

Т.М. Никитенко

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИТОГЕННОСТИ ЖЕЛЧИ, ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ВОСПАЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН С ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

В рамках клинического исследования обследовано 90 женщин с ХЖКБ. Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки удаленного желчного пузыря выявлена у 96,6% лиц: незначительная инфильтрация — у 24 женщин (27,6%), умеренная инфильтрация — у 58 женщин (66,7%), выраженную воспалительную инфильтрацию наблюдали у 5 женщин (5,7%). Гиперхолестеринемия у больных ХЖКБ была выявлена при слабом, умеренном и выраженном воспалении слизистой оболочки желчного пузыря, однако достоверных различий между тремя группами не было. Уровень ОХС сыворотки крови у больных ХЖКБ при отсутствии воспаления желчного пузыря был нормальным. Разница между средними показателями ОХС сыворотки крови у больных ХЖКБ с умеренным воспалением слизистой оболочки желчного пузыря ($5,5 \pm 0,1$ ммоль/л), и без воспалительных явлений ($4,6 \pm 0,3$ ммоль/л) была существенной ($p < 0,01$). Показатели литогенности желчи у обследованных женщин не были ассоциированы со степенью воспалительных изменений слизистой оболочки желчного пузыря.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, липиды крови, литогенность желчи, воспаление, желчный пузырь

В XX веке произошел резкий рост заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ): в России до 1940 г. при вскрытии обнаруживали желчные камни в 1,3-2,1% случаев, в 1976 г. — уже в 12,5% [2].

В начале XX века были предложены основные теории патогенеза ЖКБ — наунинская («воспалительная») [15] и шофаровская («обменная») [11], но наибольшее количество исследований было посвящено ЖКБ во второй половине XX века. Большинство авторов признают изменение состава желчи одним из основных звеньев патогенеза ЖКБ [8, 9, 12, 13]. Согласно современной теории патогенеза ЖКБ, одной из причин возникновения холестериновых желчных камней являются нарушения липидного обмена, однако до сих пор нет единого мнения об ассоциации липидов крови и желчи у больных ЖКБ [3].

Несмотря на многочисленные подтверждения роли метаболических нарушений при желчеобразовании [4, 9], в последние годы вновь приобретают важную роль местные, внепеченочные факторы литогенеза [10]. Развитие хронического холецистита (ХХ) сопровождается воспалительно-дистрофическими и склеротическими процессами в соединительных структурах желчного пузыря [7]. Именно при участии соединительной ткани реализуются воспалительные и иммунные реакции, определяющие хроническое течение воспалительного процесса и его исходы [5].

При активном воспалительном процессе в ЖП, по мнению Я.С. Циммермана (1992), понижается количество желчных кислот, билирубина, уровень холестерина в желчи растёт и, как следствие, снижается холатохолестериновый коэффициент [8]. Однако Kuipers F. с соавт (1997) не обнаружили существенной разницы в перечисленных показателях у пациентов с разной степенью воспаления в стенке желчного пузыря при ЖКБ. Малое количество работ, посвященных этому вопросу, делает весьма актуальным исследование возможной связи между степенью воспалительных изменений в стенке желчного пузыря и составом желчи у больных ЖКБ [14].

Цель исследования — изучить показатели литогенности желчи и липидов сыворотки крови при наличии местного воспаления стенки желчного пузыря у женщин с холестериновой желчнокаменной болезнью (ХЖКБ).

Материалы и методы

Дизайн исследования — серия случаев. Критерии включения: женский пол, возраст старше 25 лет, холецистэктомия по поводу ЖКБ в плановом порядке, функционирующий желчный пузырь, согласие пациента на проведение исследования.

Все обследованные пациентки проживают в г. Новосибирске и НСО. Исследование проводилось в 1 хирургическом отделении ДКБ № 1 г. Новосибирска (зав. отд. — канд. мед. наук В.В.

Анищенко). Обследовано 90 женщин с хирургической стадией ЖКБ в возрасте от 46 до 78 лет. Тип конкрементов определяли визуально.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) определяли в ммоль/л по стандартной методике с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест», на фотометре КФК (Россия). Полученные уровни липидов сыворотки крови оценивали согласно рекомендациям NCEP (National Cholesterol Education Program, АТР-III, США, 2001): оптимальный уровень ОХС < 5,2 ммоль/л, ХС ЛВП > 1 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л.

Все компоненты желчи определяли после замораживания, в среднем через $4,8 \pm 1,9$ месяцев. Ранее было доказано отсутствие влияния замораживания в течение 1,5-6,5 мес. на содержание ХС, желчных кислот, билирубина, фосфолипидов и мукогликопротеина в желчи [13]. Достоверная разница в результатах измерения до и после замораживания образцов была получена только при измерении времени кристаллизации, поэтому мы не исследовали время кристаллизации.

Концентрацию холестерина желчи и желчных кислот определяли по стандартным методикам в клиничко-биохимической лаборатории ГКБ № 7 (зав. лаб. — Т.В. Данильчева). Нормативы содержания холестерина в пузырной желчи 1,5-3 г/л (5,2-10,4 ммоль/л), общих желчных кислот 15-30 г/л, холевой кислота 16-22 ммоль/л [8]. Определение концентрации липидов в желчи обследованных больных проводили с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» на Fotometer Promix 750 (Германия).

Гистологическое исследование слизистой оболочки желчного пузыря проводили в день холецистэктомии. Образец ткани желчного пузыря брали из 3-4 различных точек препарата: в шейке, дне, теле желчного пузыря. После замораживания при -60°C кусочки ткани разрезали на тонкие пласты с помощью микротом. Окрашивание проводилось по Романовскому-Гимзе, полученный препарат изучали под микроскопом в проходящем свете. Критерии выраженности воспаления [6]: слабовыраженное воспаление характеризуется наличием лимфоплазмочитарной (круглоклеточной) рассеянной или очаговой инфильтрации до 7-10 клеток в поле зрения в одном слое или во всех слоях стенки желчного пузыря. Умеренное воспаление характеризуется наличием лимфоплазмочитарной (круглоклеточной) рассеянной или очаговой инфильтрации до 30 клеток в поле зрения в одном слое или во всех слоях стенки желчного пузыря. Выраженное воспаление характеризуется наличием лимфоплазмочитарной (круглоклеточной) рассеянной или очаговой ин-

фильтрации более 30 клеток в поле зрения (или лимфоплазмочитарные клетки сплошь в поле зрения) в одном слое или во всех слоях стенки желчного пузыря. Если инфильтрация захватывает все слои стенки желчного пузыря — это диффузная инфильтрация. Лимфоплазмочитарная (круглоклеточная) инфильтрация характерна для хронического воспалительного процесса, нейтрофильная инфильтрация — для острого воспалительного процесса или обострения хронического воспалительного процесса [1].

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета прикладных программ SPSS (версия 11.0).

Результаты

Среди 90 женщин с ХЖКБ воспалительная инфильтрация желчного пузыря выявлена у 96,6%; незначительная инфильтрация — у 24 женщин (27,6%), умеренная инфильтрация — у 58 женщин (66,7%), выраженную воспалительную инфильтрацию наблюдали у 5 женщин (5,7%). Фиброз слизистой желчного пузыря выявлен у 39,1% лиц, атрофия — у 72,2%, отек — у 16,1%, липоматоз — у 4,6% лиц. У 6 женщин с пигментной ЖКБ (ПЖКБ) наблюдали воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки желчного пузыря (85,7%), причем в 2 случаях (28,6%) — незначительную инфильтрацию, в 4 случаях (57,1%) — умеренную инфильтрацию. Концентрация лейкоцитов и значения СОЭ при общем анализе крови незначительно различались у женщин с ХЖКБ с различной степенью воспалительных изменений слизистой оболочки желчного пузыря, составляя в среднем $6,3 \pm 0,16^9$ /л, СОЭ — $16,0 \pm 1,35$ мм/ч.

Среди больных ХЖКБ гиперхолестеринемия была выявлена при всех степенях воспаления ($5,25 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,1$ и $5,5 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно, при слабом, умеренном и выраженном воспалении), однако достоверных различий между этими тремя группами не было. Уровень ОХС сыворотки крови у больных ХЖКБ при отсутствии воспаления желчного пузыря был нормальным: $4,6 \pm 0,3$ ммоль/л (Рис. 1).

Необходимо отметить, что разница между средними показателями ОХС сыворотки крови у больных ХЖКБ с умеренным воспалением слизистой оболочки желчного пузыря ($5,5 \pm 0,1$ ммоль/л) и без воспалительных явлений ($4,6 \pm 0,3$ ммоль/л) была существенной ($p < 0,01$), что косвенно может свидетельствовать в пользу правомерности как воспалительной, так и обменной теорий холецистолитиаза [11, 15].

Повышение уровня ХС ЛНП также наблюдалось при всех степенях воспаления желчного пузыря у больных ХЖКБ, но достоверных различий между ними не было выявлено.

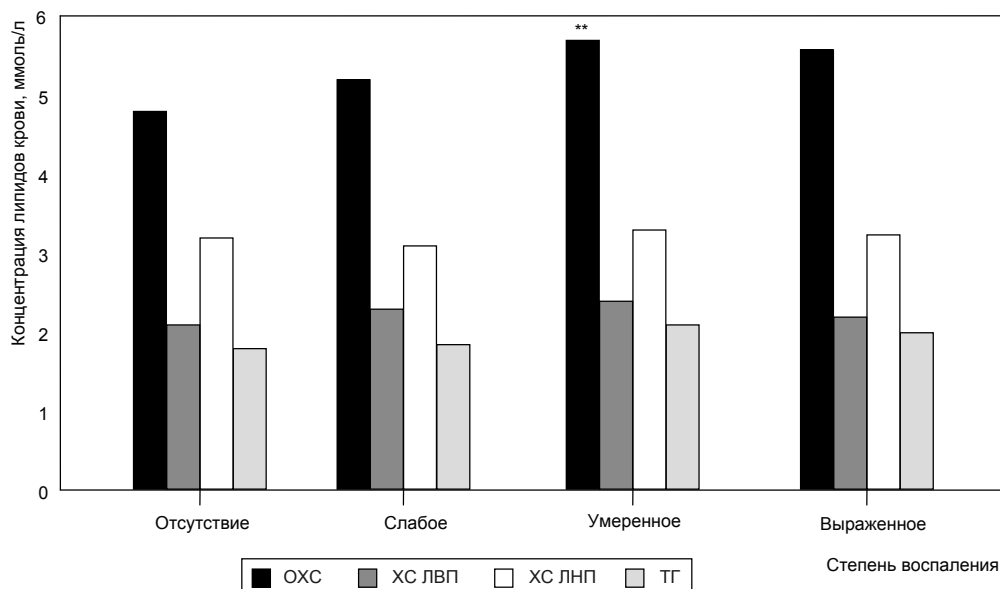


Рис. 1. Средние показатели концентрации липидов крови у больных ХЖКБ при различной степени воспаления слизистой желчного пузыря, ммоль/л. ** $p < 0,01$ - при сравнении уровней ОХС при отсутствии воспаления и при умеренном воспалении

Гипертриглицеридемия ($1,8 \pm 0,3$ ммоль/л) у больных ХЖКБ наблюдалась только при выраженном воспалении. У больных ХЖКБ выявлена значимая корреляционная зависимость между уровнем ТГ крови и степенью воспаления слизистой оболочки желчного пузыря: $r = +0,241$ $p = 0,027$.

Существенной зависимости между наличием фиброза слизистой оболочки желчного пузыря, желез Люшка в мышечном слое, атрофией, отеком и концентрацией липидов сыворотки крови у больных ХЖКБ обнаружено не было.

Средние показатели концентрации липидов желчи у больных ХЖКБ при различной степени воспаления слизистой оболочки желчного пузыря представлены на рисунке 2. Наибольшая концентрация холестерина желчи отмечена при умеренной степени воспаления ($7,4 \pm 0,4$ г/л), наименьшая — при отсутствии воспаления ($5,3 \pm 0,6$ г/л, $p > 0,05$). Достоверных различий между группами не было. Холатохолестериновый коэффициент также был снижен при всех степенях воспаления, без достоверных различий по группам (Рис. 2).

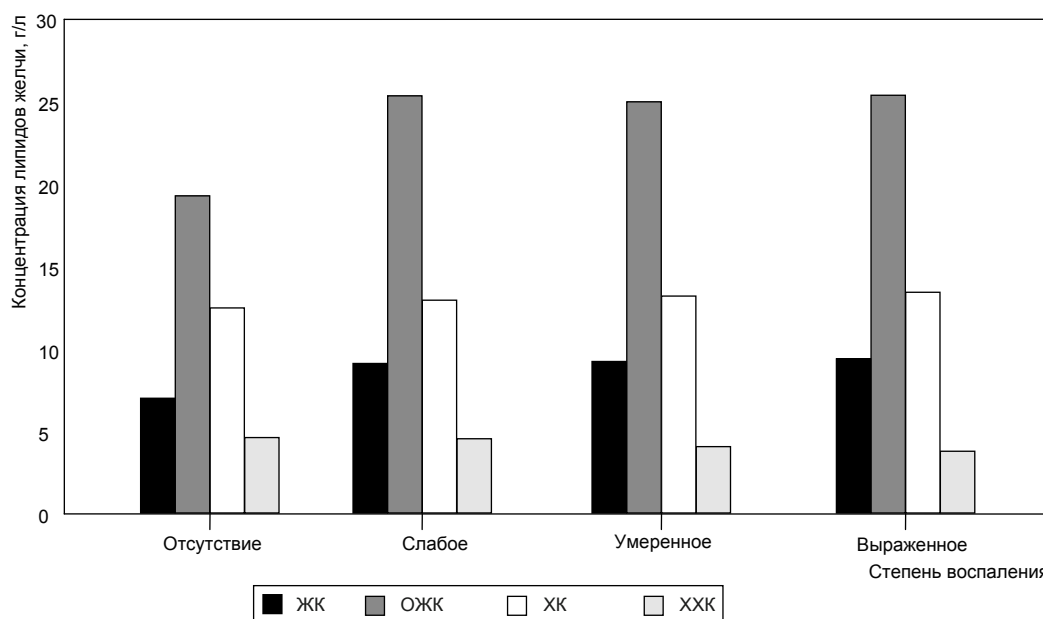


Рис. 2. Средние показатели концентрации липидов желчи у больных ХЖКБ при различной степени воспаления слизистой желчного пузыря, г/л. Концентрация хлестовой кислоты — в ммоль/л.

У больных ХЖКБ выявлена значимая отрицательная корреляционная зависимость между наличием атрофии в слизистой оболочке желчного пузыря и уровнями холестерина желчи ($r = -0,27$, $p = 0,015$), общих желчных кислот ($r = -0,24$, $p = 0,030$). Обратный характер зависимости подтверждает гипотезу об участии слизистой оболочки желчного пузыря в абсорбции липидов, в основном холестерина, из желчи: у здорового человека слизистая желчного пузыря способна адсорбировать из желчи до 23% холестерина, атрофичная слизистая такую способность теряет, что, вероятно, является одним из механизмов гиперхолестеринемии [12].

Выводы

1. При умеренном воспалении средний уровень ОХС сыворотки крови был достоверно выше, чем при отсутствии воспаления.

2. Выявлена значимая прямая корреляционная зависимость между уровнем ТГ крови и степенью воспаления слизистой оболочки желчного пузыря.

3. У женщин с ХЖКБ показатели литогенности желчи не ассоциированы со степенью воспалительных изменений слизистой оболочки желчного пузыря.

4. У женщин с ХЖКБ выявлена значимая отрицательная корреляционная зависимость между наличием атрофии слизистой оболочки желчного пузыря и уровнями холестерина желчи ($r = -0,27$, $p < 0,05$) и общих желчных кислот ($r = -0,24$, $p < 0,05$).

INDICES OF BILE LITHOGENICITY AND BLOOD SERUM LIPIDS, INFLAMMATION OF GALL-BLADDER MUCOUS TUNIC IN WOMEN WITH CHOLESTEROL CHOLELITHIASIS.

Nikitenko T.M.

Within the framework of clinical research 90 women with cholesterol gallstone disease (CH GSD) are surveyed. Inflammatory infiltration was revealed at 96,6% of the patients: weak infiltration of gallbladder mucosa was determined at 24 women (27,6%), moderate infiltration — at 58 women (66,7%), strong inflammation infiltration was observed at 5 women (5,7%). Elevated serum cholesterol was revealed at the weak, moderate and strong inflammation at the patients CH GSD, however it was not significant difference between these three groups. The serum cholesterol level at the patients with CH GSD, who have not gallbladder inflammation, was normal. We proved, that serum cholesterol level at the patients

with CH GSD with moderate inflammation ($5,5 \pm 0,1$ mmol/l) was significantly higher than in patients, who have not gallbladder inflammation ($4,6 \pm 0,3$ mmol/l, $p < 0,01$). The indices of bile lithogenicity were not associated with gallbladder mucosa inflammation at the women with CH GSD.

Литература

1. Дедерер Ю.М. Желчнокаменная болезнь / Ю.М. Дедерер, Н.П. Крылова, Г.Г. Устинов. — М., 1983. — 176 с.
2. Naunyn B. Origin and structure of gallstones / B. Naunyn // Med. Chir. — 1921. — № 33. — P.2-11.
3. Chauffard A. Lecous sur la lithiase biliaire / A. Chauffard // Paris, 1922.
4. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. — Пермь, 1992. — 336 с.
5. Цуканов В.В. Клинико-биохимические особенности заболеваний желчевыводящих путей у населения Азиатского Севера: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Цуканов. — Томск. — 1996. — 40 с.
6. Corradini S.G. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile / S.G. Corradini, W. Elisei, L. Giovannelli et al. // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — № 5. — P. 912-920.
7. Janowitz P. Stability of human gallbladder bile: effect of freezing / P. Janowitz, R. Mason, W. Kratzer // Can. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15. — № 6. — P. 363-366.
8. Войнова Л.В. Особенности обмена липидов крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью / Л.В. Войнова // Росс. ж. гастроэнт., гепатол., колопрокт. — 2004. — № 5. — С. 96.
9. Григорьева И.Н. Липиды, липопротеиды и дополнительные факторы риска желчнокаменной болезни (эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Н. Григорьева. — Новосибирск, 2001. — 346с.
10. Bouchier I.A.D. The formation of gallstones / I.A.D. Bouchier // Reio. J. Med. — 1992. — Vol. 41. — № 1. — P. 1-5.
11. Струков А.И. Общая патология человека / А.И. Струков, В.В. Серов, Д.С. Саркисов. — М., 1982.
12. Изменение литогенности желчи и метаболизма соединительной ткани при хроническом холецистите / М.А. Осадчук, А.В. Коньков, Т.Е. Липатова, Л.А. Конькова // Клин. мед. — 2002. — № 12. — С. 42-45.
13. Mechanisms and (patho)physiological significance of biliary cholesterol secretion / F.P.J. Kuipers, R. Elferink, H.J. Verkade, A.K. Groen // Subcellular Biochemistry, Cholesterol, 1997. — № 28. — P. 295-318.
14. Пальцев М.А. Патологическая анатомия (2 тт.) / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. — М., 2001. — № 2 (1). — 736 с.
15. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. — М., 1998. — 496 с.