

## ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Гаус О. В., Ахмедов В. А.

ГБУ ВПО Омская Государственная медицинская академия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

## EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Gaus O. V., Akhmedov V. A.

SBEI HPE «Omsk State Medical Academy», Omsk, RF, Lenina Str, 12, Omsk, 644043.

Гаус  
Ольга Владимировна  
Gaus Olga V.  
E-mail:  
gaus\_olga@bk.ru

*Гаус О. В. Омская Государственная медицинская академия, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней.*

*Ахмедов В. А. Омская Государственная медицинская академия, профессор кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней.*

*Gaus O. V. Omsk State Medical Academy, Assistant of the Faculty Therapy Department with a course of occupational diseases.*

*Akhmedov V. A. Omsk State Medical Academy, Professor of the Faculty Therapy Department with a course of occupational diseases.*

### Резюме

**Цель:** Определить ведущие клинико — иммунологические маркеры, отражающие риск развития и прогрессирования течения желчнокаменной болезни у пациентов с метаболическим синдромом.

**Материалы и методы:** проведена оценка клинических, биохимических и иммунологических показателей у 54 больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом (МС) и у 60 лиц групп сравнения (31 с метаболическим синдромом без желчнокаменной болезни и 29 с желчнокаменной болезнью без метаболического синдрома). Для моделирования значимой корреляционной связи и прогнозирования влияния различных сочетаний факторов на риск развития желчнокаменной болезни у пациентов с проявлениями метаболического синдрома использовался множественный логистический регрессионный анализ.

**Результаты:** Ведущими факторами, отражающими высокий риск формирования конкрементов у лиц с МС являются возраст ( $P = 0,02$ ), объём талии ( $P = 0,0002$ ) пациента, повышенный уровень сывороточной концентрации ГГТП ( $P = 0,00001$ ), ММП-9 ( $P = 0,002$ ) и её ингибитора ТИМП-1 ( $P = 0,02$ ).

**Заключение:** Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с признаками МС отмечается высокий риск формирования ЖКБ, при этом наиболее важными факторами формирования конкрементов в жёлчном пузыре являются: возраст, объём талии пациентов с МС, а также повышенный уровень сывороточной концентрации ГГТП, ММП-9 и ТИМП-1.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, прогностические факторы, ММП-9, ТИМП-1.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 111 (11):46-50

## Summary

**The aim** of study to determine the leading clinical and immunological parameters, reflecting the high risk of development and progression of gallstone disease in patients with metabolic syndrome.

**Materials and methods.** An assessment of clinical, biochemical and immunological parameters in 54 patients with gallstone disease associated with the metabolic syndrome and in comparison groups (31 with metabolic syndrome without gallstone disease and 29 with gallstone disease only) were made. For modeling the significant correlation and prediction of the effect of different combinations of factors on the risk of gallstone disease formation in patients with metabolic syndrome was used the multiple logistic regression analysis.

**Results:** In accordance with our results the main risk factors of gallstone formation in patients with metabolic syndrome are the age ( $P = 0,02$ ), waist volume ( $P = 0,0002$ ), the increase of serum concentration of GGTP ( $P = 0,00001$ ), MMP-9 ( $P = 0,002$ ) and TIMP-1 ( $P = 0,02$ ).

**Conclusion:** The results of our study have shown that in patients with metabolic syndrome was estimated the high risk of gallstone disease formation compared and the most significant factors of it formation are the patients age, waist volume and increase of serum concentration of GGTP, MMP-9 and TIMP-1.

**Keywords:** gallstone disease, metabolic syndrome, prognostic factors, MMP-9, TIMP-1.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 111 (11):46-50

## Введение

В последние десятилетия метаболический синдром становится всё более актуальной и значимой медико-социальной проблемой. Прежде всего это обусловлено чётко наметившейся тенденцией к дальнейшему росту количества людей в популяции с признаками метаболических нарушений и связанными с ними коморбидными состояниями. Особую тревогу вызывает факт «омоложения» данной патологии [1,2].

В большинстве проведённых исследований достоверно показано, что именно с ожирения и развивающихся на его фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии запускается весь патогенетический «каскад» развития заболеваний, входящих в понятие метаболического синдрома. При этом подчёркивается, что важен не столько сам факт наличия ожирения, сколько характер его распределения [3]. Установлено, что именно адипоциты висцеральной жировой ткани обладают эндокринным потенциалом и могут самостоятельно секретировать провоспалительные цитокины, которые увеличивают содержание свободных жирных кислот (СЖК) путём активации липогенеза [4,5]. СЖК, в свою очередь, являются основным субстратом для синтеза атерогенных липопротеинов, обладают прямым цитотоксическим эффектом и усугубляют феномен резистентности тканей к инсулину [6].

Предположения о связи метаболического синдрома и холелитиаза высказывались давно. По распространённости в популяции желчнокаменная

болезнь (ЖКБ) занимает 3 место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, и такая частота данной патологии нарастает не столько с возрастом, сколько с метаболическими нарушениями [7]. По данным различных авторов у лиц с избыточной массой тела ЖКБ встречается в 18–64,7% случаев [2,7,8].

Главная роль в формировании конкрементов жёлчного пузыря отводится нарушениям липидного обмена, опосредованными печенью, которые приводят к повышению выделению холестерина в жёлчь и выпадению в осадок кристаллов моногидрата холестерина [9,10]. В условиях метаболических нарушений функционально изменённые гепатоциты синтезируют неполноценные жёлчные мицеллы с повышенным содержанием холестерина и сниженным фосфолипидов, что усиливает литогенность жёлчи [2,10]. В свою очередь перенасыщение пузырной жёлчи холестерином стимулирует выработку муцина стенкой жёлчного пузыря — важного компонента жёлчно-пузырного осадка, который увеличивает агрегацию микролитов жёлчи [8,9]. Обнаружено и то, что у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом повышена сывороточная концентрация инсулина, особенно в период ядрообразования (инициальная стадия формирования жёлчных конкрементов) [7,10, 11].

Последние экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают на то, что

при ожирении, в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в жёлчь, отмечается жировая инфильтрация самой стенки жёлчного пузыря (холестеатоз) [7,12]. В результате этого снижается сократительная способность органа, что способствует повышению концентрации жёлчи, формированию застоя и развитию асептического воспаления в стенке (стеатохолецистит) [10,13].

Однако до сих пор не проводилось таких исследований, которые бы выявили статистически

значимые клиничко-биохимические и иммунологические предикторы, определяющие риск формирования конкрементов в полости жёлчного пузыря у пациентов на фоне метаболического синдрома. Это и стало целью нашего исследования.

**Цель:** определить ведущие клиничко-иммунологические маркеры, отражающие риск развития и прогрессирования течения желчнокаменной болезни у пациентов с метаболическим синдромом.

## Материалы и методы

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета при Омской государственной медицинской академии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Под нашим наблюдением находились 114 пациентов, которые были разделены на три группы. Основную группу составили 54 пациента с желчнокаменной болезнью и признаками метаболического синдрома, среди них 32 женщины и 22 мужчины в возрасте от 36 до 65 лет. В первую группу сравнения были отобраны 31 пациент, с проявлениями метаболического синдрома, но без желчнокаменной болезни, из которых 19 женщины и 12 мужчины. Во вторую группу сравнения входили 29 лиц, имеющих ЖКБ при отсутствии проявлений метаболического синдрома, также сопоставимые по полу и возрасту — 17 женщин и 12 мужчин. Средний возраст пациентов основной группы и групп сравнения составил  $48,62 \pm 6,25$  лет.

Критериями включения в исследование являлись признаки метаболического синдрома согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009) и наличие желчнокаменной болезни по данным трансабдоминальной ультрасонографии органов брюшной полости. В исследование подбирались пациенты с I или II стадиями ЖКБ по классификации, рекомендованной III съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) в 2002 году [8]. I стадия, обозначаемая как начальная, или предкаменная, выявляется при ультразвуковом исследовании в виде густой неоднородной жёлчи или на этапе сформировавшегося билиарного сладжа. При наличии конкрементов в полости жёлчного пузыря (II стадия ЖКБ) в исследования включались пациенты со следующими сонографическими особенностями камней (на основе показаний к литолитической терапии по А. А. Ильченко: гомогенная, низкоэхогенная структура камня; круглая или овальная форма; поверхность, близкая к ровной или в виде «тутовой» ягоды; неинтенсивная, плохо заметная тень позади камня; медленное падение камня при перемене положения тела больного; размеры не более 10 мм; единичные конкременты в полости жёлчного пузыря; от камней свободны пузырьный и общий жёлчный протоки.

Критериями исключения были: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 1 и 2 типов, симптоматический артериальный гипертензии, бронхиальная астма и дыхательная

недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, хроническая болезнь почек, регулярное употребление алкоголя в анамнезе и признаки хронической алкогольной интоксикации; вирусное поражение печени (отсутствие маркёров вирусного гепатита В и/или С по данным серологического исследования); аутоиммунные заболевания; гиполлипидемическая терапия; онкологические заболевания, отказ от участия в исследовании.

На момент исследования все пациенты не получали стандартных схем терапии и находились в стадии стойкой ремиссии по сопутствующим хроническим заболеваниям для исключения дополнительного влияния на биохимические и иммунологические показатели. Из сопутствующей патологии у пациентов выявлялись гипертоническая болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

У всех пациентов основной группы и групп сравнения проводился тщательный сбор анамнеза, оценка объективного статуса. Выполнялось развёрнутое биохимическое исследование крови, где определялись концентрация общего билирубина и его фракций; уровень общего белка, глюкозы в плазме венозной крови; активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ); качественное и количественное содержание С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, исследовался развёрнутый липидный профиль: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ).

Из иммунологических параметров оценивались интерлейкин-6 (ИЛ-6), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) и тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). Лабораторные исследования проводились методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на стандартизованных тест-системах Human I-6 Platinum ELISA, Human MMP-9 Platinum ELISA и Human IL-TIMP-1 Platinum ELISA (Bender Med System, Австрия), биологическим материалом служила сыворотка крови. Для выработки референтных значений цитокиновых показателей ИЛ-6, ММП-9, ТИМП-1 нами было обследовано 20 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета STATISTICA v.6.0 (Stat Soft, США). Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с представлением

данных в виде медианы и межквартильного интервала, Me [25%;75% процентиля]. Для определения нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. В связи с наличием распределения отличного от нормального, было принято решение об использовании методов непараметрической статистики. Для сравнения 2 несвязанных групп по количественным признакам использовали критерий Манна–Уитни (U), для сравнения 3 и более несвязанных групп — критерий Краскела–Уоллеса (H). Для оценки статистической значимости различий между независимыми группами по качественным признакам — определение  $\chi^2$  (с использованием

метода Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, а также точного критерия Фишера для анализа бинарных признаков при наличии в одной из ячеек менее 5 наблюдений), для оценки степени корреляционных взаимосвязей — метод Спирмена (R).

Для моделирования значимой корреляционной связи между независимыми и зависимыми факторами и прогнозирования влияния различных сочетаний факторов использовался множественный логистический регрессионный анализ. Оценка значимости полученных в ходе корреляционно-регрессионного анализа данных была проведена в ходе анализа остатков.

## Результаты

На основании объективных данных, клинико-биохимических и иммунологических параметров, полученных при обследовании больных ЖКБ на фоне метаболического синдрома, а также лиц из групп сравнения, выполнен анализ ассоциаций путём оценки корреляций каждого зависимого признака с каждым из независимых.

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные прямые корреляция средней силы между увеличением активности ГГТП и повышением уровня сывороточной концентрации ММП-9 ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ) и ТИМП-1 ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ); а также статистически значимая прямая корреляция между повышенными концентрациями в сыворотке крови ММП-9 и её ингибитора ТИМП-1 ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,05$ ).

После отбора наиболее сильных ассоциаций проведён многофакторный регрессионный анализ. Учитывая тот факт, что исследовалась связь бинарного признака (два возможных исхода события — сформируются камни в полости жёлчного пузыря

или нет) с несколькими количественными признаками (возраст, индекс массы тела, объём талии, ХС-ЛПНП, ГГТП, ЩФ, ИЛ-6, ММП-9, ТИМП-1) использовался метод логистической регрессии. В ходе анализа было рассчитано уравнение регрессии для возможности прогнозирования влияния сочетаний различных факторов на конкрементогенез у лиц с проявлениями метаболического синдрома.

Из представленных в таблице 1 данных можно заключить, что статистически значимое влияние на риск формирования ЖКБ у больных метаболическим синдромом оказывают такие показатели, как возраст, объём талии, уровни сывороточной концентрации ГГТП, ММП-9 и ТИМП-1.

Также в ходе исследования нами было получено, что повышение уровня сывороточной концентрации ГГТП выше 50 Е/л, ММП-9 выше 800 пг/мл и ТИМП-1 выше 1000 пг/мл оказывает значимое влияние на формирование конкрементов у пациентов с признаками метаболического синдрома (модель информативна,  $p < 0,0001$ ,  $X^2 = 99,2$ ).

Исследуемый признак	ОШ	Доверительный интервал	P
Возраст	0,03	0,008-1,1*	0,02*
Объём талии	32,2	1-1,3*	0,0002*
ИМТ	0,73	0,67-1,1	0,78
ГГТП	0,001	0,0008 -0,04*	0,00001*
ЩФ	0,05	0,004-1,2	0,49
ХС-ЛПНП	1,47	0,4-9,7	0,85
ИЛ-6	0,33	0,1-10,5	0,59
ММП-9	11,96	1,1-165*	0,002*
ТИМП-1	17,66	2,3-143*	0,02*

Уравнение  $Y = 2,1-3,4^*$  (возраст)  $+3,5^*$  (объём талии)  $- 0,3$  (ИМТ)  $- 6,9^*$  (ГГТП)  $- 2,9$  (ЩФ)  $+ 0,4$  (ХС-ЛПНП)  $- 1,1$  (ИЛ-6)  $+ 2,5^*$  (ММП-9)  $+ 2,9^*$  (ТИМП-1)

Таблица 1.

Логистический регрессионный анализ риска развития ЖКБ у лиц с метаболическим синдромом от различных факторов (модель информативна,  $p < 0,0001$ ,  $X^2 = 99,2$ )

### Примечание

\* - статистически значимые факторы

## Обсуждение

Известно, что у пациентов с метаболическим синдромом часто развивается ЖКБ. Однако, до сих пор в литературе не встречаются данные об оценке влияния современных иммунологических маркёров на процесс конкрементообразования.

В проводимых ранее исследованиях была показана связь высокого риска формирования камней в жёлчном пузыре с полом, возрастом, индексом массы тела (ИМТ), объёмом талии (ОТ) [2,4,11].

Проведённое нами исследование подтвердило эти данные, что нашло отражение в результатах многофакторного регрессионного анализа, когда такие признаки, как возраст пациента и ОТ оказывали существенное влияние на конкрементогенез.

Также нами было показано статистически значимое влияние таких иммунологических маркёров, как ММП-9, ТИМП-1, а также повышение сывороточной концентрации ГГТП на риск формирования

холестериновых камней в жёлчном пузыре у лиц с метаболическим синдромом.

В проведённых нами ранее исследованиях было показано, что у пациентов с метаболическим синдромом отмечается статистически значимая связь между повышением сывороточной концентрации ГГТП и увеличением активности провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  [14]. Как известно, ФНО $\alpha$

способствует активации синтеза ММП-9 [15], что может запускать последовательный каскад иммунологического воспаления у лиц с МС с развитием микроповреждения стенки жёлчного пузыря и последующим осаждением кристаллов холестерина в зоне данных повреждений с формированием конкрементов (при сопутствующей метаболическому синдрому атерогенной дислипидемии).

## Выводы

1. У пациентов с признаками МС отмечается высокий риск формирования ЖКБ.
2. При оценке клинических и объективных данных важными факторами в формировании конкрементов в жёлчном пузыре имеют возраст и объём талии пациентов с МС.
3. Ведущими лабораторными маркерами, отражающими высокий риск конкрементогенеза у лиц с МС являются повышенный уровень сывороточной концентрации ГГТП, ММП-9 и её ингибитора ТИМП-1.

## Литература

1. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии — 2010. — № 6 (4). — С. 599–606.
2. *Оганов Р. Г., Мамедов М. Н., Колтунова И. А.* Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза // Врач. — 2007. — № 3. — С. 3–7.
3. *Pitt H. A.* Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad, the ugly // Informa healthcare. — 2007. — Vol. 9. — P. 92–97.
4. *Dodson M. V., Mir P. S., Hausman G. J. et al.* Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes // J. Lipids. — 2011. — Vol. 7. — P. 72–86.
5. *Galic S., Oakhill J. S., Steinberg G. R.* Adipose tissue as an endocrine organ // Mol. Cell Endocrinol. — 2010. — Vol. 316. — P. 129–139.
6. *Larsson S. C., Wolk A.* Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis // Br. J. Cancer. — 2007. — Vol. 96. — P. 1457–1461.
7. *Лазебник Л. Б.* Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
8. *Ильченко А. А.* К вопросу классификации желчно-каменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 1. — С. 8–12.
9. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / Под ред. профессора В. Т. Ивашкина. — М.: МЕДпресс — информ, 2012. — 32 с.
10. *Ивашкин В. Т., Маевская М. В.* Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — № 1. — С. 4–13.
11. *Rodriguez-Hernandez H., Simental-Mendia L. E., Rodriguez-Ramirez G., Reyes-Romero M. A.* Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation // Int. J. Endocrinology. — 2013. — Vol. 3. — P. 1–11.
12. *Fierbinteanu — Braticevici C., Negreanu L., Tarantino G.* Is fatty liver always benign and should not consequently be treated // J. Physiology and pharmacology. — 2013. — Vol. 64. — P. 3–9.
13. *Schattenberg J. M., Schuppan D.* Nonalcoholic steatohepatitis: the therapeutic challenge of a global epidemic // J. Curr. Opin. Lipidol. — 2011. — Vol. 22. — P. 479–488.
14. *Ахмедов В. А., Керученко А. Л.* Участие цитокинов в механизмах формирования неалкогольной жировой болезни печени // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2012. — Т. 10, Выпуск 1. — С. 76–80.
15. *Bradley J. R.* TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. — 2008. — Vol. 214. — P. 149–160.