



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44831 (13) C2

(51) 6 A61B10/00, G01N33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХОЛЕЦИСТИТІВ ЗА ЛІТОГЕННІСТЮ ЖОВЧІ

1

2

(21) 98084388

(22) 04 12 1998

(24) 15 03 2002

(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.

(72) Сусак Ярослав Михайлович, Курік Михайло Васильович

(73) Головне управління охорони здоров'я м. Києва

(56) Ганиткевич Я. В., Карбах Я. И. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы. К. Вища школа. 1985, с. 53-55, 94-95, 99-102, 120-121

(57) Спосіб диференційної діагностики холециститів за літогенністю жовчі, оснований на вимірюванні біофізичних показників розчинів жовчі різної

концентрації і порівнянні вимірних показників, який відрізняється тим, що вимірюють водневі показники цільної жовчі, трипроцентного розчину і розчинника, визначають індекс літогенності жовчі за формулою

$$A = (pH_{100\%} - pH_{3\%}) / (pH_{3\%} - pH_B),$$

де  $pH_{100\%}$ ,  $pH_{3\%}$ ,  $pH_B$  - водневі показники цільної жовчі, трипроцентного розчину жовчі і розчинника відповідно, і при значеннях індексу літогенності менше 0,9 діагностують нормальну жовч, при значеннях від 0,9 до 1,1 - безкамінний холецистит, при значеннях більших або рівних 1,1 - камінний холецистит, при цьому як розчинник використовують дистильовану воду

Винахід відноситься до медицини, зокрема до гастроентерології, і може бути використаний при диференційній діагностиці і профілактиці захворювань жовчовивідної системи

Сучасна діагностика жовчокам'яної хвороби є соціально значущою і заслуговує великої уваги. Спізнала діагностика приводить до розвитку різних ускладнень, що вимагають розширеного обсягу оперативних втручань і погіршується стан хворого.

Так, наприклад, важко піддається оперативній корекції і вимагає постійної уваги і лікування захворювання підшлункової залози, обумовлені жовчокам'яною хворобою

Незадоволення існуючими методами досліджень спонукає до пошуку нових інформативних, малотравматичних і недорогих методів діагностики захворювань жовчовивідних шляхів

Значне розповсюдження отримали методи біохімічного аналізу жовчі із визначенням вмісту її компонентів

Так відомий спосіб визначення літогенності (тобто потенційної можливості каменеутворення) жовчі за холато-холестериновим коефіцієнтом [1], який визначають шляхом поділу сумарної кількості жовчних кислот на кількість холестерину

$$XXK = JK / XH$$

де  $XXK$  - холато-холестериновий коефіцієнт,

$JK$  - сумарна кількість жовчних кислот,

$XH$  - кількість холестерину

За показом холато-холестеринового коефіцієнта, який коливається від 0 до 25, судять про потенційні можливості каменеутворення

При показках  $XXK > 10$  судять про нормальний стан жовчовивідної системи, при  $XXK < 5$  - про її явну патологію

Відомий спосіб характеризується наступними недоліками

показники холато-холестеринового коефіцієнта не завжди є об'єктивним критерієм стану гепатобіліарної системи, так як навіть при високому  $XXK$  можливе каменеутворення в жовчовивідних шляхах,

спосіб є трудомістким, вимагає спеціального обладнання і великих затрат часу

Відомий спосіб визначення літогенності жовчі по величині насичення її холестерином за допомогою потрійної діаграми [2]

Спосіб включає побудову потрійної діаграми у вигляді рівностороннього трикутника, на сторонах якого відкладають вміст жовчних кислот, фосфоліпідів і холестерину в процентах молярної концентрації, причому сума вмісту всіх трьох компонентів приймається рівною 100%. По заданим числам (в процентному відношенні) жовчних кислот, фосфоліпідів і холестерину проводять штрихові лінії і знаходять на площині діаграми відповідну точку

Попередньо, на цій же потрійній діаграмі по точкам, що характеризують 100% насичення жовчі

(13) C2

(11) 44831

(19) UA

холестерином, будується крива лінія, що обмежує рідку мицелярну фазу, тобто такий фазовий стан жовчі, при якому відбувається повна солюбілізація (виведення) холестерину

Положення шуканої точки відносно цієї кривої дозволяє характеризувати фізичний стан даної потрійної системи і оцінити схильність жовчі до каменеутворення

Розташування точки досліджуваної жовчі нижче даної кривої вказує на "ненасиченість" жовчі холестерином. Жовч, для якої відповідна точка на потрійній діаграмі знаходиться вище кривої, що обмежує мицелярну фазу, розглядається як "перенасичена" холестерином і схильна до каменеутворення

Відомий спосіб характеризується наступними недоліками

показники, розраховані по потрійній діаграмі, не завжди є об'єктивними розрахована насиченість жовчі холестерином і фактична властивість по відношенню до каменеутворення не завжди співпадають. Нерідко в "пересиченій" жовчі утворення конкрементів не виявляється, в той час, як холестеринові кристали можуть з'являтися в жовчі "ненасиченій",

визначення літогенності жовчі за потрійною діаграмою вимагає в кожному випадку від дослідника знаходження компонентного складу жовчі, що при значній кількості проб представляє собою досить громіздкі операції,

технічна складність методу, зумовлена складністю визначення концентрації фосфоліпідів (лецитину)

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є відомий біофізичний спосіб визначення літогенності жовчі [3], заснований на визначенні критичної концентрації мицелоутворення (ККМ) за даними електропровідності жовчі. Критична концентрація мицелоутворення - це така концентрація мицел в жовчі, при якій вони ще утримуються в макромолікулярному комплексі поверхнево-активних речовин жовчі

Спосіб оснований на співставленні питомої електропровідності цільної і розведеної фізіологічного розчину жовчі

Електропровідність жовчі складається із суми електропровідностей вільних іонів і мицел. При розведенні жовчі, яке зумовлює розпад мицел, загальна кількість вільних аніонів і катіонів збільшується і електропровідність розчину зростає

Спосіб здійснюється наступним чином: визначають опір  $R$  розбавленої жовчі, починаючи із найбільшого розбавлення і закінчуючи цільною жовчю,

потім питому електропровідність  $X$  розраховують за формулою

$$X = K/R$$

де  $K$  - постійна посудини, обчислена за формулою

$$K = X_0 R_0$$

де  $X_0$  - питомі провідності 0,01н розчину KCl,

$R_0$  - опір еталонного розчину KCl,

після цього будують графік залежності питомої електропровідності від розбавлення жовчі, відкладаючи по осі абсцис концентрацію, а по осі ординат - питому електропровідність,

по злам кривої визначають точку критичної концентрації мицелоутворення, тобто концентрацію, при якій утворюються електрично заряджені іони мицели,

далі по поведінці кривої на графіку судять про стан літогенності жовчі

Для нормальної жовчі після точки ККМ при збільшенні концентрації електропровідність падає, в той час, як для жовчі хворих камінним чи безкамінним холециститом електропровідність зростає

Недоліком відомого способу є те, що він дозволяє провести лише якісний аналіз жовчі і не дозволяє одержати точний кількісний показник для висновків про літогенність жовчі. Судити про якісний стан жовчі можна лише по поведінці кривої на графіку, причому диференціювати хворих камінним та безкамінним холециститом не представляється можливим. Для точки ККМ значення питомої електропровідності жовчі коливається в межах від 1,24 до 2,00 Ом<sup>-1</sup> м<sup>-1</sup>. Для пухирної жовчі і від 0,78 до 1,78 Ом<sup>-1</sup> м<sup>-1</sup> для печінкової жовчі, так що встановити конкретний інтервал для кожного виду захворювання не представляється можливим. Крім цього, спосіб громіздкий, потребує значних затрат часу

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу диференційної діагностики холециститів за літогенністю жовчі, в якому вимірюють водневий показник (рН) цільної жовчі, водневий показник трьох процентного водного розчину жовчі і водневий показник води-розчинника, визначають індекс літогенності по формулі

$$A = (pH_{100\%} - pH_{3\%}) / (pH_{3\%} - pH_B),$$

де  $pH_{100\%}$  - водневий показник цільної жовчі,

$pH_{3\%}$  - водневий показник 3% водного розчину жовчі,

$pH_B$  - водневий показник води-розчинника,

який дозволяє визначити ступінь літогенності жовчі. При цьому забезпечується спрощення усіх відомих способів, простота реалізації і скорочення часу проведення досліджень, а також підвищується точність діагностики. Це дозволяє скоротити час обстеження хворих, підвищити точність діагностики, прогнозувати протікання хвороби і назначити своєчасне лікування

Поставлена задача вирішується тим, що в способі диференційної діагностики холециститів за літогенністю жовчі, основаному на вимірюванні біофізичних показників розчинів жовчі різної концентрації і порівнянні виміряних показників, згідно винаходу, вимірюють водневі показники цільної жовчі, трьох процентного водного розчину жовчі і води-розчинника і визначають індекс літогенності по формулі

$$A = (pH_{100\%} - pH_{3\%}) / (pH_{3\%} - pH_B),$$

де  $pH_{100\%}$ ,  $pH_{3\%}$  і  $pH_B$  водневі показники цільної жовчі, трьох процентного розчину жовчі і води-розчинника, відповідно, і при значеннях індексу літогенності від 0,9 до 1,1 діагностують холецистит, при значеннях  $A$  більших чи рівних 1,1 - камінний холецистит, а при значеннях  $A$  менших 0,9 діагностують нормальну жовч, при цьому як розчинник використовують дистильовану воду

Заявлюваний спосіб диференційної діагностики холециститів за літогенністю жовчі оснований на принципово новому підході - використанні фізіоло-

гічного значення міцелоутворення в жовчі. Відомо [4], що всі компоненти жовчі включаються в склад макромолекулярних комплексів, що називаються міцелами. Міцелярні утворення в жовчі забезпечують її низький осмотичний тиск і солюбілізацію (виведення із організму) нерозчинних у воді компонентів жовчі, таких як холестерин, ліпіди, кальцеві солі білірубину.

При нормальному стані жовчі навколо молекул холестерину в міцелі розташовані молекули жовчних кислот і лецитину, завдяки яким холестерин утримується в розчині у зваженому стані. А при захворюваннях жовчовивідної системи втрачається рівновага між цими компонентами і незв'язаний в міцелі холестерин втрачає здатність до солюбілізації, що веде до підвищення літогенності жовчі. Емпірично було встановлено і це підтверджується кристало-оптичним методом дослідження жовчі, що при концентрації жовчі у водному розчині, рівному 3%, починається міцелоутворення. Таким чином, винахід створює критичну концентрацію міцелоутворення, завдяки розбавленню жовчі до 3% у водному розчині.

Винахід пропонує розбавлення жовчі водою, так як завдяки розташуванню гідрофільних груп на поверхні міцел, вони добре утримуються у водному розчині, а наявність гідрофобної внутрішньої частини міцели забезпечує можливість внутрішньоміцелярного розчинення нерозчинних у воді компонентів жовчі. Крім того, згідно [5], вплив іонної сили дистильованої води (з кислотою реакцією) на моношари жовчі значно менше, ніж будь-якого іншого розчинника із лужною реакцією. Це дозволяє знизити вплив розчинника на іонізацію полярних груп молекул поверхнево-активних речовин жовчі, що складають міцели.

Щоб підвищити точність вимірювання, в кожному конкретному випадку вимірюється рН-води-розчинника, так як значення рН води коливається від 4,5 до 6,5, в залежності від способу (пристрою) одержання дистильованої води.

У відповідності до винаходу можна визначати ступінь літогенності жовчі, тобто фактор ризику утворення каменів, порівнюючи рН-активність цілої жовчі і міцелярного розчину. Фізичний зміст різниці між рН цільної жовчі і рН трьох процентного водного розчину жовчі означає рН - активність вільних, не зв'язаних в міцелі молекул. Чим менша ця різниця, тим ближче між собою показники рН цільної жовчі і рН трьох процентного водного розчину жовчі, тим менша літогенність жовчі. І навпаки, чим більша різниця між ними, тим сильніше порушена міцелярна структура жовчі і, відповідно, вище її літогенність.

Вирахований за запропонованою винаходом формулою індекс літогенності дозволяє з високим ступенем достовірності диференціювати холецистити.

По статистично достовірній вибірці було експериментально встановлено, що при значеннях індексу літогенності  $A < 0,9$  у хворих спостерігається нормальна жовч, при  $0,9 \leq A < 1,1$  - безкамінний холецистит, при  $A \geq 1,1$  - камінний холецистит.

Спосіб виконується наступним чином:

У хворого роблять забір жовчі будь-яким ме-

тодом (дуоденальним зондуванням, безпосереднім заборою при операції із жовчних протоків або через дренаж). Досліджується порція "С" або чиста печінкова жовч.

З допомогою звичайного рН-вимірювача вимірюють рН цільної жовчі, 3% водного розчину і дистильованої води-розчинника.

Далі визначають індекс літогенності по формулі

$$A = (pH_{100\%} - pH_{3\%}) / (pH_{3\%} - pH_B),$$

В залежності від величини індексу літогенності діагностують наступне:

при  $A < 0,9$  - нормальна жовч,

при  $0,9 \leq A < 1,1$  - безкамінний холецистит,

при  $A \geq 1,1$  - камінний холецистит.

Потім у відповідності із діагнозом призначають терапевтичне лікування.

Приклад 1. Хворий С., 1929р.н., історія хвороби № 806, поступив до клініки 13.04.1996р. Діагноз при поступленні: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, язва до 3см в діаметрі, пенетрація в головку підшлункової залози, декомпенсований стеноз привратника, хронічний холецистит. Хворіє протягом чотирьох останніх років.

Хворому була проведена операція резекція 2/3 шлунку по Більрот-2 з анастомозом по Вгібському. Холецистоектомія. Зовнішнє дренування холедоха. Дренування підпечінкового простору.

Хворому зроблено забір жовчі із печінкової протоки і виміряні відповідні рН:

$$pH_{100\%} = 6,86, pH_{3\%} = 6,38, pH_B = 4,78$$

$$\text{Визначили } A = (6,86 - 6,38) / (6,38 - 4,78) = 0,3$$

Жовч не літогенна, головні причини холециститу пов'язані з інфекцією жовчного міхура.

Було рекомендовано реабілітаційне лікування - стандартне для хворого з резецированим шлунком.

Приклад 2. Хворий Г., 1963р.н., історія хвороби № 505, поступив до клініки 23.04.1977р. Діагноз при поступленні: хронічний калькульозний холецистит, холедохопіаз, холангіт, механічна жовтуха, хронічний гепатит. Хворіє протягом п'яти років.

Дані УЗ обстеження печінки збільшена за розмірами, застійна, жовчний міхур овальної форми, містить багато дрібних конкрементів, холедох до 1,2см в діаметрі, містить пісок, всередині печінкові протоки розширені.

Хворому була зроблена операція холецистоектомія, зовнішнє дренування холедоха.

Виконано забір жовчі із дренажу печінкових протоків, порція "С" і виміряні відповідні рН:

$$pH_{100\%} = 7,54, pH_{3\%} = 6,05, pH_B = 5,05$$

$$\text{Визначили } A = (7,54 - 6,05) / (6,05 - 5,05) = 1,49$$

Жовч має високу літогенність. Хворому була призначена післяопераційна терапія хенохолом.

Приклад 3. Хвора Н., 1955р.н., історія хвороби № 706, поступила в клініку 17.08.1996р. Діагноз при поступленні: гострий флегмонозний холецистит.

Дані УЗ обстеження печінки не збільшена, ехогенність підвищена, структура однорідна, холедох до 0,9см, підшлункова залоза потовщена, ехогенність підвищена.

Зроблена операція холецистоектомія. Забір жовчі виконано під час операції із печінкової про-

токи і виміряні відповідні рН

$$pH_{100\%} = 7,63, pH_{3\%} = 6,30, pH_B = 5,00$$

$$\text{Визначили } A = (7,63 - 6,30) / (6,30 - 5,00) = 1,02$$

Жовч із підвищеною ліпогенністю, є ризик переходу безкамінного холециститу в камінний холецистит. Після операції хворий рекомендовано курс протизапальної терапії, нагляд у гепатолога, повторний забір жовчі.

Заявлюваний спосіб диференційної діагностики холециститів за ліпогенністю жовчі апробовано в Київському центрі хірургії печінки, жовчних протоків і підшлункової залози на 120 хворих. Одночасно діагностика холециститів проводилась у відповідності до способу-прототипу (по 90 спостереженням) і одному із відомих способів [1] визначення ліпогенності жовчі - холато-холестериновому коефіцієнту (по 82 спостереженням).

Для порівняння ефективності (точності) діагностики холециститів по ступені ліпогенності жовчі у відповідності із заявленим способом, способом прототипом і відомим способом [1] була виконана статистична обробка результатів клінічних досліджень. Методика обробки даних - звичайна визначались середні значення (M), середньоквадратичні відхилення (m). Результати статистичної обробки результатів клінічних спостережень зведено в таблицю.

Таблиця

Порівняльна характеристика	Відомий спосіб [1]	Спосіб-прототип	Заявлюваний спосіб
Досліджувані параметри	Холато-холестериновий коефіцієнт, ХХК	Питома електропровідність жовчі, $X^{-1}$	Індекс ліпогенності, А
Норма (M ± m)	13,00 ± 0,80	0,80 ± 0,10	0,85 ± 0,05
Патологія (M ± m) в тому числі	4,30 ± 0,50		
-безкамінний холецистит		1,52 ± 0,30	0,99 ± 0,05
-камінний холецистит		1,68 ± 0,30	1,18 ± 0,05

\*) - Питома електропровідність в Ом<sup>-1</sup> м<sup>-1</sup>

Порівняння результатів клінічних спостережень, диференційної діагностики холециститів вказаними способами і статистичної обробки цих результатів дозволяє зробити наступні висновки:

спосіб диференційної діагностики холециститів за ліпогенністю жовчі згідно заявлюваному способу в 1,8 - 2,0 рази точніший, ніж спосіб-прототип, і в 1,5 - 1,7 разів точніший, ніж відомий спосіб [1].

Пропонований спосіб діагностики дозволяє об-

ґрунтувати показання до хірургічного і консервативного лікування хворих з гострим рецидивуючим панкреатитом на фоні жовчного мікролітіазу, знизити частоту переходів захворювань в хронічну форму.

Заявлюваний спосіб діагностики забезпечує спрощення всіх відомих способів, простоту реалізації та скорочення часу досліджень, є економічно високоефективним.