



О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова

*Івано-Франківський
національний медичний
університет*

© О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова

**РІВЕНЬ ХОЛЕЦИСТОКІНІНУ СИРОВАТКИ
КРОВІ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ
ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ГОСТРИМ БІЛІАРНИМ
ПАНКРЕАТИТОМ, ТА ЙОГО КОРЕЛЯЦІЯ З ІНШИМИ
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ**

Резюме. Дослідження є нерандомізованим аналізом рівня холецистокініну сироватки крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим неструктуривним біліарним панкреатитом. Рівень холецистокініну (ХЦК) визначався при надходженні хворого в стаціонар, на перший, третій та восьмий післяопераційні дні. Досліджували кореляційний взаємозв'язок холецистокініну сироватки крові з α -амілазою та γ -глутамілтранспептидазою (γ -ГГТ) у періопераційний період. Дослідження виявило: у хворих на гострий чи хронічний калькульозний холецистит, виникнення ускладнення — гострого біліарного панкреатиту пов'язане зі зростанням сироваткових концентрацій ХЦК, α -амілази та γ -ГГТ. Визначення концентрації ХЦК сироватки крові корелює з вираженістю клінічних проявів гострого панкреатиту і може мати діагностичне та прогностичне значення.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, гострий біліарний панкреатит, холецистокінін.

Вступ

У 1928 році Ivy і Oldberg висунули гіпотезу, що скорочення жовчного міхура контролюється певним гормоном, який було названо холецистокініном. У 1953 році Nagler і Parer ввели термін панкреозимін, пояснюючи отримані ними дані щодо стимуляції секреції панкреатичних ферментів екстрактами кишечника. Jorpes і Mutti в 1964 році довели ідентичність обох гормонів, які стали називатися одним терміном — «холецистокінін» [2, 3, 4, 6]. Цей гормон існує мінімум в 4 молекулярних формах і належить до сімейства пептидів із подвійною локалізацією: у кишечнику і мозку [3, 5].

Холецистокініну приписують найрізноманітніші ефекти, включаючи трофічний вплив на підшлункову залозу і регуляцію апетиту, але найбільш точно встановлені його функції — контроль за скороченням жовчного міхура та стимуляція секреції панкреатичних ферментів [1, 3].

Мета дослідження: покращення ефективності лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом, шляхом оптимізації періопераційної діагностичної тактики.

Матеріали та методи

Обстежено 120 хворих, які лікувалися у відділенні малоінвазивної хірургії Івано-Франківської ОКЛ. Пацієнти були розподілені на 4 групи. I група — хворі на хронічний калькульозний холецистит, II група — хворі з гострим калькульозним холециститом, III група — хворі з хронічним калькульозним холециститом, ускладненим гострим біліарним панкреатитом, IV група — хворі на

гострий калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом. Усім хворим у терміни до 48 год після надходження до стаціонару проведена лапароскопічна холецистектомія.

Основними критеріями відбору хворих для обстеження були: наявність жовчнокам'яної хвороби, нападу холециститу. Виключалися з обстеження хворі з цукровим діабетом, патологією шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гастродуоденіт), холедохолітіазом та/чи механічною жовтяницею. Не включали до груп обстеження випадку з деструктивними формами панкреатиту та аліментарним панкреатитом.

Для контролю використовували результати обстежень 30 добровольців, у яких відсутня патологія жовчних шляхів та підшлункової залози.

Вік хворих становив від 20 до 80 років, у середньому для хворих із жовчнокам'яною хворобою, ускладненою гострим панкреатитом, — 49,6 року. Серед них переважали особи жіночої статі — 94 (78,3%). Найбільша кількість хворих належала до вікових груп: 40—49 та 50—59 (20,8 та 18,3%, відповідно) років. Чоловіків було 26 (21,7%), найбільше (8) у віковій групі 50—59 років, що становить 6,7%.

Ми не виявили у літературі референтних значень сироваткової концентрації ХЦК, тому порівнювали середні величини даного показника у хворих контрольної та дослідних груп на момент надходження у стаціонар до початку проведення лікувальних заходів.

Рівень ХЦК в I групі (хворі на хронічний калькульозний холецистит) становив $1,97 \pm 0,02$ нг/мл; в II групі (хворі з гострим калькульозним



холециститом) — $2,03 \pm 0,02$ нг/мл; в III групі (хворі з хронічним калькульозним холециститом, ускладненим гострим біліарним панкреатитом) — $2,13 \pm 0,04$ нг/мл; в IV групі (хворі на гострий калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом) становив $4,18 \pm 0,03$ нг/мл. У групі контролю (здорові добровольці) — $1,60 \pm 0,02$ нг/мл, при достовірності $p < 0,05$.

Швидкість нормалізації рівня ХЦК відрізнялася залежно від клінічної групи хворих (рис. 1).

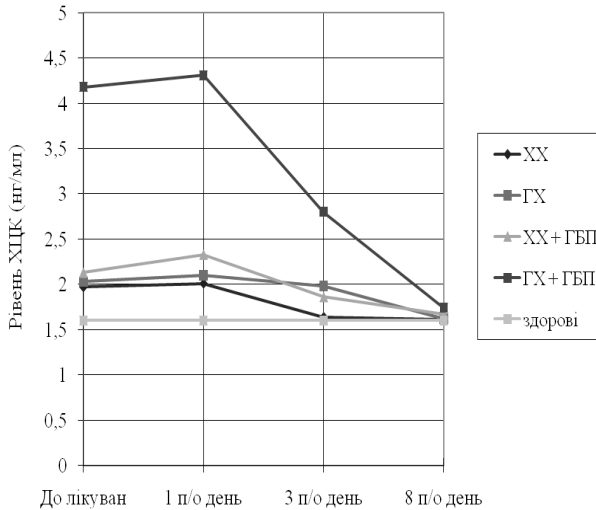


Рис. 1. Динаміка рівня ХЦК сироватки крові у післяопераційному періоді у дослідних та в контрольній групах

Найбільш вираженою є динаміка зниження рівня ХЦК у IV групі хворих. Як видно з отриманої кривої, нормалізація концентрації ХЦК, незважаючи на швидке його зниження, настає аж на восьмий післяопераційний день. В інших обстежених групах хворих тенденція до зниження рівня гормону є менш вираженою. Однак через відносно невисокий початковий рівень ХЦК вже через 3 дні після операції його рівень переважно нормалізується.

Такий характер динаміки ХЦК є підтвердженням його патогенетичної ролі у виникненні гострого панкреатиту слідом за obturaцією міхурової протоки конкрементом, що у свою чергу призводить до неефективного скорочення жовчного міхура та надмірного виділення ХЦК клітинами дванадцятипалої кишки.

Із метою вивчення можливості діагностичного використання тесту визначення сироваткової концентрації ХЦК у діагностиці гострого біліарного панкреатиту нами проведено паралельне дослідження маркерів гострого панкреатиту α -амілази та γ -ГГТ (рис. 2, 3).

Рівень α -амілази при надходженні хворих у стаціонар був значно підвищеним, що підтверджувало наявність гострого панкреатиту. Концентрація α -амілази крові мала позитивну динаміку до зниження, починаючи з 3-го дня після операції, наближуючись до норми на 8-й післяопераційний день. Рівень γ -ГГТ — внутрішньоклітинного ферменту підшлункової залози до операції як

у жінок, так і в чоловіків був вищий за норму. Починаючи з 3-го дня після проведеного оперативного втручання спостерігалася позитивна динаміка, яка також наближалася до норми на 8-й післяопераційний день. Характерно, що як рівень ХЦК, так і рівні α -амілази та γ -ГГТ збільшувалися в першу післяопераційну добу. Це можна пояснити загальною реакцією організму на травматизацію тканин при проведенні оперативного втручання, можливим впливом анестезії та інших факторів оперативного втручання.

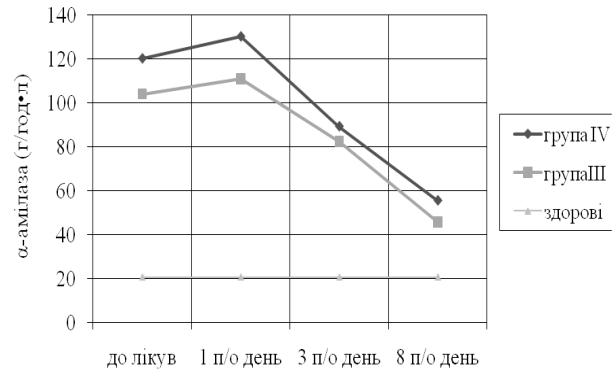


Рис. 2. Динаміка рівня α -амілази крові в III, IV групах хворих та групі контролю

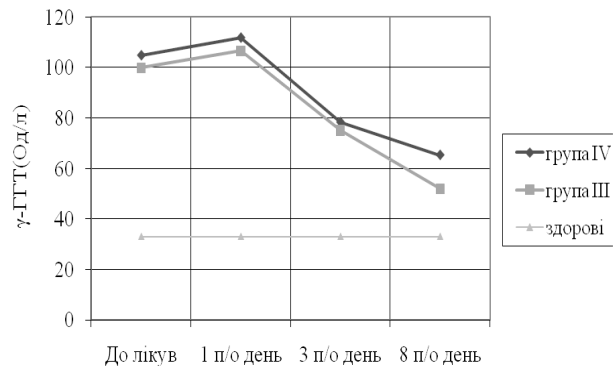


Рис. 3. Рівень γ -ГГТ крові у хворих III, IV груп та практично здорових людей

Як видно з аналізу матеріалу даного дослідження, проведення лапароскопічної холецистектомії веде до швидкої позитивної динаміки як класичних маркерів гострого панкреатиту — α -амілази та γ -ГГТ, так і ХЦК сироватки периферичної крові.

Даний паралелізм зміни лабораторних показників підтверджений також дослідженням їх кореляційного взаємозв'язку (табл. 1).

Таблиця 1

Кореляційний взаємозв'язок рівня ХЦК та α -амілази у хворих на гострий калькульозний холецистит та гострий біліарний панкреатит

Дні	ХЦК (нг/мл)	α -амілаза (г/100 мл)	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність, p
До лікування	$4,18 \pm 0,03$	$120 \pm 4,08$	0,72	$< 0,001$
1 п/о день	$4,31 \pm 0,03$	$130 \pm 2,74$	0,52	$< 0,01$
3 п/о день	$2,80 \pm 0,03$	$89,1 \pm 1,60$	0,72	$< 0,001$
8 п/о день	$1,74 \pm 0,02$	$55,4 \pm 0,99$	0,71	$< 0,001$

Аналіз підтверджує, що між показниками ХЦК та α -амілази існує прямолінійний, прямий (позитивний) зв'язок. Динаміка параметрів є однонаправленою: зі збільшенням/зменшенням величини ХЦК збільшується/зменшується рівень величини α -амілази. Зв'язок до операції, на третій і восьмий післяопераційні дні сильний, вірогідний, характеризується коефіцієнтом кореляції (r) в межах 0,71—0,72 при вірогідності похибки $p < 0,001$. У перший день сила зв'язку після операції середня, позитивна, вірогідна при $r = 0,52$ ($p < 0,01$). Це можна пояснити індивідуальною реакцією організму на оперативне втручання, а також впливом інших чинників, що не вивчалися в межах нашого дослідження.

Проведено аналогічний аналіз паралельної динаміки показників ХЦК та γ -ГГТ у хворих IV дослідної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Взаємозв'язок рівня ХЦК та γ -ГГТ у групі хворих на гострий калькульозний холецистит та гострий біліарний панкреатит

Дні	ХЦК (нг/мл)	γ -ГГТ (Од/л)	Коефіцієнт кореляції, r	До-стовірність, p
До лікування	4,18±0,03	104,7±3,42	0,71	< 0,001
1 п/о день	4,31±0,03	111,8±0,64	0,49	< 0,01
3 п/о день	2,80±0,03	78,2±0,97	0,73	< 0,001
8 п/о день	1,74±0,02	65,3±0,75	0,60	< 0,001

Порівнюючи результати досліджень рівня ХЦК та γ -ГГТ, установили, що величина рівня γ -ГГТ у сироватці крові хворих при надходженні в стаціонар була 104,7±3,42 Од/л; починаючи з третього післяопераційного дня рівень знижувався, а на 8-й день наближався до норми і становив 65,3±0,75 Од/л. Вміст γ -ГГТ у перший день після оперативного втручання також незначно підвищувався, як і ХЦК.

Установлено кореляційну залежність даних величин. Форма зв'язку між ними прямолінійна, оскільки зміна величини ХЦК відповідала зміні вмісту γ -ГГТ при незначних коливаннях. Зв'язок

прямий (зі збільшенням одного параметра, збільшувався інший), а сила зв'язку в різні періоди лікування була різною: перший і восьмий день — середній, вірогідний ($r = 0,49$ та $r = 0,60$ при $p < 0,01$; $0,001$) на третій день зв'язок сильний, що характеризується коефіцієнтом кореляції $r = 0,73$ при вірогідності похибки $p < 0,001$.

Чутливість гіперхололестокініемії як діагностичного тесту гострого панкреатиту становить 72%. Специфічність тесту є достатньо високою, оскільки гіперхололестокініемія відсутня у 87,9% хворих на жовчнокам'яну хворобу без гострого панкреатиту.

Висновок

Таким чином, у хворих на гострий та хронічний калькульозний холецистит виникнення ускладнення — гострого біліарного панкреатиту, вірогідно, пов'язане зі зростанням сироваткових концентрацій ХЦК, α -амілази та γ -ГГТ. Зростання концентрації останніх двох ферментів має чітке патогенетичне обґрунтування і відображає відомий клінічний феномен цитолізу та «відхилення» ферментів, а от збільшення концентрації ХЦК у сироватці крові (гіперхололестокініемія) є недостатньо вивченим явищем. Однак можна припустити, що для хворих із гострим неструктурним біліарним панкреатитом високий рівень ХЦК є патогномонічним, тому може бути цінним як для діагностики та моніторингу, так і вибору патогенетично обґрунтованої «антихололестокінінової» стратегії.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним є продовження вивчення дослідження поведінки інтестиціального гормону холецистокініну у даних груп хворих, вивчення його впливу на гормонопродукцію підшлункової залози та знаходження медикаментозних середників для блокування виділення даного гормону з метою покращення діагностики та лікування хворих жовчнокам'яною хворобою, ускладненою гострим біліарним панкреатитом.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гормонотерапія* / под ред. Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола; пер. с нем Р.М. Пархомовича. — М.: Медицина, 1988. — 435 с.
2. Геллер Л.И. Инкреция холецистокинина и фармакологические влияния на нее у больных хроническим панкреатитом / Л.И. Геллер, М.М. Пашко // *Терапевтический архив*. — 1992. — Т. 64, № 2. — С. 32—35.

3. Геллер Л.И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения / Л.И. Геллер. — Владивосток: Дальневосточный ун-т, 1988. — 586 с.
4. *Neurochem J.* / J. Akiyoshi, T. Moriyava, K. Isogawa [et al.]. — 1996. — Vol. 66. — P. 1610—1616.
5. *Neurochem J.* / L. Ferraro, L. Beani, D. Trist [et al.]. — 1999. — Vol. 73, № 5. — P. 1973—1981.
6. *Regulat. Peptides* / T. Chang, H. Thagesen, K.Y. Lee [et al.] // — 2000. — Vol. 87. — P. 1—7.



УРОВЕНЬ
ХОЛЕЦИСТОКИНИНА
СЫВОРОТКИ
КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ
БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖЕННОЙ
ОСТРЫМ БИЛИАРНЫМ
ПАНКРЕАТИТОМ,
И ЕГО КОРРЕЛЯЦИЯ
С ДРУГИМИ КЛИНИКО-
ЛАБОРАТОРНЫМИ
ПОКАЗАТЕЛЯМИ

О. Л. Ткачук, В. А. Месоедова

THE LEVEL OF SERUM
CHOLECYSTOKININ
IN PATIENTS WITH
CHOLELITHIASIS
COMPLICATED WITH ACUTE
BILIARY PANCREATITIS
AND ITS CORRELATION
WITH OTHER CLINICAL AND
LABORATORY PARAMETERS

*O. L. Tkachuk,
V. A. Myesoyedova*

Резюме. Исследование представляет собой нерандомизированный анализ уровня холецистокинина в крови у больных желчнокаменной болезнью, осложненной острым неструктивным билиарным панкреатитом. Уровень холецистокинина (ХЦК) определялся в день поступления больного в стационар, на первые, третьи и восьмые послеоперационные сутки. Изучали корреляционную связь холецистокинина крови с α -амилазой и γ -глутамилтранспептидазой (γ -ГГТ) в периоперационный период. Исследование установило: у больных острым или хроническим калькулезным холециститом выявленное осложнение — острый билиарный панкреатит связано с увеличением сывороточных концентраций ХЦК, α -амилазы и γ -ГГТ. Определение концентрации ХЦК в крови имеет корреляционную параллель с выраженными клиническими проявлениями острого панкреатита и может играть диагностическую и прогностическую роль.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый билиарный панкреатит, холецистокинин.

Summary. Research is the analysis nonrandomized serum cholecystokinin levels in patients with cholelithiasis, complications of acute biliary pancreatitis. The level of cholecystokinin (CKK) determined by the patient in a hospital, at first, third and eighth postoperative day. Studied the correlation with cholecystokinin serum α -amylase and γ -glutamyltranspeptidase (γ -GGT) in perioperation period. Investigations revealed: in patients with acute or chronic calculous cholecystitis, the occurrence of complications — acute biliary pancreatitis linked with increased serum concentrations CKK, α -amylase and γ -GGT. CKK determination of blood serum correlates with the severity of clinical manifestations of acute pancreatitis and may have diagnostic and prognostic significance.

Key words: cholelithiasis, acute biliary pancreatitis, cholecystokinin.