



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44603 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ХАРАКТЕРУ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ З ОЖИРІННЯМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) u200903935

(22) 21.04.2009

(24) 12.10.2009

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ВІРСТЮК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА, СЕНЮТОВИЧ НАТАЛІЯ РОМАНІВНА

(73) ВІРСТЮК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА, СЕНЮТОВИЧ НАТАЛІЯ РОМАНІВНА

(57) Спосіб прогнозування характеру уражень печінки у хворих на хронічний некаменевий холецистит з ожирінням в залежності від наявності метаболічного синдрому шляхом включення в алгоритм обстеження хворих визначення маркерів метаболічного синдрому та інсулінорезистентності, який

включає клінічне обстеження, проведення ультразвукового дослідження печінки і жовчного міхура, біохімічного дослідження крові з оцінкою показників функціонального стану печінки, який **відрізняється** тим, що всім хворим на хронічний некаменевий холецистит за наявності ожиріння додатково визначають індекс маси тіла, тип ожиріння за показником індексу талія/стегно, ліпідний спектр крові, вміст інсуліну у крові, індекс інсулінорезистентності за формулою $HOMA-IR = \frac{[глюкоза \text{ натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)}]}{22,5}$.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до способу прогнозування перебігу хронічного некаменевого холециститу (ХНХ) у хворих з підвищеною масою тіла за наявності метаболічного синдрому і може бути використаний для своєчасного призначення адекватної терапії.

За даними численних досліджень хронічний холецистит і дискінезія біліарної системи можуть зумовити порушення функціонування печінки [4, 7]. На фоні патології жовчно-вивідних шляхів при порушенні ліпідного [10] і вуглеводного обмінів може розвинутися неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [3, 5]. Надлишкове вживання калорійної їжі, малорухливий спосіб життя супроводжується ожирінням, інсулінорезистентністю і стеатозом, який в свою чергу може прогресувати в стеатогепатит [2, 8].

Оцінка процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), та функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ), метаболічної інтоксикації є однією з незмінних характеристик при вивченні захворювань гепатобіліарної зони [6, 9].

Незважаючи на те, що за останні десятиріччя розроблено нові діагностичні критерії, диференційовано-діагностичні схеми та відкрито нові перспективи профілактики і терапії хронічних захворювань печінки, недостатньо вивченим залишається питання порушення функціонального стану печінки за перебігу ХНХ у хворих з ожирінням.

Аналогами корисної моделі є оцінка особливостей перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) залежно від компонентів метаболічного синдрому [1].

Недоліком аналогу є те, що при оцінці змін функціонального стану печінки у хворих на НАЖХП на тлі метаболічного синдрому не враховується наявність ХНХ, що може бути фактором більш несприятливого перебігу патології і недостатньої ефективності лікування.

Суть корисної моделі: хворим на ХНХ з ожирінням рекомендується визначати показники метаболічного синдрому та інсулінорезистентності з метою виявлення НАСГ для прогнозування характеру уражень печінки за поєднаної патології та своєчасного призначення адекватної терапії.

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищення якості діагностики і прогнозування функціональних порушень з боку печінки у хворих на ХНХ з ожирінням за наявності метаболічного синдрому та інсулінорезистентності з метою своєчасного призначення адекватної терапії.

Було обстежено 110 пацієнтів на хронічний некаменевий холецистит (ХНХ) і/чи МС; 43 чоловіки і 67 жінок віком 35-59 років. Діагноз ХНХ базувався на підставі аналізу клінічних ознак захворювання, даних лабораторних та інструментальних обстежень. Стан жовчного міхура та печінки оцінювався за результатами ультразвукового дослідження

(13) U
(11) 44603
(19) UA

(УЗД). В обстеження не включалися хворі, в яких в анамнезі чи за результатами вивчення медичної документації і проведеного обстеження були прояви алкогольного, токсичного, медикаментозного, аутоімунного чи вірусного (HBV, HCV) ураження печінки.

Всі хворі були розділені на 3 групи: I група включала 62 хворих на ХНХ з ознаками МС, II група - 22 хворих на ХНХ без ознак МС; III група - 26 хворих з ознаками МС без ХНХ; групи були рандомізовані за віком і статтю. У групу контролю входили 20 здорових. МС діагностували згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005). Проводили визначення антропометричних характеристик з оцінкою індексу маси тіла (ІМТ), яку розраховували за формулою Кетле ($IMT = MT/P^2$, де MT - маса тіла, кг; P - ріст, м). Для з'ясування типу ожиріння розраховували співвідношення окружність талії до об'єму стегон. У I групу включали хворих на ХНХ з ожирінням ($IMT \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) за абдомінальним типом. Для контролю вуглеводного обміну натще визначали концентрацію глюкози глюкозооксидазним методом, проводили оральний глюкозотолерантний тест (ГТТ). Рівень інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням реактивів "DRG Diagnostics" (Германія). Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою HOMA-IR = $[глюкоза \text{ натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)}] \div 22,5$.

Для оцінки ліпідного спектру крові визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) з використанням стандартних тест-систем фірми "Ольвекс Диагностикум" (Росія) ферментативним методом на автоаналізаторі. Точність визначення була перевірена та підтверджена за допомогою контрольних сироваток (Roche Diagnostics, Germany). Вміст ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) і дуже низької густини (ЛПДНГ) розраховували послідовно за формулою W.T.Friedeald: $ЛПНГ = ЗХС - (ЛПВГ + ТГ/2,2)$, а рівень ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) – за формулою $ЗХС - ЛПВГ - ЛПНГ$.

Проводили визначення активності ферментів крові: лужної фосфатази (ЛФ) з використанням набору реактивів ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика",

аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), холінестерази, гаммаглутамілтранспептидази (ГТТП) з використанням наборів реактивів фірми "PLIVA-Lachema" (Чеська Республіка), аргінази за методом Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад.

Інтенсивність ПОЛ визначали за вмістом у сироватці крові малонового альдегіду (МА) і дієнових кон'югатів (ДК), які визначали спектрофотометричним методом. Стан системи АОЗ оцінювали за активністю церулоплазміну у сироватці крові та насиченістю трансферину залізом, які визначали за методикою Г.О. Бабенко. Рівень метаболічної інтоксикації оцінювали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП). Вміст пептидних (СМП₂₅₄) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) залишків у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за методикою Габриелян Н.И.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 6.1 for Windows". Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Також проводили, парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона - r.

За результатами проведених обстежень зміни функціонального стану печінки виявлені у 83 (75,5%) обстежених пацієнтів - у 58 (93,5%) хворих I групи, у 7 (31,8%) хворих II групи і у 20 (76,9%) хворих III групи. Серед них у 36 (43,4%) виявлено НАСЗ - у 17 (29,3%) хворих I групи, у 7 (31,8%) хворих II групи і у 12 (60,0 %) хворих III групи; у 47 (56,6 %) виявлено НАСГ - у 40 (64,5 %) хворих I групи і у 7 (26,9%) хворих III групи. Таким чином, зміни функціонального стану печінки значно переважали у хворих I групи на ХНХ на тлі МС, зустрічалися у 2/3 хворих на МС без ХНХ і третини хворих на ХНХ без МС. Причому, у хворих I групи переважали зміни з боку печінки запального характеру у вигляді НАСГ, тоді як у хворих III групи переважали зміни жирового переродження печінки у вигляді НАСЗ, а у хворих II групи виявлено тільки НАСЗ. Більш виявлені клінічні прояви захворювання відзначалися у хворих III групи порівняно з хворими II і III груп (Таблиця 1).

Таблиця 1

Оцінка клінічних проявів змін з боку печінки в залежності від наявності хронічного некаменевого холециститу і метаболічного синдрому

Клінічні прояви	I група, n=62		II група, n=22		III група, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний синдром	57	91,9	12	54,5	15	57,7
Біль чи важкість у правому підребер'ї	52	83,8	14	72,7	6	23,1
Гіркота в роті	34	58,8	10	45,5	4	15,4
Нудота	22	35,5	5	22,7	3	11,5
Здуття живота	17	27,4	5	22,7	6	23,0
Субіктеричність шкіри	7	11,3	1	4,5	-	-
Свербіж шкіри	3	4,8	-	-	-	-
Гепатомегалія	58	93,5	7	31,8	20	76,9
Запально-інтоксикаційний синдром	26	36,5	5	22,7	4	15,4

У хворих III групи також були більш вираженими зміни показників функціонального стану печінки, які вірогідно відрізнялися від таких у хворих II і III груп (Таблиця 2), як щодо розвитку цитолітичного синдрому за збільшенням активності АлАТ і АсАТ ($p < 0,05$), холестатичного синдрому за збільшенням активності ЛФ і ГГТП ($p < 0,05$), мезенхіма-

льно-запального синдрому за збільшенням показника тимолової проби ($p < 0,05$), напруження гепатоцитів за збільшенням активності аргінази ($p < 0,05$), так і порушення синтезуючої функції печінки за зменшенням активності холінестерази ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Зміни показників функціонального стану печінки в залежності від наявності хронічного некаменевого холециститу і метаболічного синдрому, ($M \pm m$)

Показники	Здорові, n=20	I група, n=62	II група, n=22	III група, n=26
Заг. білірубін, мкмоль/л	12,46 \pm 0,05	25,62 \pm 1,47*	17,25 \pm 1,26*	18,05 \pm 1,94*
АлАТ, ммоль/л·год	0,34 \pm 0,03	0,81 \pm 0,05*	0,52 \pm 0,05*	0,69 \pm 0,05**
АсАТ, ммоль/л·год	0,32 \pm 0,02	0,74 \pm 0,05*	0,56 \pm 0,06*	0,65 \pm 0,05**
ЛФ, ммоль/л·год	1,16 \pm 0,08	2,86 \pm 0,23*	1,76 \pm 0,13*	2,05 \pm 0,17*
ГГТП, ммоль/л·год	2,25 \pm 0,17	6,94 \pm 0,50*	3,75 \pm 0,36*	4,68 \pm 0,42*
Аргіназа, мкмоль/0,1 мл	0,28 \pm 0,01	0,69 \pm 0,05*	0,31 \pm 0,02*	0,45 \pm 0,04**
Холінестераза, ммоль/л·год	111,85 \pm 5,98	85,06 \pm 6,37*	103,53 \pm 5,82*	91,46 \pm 7,25**
Тимолова проба, од.	2,64 \pm 0,19	5,45 \pm 0,39*	3,01 \pm 0,35*	3,35 \pm 0,29**

Примітки:

- * - вірогідність відмінності від здорових, $p < 0,05$;
- - вірогідність відмінності від показників у хворих I і II груп, $p < 0,05$.

Аналіз показників ліпідного спектру крові дозволили виявити, що у хворих I групи вони були більш вираженими порівняно з хворими II і III груп (Таблиця 3). Ці зміни стосувалися збільшення вмісту ХС, ТГ, ЛПНГ і ЛПДНГ ($p < 0,05$). Помірне збільшення вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНГ у крові хворих II групи порівняно зі здоровими ($p < 0,05$) зумовлене, на нашу думку,

розвитком внутрішньопечінкового холестази у хворих з тривалим ХНХ. Більш вираженим було збільшення вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНГ, ЛПДНГ ($p < 0,05$) і зменшення вмісту ЛПВГ ($p < 0,05$) у крові хворих III групи порівняно зі здоровими, що, очевидно, зумовлене наявністю у них метаболічного синдрому.

Таблиця 3

Динаміка показників ліпідного спектру крові в залежності від наявності хронічного некаменевого холециститу і метаболічного синдрому, ($M \pm m$)

Показники	Здорові, n=20	I група, n=62	II група, n=22	III група, n=26
ЗХ, ммоль/л	4,43 \pm 0,26	6,19 \pm 0,45*	4,96 \pm 0,40*	5,57 \pm 0,46*
ТГ, ммоль/л	1,28 \pm 0,10	2,73 \pm 0,22*	1,46 \pm 0,14*	2,17 \pm 0,20*
ЛПВГ, ммоль/л	1,32 \pm 0,10	1,26 \pm 0,08*	1,38 \pm 0,11*	1,07 \pm 0,10*
ЛПНГ, ммоль/л	2,39 \pm 0,19	3,88 \pm 0,33*	2,78 \pm 0,25*	3,47 \pm 0,31*
ЛПДНГ, ммоль/л	0,75 \pm 0,05	1,30 \pm 0,12*	0,82 \pm 0,06*	1,12 \pm 0,10*

Примітки:

- * - вірогідність відмінності від здорових, $p < 0,05$
- - вірогідність відмінності від показників у хворих I групи, $p < 0,05$.

Проте, у хворих I групи найбільш виражені зміни ліпідного профілю крові, показники якого вірогідно відрізнялися від хворих II і III груп зумовлені поєднанням двох патологічних станів - розвитку внутрішньопечінкового холестази за наявності

ХНХ і порушення метаболізму ліпідів за наявності метаболічного синдрому.

Аналіз показників системи ПОЛ-АОЗ дозволив виявити, що найбільш виражені зміни відзначалися у хворих I групи порівняно з хворими II і III груп проти показників у здорових (Таблиця 4).

Таблиця 4

Характеристика показників перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некаменевий холецистит з надмірною масою тіла. (M±m)

Показники	Здорові, n=20	I група, n=62	II група, n=22	III група, n=26
МА, нмоль/л	63,35±3,19	90,73±6,45*	78,92±5,28*	73,46±4,81*
ДК, ум.од.	1,30±0,08	1,74±0,16*	1,55±0,13*	1,48±0,12*
СМП ₂₅₄ , ум.од.	0,215±0,009	0,320±0,031*	0,253±0,022*	0,276±0,028*
СМП ₂₈₀ , ум.од.	0,308±0,020	0,425±0,037*	0,364±0,029*	0,382±0,033*

Примітки:

* - вірогідність відмінності від здорових, p<0,05

• - вірогідність відмінності від показників у хворих I і II груп, p<0,05

Висновки. 1. Для хворих на ХНХ з МС характерними є зміни функціонального стану печінки у вигляді НАСГ з помірно вираженим цитолітичним, холестатичним та мезенхімально-запальним синдромами. 2. Зміни функціонального стану печінки у хворих на ХНХ з МС тіла зумовлені двома факторами - розвитком внутрішньопечінкового холестазау внаслідок тривалого перебігу ХНХ і порушенням метаболізму ліпідів внаслідок наявності МС.

Література:

1. Бабак О.Я. Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки, залежно від компонентів метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колесникова, О.О. Крахмалова [та ін.] // Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. - Дніпропетровськ, 2008. - вип. 41. - С.144-154.

2. Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. - 2004. - №3. - С.20-27.

3. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, И.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №1. - С.8-13.

4. Хворостинка В.Н. Патогенетические механизмы хронических холециститов / В.Н. Хворостинка, Л.Р. Бобронникова, И.А. Ильченко // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №3. - С.32-34.

5. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. - 2005. - №4. - С.21-24.

6. Мітченко О.І. Діагностика та лікування метаболічного синдрому: наукова заява АНА та NHLBI / О.І. Мітченко // Мистецтво лікування. - 2006. - №9. - С.45-47.

7. Губергриц Н.Б. Внутривеночный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №2. - С.12-18.

8. Eckel R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // - Lancet. - 2005. - Vol.365. - P.1415-1428.

9. Leclercq I.A. Antioxidant defence mechanisms: new players in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis? // Clinical Science. - 2004. - No 106. - P. 235-237.

10. Bradbury M.W. Lipid metabolism in hepatic steatosis / M.W. Bradbury, P.D. Berk // - Clin. Liver Dis. - 2004. - No8, Vol.3. - P.639-671.