочетанном генезе заболевания). В результате расчетов индексов литогенности в обеих анализируемых группах отмечено их значительное изменение (в 2-4 раза) со статистической значимостью по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). Полученные изменения индексов свидетельствовали о высокой литогенности желчи, как в основной группе, так и в группе сравнения. При сравнительном анализе между группами было установлено, что при сочетанном генезе гепатита индексы литогенности Thomas-Hofmann, Swell, Рубенса, Andrews были изменены в большей степени со статистической значимостью в отличие от «изолированной» HCV-инфекции ($p_{HCV, (HCV+алк)} < 0,001$) (см. табл. 4). То есть желчь при сочетанной этиологии гепатита была более литогенной. Таким образом, в работе было установлено, что HCV-инфекция приводит к коллоидной дестабилизации пузырной желчи. При этом, дополнительное действие алкоголя вызывает еще более выраженное повышение ее литогенности.

Была проанализирована взаимосвязь коллоидного состояния пузырной желчи и стадии фиброза в печени (рис. 3).

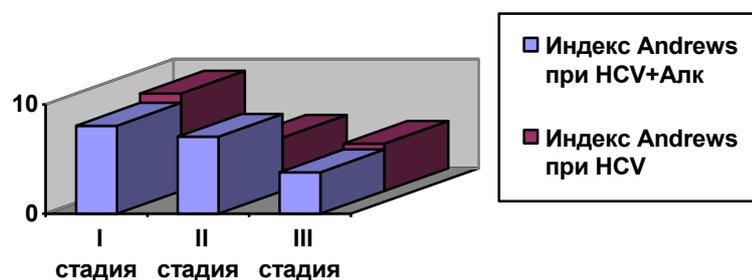


Рис. 3. Индекс Andrews в зависимости от степени фиброза печени

В группе пациентов с «изолированной» HCV-инфекцией была выявлена обратная зависимость между стадией фиброза печени и индексом Andrews. С нарастанием фиброза в печени литогенность желчи увеличивалась. Однако, между I и II степенью фиброза и снижением индекса Andrews была установлена сильная взаимосвязь, между II и III степенью фиброза и снижением индекса Andrews была выявлена корреляция слабой степени (коэффициент корреляции Спирмена = -0,87 и -0,49 соответственно; $p < 0,001$; $p < 0,001$). То есть с увеличением длительности заболевания литогенность желчи достоверно нарастала лишь от I ко II стадии фиброза. В дальнейшем действие вируса не оказывало влияния на коллоидную стабильность желчи. В группе пациентов с сочетанной этиологией заболевания также при нарастании фиброза в печени литогенность пузырной желчи достоверно увеличивалась. Однако, в отличие от больных с «изолированным» влиянием HCV-инфекции, в группе с сопутствующим злоупотреб-

лением алкоголем между I и II стадиями фиброза и индексом Andrews была определена корреляция средней степени, а между II и III стадиями и изменением индекса Andrews – отмечена сильная взаимосвязь (коэффициент корреляции Спирмена = -0,61 и -0,80 соответственно; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Полученные результаты еще раз подтвердили, что злоупотребление алкоголем оказывало негативное влияние на коллоидный состав желчи - с увеличением длительности алкогольного анамнеза литогенность пузырной желчи достоверно увеличивалась. Между индексом Thomas-Hoffman и степенью фиброобразования в печени также была выявлена корреляция высокой степени. При нарастании фиброза значение индекса Thomas-Hoffman также нарастало в обеих группах (коэффициент корреляции Спирмена = 0,65 и 0,71 соответственно; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Таким образом, на основании сопоставления коллоидной стабильности желчи с данными гистологического исследования ткани печени выявлена корреляция, подтверждающая взаимосвязь фиброобразования в печени и коллоидной стабильности желчи.

Было проведено сопоставление результатов биохимического исследования пузырной желчи с данными УЗИ. Результаты по расчету ИПЖ соотносились с данными дуоденального зондирования. Получена корреляция высокой степени между изменением индексов литогенности и увеличением ИПЖ (табл. 5). То есть, результаты корреляционного анализа подтвердили возможность использования ультразвукового метода в качестве неинвазивной высокоинформативной ультразвуковой методики оценки коллоидных свойств содержимого желчного пузыря.

Таблица 5

Взаимосвязь индексов литогенности с индексом пузырной плотности желчи

| Показатель | Нарастание ИПЖ | | | |
|-----------------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | ХГС | | ХГС+Алк | |
| | Коэффициент корреляции Спирмена | p | Коэффициент корреляции Спирмена | p |
| Индекс Andrews | 0,54 | <0,001 | 0,73 | <0,001 |
| Индекс Swell | 0,90 | <0,001 | 0,98 | <0,001 |
| Индекс Thomas-Hofmann | 0,58 | <0,001 | 0,44 | <0,001 |
| Индекс Рубенса | 0,95 | <0,001 | 0,98 | <0,001 |

Таким образом, у больных ХГС и в сочетании со злоупотреблением алкоголя по данным инструментальных методов исследования, были подтверждены значительные изменения функционального состояния ЖВС: выраженные гипотония ЖП со снижением его концентрационной, эвакуаторной функций, гипомоторная дискинезия желчных путей, гипертонус сфинктеров Одди и Люткенса, что приводило к существенным нарушениям процесса желчевыделения. Комплексный подход к диагностике состояния ЖВС с использованием доступных информативных методов исследования, включая изучение биохимических параметров желчи, расчет индексов литогенности позволил достоверно судить о характере ее поражения при изучаемой патологии. Выявленные изменения функционального состояния ЖВС при хроническом вирусном гепатите С несомненно усугубляются при сопутствующем злоупотреблении алкоголя.

Выводы

1. При хроническом течении гепатита независимо от генеза поражения печени (вирусный или вирусно-алкогольный) ведущими клиническими синдромами являются диспептический и астенический – 82% и 88% случаев соответственно. Регистрация данных синдромов коррелирует с выявленными функциональными расстройствами желчевыводящей системы. Болевой синдром в правом подреберье имеет место в 50% случаев при хроническом вирусном гепатите С «изолированной» этиологии и в 82% - при сопутствующем злоупотреблении алкоголем. Характер болевого синдрома не отражает тип дисфункции желчевыводящей системы.
2. При хроническом гепатите С, протекающем как «изолированно», так и в сочетании со злоупотреблением алкоголем в 99% случаев наблюдается изменение функционального состояния желчевыводящей системы в виде дисфункции желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Независимо от этиологии хронического гепатита в основном имеет место дисфункция желчного пузыря по гипотоническо-гипокинетическому типу и гипертонус сфинктера Одди. В случае сочетания вирусного генеза со злоупотреблением алкоголя наблюдается более выраженная дисфункция сфинктерного аппарата с вовлечением в процесс, как сфинктера Одди, так и сфинктера Люткенса с развитием его гипертонуса.
3. При хроническом течении в печени воспалительного процесса вирусного или сочетанного генеза (вирус+алкоголь) в 100% случаев наблюдается нарушение коллоидного состава пузырной желчи со значительным повышением ее литогенности. Особенно высокая литогенность желчи имеет место при сочетанном генезе поражения (вирус HCV и алкоголь), то есть при вирусно-алкогольном гепатите имеет место наиболее высокий риск развития желчекаменной болезни.
4. При сопоставлении показателей коллоидной стабильности желчи с данными гистологического исследования ткани печени выявлена прямая корреляция, подтверждающая взаимосвязь между стадией фиброза и риском развития желчекаменной болезни: при более выраженном фиброзе имеет место более высокая литогенность желчи.
5. Выявленная корреляционная связь количественных ультразвуковых параметров состояния содержимого желчного пузыря с показателями литогенности (индекс Andrews, индекс Рубенса, индекс Swell, индекс Thomas-Hoffman) свидетельствует о высокой клинической информативности разработанного способа ультразвуковой диагностики литогенности пузырной желчи у пациентов с хроническим гепатитом.

Практические рекомендации

1. В стандартный протокол обследования пациентов с хроническими гепатитами рекомендуется включать ультразвуковую динамическую холецистографию с оценкой сократительной способности желчного пузыря и сфинктеров билиарного тракта для оценки типа дискинезии желчевыводящей системы, что позволит дифференцированно подойти к вопросам терапии.

2. При проведении ультразвуковой динамической холецистографии необходимо оценивать индекс эхоплотности пузырной желчи, при значении которого более 1,3 определяют литогенное состояние пузырной желчи.
3. Учитывая, что при хроническом течении воспалительного процесса в печени в подавляющем большинстве случаев имеет место высокая литогенность желчи, в схемы ведения больных с вирусным и вирусно-алкогольным гепатитом рекомендовано включение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Останко, В. Л. Прогресс в лечении желчекаменной болезни. Терапевтические возможности / В. Л. Останко // Материалы международной 62-й итоговой научной студенческой конференции им. Н. И. Пирогова : Сб. статей / Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2003. – С. 163-164.
2. Останко, В. Л. Хронический некалькулезный холецистит, прогнозирование камнеобразования / В. Л. Останко // Материалы всероссийской 64-й итоговой научной студенческой конференции им. Н. И. Пирогова : Сб. статей / Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2005. – С. 161-162.
3. Оценка коллоидной стабильности желчи у больных с хроническими гепатитами / В. Л. Останко, Э. И. Белобородова, Е. В. Белобородова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. - № 5. – С. 85.
4. Останко, В. Л. Особенности состояния желчевыводящей системы и поджелудочной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом / В. Л. Останко, Э. И. Белобородова, И. О. Гибадулина // Нейрогуморальные механизмы регуляции органов пищеварительной системы в норме и при патологии. Сборник статей научной конференции посвященной 100-летию со дня рождения профессора Е. Ф. Ларина. – Томск, - 2007. – С. 126-128.
5. Останко, В. Л. Биохимические изменения желчи при хронических гепатитах различной этиологии / В. Л. Останко // Вестник Российского Государственного медицинского университета. – Материалы III Международной (XII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции. – Москва, 20 марта 2008. - № 2 (61). – С. 43.
6. Гибадулина, И. О. Результаты изучения состояния желчевыводящей системы у пациентов с гепатитом С / И. О. Гибадулина, В. Л. Останко // Вестник Российского Государственного медицинского университета. – Материалы III Международной (XII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции. – Москва, 20 марта 2008. - № 2 (61). – С. 20-21.
7. Aktuelle Aspekte der Behandlung der chronischen Virus hepatitis / E. V. Beloborodova, E. I. Beloborodova, I. O. Gibadulina, V. L. Ostanko et al. // Koch-Metchnicow journal. – 2008. – N 1. – P. 56-57.
8. Особенности состояния желчевыводящей системы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В. Л. Останко, И. О. Гибадулина, Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 31. – Материалы Тринадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». – 2008. – № 1. – Т. XIII. – С. 35.
9. Прогресс в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Терапевтические возможности / В. Л. Останко, Э. И. Белобородова, И. О. Гибадулина, Е. В. Белобородова // Материалы 8-ой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, апрель 2008. – С. 253-260.
10. Останко, В. Л. Особенности состояния желчевыводящей системы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами различной этиологии / В. Л. Останко // Сборник трудов по материалам конгресса молодых ученых «Науки о человеке». – Томск, май 2008. – С. 134-140.

11. Останко, В. Л. Особенности состояния желчевыводящей системы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом / В. Л. Останко // «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». – Материалы 6-й научно-практической конференции молодых ученых. - Красноярск, июнь 2008. – С. 88-90.
12. Состояние билиарной системы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами различной этиологии / В. Л. Останко, Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова и др. // Научно-практический журнал сибирского отделения Российской академии медицинских наук «Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии». – 2008. - № 22. – С. 39-42.
13. Роль пункционной биопсии печени при хронических вирусных гепатитах / С. А. Перегонцева, Е. В. Белобородова, В. Л. Останко, Э. И. Белобородова // Сборник работ Областной клинической больницы. - г.Томск, 2009. – С. 89-90.
14. Частота выявляемости желчнокаменной болезни при хронических заболеваниях печени / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, В. Л. Останко и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Материалы Четырнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». – Москва, март, 2009. – С. 29.
15. Оценка коллоидной стабильности желчи у больных с хроническими гепатитами различной этиологии / В. Л. Останко, Е. В. Белобородова, И. О. Гибадулина, Э. И. Белобородова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - № 3. – С. 129-131. (г.Иркутск)
16. Состояние желчевыводящей системы при хронических гепатитах различной этиологии / В. Л. Останко, Е. В. Белобородова, И. О. Гибадулина, Э. И. Белобородова // Сибирский медицинский журнал. 2009. – № 3. – С 119-121. (г.Томск).
17. Функциональная характеристика поражения желчевыводящей системы при хронических гепатитах различной этиологии / В. Л. Останко, Е. В. Белобородова, И. О. Гибадулина и др. // Научно-практический журнал сибирского отделения Российской академии медицинских наук «Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии». – 2009. - № 23. – С. 62-66.
18. Поражение гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом / В. Л. Останко, Е. В. Белобородова, И. О. Гибадулина, Э. И. Белобородова // Материалы докладов пятнадцатой Всероссийской научно-технической конференции “Энергетика: экология, надежность, безопасность”. 9-11 декабря 2009г., Томск. – С. 227-228.
19. Останко, В. Л. Структура нарушений биохимического состава пузырной желчи при хронических гепатитах различной этиологии / В. Л. Останко // Аспирантский вестник Поволжья – 2009. - № 7-8. – С. 131-134.

Список использованных сокращений

| | | | |
|------|-----------------------------------|-----|--|
| АлАТ | аланинаминотрансфераза | УАГ | ультразвуковая амплитудная гистография |
| АсАТ | аспартатаминотрансфераза | УЗИ | ультразвуковое исследование |
| БДС | большой дуоденальный сосок | ХВГ | хронический вирусный гепатит |
| ЖВС | желчевыводящая система | ХГ | хронический гепатит |
| ЖКБ | желчекаменная болезнь | ХГС | хронический гепатит С |
| ЖП | желчный пузырь | ХХК | холато-холестериновый коэффициент |
| ИГА | индекс гистологической активности | ЩФ | щелочная фосфатаза |
| ИПЖ | индекс плотности пузырной желчи | ИФА | иммуноферментный анализ |

Подписано в печать 20.04.2010 г.

Усл.печ.листов 0,65 Печать на ризографе.

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 53-04-08

Заказ № 81

Тираж 100 экземпляров