

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Трифопова Э. В., Сайфутдинов Р. Г.

ГБОУ ДПО КГМА Минздравсоцразвития России

Сайфутдинов Рафик Галимзянович

E-mail: rgsbancorp@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о взаимосвязи между сократительной функцией желчного пузыря (ЖП) и уровнем гормонов щитовидной железы (ЩЖ) (трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона (ТТГ)) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) в плазме крови у 470 здоровых лиц и 540 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Сократительная способность ЖП по УЗИ у лиц с ЖКБ слабее, чем у здоровых лиц. У женщин с ЖКБ обнаружена дисфункция ЩЖ: увеличение ТТГ и АТ к ТПО. Среди мужчин гормональные сдвиги не выявлены. Контактный химический литолиз метил трет-бутиловым эфиром холестериновых камней в ЖП, кроме их растворения, улучшает его двигательную активность.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, сократительная функция желчного пузыря, тиреоидный статус, контактный химический литолиз, метил-трет-бутиловый эфир.

SUMMARY

In article the data on interrelation between gallbladder contractility and a level of hormones of a thyroid gland (threeiodethyronine, thyroxine, thyrotropin hormone (TTH) and antibodies to thyreoperoxidase (AT to TPO)) in plasma of blood at 470 healthy persons and 540 patients with gallstone disease are submitted. The contractility function of a gallbladder on ultrasonic at persons with gallstone disease is authentic less, than at healthy persons. Dysfunction of a thyroid gland is found out in women with gallstone disease: increase TTH and AT to TPO. Among men hormonal shifts are not revealed. Contact chemical litholysis with methyl tert butyl ether of cholesterol stones in gallbladder except for their dissolution, improves its contractility activity.

Keywords: gallbladder disease, gallbladder contractility, level of hormones of a thyroid gland, healthy persons, contact chemical litholysis, methyl tert butyl ether.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одна из основных функций желчного пузыря — эвакуаторная. В ее регуляции принимают участие вегетативная нервная система и некоторые эндокринные органы [2]. Подробно физиология их синхронизирующей деятельности, обеспечивающая последовательность сокращения и расслабления ЖП, изложена в работе А. А. Ильченко (2011) [8]. Нужно отметить, что для формирования желчных камней одним из необходимых условий является снижение эвакуаторной функции ЖП [8]. Некоторые авторы ее нарушение рассматривают как первопричину камнеобразования [4, 20]. Так, среди больных ЖКБ, гипокинетическая дискинезия ЖП выявляется у 61,1% пациентов [14].

Известно, что ЩЖ играет важную роль в основном обмене организма. J. Laukkarinen et al. (2003)

обнаружили связь между состоянием гипотиреоза и образованием камней в общем желчном протоке. При динамической гаммасцинтиграфии они отметили замедление выведения радиофармпрепарата в двенадцатиперстную кишку, связанное с отсутствием прорелаксирующего влияния тироксина на функцию сфинктера Одди. По мнению этих авторов, это является причиной камнеобразования в холедохе [19]. Показано уменьшение тока желчи в ДПК при гипотиреозе и увеличение его при гипертиреозе Laukkarinen J., et al., (2002) [18]. Однако H. Völzke (2005) не отметил взаимосвязи между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и ЖКБ у женщин, хотя гипотиреоз у мужчин он рассматривает как фактор риска развития холелитиаза [24]. В связи с этим, исследование патогенетических механизмов, лежащих

в основе взаимосвязи ЖКБ и функции ЩЖ, является актуальным.

Важная роль в патогенезе ЖКБ отводится гиперхолестеринемии, встречаясь у больных с холелитиазом в 61% случаев [11, 23]. При холестериновых камнях выявлена ассоциация между уровнями общего холестерина (ОХ) и триглицеридов крови и концентрацией ОХ и общих желчных кислот желчи [5, 6]. Н. М. Козлова (2005) у пациентов с хроническим калькулезным холециститом обнаружила повышение концентрации ОХ крови на 28%, ХС-ЛПНП — на 51% и снижение ХС-ЛПВП на 16% [9]. Возможно, холестерин не только участвует в формировании камней в ЖП, но и откладывается в его стенке, уменьшая сократительную функцию органа.

ЦЕЛЬ

Оценить у больных с ЖКБ уровень в крови гормонов ЩЖ, сократительную функцию ЖП и влияние на нее растворение холестериновых камней метилтрет-бутиловым эфиром (МТБЭ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты обследовались в МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска. УЗИ органов брюшной полости и ЩЖ выполнено 320 здоровым лицам (средний возраст $45,2 \pm 0,4$ лет) и 391 (70,1%) женщинам и (29,9%) мужчинам, больным ЖКБ. Их средний возраст составил $46,6 \pm 0,7$ лет (женщин — $46,1 \pm 0,3$ лет, мужчин — $46,9 \pm 0,9$ лет, $p = 0,073$).

УЗИ печени, ЖП поджелудочной железы и ЩЖ проводили на ультразвуковом сканирующем комплексе «HDI-3000», работающем в режиме «реального времени», с использованием секторных датчиков с углом сканирования 115° и частотой 3,5 и 5,0 МГц в отделении лучевой диагностики МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска (заведующая отделением — И. В. Дерендяева). Исследование ЖП включало определение его длины, ширины, толщины стенки. О сократительной функции ЖП судили по данным его объема натощак и после желчегонного завтрака (20 г сорбита на 100 мл воды) по формуле, предложенной А. А. Ильченко (2011):

$$V_0 = 8S_0^{2/3}\pi D_0 \text{ (мл)},$$

где V_0 — объем ЖП до желчегонного завтрака в мл;
 S_0 — площадь продольного сечения ЖП до желчегонного завтрака в см^2 ;

D_0 — длина продольного сечения ЖП до желчегонного завтрака в см.

После приема желчегонного завтрака через 40 минут определяли объем ЖП — V_1 в мл:

$$V_1 = 100 \times (D_0 S_1^2 / S_0^2 D_1) \text{ (%)},$$

где S_1 — площадь продольного сечения ЖП после желчегонного завтрака в см^2 ;

D_1 — длина продольного сечения ЖП после желчегонного завтрака;

V_1 — выражается в процентах от первоначального V_0 , и учитывается максимальная величина из временных значений.

Расчет фракции выброса (ФВ) после желчегонного завтрака определяли по формуле:

$$\text{ФВ} = 100 - V \text{ (%)}.$$

При ФВ менее 30% сократительная функция оценивалась как сниженная; 30–50% — нормальная; более 50% — повышенная [8].

Величину тиреоидного объема (см^3) рассчитывали по формуле J. Brunn (1981 г.): сумма произведений трех размеров ЩЖ (толщина, ширина и длина долей) справа и слева, умноженная на поправочный коэффициент 0,479. Согласно международным стандартам, нормальные показатели составляли для женщин — $4,4\text{--}18 \text{ см}^3$, для мужчин — $7,7\text{--}25 \text{ см}^3$.

Уровень трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) в плазме крови определяли иммуноферментным анализом микроплащечным методом на аппарате, автоматическом ридере и вошере фирмы «Bio-tek» (США) с использованием реагента «Алкор-био» (Россия).

Консервативное лечение ЖКБ провели контактным химическим литолизом (КХЛ) с помощью МТБЭ 5 женщинам с множественными (10–15) рентгеннегативными камнями ЖП, отказавшимся от холецистэктомии. Их средний возраст составил $43,2 \pm 0,3$ лет. Давность холецистолитиаза была $5,3 \pm 0,5$ лет. Средний диаметр конкрементов — $12,3 \pm 0,8$ мм. Сократительная способность ЖП оценивалась до КХЛ, в процессе растворения и после КХЛ.

В работе строго соблюдались требования Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, все больные выражали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel. Определяли стандартные статистические параметры: средние арифметические (М) значения с ошибкой средней (m): $M \pm m$; стандартное отклонение при нормальном распределении с помощью t-критерия Стьюдента; при проверке гипотез для выборок, не имеющих нормального распределения, с помощью теста Уилкоксона (Хи-квадрат), критерия Фишера. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Линейность корреляции исследовали по значению F-критерия и его уровня значимости (p). Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции (r_{xy}): (+) — прямая, положительная и (–) — обратная, отрицательная. Силу корреляционной связи определяли по значению коэффициента

корреляции (r_{xy}): ниже 0,3 — зависимость считали слабой, 0,3–0,7 — средней, 0,7–1,0 — сильной. Величину влияния одного коррелируемого признака на величину другого оценивали по коэффициенту регрессии — $b_{y/x}$. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сократительная способность ЖП у лиц с ЖКБ (21,5 ± 1,5%) оказалась достоверно меньше, чем у здоровых лиц (50,2 ± 9,2%) $p = 0,012$. На УЗИ гиперплазия ЩЖ выявлена в 12,2%, гипоплазия — в 3,8%, структурные изменения в паренхиме ЩЖ, независимые от ее размеров, в виде гипер- или гипоезогенных включений — в 45,3% случаев. Соответствующие результаты в зависимости от пола представлены в *табл. 1*.

Из данной таблицы видно, что увеличение ЩЖ статистически значимо чаще (в 3 раза) фиксировалось у мужчин; гипер-, гипоезогенные включения — у женщин (в 1,9 раза). Гипоплазия органа примерно одинаково часто встречалась у мужчин и женщин.

При ЖКБ уровень T_3 составил $1,5 \pm 0,1$ нмоль/л (норма — 1,1–2,8 нмоль/л), T_4 — $92,3 \pm 2,4$ нмоль/л (норма — 54–156 нмоль/л), ТТГ — $2,9 \pm 0,3$ мкМЕ/мл (норма — 0,3–3,4 мкМЕ/мл), АТ к ТПО — $37,9 \pm 14,7$ Е/мл (норма < 40,0 Е/мл). Уровень гормонов в плазме крови в зависимости от пола представлен в *табл. 2*.

Таким образом, у женщин с ЖКБ выявлена дисфункция ЩЖ: увеличение ТТГ и АТ к ТПО.

Тиреоидный дисбаланс отмечен у 145 (52,9%) женщин. Из них низкий уровень T_3 при нормальном содержании T_4 и ТТГ зарегистрирован у 1 (0,4%); снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ — у 8 (2,9%); повышение уровня ТТГ — у 142 (51,8%), АТ к ТПО — у 64 (23,4%). Среди мужчин гормональные сдвиги не выявлены. Сократительная способность ЖП у больных с ЖКБ, имеющих тиреоидный дисбаланс ($20,7 \pm 1,0\%$), была меньше, чем без него ($24,1 \pm 0,9\%$) $p = 0,041$. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ТТГ и сократимостью ЖП ($r = -0,64$, $p = 0,001$). У обследованных женщин с ЖКБ в 20,3% случаев диагностированы признаки гипотиреоза. Не отмечено зависимости наличия желчных конкрементов от уровня T_3 , T_4 . У больных ЖКБ выше показатели ТТГ, чем в контрольной группе ($3,1 \pm 0,4$ мкМЕ/мл и $1,5 \pm 0,5$ мкМЕ/мл, соответственно, $p = 0,03$) и статистически достоверно меньше сократительная функция ЖП. У 22 (31%) женщин с гиподисфункцией ЩЖ конкременты в ЖП образовались спустя 1–1,5 года после выявления у них гипотиреоза. Таким образом, при ЖКБ сопутствующая патология ЩЖ способствует снижению двигательной активности ЖП.

Ряд авторов нарушение сократительной функции ЖП рассматривают как первопричину камнеобразования, считая, что уменьшение объема выбрасываемой желчи приводит к изменениям в энтерогепатической циркуляции ЖК и снижению поступления их в печень, что создает условия для агломерации компонентов желчи и нуклеации

Таблица 1

ДАННЫЕ УЗИ ЩЖ У БОЛЬНЫХ ЖКБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА (n = 391)					
Изменения ЩЖ	Пол				p
	женщины (n = 274)		мужчины (n = 117)		
	n	%	n	%	
Гиперплазия	21	7,7	27	23,1	=0,005
Гипоплазия	12	4,4	3	2,6	=0,063
Гипер-, гипоезогенные включения	144	52,5	33	28,2	=0,032

Таблица 2

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ ЩЖ (M ± m) У БОЛЬНЫХ ЖКБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА (n = 391)			
Гормоны	Пол		p
	женщины (n = 274)	мужчины (n = 117)	
T_3 (нмоль/л)	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	= 0,075
T_4 (нмоль/л)	$94,5 \pm 2,4$	$91,6 \pm 4,2$	= 0,068
ТТГ (мкМЕ/мл)	$3,7 \pm 1,0$	$1,4 \pm 0,3$	= 0,042
АТ к ТПО (Е/мл)	$47,6 \pm 19,7$	$3,2 \pm 0,8$	= 0,031



[8, 3, 20]. Сократительная способность ЖП у обследованных нами лиц с ЖКБ оказалась ниже, чем у здоровых ($21,7 \pm 1,5\%$ и $50,2 \pm 9,2\%$, $p = 0,01$).

Заболевания желчевыделительной системы среди женщин с тиреоидной патологией диагностированы нами в 21% наблюдений, из них ЖКБ — в 37%. Холелитиаз в 53,5% случаев выявлен у лиц старше 60 лет. Н.Д. Бекк с соавт. (2006) ЖКБ выявили у 44,6% пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, у 33,3% — с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), у 22,2% — с первичным и послеоперационным гипотиреозом, что в 3,6 раза чаще, чем у лиц с хроническим холециститом [1]. Е.В. Лузина (2004) обнаружила у 40,5% больных с различными заболеваниями желчевыделительной системы структурные изменения ЩЖ [10]. По нашим данным, у больных ЖКБ гиперплазия ЩЖ выявлена в 12,2%, гипоплазия — в 3,8%, структурные изменения в паренхиме ЩЖ, независимые от ее размеров, в виде гипер- или гипоехогенных включений — в 45,3% случаев.

Сочетание гипоплазии ЩЖ с ЖКБ выявлено в 50% случаев [10]. При этом у 15,2% пациентов с ЖКБ зарегистрирован низкий уровень T_3 , T_4 при нормальном содержании ТТГ; у 9,1% — снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ; у 18,2% — повышение уровня ТТГ. У 14,3% больных после холецистэктомии зафиксировано повышение T_3 при нормальном содержании остальных гормонов [10]. С.С. Слесаренко (2001) отмечает, что среди пациентов с сочетанием патологии ЩЖ и холелитиаза у 96,3% больных ЖКБ развивалась на фоне гипо- и эутиреоза [12].

У наших больных тиреоидный дисбаланс отмечен у 145 (52,9%) женщин. Из них низкий уровень T_3 при нормальном содержании T_4 и ТТГ зарегистрирован у 1 (0,4%); снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ — у 8 (2,9%); повышение уровня ТТГ — у 142 (51,8%), АТ к ТПО — у 64 (23,4%). Среди мужчин гормональные сдвиги не отмечено.

У больных, подвергшихся лечению методом КХЛ, исходная сократительная функция ЖП составила $23,8 \pm 0,4\%$, толщина стенки — $4,1 \pm 0,5$ мм. Успешный литолиз отмечен у всех пациентов. Время полного растворения составило $12,3 \pm 0,6$ часов, для лечения требовалось от 7 до 12 дней.

ЛИТЕРАТУРА

- Бекк Н.Д., Шпагина Л.А., Зюбина Л.Ю. Частота и особенности поражения желчевыделительной системы у больных с патологией щитовидной железы // VI съезд научного общества гастроэнтерологов России: материалы конференции. — М., 2006. — С. 114.
- Вахрушев Я.М., Петрова Л.И., Сучкова Е.В., Муфаздалова И.В. Изучение уровня гормонов в крови у больных с деформацией желчного пузыря // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 31–33.
- Вихрова Т.В. Сократительная способность желчного пузыря у больных с билиарным сладжем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004. — № 5. — С. 95–96.
- Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? // Consilium medicum. — 2010. — № 2. — С. 37–44.

КХЛ длился $65 \pm 1,2$ минут в сутки (от 15 минут до 3 часов). После удаления катетера осложнений не отмечено. При динамическом наблюдении конкрементов в полости ЖП не было. У 1 женщины выявлен холестероз. После КХЛ толщина стенки составила $2,7 \pm 0,8$ мм, сократительная функция ЖП — $37,5 \pm 0,8\%$, т.е. она улучшилась в 1,6 раза ($p = 0,01$). Чем можно объяснить полученный результат?

Некоторыми исследователями гипофункция ЖП на ранних стадиях холелитиаза рассматривается как следствие изменения содержания холестерина в мембране клеток его стенки [11, 21, 16], липидов в полости ЖП, в частности, концентрации ЖК и соотношения ЖК/ФЛ [13, 17]. В. J. van de Heijning et al. (1999) показали, что лечение препаратами УДХК вызывает улучшение сократительной функции ЖП благодаря уменьшению насыщения желчи холестерином [22].

Т.В. Вихрова (2004) снижение сократительной функции ЖП у 35% больных с билиарным сладжем объясняет изменениями самой стенки ЖП. Так, в этой группе ослабление сократительной функции ЖП выявлено в большинстве случаев (92%), с холестерозом — в 38,6%, с холециститом — в 52,5% [3].

Также существует мнение, что наличие значительного количества муцина в желчном пузыре (с кристаллами холестерина или без них) приводит к его дисфункции [17].

По-видимому, не зря в последнее время обсуждается проблема холецистостеатоза и стеатохолецистита [7, 15].

Возможно, МТБЭ растворяет наложения в стенке ЖП (холестерин, муцин и др.), тем самым улучшая его сократительную функцию.

ВЫВОДЫ

- Выявлена взаимосвязь между состоянием гепатобилиарной системы и функции ЩЖ.
- После растворения холестериновых камней желчного пузыря с использованием МТБЭ сократительная функция желчного пузыря достоверно усиливается.

- Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В., Онищенко В.В. Литогенность желчи и концентрация липидов сыворотки крови у больных холестериновой желчнокаменной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004. — № 5. — С. 145.
- Григорьева И.Н. Билиарный сладж // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2010. — № 3. — С. 32–37.
- Ильченко А.А., Долгаева Г.М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — Т. 8. — № 8. С. 80–93.

8. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. — М.: МИА., 2011. — 880 с.
9. Козлова Н. М., Тюрюмина Е. Э., Тюрюмин Я. Л., Утяшева Э. Б. Повышение уровня липидов в сыворотке крови и снижение портального кровотока у больных с заболеваниями желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2005. — № 5. — С. 328.
10. Лузина Е. В., Алексенко Ю. И., Стомба Е. С., Бакиеева Е. В. Изменения тиреоидного статуса у больных с различной патологией билиарного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — № 2–3. — С. 82–83.
11. Максимов В. А., Чернышев А. Л., Тарасов К. М., Неронов В. А. Билиарная недостаточность. — М.: ИТ «АдамантЪ», 2008. — 232 с.
12. Слесаренко С. С., Коссович М. А. Сочетанные мало инвазивные операции при патологии щитовидной железы и желчнокаменной болезни // Эндоскопическая хирургия. — 2001. — № 5. — С. 123–125.
13. Тюрюмин Я. Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2000. — 19 с.
14. Федоров Н. Е., Немцов Л. М., Солодков А. П., Кичигина Т. Н. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 53–56.
15. Al-Azzawi H. H., Nakeeb A., Saxena R. et al. Cholecystosteatosis: an explanation for increased cholecystectomy rates. // J Gastrointest Surg. — 2007. — V. 7. — P. 835–842.
16. Chen O., Amaral J., Biancani P., Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity // Gastroenterol. — 1999. — V. 116. — P. 678–685.
17. Jacuna M. Interaction between gall blade bile and mucosa; relevance to gall formation // Gut. — 1990. — V. 31. — P. 568–570.
18. Laukkarinen J., Koobi P., Kalliovalkama J., Sand J., Mattila J., Turjanmaa V., Porsti I., Nordback I. Bile flow to the duodenum is reduced in hypothyreosis and enhanced in hyperthyreosis // Neurogastroenterology and Motility. — 2002. — V. 14. — P. 183–188.
19. Laukkarinen J., Sand J., Saaristo R., Salmi J. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? // Surgery. — 2003. — V. 133. — P. 288–293.
20. Lee S. P., La Mont J. T., Carey M. C. Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones: studies in prairie dog // J. Clin. Invest. — 1981. — V. 67. — P. 1712–1723.
21. Qi-Wei Xu, Shatter A. The potential site of impaired gallbladder contractility in animal model of cholesterol gallstone disease // Gastroenterol. — 1999. — V. 110. — P. 251–57.
22. van de Heijning, B. J. van de Meeberg, P. C. Portincasa, P. Doornewaard, H. Hoebers, F. J. van Erpecum, K. J. Vanberge-Henegouwen, G. P. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones // Digestive Diseases & Sciences. — 1999. — V. 44 (1). — P. 190–196.
23. Van Erpecum Karel Johannes. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. [Review] // Clin Res Hepatol Gastroenterol. — 2011. — V. 35 (4). — P. 281–287.
24. Völzke H., Robinson D. M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease // World J. Gastroenterol. — 2005. — V. 11. — P. 5530–5534.