



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41846 (13) A

(51) 7 A61B10/00, G01N33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

1

2

(21) 2001053610

(22) 29.05.2001

(24) 17.09.2001

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Хворостінка Володимир Миколаєвич, Закут
Вайль Рафік(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб діагностики хронічних дифузних захворювань печінки, що включає оцінку стану жовчотворюючої і жовчовидільної функції печінки шляхом біохімічного дослідження жовчі при багаторазовому зондуванні, який **відрізняється** тим, що цей стан печінки оцінюють по рівню білірубіну, холестерину, жовчної кислоти, холато-холестеринового коефіцієнта і ліпідного комплексу в міхуровій та печінковій жовчі, і якщо рівень білірубіну, холато-холестеринового коефіцієнта і ліпідного комплексу знижується, а холестерину і жовчної кислоти підвищується по відношенню до норми та попередніх

значень, то діагностують більш високий ступінь тяжкості дифузного захворювання печінки, причому при рівнях білірубіну $576,0 \pm 17,0$ та $294,0 \pm 13,4$, холестерину $3,94 \pm 0,41$ та $1,07 \pm 0,27$, жовчної кислоти $5,40 \pm 0,14$ та $4,04 \pm 0,13$, холато-холестеринового коефіцієнта $1,37 \pm 0,14$ та $3,77 \pm 0,11$ і ліпідного комплексу $8,14 \pm 0,31$ та $3,24 \pm 0,18$ діагностують хронічний гепатит з помірною активністю печінки, при рівнях білірубіну $541,0 \pm 14,6$ та $262,0 \pm 11,5$, холестерину $5,68 \pm 0,47$ та $1,48 \pm 0,32$, жовчної кислоти $6,02 \pm 0,16$ та $4,66 \pm 0,14$, холато-холестеринового коефіцієнта $1,05 \pm 0,12$ та $3,15 \pm 0,14$ і ліпідного комплексу $7,23 \pm 0,27$ та $2,69 \pm 0,18$ діагностують хронічний гепатит з вираженою активністю печінки, а при рівнях білірубіну $474,0 \pm 13,7$ та $240,0 \pm 10,3$, холестерину $6,21 \pm 0,23$ та $2,42 \pm 0,17$, жовчної кислоти $6,77 \pm 0,27$ та $4,92 \pm 0,21$, холато-холестеринового коефіцієнта $1,00 \pm 0,18$ та $2,03 \pm 0,43$ і ліпідного комплексу $6,57 \pm 0,22$ та $2,40 \pm 0,21$ діагностують цироз печінки.

Винахід відноситься до медицини, а саме до гастроентерології, і може бути використаним для діагностики хронічних дифузних захворювань печінки та для визначення ступеня тяжкості цих захворювань.

Для діагностики хронічних дифузних захворювань печінки використовують біохімічні, імунологічні, морфологічні та інструментальні методи обстеження, які з високим ступенем достовірності дозволяють виконувати діагностування.

Доказано, що печінка приймає активну участь в фагоцитозі, синтезі іммуноглобулінів, компонентів комплементу, інактивації бактеріальних, вірусних, харчових, лікарських, тканинних антигенів, елімінації іммуних комплексів і в інших процесах природної резистентності і специфічного імунітету. Тому для діагностики пошкоджень печінки використовують визначення змін функціональних властивостей іммуної системи організму, клітинного та гуморального імунітету. Особливого значення такий спосіб діагностики набуває при визначенні ступеня деструкції тканини печінки і хронізації патологічного процесу (Логонов А.С., Царегород-

цев Т.М., Зотина М.М. Иммунологическая диагностика хронических вирусных гепатитов. //Терапевтический архив. — 1995, Т. 65. — № 11. — С. 5-7; Понянина И.Ф. Взаимосвязи в иммунной системе //Иммунология. — 1985. — № 6. — С. 15-20.).

Для уточнення ступеня пошкодження печінки використовують ехосонаграфію, фіброгастроуденоскопію, сканування печінки з T_c^{99} на гамма-камері. При аналізі скенограмм печінки враховують топографічне розташування, форму, розміри, рівномірність розподілу радіоізотопу в печінці, наявність вогнищ нерівномірної контрастності, характер контурів печінки, вираженість кута печінки, наявність вогнищевих дефектів, скопичення препарату в селезінці (Минушкин О.П., Болдырев В.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний печени //Терапевтический архив. — 1984. — № 8. — С. 120-122).

Відомо також використання морфометричного дослідження біоптатів печінки. Одержання біоптатів печінки здійснюють за допомогою пункційної біопсії печінки під контролем ультразвукового

(13) A

(11) 41846

(19) UA

дослідження.

Останнього часу особливого значення набули біохімічні способи діагностики хронічних дифузних захворювань печінки.

Так, наприклад, відомий спосіб діагностики шляхом оцінки стану білковоутворюючої функції печінки. При цьому стан оцінюють по результатах дослідження вмісту загального білка і білкових фракцій в сироватці крові, так, як більшість білків синтезуються в печінці: альбуміни, фібриноген, протромбін, альфа та бета-глобуліни – в генатоцитах, гамма-глобуліни – в ретикулоендотеліальній системі (Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. – Рига: Звайнгезна, 1984. – 405 с.).

Відомий спосіб діагностики шляхом оцінки пігментної функції печінки. Стан визначають по вмісту загального білірубину та його фракцій в сироватці крові (Хазанов А.М. Функциональная диагностика болезней печени. – М.: Медицина, 1988. – 301 с.).

Достовірну інформацію про характер пошкодження гепатоцитів дозволяє одержати вивчення ензимогамми сироватки крові, оскільки багато ферментів утворюються в органеллах клітин печінки – мітохондріях, лізосомах, рибосомах, що і визначає їх біологічну активність. Важливе діагностичне значення мають органоспецифічні (секреторні, індикаторні, екскреторні), клітинно-специфічні і органеллоспецифічні ферменти (Комаров Ф.И., Коровин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Л.: Медицина. – 1982. – 702 с.).

Встановлено, що стан ліпідного обміну тісно зв'язаний і багато в чому залежить від функціонального стану гепатоцитів. Властивістю поглинати, гідролізувати ліпіди, а також синтезувати їх, володіють макрофаги печінки. Купферовським клітинам належить надзвичайна роль в процесах обміну холестерину. До порушень ліпідного обміну нерідко призводять хронічні дифузні захворювання печінки, які супроводжуються змінами рецепторної взаємодії ліпідів з гепатоцитами (Логинов А.С., Аруин А.И. Клиническая морфология печени. – М. – 1985. – С. 239).

Суттєву роль в розвитку запального процесу в печінці і його перебігу відводять порушенням в системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту (Логинов А.С., Бендиков З.А., Петраков А.В. Маркеры перекисного окисления липидов во вдыхаемом воздухе и микросомальное окисление у больных с хроническими диффузными болезнями печени //Терапевтический архив. – 1995. – № 4. – С. 50-53.).

В прогресуванні патологічних процесів в печінці важливу роль грає стан жовчоутворюючої і жовчовидільної функції печінки (Анохіна Г.А. Дискинезии жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів //Український медичний часопис. – 1997. – № 1. – С. 31-36.). Для оцінки стану жовчоутворення та жовчовиділення виконують дослідження біохімічних властивостей жовчі, а також вивчення стану печінково-кишкової циркуляції жовчних кислот по результатах дослідження вільних і кон'югованих жовчних кислот в сироватці крові.

Причому, для оцінки стану жовчоутворюючої і жовчовидільної функції печінки найбільш доціль-

ними та простими являються дослідження біохімічних властивостей жовчі, яку одержують при дуоденальному зондуванні (Галкин В.А., Максимов В.А. Биохимические изменения желчи при некоторых заболеваниях органов пищеварения // Научный обзор – Москва. – 1999. – С. 24-25).

Даний спосіб діагностики хронічних дифузних захворювань печінки є найбільш близьким по технічній суті і результаті, який може бути досягнутим, до того, що заявляється, тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком прототипу і відомих аналогів є неможливість диференціальної діагностики хронічних дифузних захворювань печінки, насамперед через неможливість врахування вираженості активності патологічного процесу.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладено задачу підвищення точності діагностики шляхом встановлення зв'язку між характером вираженості патологічного процесу в печінці і проявами порушень стану жовчоутворюючої і жовчовидільної функції на основі комплексного вивчення біохімічних показників.

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі діагностики хронічних дифузних захворювань печінки, який включає оцінку стану жовчоутворюючої і жовчовидільної функції печінки шляхом біохімічного дослідження жовчі, при багаторазовому зондуванні, згідно з винаходом, цей стан печінки оцінюють по рівню білірубину, холестерину, жовчної кислоти, холато-холестеринового коефіцієнта і ліпідного комплексу в міхуровій та печінковій жовчі, і якщо рівень білірубину, холато-холестеринового коефіцієнта і ліпідного комплексу знижується, а холестерину і жовчної кислоти підвищується по відношенню до норми та попередніх значень, то діагностують більш високий ступінь тяжкості дифузного захворювання печінки, причому при рівнях білірубину $576,0 \pm 17,0$ та $294,0 \pm 13,4$, холестерина $3,94 \pm 0,41$ та $1,07 \pm 0,27$, жовчної кислоти $5,40 \pm 0,14$ та $3,47 \pm 0,41$ і ліпідного комплексу $8,14 \pm 0,31$ та $3,24 \pm 0,18$ діагностують хронічний гепатит з помірною активністю печінки, при рівнях білірубину: $541,0 \pm 14,6$ та $262,0 \pm 11,5$, холестерину $5,68 \pm 0,47$ та $1,48 \pm 0,32$, жовчної кислоти $6,02 \pm 0,16$ та $4,66 \pm 0,14$, холато-холестеринового коефіцієнта $1,05 \pm 0,12$ та $3,15 \pm 0,14$ і ліпідного комплексу $7,23 \pm 0,27$ та $2,69 \pm 0,18$, діагностують хронічний гепатит з вираженою активністю печінки, а при рівнях білірубину $474,0 \pm 13,7$ та $240,0 \pm 10,3$, холестерину $6,21 \pm 0,23$ та $2,42 \pm 0,17$, жовчної кислоти $6,77 \pm 0,27$ та $4,92 \pm 0,21$, холато-холестеринового коефіцієнта $1,00 \pm 0,18$ та $2,03 \pm 0,43$ і ліпідного комплексу $6,57 \pm 0,22$ та $2,40 \pm 0,21$ діагностують цироз печінки.

Підвищення точності діагностики досягається не тільки шляхом встановлення кореляційних зв'язків між характером вираженості функції печінки та станом жовчоутворення і жовчовиділення, а й кількісних значень цих параметрів.

Спосіб виконують наступним чином: Хворому виконують багатомоментне дуоденальне зондування в модифікації В.А. Максимова. При цьому використовують двохканальний зонд, що запобігає змішанню шлункового і дуоденального вмі-

сту. В процесі дослідження виділялось п'ять фаз і здійснювався забір трьох порцій вмісту з наступним його біохімічним дослідженням. Кількість білірубину в жовчі визначають по методу Йендратика-Гроффа. Його концентрацію визначають по раніш побудованому калібровочному графіку. В групі здорових людей вміст білірубину жовчі в середньому складав: в міхурній жовчі 638 ± 20 мкмоль/л, в печінковій порції – 306 ± 19 мкмоль/л.

Визначення вмісту холестерину в жовчі проводять по кількістному методу Лібермана-Бурхарда. Вміст холестерину визначають по калібровочній кривій, побудованій по холестерину. В контрольній групі вміст холестерину в жовчі в середньому складав: в міхуровій порції – $3,82 \pm 0,17$ ммоль/л, в печінковій порції – $0,89 \pm 0,08$ ммоль/л.

Концентрацію жовчних кислот в жовчі визначали фотометричним методом по Мірошніченко В. П., Гайдай В. Н. за допомогою реакції Петтенкоффера з використанням 80% сірчаної кислоти. В контрольній групі вміст суми жовчних кислот складав в міхуровій порції жовчі – $5,18 \pm 0,14$ ммоль/л, в печінковій порції жовчі – $3,89 \pm 0,15$ ммоль/л.

Визначення холато-холестеринового коефіцієнту проводилось математичним способом.

Визначення ліпідного комплексу жовчі проводилось по методу Галкіна В.А., Максимова В.А. Вміст загальних ліпідів в групі здорових людей в міхуровій порції жовчі в середньому складав $10,19 \pm 0,43$ г/л, в печінковій – $4,41 \pm 0,32$ г/л.

Спосіб ілюструють слідуючі приклади.

Приклад № 1: Хворий Т. (історія хвороби № 2234), чоловік 38 років, надійшов в гастроентерологічне відділення ОКЛ 03.03.2000 р. із скаргами на почуття важкості в правому підребр'ї які посилюються після прийому їжі, періодично гіркість в роті, відрижку повітря, вздуття живота, загальну слабкість і підвищену стомлюваність.

Вищеперераховані скарги спостерігались в перебігу року. Останні 6 років зловживав алкоголем. Обстежувався в ЦРЛ по місту проживання, діагностовано хронічний гепатит. Об'єктивно нормально-го харчування. В легенях – дихання везикулярне. Тони серця приглушені, діяльність ритмічна. Пульс – 74 уд/хв., АТ – 110/820 мм рт. ст. М'яке небо з жовтим відтінком. Живіт м'який, болі в правому підребр'ї. Печінка виступає із під краю реберної дуги на 2 см, чуттєва при пальпації, поверхня гладка, край закруглений. Селезінка не пальпується.

Показники багатофазового дуоденального зондування:

I-а фаза – t – 24 хв, v – 27 мл; II-а фаза – t – 8,9 хв.; III-я фаза – t – 6,8 хв., v – 7,2 мл; IV-а фаза – t – 32,4 хв., v – 72 мл; VI-а фаза – t – 18,4 хв., v – 25,8 мл.

Холестерин порції В – 3,87 ммоль/л, порції С – 1,08 ммоль/л, загальні жовчні кислоти порції В – 5,46 ммоль/л, порції С – 4,17 ммоль/л, холато-холестериновий коефіцієнт порції В – 1,44, порції С – 3,80, ліпідний комплекс порції В – 8,15 г/л, порції С – 3,27 г/л. УЗД органів черевної порожнини – гепатомегалія, ознаки дифузної патології печінки. Діагноз: хронічний алкогольний гепатит помірного ступеня активності з синдромом цитолізу.

Приклад № 2. Хворий К. (історія хвороби № 5468), чоловік 45 років, надійшов гастроентеро-

логічне відділення ОКЛ 12.04.2000 року із скаргами на болі у правому підребр'ї, які посилюються після фізичного навантаження і прийому їжі, які супроводжуються сухістю і гірким присмаком у роті, вздуття живота, почуттям занеміння нижніх кінцівок, загальною слабкістю і підвищеною стомлюваністю.

Причиною захворювання вважає зловживання алкоголем в перебігу 10 років. Кожнодобово вживав 150-250 мл алкоголю. Останні 3 роки з'явилась загальна слабкість, погане самопочуття, зниження працездатності. З'явилися розпираючі болі в животі, нудота, блювота, збільшення в розмірах живота, набряки на нижніх кінцівках. Госпіталізований в терапевтичне відділення ЦРЛ, діагностовано хронічний алкогольний гепатит. Об'єктивно астеничного тілоскладання, шкірні покрови з жовтим відтінком. В легенях – дихання жорстке. Тони серця звучні, діяльність ритмічна. Пульс – 80 уд/хв., АТ – 130 мм. рт. ст., язик рожевий, біля кореня обметаний білим налітом. М'яке небо з жовтим відтінком. Живіт надутий. Печінка виступає із під краю реберної дуги на 4 см, поверхня гладка, край загострений. Селезінка пальпується, виступає із під краю реберної дуги на 3 см. Голені і ступні пастозні.

Показники багатофазового дуоденального зондування:

I-а фаза – t – 23,8 хв., v – 29,4 мл; II-а фаза – t – 9,2 хв.; III-я фаза – t – 7,2 хв., v – 7,2 мл.; IV-а фаза – t – 37,0 хв., v – 75,0 мл.; VI-а фаза – t – 23,7 хв., v – 28,8 мл.

Показники біохімічних властивостей жовчі і холесекреторної функції печінки:

Білірубін порції В – 544,0 мкмоль/л, порції С – 263,0 мкмоль/л, холестерин порції В – 5,73 ммоль/л, порції С – 1,52 ммоль/л, загальні жовчні кислоти порції В – 6,05 ммоль/л, порції С – 4,75 ммоль/л, холато-холестериновий коефіцієнт порції В – 1,05, порції С – 3,10, ліпідний комплекс порції В – 7,26 г/л, порції С – 2,72 г/л. УЗД органів черевної порожнини – гепатомегалія, спленомегалія, ознаки дифузної патології печінки, ознаки синдрому портальної гіпертензії. Діагноз: хронічний алкогольний гепатит з вираженим ступенем активності, з синдромами цитолізу, холестази, імунного запалення і портальної гіпертензії I-го ступеня.

Приклад № 3. Хворий У. (історія хвороби № 8939), чоловік 43 років, надійшов в гастроентерологічне відділення ОКЛ 15.11.1999 р. із скаргами на розпираючі болі в правому підребр'ї, які посилюються після фізичного навантаження і прийому їжі, вздуття живота, зниження маси тіла на 8 кг в перебігу місяця, загальну слабкість і підвищену стомлюваність. Хворіє в перебігу 5 років, захворювання пов'язує з довгим зловживанням алкоголем. Останні місяці вживав 500 мл горілки кожнодобово. Стан погіршувався, з'явилося жовте пофарбування шкіри і склер, вздуття живота, кровоточивість десен, болі в суглобах, зниження ваги. Обстежувався в терапевтичному відділі ЦРЛ, діагностовано алкогольний цироз печінки. Об'єктивно нормостенічного тілоскладання, зниженого харчування, шкірні покрови жовто-сірого пофарбування, склери субіктеричні. На шкірі верхніх відділів тіла і верхніх кінцівок велика кількість яскравих судинних "зірочок", "печінкові" долоні і малиновий язик. В легенях – дихання везикулярне. Тони серця

приглушені, діяльність ритмічна. Пульс – 78 уд/хв., АТ - 120/80 мм рт. ст. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок асцита. Пальпаторно і перкуторно печінка збільшена в розмірі, болить, виступає із під краю реберної дуги на 12 см., край загострений. Селезінка біля краю реберної дуги. Ступні пастозні.

Показники багатофазового дуоденального зондування:

I-а фаза – t - 26,3 хв., v - 31,6 мл; II-а фаза – t - 9,7 хв.; III-я фаза – t - 8,4 хв., v - 8,2 мл; IV-а фаза – t - 38,6 хв., v - 79,3 мл; VI-а фаза – t - 27,8 хв., v - 28,9 мл. Показники біохімічних влас-

тивостей жовчі і холесекреторної функції печінки:

Білірубін порції В - 475,0 мкмоль/л, порції С - 237,0 мкмоль/л, холестерин порції В - 5,25 ммоль/л, порції С - 2,42 ммоль/л, загальні жовчні кислоти порції В - 6,82 ммоль/л, порції С - 4,92 ммоль/л, холато-холестериновий коефіцієнт порції В - 1,09, порції С - 2,02, ліпідний комплекс порції В - 6,57 г/л, порції С - 2,45 г/л. УЗД органів черевної порожнини - гепатомегалія, спленомегалія, ознаки дифузної патології печінки, ознаки синдрому портальної гіпертензії. Діагноз: цироз печінки.