



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43406 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ХОЛЕСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ З ОЖИРІННЯМ

1

2

(21) u200903863

(22) 21.04.2009

(24) 10.08.2009

(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) ВІРСТЮК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА, СЕНЮТОВИЧ НАТАЛІЯ РОМАНІВНА

(73) ВІРСТЮК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА, СЕНЮТОВИЧ НАТАЛІЯ РОМАНІВНА

(57) Спосіб прогнозування розвитку внутрішньопечінкового холестазу у хворих на хронічний некаменевий холецистит з ожирінням шляхом включення

в алгоритм обстеження проведення багатofракційного дуоденального зондування, який включає клінічне обстеження, проведення ультразвукового дослідження печінки і жовчного міхура, біохімічного дослідження крові з оцінкою показників функціонального стану печінки, ферментного та ліпідного спектрів крові, який **відрізняється** тим, що всім хворим на хронічний некаменевий холецистит за наявності ожиріння додатково проводять багатofракційне дуоденальне зондування.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до способу прогнозування перебігу хронічного некаменевого холециститу (ХНХ) у хворих з підвищеною масою тіла за характером порушень моторно-евакуаторної функції жовчного міхура і жовчовивідних шляхів і може бути використана для своєчасного призначення адекватної терапії.

За даними численних досліджень хронічний холецистит і дискінезія біліарної системи можуть зумовити порушення функціонування печінки [3, 4, 6]. Важливою проблемою сучасної гепатології є розвиток внутрішньопечінкового холестазу, який погіршує перебіг і сприяє прогресуванню хронічних гепатитів [2]. Є повідомлення, що високий рівень жовчних кислот при внутрішньопечінковому холестази може викликати генералізовану імуносупресію, індукцію експресії антигенів HLA I класу, сприяючи розвитку аутоімунних реакцій, інгібіції регенерації гепатоцитів та активації фіброгенезу [7].

На фоні патології жовчовивідних шляхів при порушенні ліпідного [9] і вуглеводного обміну може розвинути неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Надлишкове вживання калорійної їжі, малорухливий спосіб життя супроводжується ожирінням, інсулінорезистентністю і стеатозом, який в

свою чергу може прогресувати в стеатогепатит [1, 5, 8].

Відомо, що за показниками багатofракційного дуоденального зондування (БФДЗ) можна оцінити зміни моторно-евакуаторної функції жовчного міхура і жовчовивідних шляхів.

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 вивченими залишаються критерії прогнозування розвитку внутрішньопечінкового холестазу у хворих на ХНХ 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 проводити БФДЗ з метою оцінки моторно-евакуаторної функції жовчного

UA (19) 43406 (11) 43406 (13) U

міхура і жовчовивідних шляхів 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 і характером порушень моторно-евакуаторної функції жовчного міхура і жовчовивідних шляхів з метою своєчасного призначення адекватної терапії.

Було обстежено 60 пацієнтів на хронічний некаменевий холецистит (ХНХ); 18 чоловіків і 42 жінки 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 (УЗД). В залежності від маси тіла всі хворі були розділені на 2 групи: I група (порівняльна) включала 15 хворих на ХНХ зі збереженою масою тіла, II група (основна) - 45 хворих на ХНХ з ожирінням; групи були рандомізовані за віком і статтю. У групу контролю входили 20 здорових. Для оцінки ожиріння проводили визначення антропометричних характеристик з оцінкою індексу маси тіла (ІМТ), яку розраховували за формулою Кетле ($ІМТ = МТ / P^2$, де МТ - 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 ($ІМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) за абдомінальним типом.

Для оцінки ліпідного спектру крові визначали вміст загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) з використанням стандартних тест-систем фірми "Ольвекс Діагностикум" (Росія) ферментативним методом на автоаналізаторі. Проводили визначення активності ферментів крові: лужної фосфатази (ЛФ) з використанням набору реактивів ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика", Ас АТ, Ал АТ, холінестерази, гамма-глутамілтранспептидази (ГТТП) з використанням наборів реактивів фірми "PLIVA-Lachema", аргінази за методом Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад. Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 6.1 for Windows". Проводили, парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона - r.

За результатами проведених обстежень зміни функціонального стану печінки виявлені у 6 (40,0 %) хворих I групи у 34 (75,6 %) хворих II групи. Більш виявлені клінічні прояви захворювання відзначалися у хворих II групи порівняно з хворими I групи (табл. 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=15		II група, n=45	
	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний синдром	8	53,3	41	91,1
Біль чи важкість у правому підребер'ї	11	73,3	38	84,4
Гіркота в роті	6	40,0	26	57,8
Нудота	5	33,3	17	37,8
Субіктивність шкіри	-	-	6	13,3
Свербіж шкіри	-	-	3	6,6
Гепатомегалія	4	26,6	42	93,3

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

ням активності ЛФ і ГТТП ($p < 0,05$), мезенхімально-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=15	II група, n=45
Заг. білірубін, мкмоль/л	12,46 \pm 0,05	19,31 \pm 1,25*	27,43 \pm 1,49*
АлАТ, ммоль/л.год	0,34 \pm 0,03	0,61 \pm 0,05*	0,85 \pm 0,07*
АсАТ, ммоль/л.год	0,32 \pm 0,02	0,58 \pm 0,06*	0,71 \pm 0,06*
ЛФ, ммоль/л.год	1,16 \pm 0,08*	1,82 \pm 0,15*	2,90 \pm 0,24*
ГГТП, ммоль/л.год	2,25 \pm 0,17	3,79 \pm 0,35*	6,78 \pm 0,59*
Аргіназа, мкмоль/0,1 мл	0,28 \pm 0,01	0,35 \pm 0,03*	0,70 \pm 0,06*
Холінестераза, ммоль/л.год	111,85 \pm 5,98	99,83 \pm 6,47*	86,12 \pm 6,53*
Тимолова проба, од.	2,64 \pm 0,19	3,12 \pm 0,35*	5,53 \pm 0,41*♦

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 II групи вони були більш вираженими порівняно з хворими I групи (табл. 3). Ці зміни стосувалися збільшення вмісту ХС, ТГ, ЛПНГ і ЛПДНГ ($p < 0,05$). На нашу думку, найбільш виражені зміни ліпідного профілю крові у

хворих II групи, показники якого вірогідно відрізнялися від здорових і хворих I групи, зумовлені поєднанням двох патологічних станів - розвитку внутрішньо печінкового холестазу за наявності ХНХ і порушення метаболізму ліпідів за наявності 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=15	II група, n=45
ЗХ, ммоль/л	4,43 \pm 0,26	4,99 \pm 0,42*	5,98 \pm 0,46*
ТГ, ммоль/л	1,28 \pm 0,10	1,51 \pm 0,13*	2,69 \pm 0,23*
ЛПВГ, ммоль/л	1,32 \pm 0,10	1,28 \pm 0,11*	1,12 \pm 0,09*
ЛПНГ, ммоль/л	2,39 \pm 0,09	2,80 \pm 0,25*	3,65 \pm 0,35*
ЛПДНГ, ммоль/л	0,75 \pm 0,05	0,85 \pm 0,06*	1,27 \pm 0,11*

Примітки: * - вірогідність відмінності від здорових, $p < 0,05$

♦ - вірогідність відмінності від показників у хворих I групи, $p < 0,05$

Встановлено, що у хворих II групи відзначалося збільшення тривалості II фази БФДЗ (фаза закритого сфінктера Одді) порівняно зі здоровими ($p < 0,05$) і хворими I групи ($p < 0,05$), що вказує на гіпотонус сфінктера Одді у хворих на ХНХ на тлі ожиріння (табл. 4). За показниками III фази БФДЗ (фаза А - фаза міхурового протоку) у цієї когорти хворих виявлено подовження тривалості ($p < 0,05$) і зменшення об'єму виділеної жовчі ($p < 0,05$), що вказує на гіпотонус сфінктера Люткенса.

Аналіз показників IV фази БФДЗ (фаза В - фаза жовчного міхура) дозволив виявити подовження часу ($p < 0,05$) і зменшення об'єму виділеної жовчі ($p < 0,05$), що супроводжувалося зменшенням швидкості виділення жовчі на 35,14 % ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими і на 47,83 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими I групи. Такі зміни вказують на гіпотонію жовчного міхура у хворих на ХНХ на тлі ожиріння.

Таблиця 4

Зміни показників багатофракційного дуоденального зондування у хворих на хронічний некаменевий холецистит в залежності від наявності ожиріння, (M±m)

Фаза БФДЗ	Здорові	I група, n=15	II група, n=45
II фаза			
Тривалість, хв	5,36±0,29	7,36±0,54*	10,04±0,54*
III фаза			
Тривалість, хв	4,24±0,54	7,09±0,42*	11,15±0,97*
Об'єм виділеної жовчі, мл	4,13±0,20	6,04±0,38*	3,52±0,36*
IV фаза			
Тривалість, хв	32,19±1,47	29,23±1,85*	41,08±3,12*
Об'єм виділеної жовчі, мл	59,15±2,90	67,50±3,23*	48,15±3,26*
Швидкість виділення жовчі, мл/хв.	1,85±0,12	2,30±0,16*	1,20±0,12*
V фаза			
Тривалість, хв	17,08±1,35	12,08±1,35*	28,25±2,19*
Об'єм виділеної жовчі, мл	42,67±1,19	36,49±2,06*	20,64±1,53*
VI фаза			
Тривалість, хв	8,16±2,08	7,53±2,93	6,72±2,61*
Об'єм виділеної жовчі, мл	12,95±1,07	15,24±1,30*	20,06±1,02*

Примітки: * - вірогідність відмінності від здорових, $p < 0,05$;

• - вірогідність відмінності між показниками у хворих I і II груп, $p < 0,05$

У хворих II групи за показниками V фази БФДЗ (фаза сфінктера Маріцці), які вказують на подовження тривалості ($p < 0,05$) і зменшення об'єму виділеної жовчі ($p < 0,05$), виявлено функціональні розлади сфінктера Маріцці за гіпотонічним типом. Такі зміни супроводжувалися збільшенням об'єму виділеної залишкової міхурової жовчі ($p < 0,05$) за показниками V фази БФДЗ.

Індекс евакуації (ІЕ), який характеризує моторну функцію жовчного міхура, складав ($3,10 \pm 0,15$) % у здорових, ($3,45 \pm 0,21$) % - у хворих I групи зі збереженою масою тіла і ($2,41 \pm 0,22$) % ($p < 0,05$) - у хворих II групи з ожирінням, що свідчить про зменшення індексу евакуації у хворих на ХНХ з ожирінням внаслідок зменшення швидкості виділення жовчі з жовчного міхура і збільшення об'єму залишкової міхурової жовчі.

Таким чином виявлені зміни показників БФДЗ вказують на розвиток у хворих на ХНХ на тлі ожиріння гіпотонії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів з гіпотонусом сфінктерів Одді, Люткенса і Маріцці, що сприяє застою жовчі у внутрішньопечінкових жовчовивідних протоках з розвитком внутрішньопечінкового холестаза, який володіє пошкоджуючим гепатоцелюлярним ефектом. Про взаємозв'язок між порушенням моторики жовчовивідних шляхів і розвитком внутрішньопечінкового холестаза у хворих на ХНХ на тлі ожиріння свідчать встановлені кореляції між ІЕ і активністю ЛФ, ГГТП і ТГ ($r = +0,38$; $r = +0,42$; $r = +0,35$ відповідно; $p < 0,05$).

Висновки. 1. Для хворих на ХНХ з ожирінням та МС характерними є зміни функціонального стану печінки у вигляді неалкогольного стеатогепатиту та внутрішньопечінкового холестаза. 2. Для хворих на ХНХ з ожирінням характерними є зміни моторики жовчного міхура і жовчовивідних шляхів

за гіпотонічним типом з гіпотонусом сфінктерів Одді, Люткенса і Маріцці, що сприяє застою жовчі у внутрішньопечінкових жовчовивідних протоках і розвитку внутрішньопечінкового холестаза.

Література:

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

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

3. Нейко Є.М. Хронічний холецистит / Є.М. Нейко, Н.В. Скробач // Архів клінічної медицини. / 2003. - № 1 (2). - с. 14.

4. Скрипник Л.М. Біохімічний склад жовчі у здорових та хворих на хронічний некалькульозний холецистит жінок різного віку / Л.М. Скрипник // Буковинський медичний вісник. - 2004. - Т. 8, № 4. - с. 55-57.

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

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

7. Хухліна О.С. Метаболічні, судинні та цитокінові механізми розвитку і прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності / О.С. Хухліна // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 5. - с. 41-45.

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

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