

УДК: 616.36-008.811.6

Диференційовані підходи до корекції порушень кальцієвого обміну у хворих на хронічний безкам'яний холецистит

Л.М. Пасієшвілі, О.В.Власенко

*Харківський державний медичний університет, м. Харків***Ключові слова:** хронічний безкам'яний холецистит, гіпертонічна хвороба, патогенез, кальцій, лікування

Захворювання жовчного міхура (ЖМ) й жовчовивідних шляхів (ЖВШ) мають соціально-економічне значення, що визначається великою їх поширеністю. В структурі захворювань травного тракту вони посідають друге місце; також на протязі останніх десятиріч відзначається їх неухильне зростання [1]. Як й значна кількість хвороб шлунково-кишкового тракту хвороби ЖМ та ЖВШ перебігають тривало, десятки років; на певному етапі свого перебігу вони можуть потребувати хірургічного втручання; доволі часто приводять до інвалідизації хворих [9].

Показник розповсюженості хронічного безкам'яного холецистита (ХБХ) збільшився за останні 20 років майже вдвічі й складає на теперішній час 379-460 випадків на 100 тисяч дорослих та підлітків [3].

Хронічний безкам'яний холецистит є поліетіологічним захворюванням. На теперішній час відомо багато екзогенних фак-

торів, які передують або сприяють розвитку ХБХ (порушення дієти, шкідливі звички, нервово-психічне перенапруження, професійні фактори й образ життя, лікарський вплив); при цьому для одних з них зв'язок з ХБХ є встановленим, для інших — залишається дискусійним й до теперішнього часу. Поряд з екзогенними факторами виділяють ендогенні, такі, наприклад, як генетична схильність, вік, стать, попередні функціональні зміни жовчного міхура (діскінезії), захворювання травного тракту, хронічні вогнища інфекції в організмі та інші. Приведені вище фактори грають важливу роль в формуванні ХБХ, а також сприяють виникненню періода загострення захворювання [2].

Відомо, що розвиток та перебіг ХБХ приводить до змін фізико-хімічних властивостей жовчі, що й визначає окремі клінічні симптоми захворювання. Проведені дослідженнями показано, що загострення ХБХ супроводжує-

ся активацією перекисного окислення ліпідів й, таким чином, ураженням клітинних мембран; змінами гормонального фону, які проявляються Т-лімфопенією за супресивним варіантом; активацією гуморального імунітету; розвитком синдрому метаболічної інтоксикації, змінами електролітного обміну [10,11,12,16]. Кожний з перерахованих біохімічних й імунологічних агентів на певному етапі визначає перебіг захворювання, хронічний рецидивуючий його характер й розвиток ускладнень.

В останні роки досягнуті значні успіхи в лікуванні хворих на ХБХ, запропоновано багато нових препаратів для купірування основних його клінічних проявів. Однак, постійний зріст захворюваності, формування каменезалежних форм, часте рецидивування ХБХ й розвиток ускладнень, залишає актуальним вивчення патогенетичних механізмів даної патології й пошук нових шляхів в лікувальній тактиці.

Вміст білковопов'язаного кальція в сироватці крові обстежених хворих

Групи спостереження	Кальцій, ммоль/л	P
Контрольна (здорові)	2,62±0,04	
ХБХ	2,26±0,02	<0,001
ГХ	2,32±0,03	<0,05
ХБХ з ГХ	2,17±0,03	<0,001

Примітка: P – вірогідність вивчаємих показників по відношенню до контрольної групи.

Одним з таких напрямків вивчення факторів, які сприяють формуванню та прогресуванню ХБХ, може бути дослідження кальцієвого обміну. Вивчення систем регуляції гомеостазу кальцію необхідно в клінічній практиці тому, що з їх порушеннями пов'язано багато станів й захворювань. Так доведено, що секреторна активність ендокринних клітин шлунково-кишкового тракту залежить від кількості Ca^{2+} в їжі. Іони Ca^{2+} є стимулом для С-клітин цитовидної залози й захищають організм від розвитку аліментарної гіперкальціємії шляхом підсилення секреції кальцитоніну (КТ). Окрім того, КТ впливає на процеси травлення, викликає гальмування секреції гастрину, мотиліна, панкреатичного пептида. Виявлена здатність КТ зменшувати ступень активації ферментів підшлункової залози й знижувати рівень Ca^{2+} в біологічних рідинах [4,5,6,7,8,13,14,15].

Показники концентрації кальцію в жовчі у хворих на ХБХ

Групи спостереження	Кальцій жовчі порція В, (ммоль/л)	P
Контрольна	1,47±0,04	
ХБХ	6,9±0,07	<0,001
ХБХ+ГХ	7,2±0,08	<0,001

Примітка: P - достовірність величин, які вивчали у обстежених хворих в порівнянні з групою контролю.

Оскільки іони кальцію грають важливу роль в забезпеченні секреторних процесів, цікавим є вивчення їх участі в формуванні й розвитку патологічних процесів в залозах травного тракту й, в тому числі у хворих на ХБХ. Таким чином, метою нашого дослідження було вивчення стану й ролі порушень кальцієвого обміну у хворих на ХБХ та розробка адекватних схем терапії при даній нозології.

Матеріали й методи дослідження

При проведенні роботи було обстежено 102 хворих на ХБХ, серед яких 87 мали супутнє захворювання – гіпертонічну хворобу (ГХ). Сполучення даних захворювань не було підібрано цілеспрямовано. При проведенні даного дослідження виявлен значний контингент осіб з даним захворюванням, що було підставою до формування такої групи хворих. З метою

Таблиця 2

об'єктивізації, адекватності й співставимості отриманих результатів були сформовані дві додаткові групи осіб з однією нозологічною формою: 15 пацієнтів мали ХБХ та 27 - ГХ. Більшість обстежених були жінки (67) віком від 24 до 52 років. Всі особи знаходилися на стаціонарному лікуванні в зв'язку з загостренням ХБХ.

Діагноз ХБХ встановлювався на підставі оцінки результатів комплексного обстеження хворих, яке включало: скарги, дані анамнезу, об'єктивного й додаткових методів дослідження (УЗД, фракційне дуоденальне зондування з наступним біохімічним й бактеріологічним дослідженням жовчі, у частини хворих - холецистографія).

Оцінка результатів показників кальцієвого обміну проведена за вивченням рівня кальція в сироватці крові та жовчі за допомогою наборів PLIVA-Lachema (Чеська республіка).

Контрольні величини показників кальцієвого обміну були отримані при обстеженні 25 здорових осіб, які були репрезентативні наведеним групам за статтю та віком.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась на ПК «Pentium-IV» за допомогою статистичної програми «Statistica-5».

Результати та їх обговорення

Наявність ГХ дала змогу розподілити хворих основної групи на дві підгрупи: так у 31 хворого (35,6%) була виявлена ГХ I ст. та

Показники концентрації кальцію в сироватці крові й жовчі у хворих на ХБХ та ГХ з урахуванням типу діскінезії жовчного міхура

Показники	Тип діскінезії ЖМ		P
	гіпомоторний	гіпермоторний	
Са сироватки крові, ммоль/л	1,98±0,04	2,19±0,2	<0,05
Са жовчі, ммоль/л	8,6±0,63	5,1±0,54	<0,001

Примітка: P – при порівнянні з ідентичними показниками між групами хворих.

у 56 (64,4%) - II ст. В групі співставлення розподіл був відповідно II (40,7%) та I6 (59,3%) хворих.

При проведенні клінічного й інструментальних досліджень хворих на ХБХ з супутньою ГХ були встановлені типи діскінезії ЖМ. Так, серед осіб основної групи переважали хворі на гіперкінетичний тип діскінезії ЖМ (47 хворих); в 24 випадках виявлялася гіпокінезія та в 16 спостереженнях - змішаний тип діскінезії ЖМ. В групі співставлення гіперкінетичний тип діскінезії був діагностован у 9 хворих (60%).

Дослідження кальцію в сироватці крові показало, що в усіх групах обстежених відзначено зниження даного показника, при цьому в групі з поєднаною патологією виявлені зміни були максимальні (табл. 1).

Таким чином, як ХБХ, так й ГХ призводять до змін в кальцієвому обміні, що проявляється гіпокальціємією, механізм розвитку якої при даних нозологічних формах, ймовірно, відрізняється. При співставленні вивчаємих показників між групами достовірної різниці виявлено не було. В той же час поєднання ХБХ й ГХ поглиблювало порушення кальцієвого обміну, що, за нашою думкою, можна розглядати як прогностично негативний тандем.

Дослідження вмісту кальцію

проведено в жовчі хворих ХБХ, яка була отримана при дуоденальному зондуванні (табл.2).

Отриманий цифровий матеріал про вміст кальцію в жовчі достовірно відрізнявся від групи контролю, однак не мав вірогідних розбіжностей при співставленні між групами хворих. Такі невірогідні розбіжності, на нашу думку, можна пояснити наявністю інших шляхів втрати кальцію при ГХ.

Таким чином, перебіг ХБХ супроводжується змінами в кальцієвому обміні, що проявляється гіпокальціємією з більш ніж чотириразовим збільшенням його вмісту в жовчі.

Дана оцінка показників що вивчаються, з урахуванням типу діскінезії жовчного міхура. Так, найбільші зміни в кальцієвому обміні відзначені у хворих з діскінезією ЖМ за гіпомоторним типом (табл.3).

В той же час, проведене вивчення концентрації кальцію в жовчі з урахуванням результатів посіву жовчі на бактеріальну флору не виявило будь-якої закономірності, тобто вміст кальцію в жовчі не залежав від наявності або відсутності збудника. Також не відзначено вірогідних змін в показниках кальцію крові в залежності від стадії ГХ.

При співставленні вмісту кальцію в жовчі з показниками

холато-холестеринового коефіцієнта (ХХК) у хворих на ХБХ виявлена зворотна залежність, яка при гіпомоторному типі діскінезії ЖМ склала $r=-0,72$, а при гіпермоторному - $r=-0,43$. Таким чином, зміни літогенності а, отже й, фізико-хімічних властивостей жовчі, які проявляються зниженням ХХК й одночасним підвищенням кальцію в жовчі у хворих на ХБХ та гіпокінетичним типом діскінезії ЖМ, дають змогу розглядати даний результат як індикатор схильності до формування хронічного калькульозного холецистита.

Отримані дані дали підставу до проведення медикаментозної корекції кальцієвого обміну у хворих на ХБХ з метою профілактики можливих ускладнень (камєнутворення, розвиток остеопорозу).

Так, хворим на ХБХ з діскінезією ЖМ за гіпермоторним типом та ГХ (19 осіб) призначали: дюспаталін у дозі 200 мг 2 рази на день; холвер 2 таблетки 3 рази на день під час їжі; настоянку кропиви собачої по 30 крапель 3 рази на день та кальцемін - 2 таблетки на день; тривалість лікування - 14 днів поспіль. Призначення кальцеміну було обумовлено зниженням вмісту кальцію в крові та значними втратами цього мікроелементу через жовч при постійному скороченні жовчного міхура.

Особливості складу даного препарату (має кальцію цитрат, кальцію карбонат, іонізований кальцій, вітамін Д) забезпечують його всмоктування без залежності від функціонального стану травного тракту, а наявність кальцію цитрату та магнію знижує ризик утворення каменів. Окрім того, кальцемін містить цинк, мідь, марганець, бор й магній, які через різні механізми приймають участь в синтезі кісткової тканини, та запобігають демінералізації кісток.

Хворим з групи співставлення призначали загальноприйнятну терапію: но-шпу 2 мл 2% розчину в/в - 5 діб, та впродовж 10 днів її таблетировану форму (по 40 мг 3 рази на день), холосас 1 ч. л. 3 рази на день.

Хворі на ХБХ з діскінезією ЖМ за гіпомоторним типом та ГХ отримували дюспаталін у дозі 200 мг 2 рази на день; холівер 2 таблетки 3 рази на день під час їжи, адаптогени (настоянка жень-шеню, заманіхи, елеутерокок тощо) - 2 тижні поспіль. Особливості діскінезії ЖМ у даних осіб сприяють виникненню застійних явищ в ЖМ й, тим самим, утворенню каменів. Таким чином, призначення дюспаталіну – універсального прокінетика та холіверу, який містить екстракт артишока (притаманна холеретична дія) запобігає виникненню холелітіазу і є, на нашу думку, обґрунтованим. Незважаючи на значні втрати кальцію через жовч, даним особам кальцемін не призначали запобігаючи його накопиченню в ЖМ.

Особі аналогічної групи співставлення вживали сорбіт та адаптогени (настоянка жень-шеню, заманіху тощо).

Всім хворим, у яких в міхуровій жовчі був виявлен бактеріальний збудник, додатково призначали доксіциклін по 100 мг 2 рази на день на протязі 10 днів. За якістю гіпотензивного препарату призначали коринфар ретард, доза якого залежала від величини артеріального тиску. Вибір ко-

ринфара ретарда також був обумовлен його здібністю впливати на дисфункціональні порушення сфінктера Одді.

На тлі проведеної диференційованої терапії відзначені позитивні зміни в клінічних ознаках хвороби, які в основній групі хворих в середньому на 5-6 діб випереджали такі в групі співставлення. Так, больовий синдром в основній групі хворих зменшувався на 4 добу, диспепсичні явища - на 5. Прояви астено-невротичного синдрому зберігалися більш тривало (до 10 діб), а 19 особам вони були притаманні і наприкінці лікування в стаціонарі. В той самий час були відзначені позитивні зміни в біохімічних показниках, які вивчалися (рис. 1). На тлі зменшення вмісту показників ПОЛ, фактору некроза пухлини-альфа та С-реактивного білка (С-РБ) спостерігалось підвищення рівня кальцію сироватки крові в основній групі хворих, що вказувало на позитивні зміни в кальцієвому гомеостазі.

Механізм впливу кальцеміну на обмін кальцію в організмі у хворих на ХБХ з гіперкінетичним типом діскінезії ЖМ можна пояснити слідуючим чином. Розвиток запалення в ЖМ призводить до підвищення вмісту продуктів ПОЛ, С-РБ, прозапальних цитокінів та трансаміназ. Це, в свою чергу, підвищує розпад білковопов'язаного кальцію в гепатоцитах, проникність судин й клітинних мембран, що й супроводжується зниженням вмісту даного мікроелемента в крові та накопиченням його в жовчі. Ліквідація запального процесу в міхурі супроводжується нормалізацією цих показників (зменшується проникність судин та вміст трансаміназ) й припиненням вимивання кальцію з організму. Призначення кальцеміну (іонна форма кальцію не сприяє його накопиченню в біологічних рідинах) дає змогу всмоктуванню кальцію кальційзалежним тканинам, а, саме, кісткам та хрящу (мікроелементи препарату

приймають участь в синтезі глюкозааміногліканов).

Таким чином, запропонована терапія сприяє позитивним змінам в обміні кальцію в організмі та, ймовірно, запобігає вимиванню його з депо – кісток.

Висновки

Перебіг ХБХ супроводжується змінами в показниках кальцієвого обміну, які проявляються гіпокальціємією та його накопиченням в жовчі.

Супутня ГХ у хворих на ХБХ посилює зміни в обміні кальцію, що можна розглядати як один з негативних патогенетичних механізмів при такому сполученні хвороб.

Зміни в кальцієвому обміні у хворих на ХБХ мають зворотну кореляцію із холато-холестеріновим коефіцієнтом, особливо при гіпомоторному типу діскінезії, що можна використовувати в якості індикатора розвитку калькульозного холециститу.

Хворим на ХБХ з гіперкінетичним типом діскінезії ЖМ на тлі ГХ показано призначення кальцеміна в комплексній терапії захворювань, в якості профілактичного засобу, що попереджує розвиток остеопорозу.

Література

1. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // *Consilium medicum (Прилож. Гастроэнтерология.)* 2002. - №1. - С.20-23.
2. Колесников Л.Л. Сфинктерный аппарат человека. СПб., 2000. - 99 с.
3. Філіппов Ю.О., Шмігель З.М., Котельнікова Г.П. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків // *Гастроентерологія: Міжвід. зб., Дніпропетровськ.* - 2001. - вип.32. - С.3-6.
4. Ригз Б. Л., Мелтон Ш.Л. Дж. Остеопороз. М.-СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000 г. - 560 с.

5. Митник З. М. Стан кальцієво-фосфорного обміну і кальцієрегуляторних систем у хворих із патологією печінки // *Сучасна гастроентерологія*. -2002. -№1(7). -С. 67-69.
6. Пищулина С. В. Гомеостаз кальція і циклическі нуклеотиди в ранньому посттравматичному періоді // *Буковинський медичний вісник*. -2003. -Т.7. - №1-2. -С. 126-128.
7. Медведко Г. Ф. Порушення метаболізму кальцію в новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією // *Буковинський медичний вісник*. -2003. -Т.7. - №1-2. -С. 60-62.
8. Кэттайл В. М., Арки Р. А. Патологія ендокринної системи. СПб.-М.: "Невський діалект" - "Издательство БИНОМ", 2001. -С. 145-175.
9. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // *Сучасна гастроентерологія і гематологія*. -2000. -№2. -С. 53-55.
10. Тимочко М. Ф., Кобилінська Л. І. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль // *Медицина хімія*. - 1999. - №1. - С. 19-25.
11. Христин Т. М., Мельничук З. А. Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, активність глутатионової системи при хронічному панкреатиті у хворих похилого віку // *Проблеми екології та медицини*. - 1999. -№5. -С. 21-22.
12. Супрун Е. В. Стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний коліт // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. Зб. наук. праць. - Київ-Дуванськ-Харків, 2002. - Вип. 3. - С. 96-100.
13. Janes C. H., Dickson E. R., Bonde S, Mc. Donagh A. F., Riggs B. L. Role of hyperbilirubinemia in inhibition of osteoblast proliferation in patients with chronic cholestatic jaundice. *J Bone Miner Res* 1999; 7 (Suppl I):S98(abst).
14. Stellan A. J., Webb A, Compston J, Williams R, Lack of osteomalacia in chronic cholestatic liver disease. *Bone* 1999;7:181-185.
15. Suzuki K., Arakawa Y., Chino S., Yagi K. Hepatic osteodystrophy. - 1998. -V.56, №.6. -P. 1604-1608.
16. Antiooxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase/ Nagata H, Takekoshi S, Takagi T et al. // *J. Exp. Clin. Med.* - 1999. -Vol. 24. - № 1. - P. 1-11.

Диференційовані підходи до корекції порушень кальцієвого обміну у хворих на хронічний безкам'яний холецистит

Л. М. Пасієшвілі, О. В. Власенко.

На підставі вивчення вмісту кальцію в сироватці крові та жовчі доведені зміни даного показника у хворих на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) з супутньою гіпертонічною хворобою. Показана залежність вмісту кальцію від типу дискінезії, супутньої патології та літогенності жовчі. Розроблені схеми диференційованої терапії з урахуванням типу дискінезії жовчного міхура. Обґрунтоване призначення кальцеміну у хворих на ХБХ з гіпертонічним типом дискінезії та супутньою гіпертонічною хворобою.
Ключові слова: *хронічний безкам'яний холецистит, гіпертонічна хвороба, патогенез, кальцій, лікування*

The state of calcium metabolism in patients with chronic acalculous cholecystitis accompanied by hypertension disease

L. M. Pasiashvili, O. V. Vlasenko

Based on the study of blood serum and bile calcium amount, the changes of this parameter in patients with chronic acalculous cholecystitis accompanied by hypertension disease were proven. Correlation of calcium amount and the type of dyskinesia and bile lithogenicity was shown. The schemes of differential therapy are developed in view of a type dyskinesia of a bilious bladder. The prescription is proved Calcemin in CAC patients in with HD.
Key words: *chronic acalculous cholecystitis, hypertension disease, pathogenesis, calcium, treatment.*