

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Грубова Лариса Владиславовна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПОРАЖЕНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ
АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа - 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Закия Сагадатовна Терезулова

Официальные оппоненты:

зав. кафедрой поликлинической терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Антонина Яковлевна Крюкова

зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Государственного бюджетного образовательного учреждения «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Олег Федорович Калев

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 22 » мая 2012 г в ____ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.006.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Мирсаева. Г.Х.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Последние десятилетия характеризуются возрастающим потреблением населением России алкогольных напитков и суррогатов алкоголя. Среднедушевое потребление чистого алкоголя достигло 18 л в год, что сопровождалось вовлечением новых групп населения, в первую очередь, подростков и мужчин трудоспособного возраста и ростом негативных медико-социальных последствий (Кошкина Е.А., Павловская Н.И. с соавт., 2010).

Истинная распространенность алкогольной болезни печени остается неизвестной, а бессимптомность ее течения на ранних стадиях представляет риск развития необратимых структурных изменений с формированием гепатоцеллюлярной карциномы (В.Т. Ивашкин 2002).

В литературе недостаточно представлены данные об особенностях течения и формирования висцеропатий у лиц молодого возраста в зависимости от прогредиентности алкогольной болезни. Существующие стандарты диагностики не учитывают современную ситуацию и особенности течения гепатопатий у лиц, страдающих алкогольной болезнью.

В клинической практике алкогольная болезнь печени устанавливается неоправданно редко. В связи с этим актуальным является ранняя оценка поражений гепатобилиарной системы у лиц молодого возраста с использованием современных информативных методов исследования.

Цель исследования: Дать комплексную (клинико–биохимическую, гистоморфологическую, ультразвуковую, доплерографическую) характеристику алкогольных поражений гепатобилиарной системы у мужчин молодого возраста, страдающих алкогольной болезнью.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Изучить распространенность алкогольной болезни среди населения крупного промышленного города и ее влияние на показатели заболеваемости и смертности от алкогольной болезни печени.
2. Дать клинико-биохимическую характеристику поражений печени у больных с алкогольной болезнью.

3. Охарактеризовать ультразвуковую картину поражений печени с оценкой ее функционального резерва и билиарной системы при различной степени прогредиентности алкогольной болезни.

4. Изучить взаимосвязь клинико-биохимических, гистоморфологических и ультразвуковых показателей при различных видах алкогольных гепатопатий.

5. Оценить взаимосвязь алкогольных гепатопатий с клинико-морфологическими поражениями гастродуоденальной зоны в зависимости от стадии алкогольной болезни.

6. Разработать алгоритм диагностики алкогольной болезни и поражений гепатобилиарной системы у мужчин молодого возраста при острой и хронической алкогольной интоксикации.

Научная новизна исследования. В работе впервые дана оценка распространенности АБП и влияние ее на показатели смертности среди населения города с развитой промышленностью. По результатам комплексного исследования гепатобилиарного тракта у мужчин молодого возраста страдающих АБ, представлена клинико-функциональная характеристика поражений печени и билиарного тракта в зависимости от стадии АБ и вида гепатопатий. Установлено, что жировая дистрофия печени развивается через 6-7 лет злоупотребления алкоголем преимущественно у больных с АБ I ст. (50,8%). Хронический алкогольный гепатит формируется у больных с «алкогольным стажем» 8-10 лет, чаще с АБ II (58,3%), чем с АБ III ст. (48,6%). Цирроз печени развивается у пациентов злоупотребляющих алкоголь более 10 лет с АБ III ст. (20,0%) . Впервые описаны ангиографические признаки нарушения гепатопортального кровотока при острой и ХАИ в зависимости от стадии алкогольной болезни. Определены индексы портальной гипертензии и фиброза при АБП и доказана их корреляционная взаимосвязь с клинико-биохимическими синдромами, гистоморфологическими признаками повреждения печени и ультразвуковыми данными индексов портальной гипертензии, фиброза и функционального резерва печени.

Научно-практическая значимость работы. Научно обоснованы подходы к оценке алкогольных висцеропатий в зависимости от стадии алкогольной болезни и вида гепатопатий. При комплексной оценке гепато- и гастропатий описаны

наиболее характерные диагностические клинико-биохимические, эндоскопические и ультразвуковые признаки алкогольных поражений гепатобилиарной системы с определением показателей фиброза и функционального резерва печени. Оценена взаимосвязь гепатопатий с гистоморфологическими признаками повреждениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при острой и хронической алкогольной интоксикации. Доказана высокая информативность показателей функционального резерва печени в диагностике скрытых форм портальной гипертензии. Разработанный диагностический алгоритм позволяет выявлять алкогольные висцеропатии, ранние нарушения в гепатобилиарной системе и обосновать тактику лечения.

Внедрение результатов работы в практику. Алгоритм диагностики алкогольных висцеропатий внедрен в практическую деятельность врачей Муниципально-бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 3» и Городское учреждение здравоохранения Республиканский наркологический диспансер № 2 г. Стерлитамака. Результаты исследований используются в учебном процессе кафедр психиатрии и наркологии с курсом Института последипломного образования БГМУ и гигиены труда и профессиональных болезней ГБОУ ВПО БГМУ. По теме диссертационной работы разработаны и опубликованы методические рекомендации (Уфа МЗ РБ, 2011) и пособие для врачей (Уфа БГМУ, 2011).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показатели заболеваемости и смертности от алкогольной болезни печени среди больных гастроэнтерологического профиля в современных условиях занимают ведущее место. Рост распространенности алкогольной болезни характеризуется вовлечением мужчин молодого возраста (до 40 лет).

2. Формирование алкогольной болезни печени у мужчин молодого возраста имеет свои особенности, зависит от алкогольного стажа, вида гепатопатий, сопровождающихся нарушениями печеночной гемодинамики, характерной для каждой стадии алкогольной болезни.

3. Ультразвуковые методы исследования с определением функционального резерва печени позволяют выявлять скрытые формы портальной гипертензии и нарушения в билиарном тракте.

4. Разработанный алгоритм позволяет выявлять больных с хронической алкогольной болезнью с поражением печени в зависимости от стадии болезни, а также закономерное сочетание гепатопатий с повреждением слизистой гастродуоденальной зоны.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены на: I Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2011); научной конференции «Вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2011); V научной конференции «Теория и практика современной науки» (Москва, 2012 г); совместном заседании кафедр гигиены труда и профессиональных болезней и терапии и клинической фармакологии с курсом Института последипломного образования БГМУ 19.01.2012г.

Личное участие автора. Автором лично обследованы 205 больных с алкогольными висцеропатиями с применением медико-статистических, анкетных, клинико-биохимических, гистоморфологических, эндоскопических и ультразвуковых методов. Выбор направления исследования, анализ и обобщение полученных результатов исследования принадлежит автору. В работах, выполненных в соавторстве, вклад автора является определяющим: от постановки задач до обсуждения результатов и их внедрения в практику. Автором лично проведена статистическая обработка материалов и оформление диссертации.

Связь с планом НИР. Работа выполнена на базе кафедры гигиены труда и профессиональных болезней БГМУ в рамках комплексной темы и включена в план научных исследований ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России (регистрационный номер 0120.00702370).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 129 листах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов,

практических рекомендаций, иллюстрирована 7 рисунками, 15 таблицами, 15 сонограммами. Указатель литературы включает 153 источника, из них 89 отечественных и 64 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач нами был применен комплексный подход с использованием медико-статистических, клинико-лабораторных, гистоморфологических, инструментальных методов исследования. Для оценки распространенности зарегистрированных случаев ХАБ и ее влияние на показатели смертности населения были проведены медико-статистические исследования по данным отчетов ГУЗ РНД № 2 и гастроэнтерологической службы г. Стерлитамака за 5 лет (форма № 30).

Исследования проводились в динамике (2006-2010 гг.) на базе терапевтического (гастроэнтерологического) и токсикологического отделений МБУЗ ГБ №3. Для выявления лиц, злоупотребляющих спиртными напитками и больных АБ проводилось целевое анонимное анкетирование, а также использовались физические и лабораторные маркеры хронической алкогольной интоксикации по В.С. Моисееву, П.П. Огурцову (1997).

По результатам анкетирования, физических и лабораторных маркеров ХАИ, объектом исследования стали 205 мужчин молодого возраста (до 40 лет) с хронической алкогольной болезнью (ХАБ) – основная группа. Из них больные с ХАИ – 104, с ОАИ, развившейся на фоне хронической алкогольной болезни - 101 мужчина. В работе использовали классификацию ХАБ, предложенную Пауковым В.С. и соавт., 2001г., в которой выделяют три стадии, определяющие ее патогенез. Диагноз ОАИ устанавливали согласно классификации Лужникова Е. А. и соавт. (1994). Контрольную группу составили 50 больных гастроэнтерологического профиля сопоставимого возраста без признаков АБ.

Кроме того, критериями включения в исследование было отсутствие маркеров гепатита HCV, HDV, HBV. Среди больных основной группы неактивное носительство HBV выявлено в 45,4% случаях.

У всех пациентов проводился клинический анализ крови, мочи, ЭКГ в 12 отведениях, по показаниям - компьютерная томография головного мозга и брюшной

полости, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости. Все пациенты были проконсультированы узкими специалистами.

Для уточнения функционального состояния печени проводились биохимические исследования сыворотки крови (на анализаторе Сапфир-400) с определением уровня общего белка и белковых фракций, содержания холестерина, общего, прямого и непрямого билирубина, С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, ГГТ, АЛТ и АСТ, а также креатинина, мочевины и глюкозы. Определяли уровень IgA методом ИФА (на анализаторе Униплан-АИФР 01).

Проводили ФГДС по общепринятой методике на аппарате фирмы GIF – 2Т10 «OLYMPUS». Полученные данные интерпретированы в соответствии с классификацией нозологических форм гастритов по Л.И.Аруину и соавт, (1993), эзофагиты и дуодениты - по эндоскопическим и морфологическим критериям отечественных и зарубежных авторов.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате «Аloka 4000», «Sono Ace 8800» с использованием конвексных датчиков 3,0-6,0 МГц утром, натощак. С целью выявления изменений в гепатобилиарной системе были применены скрининговые и уточняющие диагностические методы. Скрининговые ультразвуковые исследования (В-режим, доплерография) проводились по общепринятой методике. При исследовании печеночной гемодинамики особое внимание уделялось строению ее сосудистой сети. Изучали воротную и печеночные вены, общую печеночную артерию, селезеночную артерию и вену, а также верхние брыжеечные артерию и вену. Уточняли наличие сосудистых шунтов и анастомозов, а при наличии реканализованной пупочной вены, измеряли в ней параметры кровотока. Количественная оценка кровотока проводилась в режиме импульсной доплерографии с определением параметров: V_{max} (максимальная скорость кровотока), V_{min} (минимальная скорость кровотока), RI (резистивный индекс), PI (пульсационный индекс). Рассчитывали величину объемной скорости кровотока (V_{vol}) в исследуемых сосудах. Перечисленные показатели использовали в последующих вычислениях: индекса застоя (ИЗ), печеночно-сосудистого (ПСИ) и сплено-портального индексов (СПИ), которые и анализировали в сопоставлении с видами гепатопатий.

Уточняющие ультразвуковые методы включали оценку функции желчного пузыря и сфинктера Одди с применением хофитоловой пробы, а определение функционального резерва печени - нагрузочного пищевого теста (пробного завтрака).

Для получения информации о патоморфологических изменениях печеночной ткани нами были проанализированы протоколы секционных материалов лиц с АБ, умерших в отделении (37 из 436 случаев).

Результаты исследований обрабатывались методом вариационной статистики. Методологической основой исследования явились принципы доказательной медицины. Результаты исследования получены при обработке материалов с применением программного пакета Microsoft Office 2010.

Результаты исследования и их обсуждение. Изучение алкогольной ситуации в г. Стерлитамаке выявило увеличение зарегистрированных случаев с АБ за 2006-2010 гг. с вовлечением в процесс в большей степени мужского населения в возрасте до 40 лет, что влияло на увеличение смертности от АБП и АЦП. Показатели смертности от АБП увеличились в 3 раза (от 25,6% до 69,6%), от цирроза на 3,2% (от 12,5% до 15,7%) (рис.1, 2).

По анкетным данным формирование влечения к спиртным напиткам у 23,4% больных с АБ I ст., происходило на протяжении 6-7 лет, у - 7,3% от 8 до 10 лет. У пациентов с АБ II ст. длительность злоупотребления от 8 до 10 лет установлена в 35,1% , более 10 лет- 10,2% случаях. Лица с АБ III ст. более 10 лет злоупотребляли алкоголем в 23,9% случаях.

Нами установлено, что в структуре смертности гастроэнтерологических больных наибольший удельный вес занимает АБП, а от АЦП умирает каждый 6 больной, в то время, как в структуре болезней гепатобилиарной системы АБП занимает 7 место, а на алкогольный цирроз печени приходится единичные случаи (0,05%).

Полученные данные свидетельствуют, что существующие стандарты диагностики АБП не учитывают современную ситуацию ее распространенности, что ведет к несвоевременной диагностике алкогольных висцеропатий, влияющих на показатели смертности населения. Это диктует необходимость углубленного

изучения гепатобилиарной системы с использованием современных информативных методов исследования.

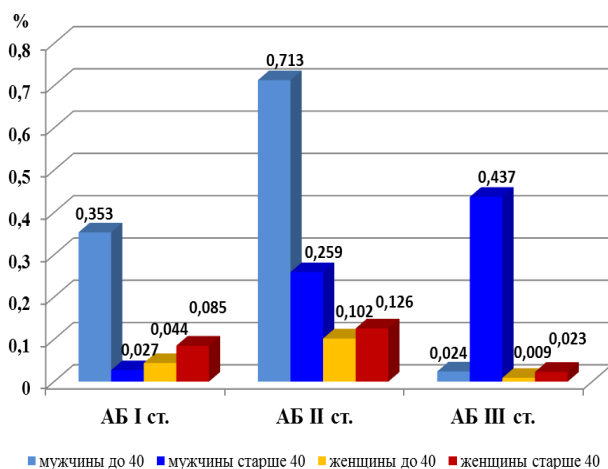


Рис.1. Показатели состоящих на диспансерном учете в зависимости от стадий алкогольной болезни на 100 тыс. населения

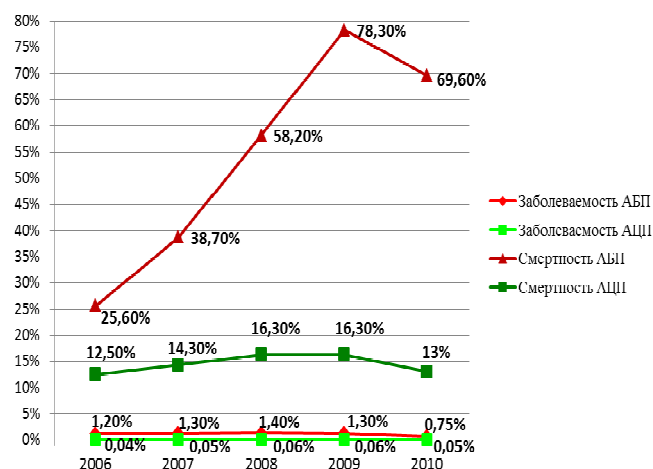


Рис.2. Показатели структуры заболеваемости и смертности больных с алкогольной болезнью и циррозами печени.

Комплексная оценка позволила выделить определенные закономерности формирования алкогольных висцеропатий. Выделен симптомокомплекс ранних и поздних клинических и биохимических нарушений в зависимости от стадии АБ. К ранним клиническим проявлениям относятся гепатомегалия и нарушения в билиарной системе, обуславливающие болевой синдром и субфебрилитет. К поздним - отнесены уменьшение печени в размерах, спленомегалия, портосистемная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, правосторонний печеночный гидроторакс и асцит на фоне астенического синдрома и «печеночных знаков». Степень увеличения печени коррелировала со стадиями алкогольной болезни и тяжестью гепатопатий, что позволяло считать синдром гепатомегалии важным диагностическим признаком у данной категории больных.

Клиническую картину расстройств в билиарном тракте обуславливали дисфункциональные расстройства и воспаление, проявляющиеся болью по типу желчной колики у больных с острой алкогольной интоксикацией и тупой, распирающей - у лиц с ХАИ. Эти расстройства ассоциировались с нарушением

опорожнения желчного пузыря и свидетельствовали о его гипомоторной дискинезии.

Результаты наших исследований показали, что поражения печени на ранних этапах (АБ I ст.) характеризуются развитием жировой дистрофии печени с преимущественным формированием цитолитического и холестатического синдромов. По мере прогрессирования процесса и развития гепатита (АБ II-III ст. и ОАИ) присоединяются мезенхимально-воспалительный синдром и синдром гиперспленизма. Синдром печеночно-клеточной недостаточности и шунтирования возникает на поздних стадиях АБП - цирроза печени у больных с АБ III ст. (Рис.3).

Корреляционный анализ клинических данных, биохимических показателей сыворотки крови и гистоморфологических признаков поражений печени выявил высокие коэффициенты у лиц с АБ II-III ст. (соответственно $r=0,74\pm 0,05$; $r=0,79\pm 0,01$), что свидетельствует высокой ценности указанных показателей в диагностике алкогольных гепатопатий.

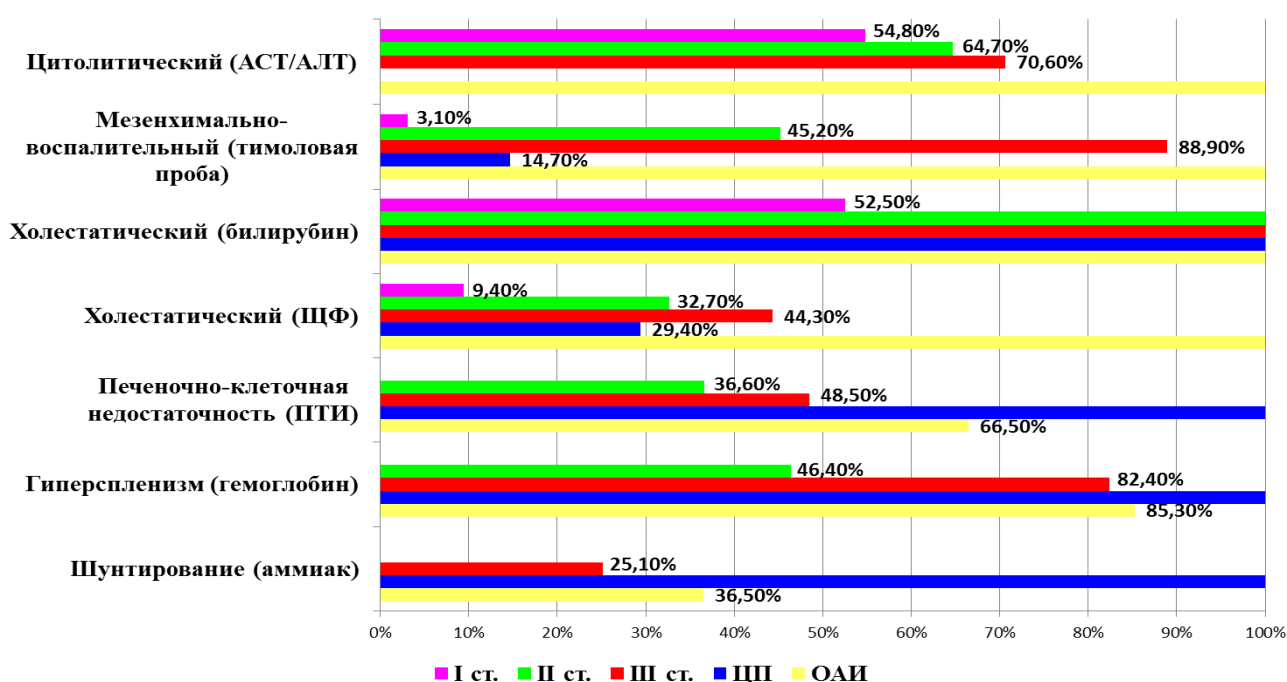


Рис.3 Частота развития биохимических синдромов у больных с АБ,%

Клинические проявления с алкогольных поражений СОЖ и ДПК у больных проявлялись первичными и вторичными гастроинтестинальными симптомами. Несмотря на диагностическую ценность первичных гастроинтестинальных симптомов (боли в эпигастрии, изжогу, изменение языка, синдром раздраженного

кишечника), обусловленных непосредственным токсическим действием алкоголя и его метаболитов на слизистую оболочку пищевода, моторно-эвакуаторную и секреторную функцию желудка и ДПК, основное значение в диагностике гастропатий, принадлежит вторичным гастроинтестинальным симптомам. Для лиц с АБ I-II ст. характерны тошнота и анорексия. Для больных с АБ III ст. и лиц с ОАИ - триада вторичных гастроинтестинальных симптомов (тошнота, рвота, анорексия), которые развиваются более, чем у половины больных с АБ III ст. и имеют место у каждого второго больного с ОАИ.

Следует отметить, что эндоскопические данные указывали на различие частоты поражений СОЖ и ДПК в отдельных возрастных группах больных. Так, у больных с АБ I ст. установлены поверхностный и гипертрофический гастриты, выявляемые с одинаковой частотой в обеих возрастных группах. По мере прогрессирования АБ преобладают поверхностный и антральный атрофически-гиперпластический гастриты, частота развития которых в возрастной категории 30-39 лет статистически значимо выше, чем у лиц в возрасте 20-29 лет (58,8% против 39,5%). У больных с АБ III ст. преобладал алкогольный антральный атрофически-гиперпластический гастрит у лиц 30-39 лет. Закономерной эндоскопической картиной при ОАИ был эритематозно-экссудативный гастрит, наиболее характерный в возрасте 20-29 лет (75,8% против 37,5% - в группе 30-39 лет). Нормальная картина СОЖ чаще наблюдалась у лиц с АБ I ст. в возрасте 20-29 лет (20,5%) и не отличалась от данных лиц КГ (27,2%).

Обсемененность *H. pylori* антрального отдела желудка установлена у большинства больных с АБ I ст. (88,2%) и в меньшей степени у лиц АБ II – III ст. соответственно: 44,3% и 51,2%. При ОАИ инфицированность НР снижается до 38,1%, в то время, как в КГ микробиологические исследования подтвердили инфицированность в 100% случаях.

Данные дуоденоскопии выявили поверхностный дуоденит у каждого пятого больного с АБ I ст. в возрасте 20-29 лет (21,3%) и у каждого четвертого в возрасте 30-39 лет (25,4%). Независимо от возрастной категории у каждого третьего больного с АБ II ст. установлены поверхностный и диффузный дуодениты. У лиц с АБ III ст. наиболее чаще встречались диффузный и атрофический дуодениты. Для больных с

ОАИ характерны диффузные дуодениты, частота развития которых в возрастной группе 20-29 лет была в 2 раза выше, чем у лиц 30-39 лет.

Проявлением нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК являются рефлюкс-эзофагит, дуоденогастральный рефлюкс и их сочетание, которые наиболее часто отмечены у лиц с АБ III ст. в обеих возрастных группах. Рефлюкс-эзофагит установлен у каждого второго с АБ III ст. (49,1% и 56,6%), с АБ II ст. у каждого третьего (34,3% и 47,0%), а с АБ I ст. у каждого пятого больного (21,6% и 21,5%). Следует отметить, что вовлечение большого дуоденального сосочка в патологический процесс было характерно для всех обследованных.

Особенностью развития гепатопатий является их характерное сочетание с клинико-эндоскопической картиной алкогольных поражений СОЖ и ДПК: ЖДП развивается у каждого второго больного (50,8%) с АБ I ст. и сочетается с развитием поверхностных и гипертрофических гастритов и поверхностных дуоденитов, сопровождающихся болевым синдромом, тошнотой и анорексией; ХАГ формируется у половины больных (58,3%) с АБ II ст., сопровождается изжогой, тошнотой и анорексией при эндоскопической картине поверхностных и атрофически-гиперпластических антральных гастритов в сочетании с поверхностными и диффузными дуоденитами и рефлюкс - эзофагитами, дуоденогастральным рефлюксом и их сочетании; АЦП развивается у каждого пятого больного (20,0%) с АБ III ст. при этом наиболее характерными являются атрофически-гиперпластические гастриты антрального отдела желудка, диффузные и атрофические дуодениты с выше перечисленными рефлюксами, проявляющиеся изжогой, тошнотой, рвотой и анорексией. Для больных с ОАГ характерны эритематозно-экссудативные гастриты и диффузные дуодениты при наличии всех первичных и вторичных гастроинтестинальных синдромов с развитием патологических рефлюксов.

По данным скринирующих ультразвуковых методов исследования установлено, что структурно-функциональные поражения печени развиваются с I ст. алкогольной болезни и сопровождаются ранним развитием портальной гипертензии; по мере прогрессирования болезни и утяжелением гепатопатий становятся более выраженными и подтверждаются данными УЗИ: изменение размеров, структуры и

функции печени, нарушение печеночной гемодинамики, высокие показатели маркеров фиброза (AVR соотношения, индексов гистологической активности в ОПА и СА) и портальной гипертензии (индекса застоя, ПСИ и СПИ), снижение показателей функционального резерва печени.

У больных с АБ структурные изменения паренхимы печени носили диффузный и очаговый характер и были представлены в виде повышенной эхогенности паренхимы, ее зернистости и неоднородности. У лиц с АБ II-III ст. появление высокоэхогенных сигналов вокруг ворот портальной вены свидетельствовало о перипортальном фиброзе и подтверждалось гистоморфологическим исследованием печени, полученным при патологоанатомическом вскрытии умерших от АБП.

По данным доплерографии нами установлены характерные стадийные изменения печеночного кровотока. Так, для больных с АБ I ст. с ЖДП характерны внутрипеченочные гемодинамические нарушения, проявляющиеся повышением индекса гиперемии и маркера фиброза печени. У лиц с АБ II-III ст. развиваются, как внутри- так, и внепеченочные гемодинамические сдвиги, возникающие за счет снижения линейной скорости кровотока в воротной, селезеночной венах и увеличения линейной и объемной скорости кровотока в печеночной и селезеночной артериях. Проявлением этих изменений является снижение показателей портальной и повышение артериальной перфузии печени, что сопровождалось значительным увеличением показателей индекса гиперемии, при одновременном снижении печеночно-сосудистого индекса и повышении маркера фиброза печени. Для этой группы больных было характерно развитие пищеводных коллатералей, о чем свидетельствовало превышение сплено-портального индекса в 1,5-2 раза. В отличие от хронических гепатопатий, при развитии ОАГ, внепеченочные гемодинамические нарушения возникают уже у лиц с I ст. алкогольной болезни. Показатели индексов гистологической активности в печеночной и селезеночной артериях позволили верифицировать активность процесса: высокие показатели свидетельствовали о развитии фиброзных изменений в печени и установлены у больных с ХАБ III ст. в ОПА ($RI=0,75\pm 0,08$) и СА ($RI=0,77\pm 0,4$); низкие - о развитии ОАГ и установлены у лиц с ОАИ при АБ III ст.: ОПА ($RI=0,61\pm 0,02$), СА ($RI=0,49\pm 0,01$).

Учитывая возможности ультразвуковой доплерометрии для оценки скрытой портальной гипертензии и определения функционального резерва печени был применен функциональный тест (пробный завтрак), позволивший выявить изменения этих показателей. Если у больных с АБ I-II ст. при острой и ХАИ на фоне повышенного уровня общего базального кровотока определялось увеличение кровотока после пищевой нагрузки, то у лиц с АБ III ст. прослеживалось его снижение. Это сопровождалось снижением резерва печени, что отражается в индексах (Jnd ООПК) общего объемного печеночного кровотока (таблица 1).

Таблица 1- Показатели функционального резерва печени по данным ультразвуковой доплерометрии, М±m

Группы обследованных		ООПК базальный, мл/мин	ООПК нагрузочный мл/мин	Jnd Vvol ВВ	Jnd Vvol ОПА	Jnd ООПК
АБ I	ХАГ	2170±270	3212±145	1,04±0,01*	1,9±0,02*	1,48±0,02*
	ОАГ	2385±265	3475±200	1,38±0,004*	1,5±0,003*	1,45±0,004*
АБ II	ХАГ	3095±360	3409±327	1,01±0,012*	1,2±0,011**	1,1±0,012**
	ОАГ	3184±258	3225±264	1,0±0,004**	1,16±0,002**	1,01±0,003**
АБ III	ХАГ	3329±380	2554±300	0,77±0,01**	0,75±0,01***	0,76±0,011***
	ОАГ	3411±260	1775±190	0,71±0,002***	0,71±0,001***	0,52±0,002***
АБ III	ЦП	3693±250	2462±325	0,67±0,002***	0,65±0,001***	0,67±0,002***
	АЦП при ОАГ	4114±300	2050±135	0,50±0,003***	0,50±0,001***	0,50±0,002***
КГ		2310±370	4958±460	2,2±0,0012	2,08±0,0012	2,1±0,0012***

Примечание: * достоверность между показателями основной группы и группы сравнения при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$; *** -при $p < 0,001$.

Раннее развитие холестатического синдрома у больных с АБ указывало на необходимость изучения билиарного тракта. Установлено, что у больных с ЖДП формируется гипертрофический, с ХАГ – атрофический холецистит, а при АЦП определяются гипертрофированные стенки деформированного желчного пузыря. Следует отметить, при ОАГ острый катаральный холецистит сопровождался регионарным лимфаденитом на фоне утолщенных «слоистых» стенок и воспаления перивезикального пространства. Соответственно описанным изменениям наблюдались скоростные изменения кровотока в пузырной артерии: снижение кровотока до 12 ± 2 см/с при ХАИ, отсутствие при ЦП и увеличение до 42 см/с при ОАИ.

При оценке функционального состояния ЖП и сфинктерного аппарата применили хофитоловую пробу, результаты которой позволили констатировать снижение объема выделенной желчи по мере утяжеления гепатопатий. Что касается состояния сфинктера Одди, то имеются некоторые различия: в ответ на пробный завтрак расширение холедоха при ОАИ не происходит ($r=0,11-0,16$), свидетельствуя о снижении секреции желчи и желчевыделения на фоне ОАГ и острого холецистита. Увеличение просвета холедоха при ХАИ ($r=0,51-0,62$), свидетельствует о повышении тонуса сфинктера Одди (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели функционального состояния билиарной системы у обследованных больных до и после хофитоловой пробы, ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Виды гепатопатий у лиц с ХАИ			Виды гепатопатий у лиц с ОАИ			КГ
	ЖДП	ХАГ	АЦП	ОСГ	ОАГ	ОАГ на фоне ЦП	
объем ЖП натошак, мл	44±1,1**	27,5±2,5*	14,5±2,5**	60±1,1***	42±2,5**	14,5±2,5***	21±1,5
коэффициент сокращения, %	38±5**	28±2**	20±3***	17,5±0,5***	14,5±0,5***	12,5±0,5***	60±10
объем выделенной желчи, мл	15±2,1**	7±1,2**	3,1±1,0***	10±1,1***	6±1,3***	2±1,5***	10±2
D холедоха натошак, мм	4,2±1,2**	4,3±1,5**	7,0±1,8**	5,2±1,2***	4,3±1,5***	8,0±1,8***	2,8±0,12
D холедоха после хофитола, мм	6,2 ± 0,5	5,7±0,5**	8,0±1,5***	5,7±0,5***	4,7±0,5***	8,2±1,5***	3,0±0,5

Примечания: * - достоверность между показателями основной группы и группы сравнения при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$; *** - при $p < 0,001$

Результаты комплексного исследования гепатобилиарной системы у мужчин молодого возраста, страдающих АБ, позволили разработать диагностический алгоритм алкогольных висцеропатий, который предполагает пошаговый подход в 3 этапа. На I этапе для выявления лиц со скрытыми формами алкоголизма и инициальной алкогольной болезнью, предлагается целевое анонимное анкетирование, включающее тест - опросник «GAGE», карту самоотчета «ПАС», физические и лабораторные маркеры ХАИ. Полученные результаты анамнеза, тестирования, изучение физических и лабораторных маркеров, клиничко-

биохимических данных позволяют выявить больных алкогольной болезнью. На II этапе для диагностики алкогольной патологии желудка и ДПК рекомендуется учитывать наличие первичных и вторичных гастроинтестинальных симптомов и данных эндоскопического исследования. III этап включает диагностику алкогольных поражений печени с учетом клинико-биохимических данных и ультразвукового исследования, позволяющих установить характер гепатопатий и нарушения гемодинамики в зависимости от стадии алкогольной болезни, а также нарушений в билиарной системе. Дополнительно исследуют функциональный резерв печени для определения скрытых форм портальной гипертензии, что позволяет оценить ее резервные возможности при различной степени прогредиентности алкогольной болезни.

Алгоритм диагностики алкогольных гепатопатий

I этап Диагностика алкогольной болезни по маркерам ХАИ			
положительный алкогольный анамнез	положительные тесты «GACE», «ПАС», «Сетка LeGo»	положительные 6 и более физических маркеров ХАИ	положительные биохимические маркеры ХАИ: ГГТ, АЛТ, АСТ, JgA

II этап – Диагностика алкогольной патологии желудка и ДПК			
Гастроинтестинальные симптомы		ФГДС	
Первичные	Вторичные	Гастриты	Дуодениты
боли в эпигастрии, изжога, изменение языка, запоры, диарея	тошнота, рвота, анорексия	поверхностный, гипертрофический, антральный атрофически-гиперпластический, эритематозно-экссудативный	поверхностный диффузный, атрофический
АБ I	АБ II	АБ III	ОАИ
боли в эпигастрии, тошнота, анорексия, поверхностные и гипертрофическ ие гастриты, поверхностные дуодениты	изжога, изменение языка, тошнота, анорексия, поверхностный и атрофически- гиперпластический антральный гастрит, поверхностный и диффузный дуодениты	изжога, изменение языка, тошнота, рвота, анорексия, антральный атрофически- гиперпластический гастрит, атрофический и диффузный дуодениты	боли в эпигастрии, изменение языка, тошнота, рвота, анорексия, эритематозно- экссудативные гастриты и диффузные дуодениты

III этап – Диагностика алкогольных поражений печени

Клинические синдромы	Биохимические синдромы	УЗИ гепатобилиарной системы		
«печеночные знаки», астенический синдром, боль в правом подреберье, гепатоспленомегалия, нарушения в БС, синдром воспаления ЖП, ПСЭ, ГРС, правосторонний гидроторакс, асцит	цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный, гиперспленизм, печеночно-клеточная недостаточность, шунтирование	изменения печени	изменения в БС	хофитоловая проба
		контуры, размеры, структура, гемодинамика спленомегалия, асцит	размеры, стенка, полость, перивезикальные ткани, реакция лимфатической системы, кровотоков в пузырной артерии, диаметр холедоха	эффективность желчевыделения, изменение диаметра холедоха, (сф. Одди тонус нормальный, гипотония, спазм)
АБ I (ЖДП)	АБ II (ХАГ)	АБ III (ХАГ)	АБ III (ЦП)	ОАИ (ОАГ)
гепатомегалия, боли в правом подреберье, цитолитический, холестатический	гепатоспленомегалия, астенический синдром, боли в правом подреберье, цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный, гиперспленизм	«печеночные знаки», астенический синдром, гепатоспленомегалия, цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный, гиперспленизм	«печеночные знаки», астенический синдром, уменьшение печени, спленомегалия, ПСЭ, ГРС, правосторонний гидроторакс, асцит, печеночно-клеточная недостаточность, шунтирование	астенический синдром, повышение $t > 38^{\circ}\text{C}$, гепатоспленомегалия, гиперспленизм, мезенхимально-воспалительный, холестатический

Допплерография

внутрипеченочные гемодинамические сдвиги	внутри- и внепеченочные гемодинамические сдвиги			маркеры ПГ: индекс гиперемии, ПСИ, СПИ	маркеры фиброза: RI и PI (ОПА, СА), AVR
АБ I ст.	АБ II ст.	АБ III ст.	ОАИ	функциональный резерв печени	
				снижен в 1,5 раза	снижен в 2 раза
				АБ I ст.	АБ II ст.
				снижен в 3 раза	снижен в 3-4 раза
				АБ III ст.	ОАИ

Проведенное комплексное исследование гепатобилиарной системы позволило установить наиболее характерные клинические, биохимические, ультразвуковые признаки алкогольных поражений печени и билиарного тракта у мужчин молодого возраста в зависимости от прогредиентности алкогольной болезни. Результаты исследований позволили сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ:

1. На показатели смертности населения крупного промышленного города влияет распространенность алкогольной болезни с вовлечением лиц молодого возраста обоего пола с преобладанием мужчин, что обуславливает увеличение смертности от алкогольной болезни печени.

2. Поражения печени при алкогольной болезни зависят от ее проградентности, носят диффузный характер и отличаются ускоренными темпами развития с ранним формированием портальной гипертензии. При АБ I ст. жировая дистрофия печени развивается у каждого второго больного (50,8%), злоупотребляющего алкоголь в течение 6-7 лет, при АБ II ст. хронический алкогольный гепатит формируется более, чем у половины больных (58,3%) с «алкогольным стажем» 8-10 лет, при АБ III ст. цирроз печени выявляется у каждого пятого (20,0%) больного, имеющего «алкогольный стаж» более 10 лет.

3. Клинико-биохимический синдромокомплекс при АБ I ст. проявляется гепатомегалией, развитием цитолитического и холестатического синдромов; при АБ II-III ст. и ОАГ присоединяется спленомегалия, мезенхимально-воспалительный и синдром гиперспленизма. При циррозе печени у каждого второго (50,0%) развивается порто-системная энцефалопатия и правосторонний печеночный гидроторакс, у всех больных - синдром печеночно-клеточной недостаточности и шунтирования.

4. Нарушения печеночного кровотока при алкогольной болезни имеют свои особенности: у лиц с АБ I ст. развиваются внутripеченочные гемодинамические сдвиги со снижением функционального резерва печени в 1,5 раза. По мере прогрессирования болезни (АБ II-III ст.) происходит генерализация гемодинамических нарушений с увеличением показателей маркеров портальной гипертензии, фиброза печени и индексов гистологической активности, уменьшением функционального резерва печени в 2-3 раза и развитием пищеводных коллатералей. При ОАГ генерализация гемодинамических нарушений возникает уже с I стадии АБ со снижением функционального резерва печени в 3 - 4 раза.

5. Расстройства в билиарной системе у больных с алкогольной болезнью печени связаны с видом гепатопатий, носят вторичный характер и проявляются

гипотоническо – гипокинетической дисфункции билиарного тракта, что обуславливает раннее развитие холестаза.

6. Особенностью алкогольных висцеропатий у мужчин молодого возраста является характерные сочетания гепатопатий с поражением слизистой гастродуоденальной зоны. При ЖДП наиболее характерно развитие поверхностных и гипертрофических гастритов и поверхностных дуоденитов; с ХАГ - антральных атрофически - гиперпластических гастритов и поверхностных и диффузных дуоденитов; с ЦП - атрофических гастритов тела, атрофически-гиперпластических антральных гастритов и диффузных и атрофических дуоденитов. У лиц с ОАГ наиболее часто выявляются эритематозно-экссудативные гастриты и диффузные дуодениты.

7. По результатам комплексного подхода в оценке поражений гепатобилиарной системы у мужчин молодого возраста разработан алгоритм диагностики, позволяющий выявлять алкогольные висцеропатии и определять тактику лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления лиц, страдающих алкогольной болезнью или скрытыми формами алкоголизма, среди больных гастроэнтерологического профиля, в практической деятельности врачей рекомендовано применять тесты - опросники «GAGE», «Сетка LeGo», физические и лабораторные маркеры хронической алкогольной интоксикации.

2. В клинико-биохимической картине алкогольных гепатопатий ранними диагностическими признаками являются у больных с АБ I ст. гепатомегалия, цитолитический и холестатический синдромы. По мере прогрессирования болезни (АБ II-III ст.) и при ОАИ дополнительно развиваются спленомегалия, гиперспленизм, мезенхимально-воспалительный синдром. Поздние диагностические признаки - уменьшение печени в размерах, гепаторенальный синдром, порто-системная энцефалопатия, синдром печеночно-клеточной недостаточности и шунтирования

3. Комплексное ультразвуковое исследование печени с оценкой печеночной гемодинамики, с расчетом маркеров портальной гипертензии (индекс застоя, ПСИ и

СПИ) и фиброза (резистивные характеристики ОПА и СА, показатели AVR) являются информативными для диагностики гепатопатий.

4. Для установления функционального состояния печени и диагностики скрытых форм портальной гипертензии рекомендуется определять функциональный резерв печени.

5. У больных с АБ при оценке функциональных расстройств в билиарной системе информативным является хофитоловая проба.

6. Разработанный алгоритм с использованием тест - опросников, физических и лабораторных маркеров ХАИ, биохимических тестов, данных эндоскопического и ультразвукового исследований рекомендуется применять для диагностики скрытых стадий АБ и динамического наблюдения за больными с алкогольными гепатопатиями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Грубова, Л.В. Распространенность алкогольной болезни среди лиц молодого возраста / Л.В. Грубова, З.С. Терегулова, Н.М. Винник // **Здравоохранение Российской Федерации.** - 2011. - № 5. - С. 19.

2. Грубова, Л.В. Ультразвуковая диагностика нарушений в билиарной системе при алкогольной болезни у мужчин молодого возраста / Л.В. Грубова // **Практическая медицина.** - 2011. - № 1 (48). – С. 142-144.

3. Грубова, Л.В. Показатели функционального резерва печени в диагностике скрытых форм портальной гипертензии и алкогольной болезни / Л.В. Грубова, З.С. Терегулова // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.** - 2011. - № 25. – С. 58-59.

4. Грубова, Л.В. Клинико-функциональная оценка поражений гепато-билиарной системы при алкогольной болезни у мужчин молодого возраста / Л.В. Грубова // **Врач-аспирант.** - 2012. - № 2 (51). - С. 46-52.

5. Грубова, Л.В. Алкогольные поражения печени у мужчин молодого возраста по данным ультразвукового исследования / Л.В. Грубова // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы и перспективы развития: материалы I Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2011. - С. 9-13.

6. Грубова, Л.В. Гемодинамические нарушения в гепатобилиарной системе у мужчин молодого возраста на фоне острой алкогольной интоксикации / Л.В. Грубова // Актуальные научные исследования: материалы Международной научно-практической конференции. – Киев, 2011. - С. 4-7.

7. Грубова, Л.В. Маркеры ХАИ - возможности применения в практике врача-терапевта / Л.В. Грубова // Теория и практика современной науки: материалы IV заочной научной конференции. – М., 2012. - С. 648-651.

8. Грубова, Л.В. Особенности нарушений печеночной гемодинамики при алкогольной болезни у молодых мужчин / Л.В. Грубова, З.С. Терегулова // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук: материалы Международной научно-практической конференции. – М., 2011. - С. 254-257.

9. Грубова, Л.В. Нарушения в печени и билиарном тракте у мужчин молодого возраста при остром алкогольном гепатите по данным ультразвукового сканирования / Л.В. Грубова // Вопросы современной медицины: материалы Международной научно-практической конференции. - Новосибирск, 2011. - С. 100-106.

10. Грубова, Л.В. Клинико-эндоскопическая картина алкогольных поражений гастродуоденальной зоны / Л.В. Грубова // Теория и практика современной науки: материалы V заочной научной конференции. - Тюмень, 2012. - С. 11-17.

11. Поражение гепатобилиарной системы при хронической алкогольной болезни: пособие для врачей / Л.В. Грубова, З.С. Терегулова, Б.Ф. Терегулов, А.А. Алтынбаева. - Уфа, 2011. – 20 с.

12. Комплексная ультразвуковая диагностика поражений печени и билиарного тракта у мужчин молодого возраста при хронической алкогольной болезни: методические рекомендации для врачей / Л.В. Грубова, З.С. Терегулова, Б.Ф. Терегулов, Г.Ф. Магданова, Е.Б. Дайнеко. - Уфа, 2011. – 25 с.

Принятые сокращения:

АБ	- алкогольная болезнь	ОАИ	- острая алкогольная интоксикация
АБП	- алкогольная болезнь печени	ОПА	- общая печеночная артерия
АVR	- артерио-портальное соотношение	ОСГ	- острый стеатогепатит
АЦП	- алкогольный цирроз печени	ООПК	- общий объемный печеночный Кровоток
ДПК	- двенадцатиперстная кишка	ПСИ	- печеночно-сосудистый индекс
ЖДП	- жировая дистрофия печени	ПГ	- портальная гипертензия
ЖП	- желчный пузырь	ФРП	- функциональный резерв печени
СОЖ	- слизистая оболочка желудка	ХАГ	- хронический алкогольный гепатит
СПИ	- сплено-портальный индекс	ХАБ	- хроническая алкогольная болезнь
СА	- селезеночная артерия	ХАИ	- хроническая алкогольная интоксикация
ОАГ	- острый алкогольный гепатит	ПСИ	- печеночно-сосудистый индекс