

ХОЛЕСТЕРОЗ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.Г. Курская, С.В. Фомина, Т.И. Трошина, Л.В. Чеснокова, И.В. Медведева

*ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития
России (г. Тюмень)*

При холестерозе желчного пузыря, как и при атеросклерозе аорты, коронарных, сонных и других сосудов, происходит отложение эфиров холестерина в слизистой оболочке, в «пенистых» клетках, что позволяет рассматривать холестероз желчного пузыря как заболевание аналогичное атеросклерозу. В исследовании была выявлена взаимосвязь ранних маркеров атеросклеротического процесса с наличием холестероза желчного пузыря у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: холестероз желчного пузыря, атеросклероз, метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция.

Курская Анастасия Геннадьевна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», врач-терапевт приёмного отделения ГЛПУ ТО «Областная клиническая больница № 2», e-mail: Na-du@rambler.ru

Фомина Светлана Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры амбулаторно-поликлинической и профилактической медицины с курсом последипломной подготовки специалистов со средним медицинским образованием ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», врач-эндокринолог ГАУЗ ТО «Консультативно-диагностический центр», e-mail: fo.sv2010@mail.ru

Трошина Ирина Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», e-mail: iritro@inbox.ru

Чеснокова Лариса Валентиновна — кандидат медицинских наук, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением многопрофильной клиники ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», e-mail: Na-du@rambler.ru

Медведева Ирина Васильевна — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», контактный телефон: 8 (3452) 28-70-78, e-mail: Na-du@rambler.ru

Актуальность. В настоящее время сформировалось четкое мнение о связи метаболического синдрома (МС) с функциональным состоянием органов пищеварительного тракта: органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и сами становятся органами-мишенями. Холестероз желчного пузыря (ХЖП) считается многофакторным заболеванием, развитию которого способствуют: гиперхолестеринемия (в крови, желчи) с нарушением взаимоотношения холестерин /фосфолипиды; местное нарушение обмена холестерина с накоплением его в клетках стенки желчного пузыря (ЖП), снижение сократительной способности ЖП с изменением литогенных свойств желчи. ХЖП встречается у 55–70 % больных с МС. Гистологические проявления ХЖП: отложение эфиров холестерина в слизистой оболочке в так называемых пенистых клетках. Удаление ЖП (при сочетании желчнокаменной болезни и ХЖП) не решает проблему нарушения липидного обмена, а лишь удаляет один из органов-мишеней. **Взаимосвязанные патогенетические звенья МС: инсулинорезистентность, липидные нарушения, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция с формированием сердечно-сосудистого риска оказывают патологическое влияние и на другие органы-мишени, например, печень, ЖП, поджелудочную железу и др. Для комплексного подхода в лечении требуется понимание единства данных процессов.**

Цель исследования. Выявить взаимосвязь ранних маркеров атеросклеротического процесса с наличием ХЖП у пациентов с ожирением и МС.

Материалы и методы. Были обследовали 90 пациентов от 30 до 55 лет с ожирением и МС (Критерии ВНОК, 2009): I гр.: пациенты с ожирением 1–2 степени без ХЖП (30 человек); II гр.: пациенты с ожирением 1–2 степени с ХЖП (30 человек); III гр.: пациенты с МС и ранними нарушениями углеводного обмена (НУО) и ХЖП (30 человек). Определение эндотелина-1 в плазме проводили иммуноферментным методом на полуавтоматическом анализаторе «Immunochem-2100», реактивы фирмы «БИОХИММАК». Наличие ХЖП фиксировали при УЗИ печени и ЖП: (а) равномерное неслоистое утолщение стенки ЖП, повышение эхогенности стенок, пристеночные несмещающиеся образования без дистальной акустической тени); б) снижение сократительной функции ЖП менее 50 % (СФЖП). Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) проводили по стандартной методике на аппарате VOLUSON-730 EXPERT, оснащенный линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Вычисляли среднюю ТКИМ ОСА по шести точкам. Наличие ранних признаков атеросклероза определялось как местное утолщение ТКИМ ОСА более 1,0 мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ ОСА максимальная).

Результаты и обсуждение. Наличие жировой инфильтрации паренхимы печени было выявлено у 77-ми пациентов из 90 обследованных. По данным УЗИ, признаки жирового гепатоза в 60 % случаев, изменение ЖП (утолщение стенки, деформация, снижение СФЖП) в 68 % случаев. Превышение ТКИМ ОСА у 30 % пациентов, причем у всех определяли ХЖП. Дислипидемия выявлена в 69 %, признаки жирового гепатоза — у 75 % пациентов, признаки ХЖП — у 70 %, ТКИМ ОСА — у 58 % пациентов с наличием сочетания неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) и ХЖП. У пациентов третьей группы — изменения гепатобилиарного тракта были наиболее выраженными. Так повышение трансаминаз у 64 % пациентов, липидного спектра — у 82 %, признаки жирового гепатоза по УЗИ — у 83 % больных, у пяти пациентов повышение индекса Деритиса более 2, изменение ЖП, снижение СФЖП — у 88 % больных, превышение ТКИМ ОСА — у 92 % пациентов. Таким образом, у больных с ожирением и МС клиническое течение безкаменного ХЖП характеризуется малосимптомностью, что требует изучения дополнительных факторов его формирования.

Липидный профиль у пациентов с ожирением, МС и ХЖП (M±s)

Показатель	Контроль (n = 30)	Ожирение I–II ст. (n = 30)	Ожирение I–II + ХЖП (n = 30)	МС + НУО + ХЖП (n = 30)
ОХ, ммоль/л	4,2 ± 0,35	5,4 ± 0,60*	5,9 ± 1,26*	6,1 ± 0,60*
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,37	1,6 ± 0,45*	2,4 ± 0,45*	2,6 ± 0,48*
ХЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,15	1,10 ± 0,53*	1,07 ± 0,41*	0,96 ± 0,60*
ХЛПНП, ммоль/л	2,78 ± 0,28	3,98 ± 0,52*	4,55 ± 1,36*	4,6 ± 1,12*
КА, у. е.	2,5 ± 0,69	3,9 ± 0,91*	4,7 ± 1,1*	5,14 ± 1,34*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Выявление ХЖП у пациентов с ожирением и МС сопровождается повышением атерогенных фракций липидов, коэффициента атерогенности (КА) с максимальными показателями у пациентов с МС и НУО (табл. 1).

Длительная гипертриглицеридемия в условиях инсулинорезистентности нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс и является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза [4]. Обнаружено, что наиболее «атерогенной» является не повышенная концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП), а химическая модификация ключевого белка холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) — аполипопротеина А (апоА1) [6]. Нормальный уровень апоА1 обеспечивает снижение риска поражения коронарных и мозговых сосудов. Снижение уровня апоА1 угрожает повышением риска возникновения атеросклероза, поражением коронарных и церебральных артерий. Поступив из кишечника в кровь в составе хиломикронов, он накапливается в липопротеидах высокой плотности [1]. Обнаружили снижение уровня апоА1 у пациентов с ожирением с наличием ХЖП, по сравнению с группой больных без ХЖП ($p < 0,05$). Апопротеин В-100, синтезируемый в печени, является составной частью не только липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), но и липопротеинов промежуточной плотности и ЛПНП, поэтому их относят к содержащим апопротеин В липопротеинам крови [5]. Ряд исследований подтверждают, что основными факторами развития ХЖП являются модификация апобелкового комплекса ЛП, происходящая в ткани, крови, желчи и гипотония ЖП, при которой создаются условия для усиления абсорбции этого апобелка с последующим фагоцитозом. Фактором, определяющим уровень и состояние ХС желчи, являются липиды крови и их апобелковый компонент.

Таблица 2

Профиль апобелков ЛП, эндотелин-1, ТКИМ ОСА у пациентов с ожирением, МС и ХЖП ($M \pm s$)

Показатель	Контроль (n = 30)	Ожирение I–II ст. (n = 30)	Ожирение I–II + ХЖП (n = 30)	МС + ранние НУО + ХЖП (n = 30)
апоА	149,2 ± 1,8	145,5 ± 1,7*	120,4 ± 1,2*	92,08 ± 1,5*
апоВ	74,5 ± 1,6	94,3 ± 1,5*	156,6 ± 1,6*	165,7 ± 1,8*
апоВ/апоА	0,5 ± 0,22	0,9 ± 0,52*	1,3 ± 0,15*	1,8 ± 0,35*
эндотелин-1, фмоль/мл	0,55 ± 0,45	0,65 ± 0,22*	0,92 ± 0,42*	1,03 ± 0,32*
ТКИМ, мм	0,7 ± 0,45	0,78 ± 0,22*	0,92 ± 0,51*	0,98 ± 0,52*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Повышение уровня апоВ и снижение уровня апоА1 максимально выражены у больных с МС и ХЖП, что отражается в максимальных показателях индекса апоВ/апоА и характеризует наличие сердечно-сосудистого риска у данных больных.

Уровень эндотелина-1, маркера эндотелиальной дисфункции, достоверно повышен у пациентов с ожирением и ХЖП, с нарастанием значений у пациентов с МС и нарушением углеводного обмена (табл. 2). Эндотелин-1 является одним из важных регуляторов функционального состояния эндотелия, морфологически сопряженного с кровью и мышечной стенкой сосудов, он действует как мощный сосудосуживающий агент, регулируя внутрипеченочный кровоток [3].

По данным ряда работ, у пациентов с ожирением и НАЖБП установлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличение ТКИМ сонной артерии — маркеров раннего атеросклероза [8]. При этом уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии коррелирует со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, инсулинорезистентности и других компонентов МС [2, 7].

Увеличение ТКИМ ОСА выявили у больных в 1-й группе в 30 %, во 2-й группе — в 70 % с максимальным показателем 90 % у пациентов в 3-й группе. У пациентов с ожирением без ХЖП увеличение ТКИМ ОСА было недостоверным (табл. 2).

Взаимосвязь ХЖП с антропометрическими показателями, липидным профилем, ранними маркерами атеросклеротического процесса

Показатель	Контроль (n = 30)	Ожирение I–II ст. (n = 30)	Ожирение I–II + ХЖП (n = 30)	МС + НУО + ХЖП (n = 30)
ОХ, ммоль/л	4,2 ± 0,35	5,4 ± 0,60*	5,9 ± 1,26*	6,1 ± 0,60*
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,37	1,6 ± 0,45*	2,4 ± 0,45*	2,6 ± 0,48*
ХЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,15	1,10 ± 0,53*	1,07 ± 0,41*	0,96 ± 0,60*
ХЛПНП, ммоль/л	2,78 ± 0,28	3,98 ± 0,52*	4,55 ± 1,36*	4,6 ± 1,12*
КА, у. е.	2,5 ± 0,69	3,9 ± 0,91*	4,7 ± 1,1*	5,14 ± 1,34*

Примечание: r — коэффициент корреляции Спирмена; p — достоверность коэффициента корреляции

Получили наиболее тесные взаимосвязи ХЖП с ранними маркерами атеросклеротического процесса: уровнем эндотелина-1, увеличением ТКИМ ОСА (табл. 3). Наличие ХЖП у больных с ожирением и МС имело максимальные корреляционные связи с антропометрическими показателями, с окружностью талии (ОТ), отношением ОТ/ОБ.

Заключение. Таким образом, наличие ХЖП у пациентов с ожирением и МС тесно взаимосвязано с маркерами абдоминального ожирения (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), атерогенным изменением фракций липидов. Показатели эндотелина-1 у больных с ХЖП прогрессивно возрастают с усилением метаболических нарушений. Увеличение ТКИМ ОСА у больных с ожирением часто сопровождается выявлением ХЖП. Наличие ХЖП тесно взаимосвязано с ранними маркерами атеросклеротического процесса: увеличением ТКИМ ОСА, уровнем эндотелина-1, коэффициентом атерогенности.

Список литературы

1. Комаров Ф. И. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин. — М. : Медпресс, 2000. — 228 с.
2. Мехтиев С. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени : клиника, диагностика и лечение / С. Н. Мехтиев [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 29–32.
3. Прибылов С. А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / С. А. Прибылов // Вестн. новых мед. технологий. — 2007. — Т. 10, № 1. — С. 1–7.
4. Соколов Е. И. Липопротеиды сыворотки крови при различных типах ожирения в условиях жировой нагрузки / Е. И. Соколов [и др.] // Клин. медицина. — 2004. — № 4. — С. 25–29.
5. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism / U. Beisiegel // Eur. Hert. J. — 1998. — Vol. 19. — (Suppl A) : A20—A23.

6. Carrol M. D. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960–2002 / M. D. Carrol [et al.] // The J. of the American Medical Association. — 2005. — N 294. — P. 1773–1781.
7. Packard C. Proceedings of the XVI international congress of clinical chemistry / C. Packard. — London, 1996.
8. Targher G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation / G. Targher [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2498–2500.

CHOLESTEROSIS OF GALL BLADDER AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

A.G. Kurskaya, S.V. Fomina, T.I. Troshina, L.V. Chesnokova, I.V. Medvedeva

SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment» (Tyumen c.)

At cholesterosis of gall bladder, as well as at atherosclerosis of aorta, coronary vessels, carotid artery and other vessels, there is a concretion of cholesterol ethers in mucosa, in foam cells that allows the surveying of cholesterosis of gall bladder as disease similar to atherosclerosis. The interaction of early markers of atherosclerotic process with existence of cholesterosis of gall bladder at patients with obesity and metabolic syndrome was revealed in research.

Keywords: cholesterosis of gall bladder, atherosclerosis, metabolic syndrome, endothelial dysfunction.

About authors:

Kurskaya Anastasia Gennadiyevna — PG student of hospital therapy with course of endocrinology chair at SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», therapist of reception ward at STPE TR «Regional hospital № 2», e-mail: Na-du@rambler.ru

Fomina Svetlana Viktorovna — candidate of medical sciences, assistant at chair of out-patient polyclinic and preventive medicine with course of post-graduate training of specialists with secondary medical education at FAT & PDD SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», endocrinologist of SAHE TR «Consulting and diagnostic center», e-mail: fo.sv2010@mail.ru

Troshina Irina Aleksandrovna — student of the 6th course of medical faculty at SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», e-mail: iritro@inbox.ru

Chesnokova Larisa Valentinovna — candidate of medical sciences, head of out-patient and polyclinic unit at multi-field clinic of SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», e-mail: Na-du@rambler.ru

Medvedeva Irina Vasilievna — corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, doctor of medical sciences, professor, head of hospital therapy with endocrinology

course chair at SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8 (3452) 28-70-78, e-mail: Na-du@rambler.ru

List of the Literature:

1. Komarov F. I. Biochemical indicators in clinic of internal illnesses / F. I. Komarov, B. F. Korovkin. — M: Medical press, 2000. — 228 P.
2. Mekhtiyev S. N. Nonalcoholic fatty illness of liver: clinic, diagnostics and treatment / S. N. Mekhtiyev [etc.] //Attending physician. — 2008. — № 2. — P. 29-32.
3. Pribylov S. A. Correction of dysfunction of endothelium and portal hypertension at liver cirrhosis beta-blockers and inhibitors of angiotensin-converting enzyme / S. A. Pribylov // Bul. of new medical technologies. — 2007. — V. 10, № 1. — P. 1-7.
4. Sokolov E. I. Blood serum lipoproteins at various types of obesity in the conditions of a sebaceous stress / E. I. Sokolov [etc.] // Clinical medicine. — 2004. — № 4. — P. 25-29.
5. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism / U. Beisiegel // Eur. Hert. J. — 1998. — Vol. 19. — (Suppl A) : A20—A23.
6. Carrol M. D. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960–2002 / M. D. Carrol [et al.] // The J. of the American Medical Assotiation. — 2005. — N 294. — P. 1773–1781.
7. Packard C. Proceedings of the XVI international congress of clinical chemistry / C. Packard. — London, 1996.
8. Targher G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation / G. Targher [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2498–2500.