

© Н.Г. Вірстюк, Б.Р. Вацеба, Н.Р.Сенютович, 2016

УДК 616.36-008.8+616.366-002+616.36

Н.Г. ВІРСТЮК, Б.Р. ВАЦЕБА, Н.Р. СЕНЮТОВИЧ

*Івано-Франківський національний медичний університет, стоматологічний факультет, кафедра внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького, Івано-Франківськ***ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ**

Вивчено склад жовчі у 60 обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит (ХНХ) на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Встановлено, що за поєднання ХНХ з НАЖХП спостерігаються більш виражені зміни клітинного складу вмісту жовчового міхура, які характеризуються збільшенням кількості лейкоцитів, епітеліальних клітин та елементів клітинного детриту ($p < 0,05$). Значно збільшується рівень насиченості жовчі жовчовими кислотами порівняно з пацієнтами, котрі страждають на ХНХ без НАЖХП. Характерною ознакою ХНХ є наявність у міхуровій жовчі кристалів жирних кислот, кількість яких значно збільшена у 70% ($p = 0,0001$) хворих за поєднання ХНХ та стеатозу печінки та у 80% ($p = 0,0001$) хворих за поєднання ХНХ та неалкогольного стеатогепатиту, що підтверджує несприятливий вплив НАЖХП на перебіг ХНХ.

Ключові слова: хронічний некаменевий холецистит, неалкогольна жирова хвороба печінки, мікроскопія жовчі

Вступ. Проблема хронічної патології гепатобіліарної системи є однією з найбільш актуальних у сучасній гастроентерології. Як свідчать результати досліджень різних груп населення, клінічні ознаки біліарної патології виявляються у середньому в 19,2% випадків, а їх розповсюдженість має тенденцію до подальшого підвищення [3, 6]. Ця група захворювань представляє неендемичну хронічну патологію, яка, однак, стає причиною страждань та погіршення якості життя великої кількості людей [2, 7].

Згідно з даними статистики, таке захворювання жовчовивідної системи, як хронічний некаменевий холецистит (ХНХ), виявляють у всіх вікових групах, однак, найбільший відсоток припадає на працездатний вік, що надає цій проблемі не тільки медичного, але й соціально-економічного характеру [1].

Клінічний досвід показує, що хронічна патологія жовчовивідної системи нерідко поєднується із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), що зумовлює відносно несприятливий перебіг такого коморбідного захворювання порівняно з ізольованою клінічною картиною кожного із захворювань [5, 8]. При НАЖХП жовч перенасичується холестерином, що, за результатами експериментальних даних, може бути пов'язано з інсулінорезистентністю. Серед механізмів цього процесу виділяють недостатню секрецію фосфатидилхоліну у пацієнтів із НАЖХП, у результаті чого утворюються дефектні, перенасичені холестерином везикули, з яких легко утворюються кристали. Також порушення синтезу первинних жовчових кислот та зміна пропорцій первинні/вторинні жовчові кислоти, що спостерігається при НАЖХП, може розглядатися як фактор, що сприяє літогенезу [4, 7].

Однак, механізми взаємозв'язку між захворюваннями жовчовивідної системи та НАЖХП потребують додаткового вивчення. Це дозволить виявити групи ризику та, врахувавши нові ланки патогенезу, розробити алгоритми терапевтичних і профілактичних заходів.

Мета дослідження. Вивчити склад жовчі у пацієнтів із хронічним некаменевим холециститом, поєднаним із НАЖХП, оцінити вплив порушень функції печінки на показники аналізу вмісту жовчового міхура.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети проведено комплексне обстеження 60 пацієнтів із патологією гепатобіліарної системи. Хворі були розділені на дві групи дослідження. І групу склали 40 хворих на ХНХ, поєднаний з НАЖХП, середній вік складав ($51,16 \pm 3,01$) року, співвідношення чоловіків до жінок – 1:2,5. Серед них виокремлювали хворих із ХНХ, поєднаним зі стеатозом печінки ($n=20$) та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), ($n=20$). До другої групи увійшли 20 хворих на ХНХ без НАЖХП, середній вік складав ($51,32 \pm 2,89$) року, співвідношення чоловіків до жінок – 1:2,6. Для контрольної групи відібрали 20 здорових волонтерів, середній вік ($51,20 \pm 2,99$) року, співвідношення чоловіків до жінок – 2,3:1.

Діагнози встановлювали на підставі фізикального, лабораторного і ультразвукографічного досліджень. Пацієнтам обох груп дослідження та особам контрольної групи проводили 5-моментне фракційне дуоденальне зондування, для подальшого дослідження відбирали порцію В.

Одразу після отримання матеріалу оцінювали фізичні властивості жовчі (колір, прозорість, наявність осаду, рН жовчі за допомогою індикаторного паперу) та проводили первинне мікроскопічне дослідження на предмет виявлення лейкоцитів, які швидко руйнуються *in vitro* під дією жовчових кислот.

Далі жовч центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв., за допомогою світлового мікроскопа досліджували одержаний осад. Проводили загальний огляд препарату при малому збільшенні (8×10), для кількісної оцінки структур проводили дослідження при великому збільшенні (10×40). Визначали кількість еритроцитів, епітелію, клітинного детриту, солей білірубінату кальцію, кристалів холестерину та жовчових кислот. До

уваги брали наявність кристалів жирних кислот, а також мікролітів у нативному препараті жовчі.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою програм "Excel", "SPSS V.17". Розраховували основні статистичні параметри: середню арифметичну (M) та її середню похибку ($\pm m$), коефіцієнт достовірності (p), точний критерій Fisher (pF).

Результати досліджень та їх обговорення. У всіх обстежених хворих на ХНХ отримана кількість жовчі перевищувала контрольні показники, а у частини пацієнтів I групи вона становила 100 мл і більше (42,5%). При макроскопічному дослідженні виявлено, що жовч у 37 (92,5) пацієнтів I групи і 14 (35,0%) II групи була густою та неоднорідною.

Результати оцінки клітинного складу жовчі (табл. 1) свідчать, що більшу кількість лейкоцитів виявили у жовчі пацієнтів з поєднанням ХНХ та НАЖХП. Більше 30 лейкоцитів у полі зору виявили у 60% (p=0,0001) пацієнтів з ХНХ, поєднаним із стеатозом печінки, та у 75% (p=0,0001) пацієнтів, котрі страждали на ХНХ у поєднанні зі НАСГ, в той час, як таку кількість лейкоцитів у полі зору виявили у 55% (p=0,0001) пацієнтів з ХНХ без НАЖХП. Більше 15 епітеліальних клітин у полі зору спостерігали у 65% (p=0,0001) пацієнтів, котрі мали ізольований ХНХ, у 70% (p=0,0001) пацієнтів, у яких це захворювання поєднувалось із стеатозом печінки, та у 85% (p=0,0001) хворих з поєднанням ХНХ і НАСГ. Еритроцити виявляли в невеликій кількості, частіше у пацієнтів з поєднанням ХНХ та НАСГ.

Таблиця 1

Мікроскопічна характеристика клітинних елементів міхурової жовчі у хворих із хронічним некаменевим холециститом на тлі НАЖХП

Показники		Хворі з ХНХ, поєднаним з НАЖХП (n=40)		Хворі з ХНХ без НАЖХП (n=20)	Здорові (n=20)
		ХНХ+ стеатоз печінки (n=20)	ХНХ+ стеатогепатит (n=20)		
Лейкоцити	До 10 в полі зору, pF	1 (5%) =0,0001	1 (5%) =0,0001	3 (15%) =0,0001	20 (100%)
	10–30 в полі зору, pF	7 (35%) =0,008	4 (20%) =0,11	6 (30%) =0,02	0 (0%)
	Більше 30 в полі зору, pF	12 (60%) =0,0001	15 (75%) =0,0001	11 (55%) =0,0001	0 (0%)
Епітелій	До 5 в полі зору, pF	2 (10%) =0,0001	0 (0%) =0,0001	2 (10%) =0,0001	20 (100%)
	5–15 в полі зору	4 (20%) =0,11	3 (15%) =0,23	5 (25%) =0,04	0 (0%)
	Більше 15 в полі зору, pF	16 (70%) =0,0001	17 (85%) =0,0001	13 (65%) =0,0001	0 (0%)
Еритроцити	Відсутні, pF	16 (80%) =0,0001	15 (75%) =0,0001	16 (80%) =0,0001	20 (100%)
	До 5 в полі зору, pF	2 (10%) =0,48	3 (15%) =0,23	2 (10%) =0,48	0 (0%)
	5–15 в полі зору, pF	2 (10%) =0,48	2 (10%) =0,48	2 (10%) =0,48	0 (0%)
Клітинний детрит	До 5 в полі зору, pF	4 (20%) =0,11	3 (15%) =0,23	4 (20%) =0,11	0 (0%)
	5–15 в полі зору, pF	6 (30%) =0,02	6 (30%) =0,02	7 (35%) =0,008	0 (0%)
	Більше 15 в полі зору, pF	10 (50%) =0,0001	11 (55%) =0,0001	9 (45%) =0,0001	0 (0%)

Примітки: 1. Вказано абсолютну кількість хворих. 2. У дужках вказано відсоток від загальної кількості осіб у групі. 3. pF – достовірність різниці даних порівняно з контрольною групою.

У таблиці 2 представлені результати оцінки кристалічних утворень при мікроскопії нативного препарату жовчі. Кристали холестерину були наявними у всіх досліджуваних зразках жовчі. У жовчі пацієнтів переважала помірна кількість кристалів в полі зору, яку спостерігали у 15% (p=0,6) хворих на ХНХ без НАЖХП та 25% (p=0,18) пацієнтів, у яких ХНХ поєднувався із стеатозом

печінки. При поєднанні ХНХ та НАСГ помірну кількість кристалів холестерину виявили у 35% (p=0,04) обстежених осіб.

Солі білірубінату кальцію були у жовчі пацієнтів усіх груп, однак, дещо більшу кількість даних кристалічних утворень спостерігали у пацієнтів із поєднаною патологією, особливо за поєднання ХНХ та НАСГ (рис. 1).

Таблиця 2

Мікроскопічна характеристика кристалічних утворень солей білірубіната кальцію та холестерину в міхуровій жовчі хворих із ХНХ в поєднанні з НАЖХП

Показники		Хворі з ХНХ, поєднаним з НАЖХП (n=40)		Хворі з ХНХ без НАЖХП (n=20)	Здорові (n=20)
		ХНХ+ стеатоз печінки (n=20)	ХНХ+ стеатогепатит (n=20)		
Соли білірубінату кальцію	Відсутні, pF	0 (0%) =0,0001	0 (0%) =0,0001	0 (0%) =0,0001	20 (100%)
	До 10 в полі зору, pF	5 (25%)=0,04	4 (20%) =0,11	6 (30%) =0,02	0 (0%)
	10–20 в полі зору, pF	7 (35%) =0,008	7 (35%) =0,008	7 (35%) =0,008	0 (0%)
	Більше 20 в полі зору, pF	8 (40%) =0,003	9 (45%) =0,0001	7 (35%) =0,008	0 (0%)
Кристали холестерину	Відсутні, pF	8 (40%) =0,003	7 (30%) =0,001	11 (55%) =0,08	17 (65%)
	До 10 в полі зору, pF	4 (20%)=0,66	4 (20%) =0,66	4 (20%) =0,66	2 (10%)
	10–20 в полі зору, pF	5 (25%)=0,18	7 (35%) =0,04	3 (15%) =0,6	1 (5%)
	Більше 20 в полі зору, pF	3 (15%)=0,23	2 (15%) =0,48	2 (10%) =0,48	0 (0%)

Примітки: 1. Вказано абсолютну кількість хворих. 2. У дужках вказано відсоток від загальної кількості осіб у групі. 3. pF – достовірність різниці даних порівняно з контрольною групою.

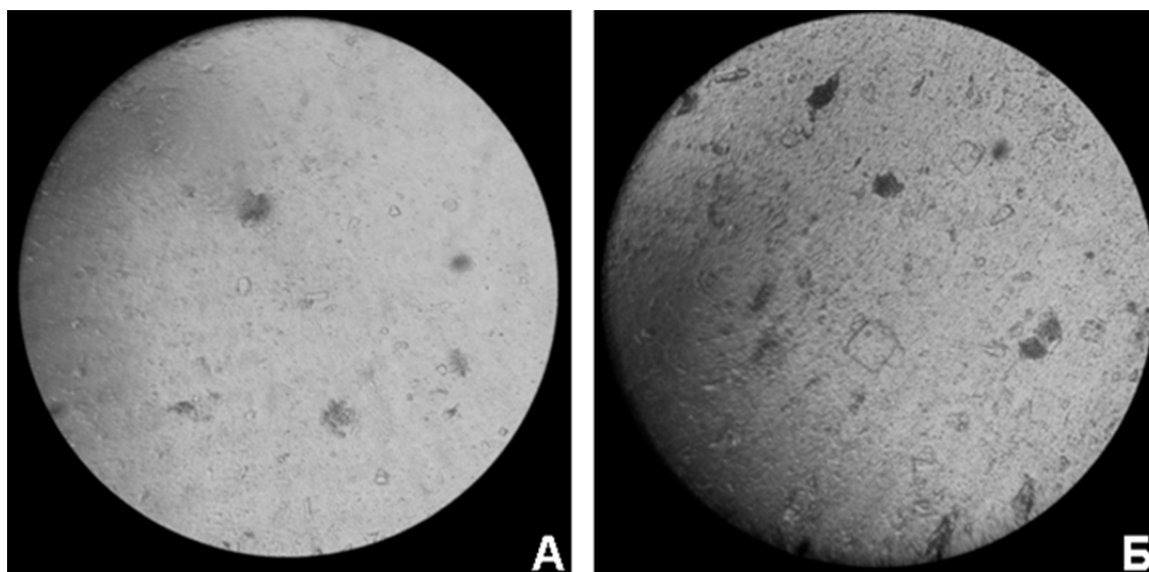


Рис. 1. Мікроскопічна картина жовчі пацієнтів: А – з ХНХ, поєднаним із стеатозом печінки; Б – з ХНХ, поєднаним із НАСГ.

Кристали жирних кислот у помірній кількості виявляли у пацієнтів із ХНХ без НАЖХП (табл. 3). У великій кількості кристали жирних кислот виявляли у 70% (p=0,0001) хворих із поєднанням ХНХ та стеатозу печінки та у 80% (p=0,0001) хворих з поєднанням ХНХ і НАСГ, що підтверджує несприятливий вплив НАЖХП на склад жовчі у хворих на ХНХ.

Серед пацієнтів із ХНХ без НАЖХП помірну кількість кристалів жовчових кислот спостерігали

у 20% (p=0,11), велику кількість – у 40% (p=0,003). При поєднанні ХНХ і стеатозу печінки помірну кількість таких кристалічних утворень виявляли у 25% (p=0,04), велику кількість – у 50% (p=0,0001) пацієнтів. При мікроскопії жовчі пацієнтів із поєднанням ХНХ та НАСГ помірну кількість кристалів жовчових кислот виявляли у 30% (p=0,02), а велику кількість – у 55% (p=0,0001) осіб.

Мікроскопічна характеристика кристалічних утворень жовчних кислот, жирних кислот та мікролітів у міхуровій жовчі хворих із ХНХ у поєднанні з НАЖХП

Показники		Хворі з ХНХ, поєднаним з НАЖХП (n=40)		Хворі з ХНХ без НАЖХП (n=20)	Здорові (n=20)
		ХНХ+ стеатоз печінки (n=20)	ХНХ+ НАСГ (n=20)		
Кристали жовчових кислот	Відсутні, pF	0 (0%) =0,0001	0 (0%) =0,0001	0 (0%) =0,0001	20 (100%)
	До 10 в полі зору, pF	5 (25%)=0,04	3 (15%) =0,23	8 (40%) =0,003	0 (0%)
	10-20 в полі зору, pF	5 (25%)=0,04	6 (30%) =0,02	4 (20%) =0,11	0 (0%)
	Більше 20 в полі зору, pF	10 (50%) =0,0001	11 (55%) =0,0001	8 (40%) =0,003	0 (0%)
Кристали жирних кислот	Відсутні, pF	0 (0%) =0,0001	0 (0%) =0,0001	1 (5%) =0,0001	20 (100%)
	До 10 в полі зору, pF	6 (30%) =0,02	4 (20%) =0,11	8 (40%) =0,0001	0 (0%)
	10-20 в полі зору, pF	14 (70%) =0,0001	16 (80%) =0,0001	11 (55%) =0,0001	0 (0%)
Мікроліти	Відсутні, pF	13 (65%) =0,04	11 (55%) =0,09	15 (75%) =0,98	19 (95%)
	До 10 в полі зору, pF	4 (20%)=0,34	5 (25%) =0,18	3 (15%) =0,6	1 (5%)
	10-20 в полі зору, pF	3 (15%)=0,23	4 (20%) =0,11	2 (10%) =0,48	0 (0%)

Примітки: 1. Вказано абсолютну кількість хворих. 2. У дужках вказано відсоток від загальної кількості осіб у групі. 3. pF – достовірність різниці даних порівняно з контрольною групою.

Мікроліти серед пацієнтів із ХНХ без НАЖХП у помірній кількості спостерігали у 15% (p=0,6) обстежених. При поєднанні ХНХ зі стеатозом печінки помірну кількість мікролітів виявляли у 20% (p=0,17) хворих, а серед пацієнтів з ХНХ, поєднаним із НАСГ – у 25% (p=0,6); велику кількість мікролітів – у 15% (p=0,23) і 20% (p=0,11) відповідно, що, на нашу думку, свідчить про те, що у процесі літогенезу більшу роль відіграють обмінні порушення, ніж запальні процеси.

Висновки. При поєднанні ХНХ із НАЖХП спостерігаються зміни клітинного складу вмісту

жовчного міхура, які характеризуються збільшенням кількості лейкоцитів, епітеліальних клітин та елементів клітинного детриту. Значно збільшується рівень насиченості жовчі жовчовими кислотами порівняно із пацієнтами, що страждають на ХНХ без НАЖХП. 2. Характерною ознакою ХНХ є наявність у міхуровій жовчі кристалів жирних кислот, кількість яких значно збільшена у 70% (p=0,0001) хворих із поєднанням ХНХ та стеатозу печінки та у 80% (p=0,0001) хворих з поєднанням ХНХ і стеатогепатиту, що підтверджує несприятливий вплив НАЖХП на склад жовчі у хворих на ХНХ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гирса В.Н. Характеристика вариантности билиарной патологии / В.Н. Гирса // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 60—72.
2. Звягинцева Т.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени: маркеры ранней диагностики фиброза / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глушенко // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Вип. 4, Т. 1. — С. 132—136.
3. Патогенетичне обґрунтування використання метаболічно активного засобу l-аргініну-l-глутамат при неалкогольній жировій хворобі печінки, поєднаній з хронічним некалькульозним холециститом / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, В.М. Фролов, О.В. Круглова // Ліки України. — 2013. — № 2. — С. 29—33.
4. Свінцицький А.С. Зміни реологічних властивостей жовчі у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіперурикемією / А.С. Свінцицький, Н.П. Козак, О.В. Барабанчик // Гастроентерологія. — 2014. — № 3. — С. 38—42.

5. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 3. — С. 4—7.
6. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors / T. Koller, J. Kollerova, T. Hlavaty [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. — 2012. — № 47. — P. 197—203.
7. Haas J. T. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / J.T. Haas, S. Francque, B. Staels // Annual Review of Physiology. — 2016. — Vol. 78. — P. 181—205.
8. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome / A. Lonardo, S. Ballestri, G. Marchesini [et al.] // Digestive and Liver Disease. — 2015. — Vol. 47, № 3. — P. 181—190.

N.G. VIRSTIUK, B.R. VATSEBA, N.R. SENIUTOVYCH

Ivano-Frankivsk National Medical University, Stomatological Faculty, Department of Internal Medicine, Ivano-Frankivsk

FEATURES OF BILE COMPOSITION IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS ON THE BACKGROUND OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The composition of bile of 60 patients with chronic non-calculous cholecystitis (CNC) on the background of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was explored. It is found that in combination of CNC and NAFLD there are observed more pronounced changes in the cellular composition of gallbladder characterized by an increase in the number of white blood cells, epithelial cells and elements of cellular detritus ($p < 0,05$). We observed significantly increased level of bile acids saturation of bile compared with patients suffering from CNC without NAFLD. The characteristic feature of CNC is presence of fatty acids in cystic bile, the number of which is significantly increased in 70% ($p = 0,0001$) patients with combination of CNC and liver steatosis, in 80% ($p = 0,0001$) patients with combination of CNC and steatohepatitis. It confirms adverse effect of NAFLD on the course of CNC.

Key words: chronic non-calculous cholecystitis, nonalcoholic fatty liver disease, microscopic bile examination

Стаття надійшла до редакції: 21.04.2016 р.