

Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин

ДИСЛИПИДЕМИИ И СНИЖЕНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)
НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Изучен уровень липидов в сыворотке крови при дисфункции желчного пузыря, хронических холециститах (калькулезном и некалькулезном), а также в отдаленные сроки после перенесенной холецистэктомии в зависимости от функциональных изменений печени и желчного пузыря по данным динамической гаммасцинтиграфии. Выявлено повышение концентрации ОХс, Хс-ЛПНП и снижение концентрации Хс-ЛПВП в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей (ЖВП). Повышение концентрации ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖВП может быть обусловлено наличием хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и снижением эвакуаторной функции желчного пузыря.

Ключевые слова: липиды сыворотки крови, холесцинтиграфия, холецистит, внутрипеченочный холестаз

THE DISLIPOPROTEINEMIA AND THE DISORDERS OF THE ELIMINATION FUNCTION OF HEPATOCYTES AND THE EVACUATION FUNCTION OF THE GALLBLADDER IN THE PATIENTS WITH BILIARY DISEASES

N.M. Kozlova, J.L. Turumin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk
SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

The serum lipid level was studied in the patients with chronic calculous cholecystitis, with chronic acalculous cholecystitis, with hypomotor dysfunction of gallbladder and patients after cholecystectomy depending on the functional changes of hepato-biliary system according and dynamic radionuclide scintigraphy. The increase of the concentrations of TCh, Ch-LDL and the decrease of Ch-HDL in the serum of pts with biliary diseases (BD) were revealed. The increase of serum lipid concentrations in pts with the BD is possibly due to two causes: a. due to the presence of chronic «bland» intrahepatic cholestasis; b. due to a decrease of the evacuation function of the gallbladder.

Key words: serum lipid, cholescintigraphy, cholecystitis, intrahepatic cholestasis

При хроническом некалькулезном холецистите и дисфункциях желчного пузыря, желчнокаменной болезни и после холецистэктомии изменяется липидный спектр сыворотки крови [2, 11, 12], в то же время не изучено содержание липидов в сыворотке крови в зависимости от функциональных нарушений в печени и желчном пузыре, в отдаленные сроки после перенесенной холецистэктомии.

Целью исследования явилось изучение уровня липидов сыворотки крови при заболеваниях желчевыводящих путей в зависимости от функциональных изменений печени и желчного пузыря по данным динамической гаммасцинтиграфии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 250 больных с заболеваниями ЖВП: 59 больных с дисфункцией желчного пузыря (ДЖП), 97 больных с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), 37 пациентов с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ), 57 пациентов после перенесенной холецистэктомии (ППХЭ, через 7 ± 2 года после операции), а также 2 группы клинического сравнения (ГКС)

(для исследования липидного спектра ГКС-1 — 14 практически здоровых лиц и ГКС-2 для динамической гепатобилисцинтиграфии — 12).

Средний возраст больных составил $57 \pm 4,5$ лет, мужчин было 85, женщин — 165. Длительность заболевания у всех больных была свыше 5 лет. Диагнозы заболеваний были поставлены в соответствии: дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу — с Римскими критериями II (1999 г.), ХНХ и ХКХ — с рекомендациями, изложенными в «Стандартах (Протоколах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.04.1998 г. № 125, пересмотренными и дополненными в 2002 г.

Кроме обычного клинико-лабораторного и инструментального обследования — общего и биохимического анализов крови (содержание сахара, билирубина, активность трансаминаз, тимоловая проба), УЗИ органов брюшной полости, исследовали липидный спектр сыворотки крови и проводили динамическую сцинтиграфию печени и желчевыводящих путей (ДСГ).

Концентрацию общего холестерина (ОХс), холестерина ЛПВП (Хс-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови. Рассчитывали концентрацию Хс-ЛПОНП и Хс-ЛПНП. Динамическую гамма-сцинтиграфию печени и желчного пузыря (ЖП) проводили с помощью ^{99m}Tc БРОМЕЗИДА в лаборатории радионуклидной диагностики Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН (ИЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН) (зав. лаборатории – к.м.н. Ю.М. Галеев) на гамма-камере «Multispect II» (Siemens, Германия).

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию *u*-Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции Спирмена (*r_s*). Показатели считали значимыми при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения в липидном спектре сыворотки крови обнаружены при всех рассматриваемых заболеваниях ЖВП: повышение концентрации ОХс, Хс-ЛПНП, снижение Хс-ЛПВП (рис. 1).

Снижение концентрации Хс-ЛПВП на 16 % было выявлено у больных с ДЖП, ХНХ, ХКХ и ППХЭ. Концентрация ОХс в сыворотке крови была повышена на 17 % (*p* < 0,005) у больных ДЖП, на 16 % (*p* < 0,003) у больных ХНХ, на 24 % (*p* < 0,001) у больных ХКХ и на 22 % (*p* < 0,001) у пациентов ППХЭ по отношению к контролю. Концентрация Хс-ЛПНП в сыворотке крови была увеличена на 25 % (*p* < 0,001) у больных ДЖП, на 31 % (*p* < 0,001) у больных ХНХ, на 66 % (*p* < 0,001) у больных ХКХ

и на 44 % (*p* < 0,001) у пациентов ППХЭ по отношению к контролю.

Полученные данные свидетельствуют, что уже на стадии ДЖП отмечается повышение концентрации ОХс и Хс-ЛПНП, и снижение концентрации Хс-ЛПВП в сыворотке крови.

Изменения в липидном спектре были более выражены при ХКХ (по уровню ОХс, Хс-ЛПНП) по сравнению с группой пациентов ДЖП и по сравнению с группой больных ХНХ (по концентрации Хс-ЛПНП), что связано с углублением метаболических изменений.

У больных заболеваниями ЖВП с возрастом повышался ОХс (*r_s* = +0,27, *p* < 0,001), причем, повышение ОХс происходило в основном за счет Хс-ЛПНП (*r_s* = +0,92, *p* < 0,001 и в меньшей степени – за счет Хс-ЛПОНП (*r_s* = +0,39, *p* < 0,001). У больных заболеваниями ЖВП снижение концентрации Хс-ЛПВП сопровождалось повышением концентрации Хс-ЛПНП (*r_s* = –0,27, *p* < 0,002) и Хс-ЛПОНП (*r_s* = –0,31, *p* < 0,001).

В группе больных ХНХ с гипомоторной дисфункцией выявлено повышение ОХс на 17 % (*p* < 0,05) по сравнению с группой больных с сохраненной моторной функцией (рис. 2).

Это свидетельствует, что гипомоторная дисфункция желчного пузыря может быть дополнительным фактором, способствующим повышению концентрации ОХс в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей.

Не было значимых различий между соответствующими показателями при сравнении двух групп больных ХКХ в стадии ремиссии и стадии обострения.

Ранее нами было показано снижение поглотительно-выделительной функции печени и желчного пузыря у больных заболеваниями желчевыводящих путей [1].

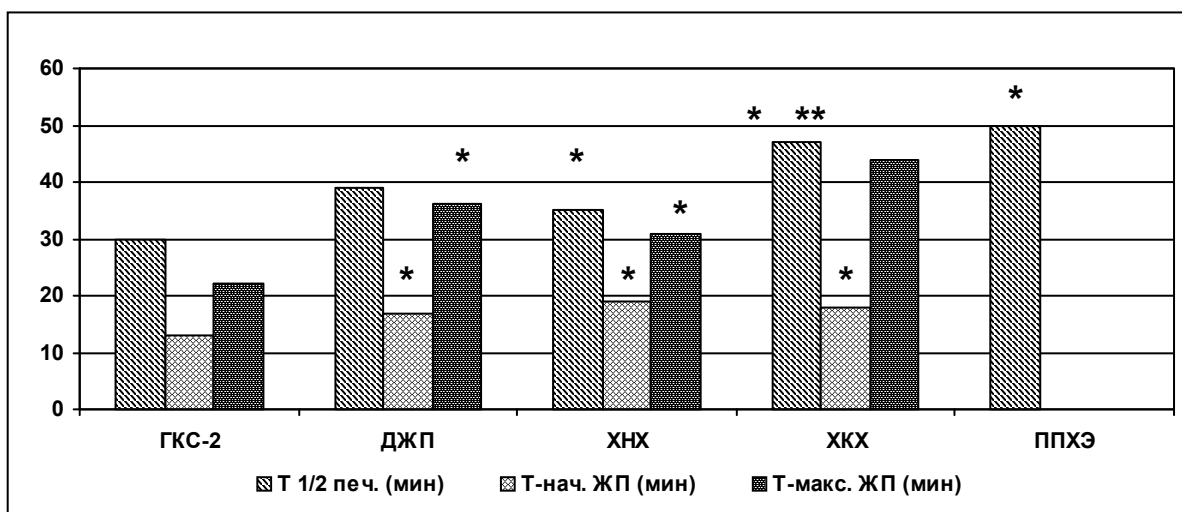


Рис. 1. Концентрации липидов (ммоль/л) в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей (ОХс; Хс-ЛПВП; Хс-ЛПНП). ГКС-4 – группа клинического сравнения 1; ДЖП – группа больных дисфункцией желчного пузыря; ХНХ – группа больных хроническим некалькулезным холециститом; ХКХ – группа больных хроническим калькулезным холециститом; ППХЭ – группа больных после перенесенной холецистэктомии. * – различия достоверны по сравнению с ГКС-1, ** – различия достоверны между группами ДЖП и ХКХ; *** – различия достоверны между группами ХНХ и ХКХ.

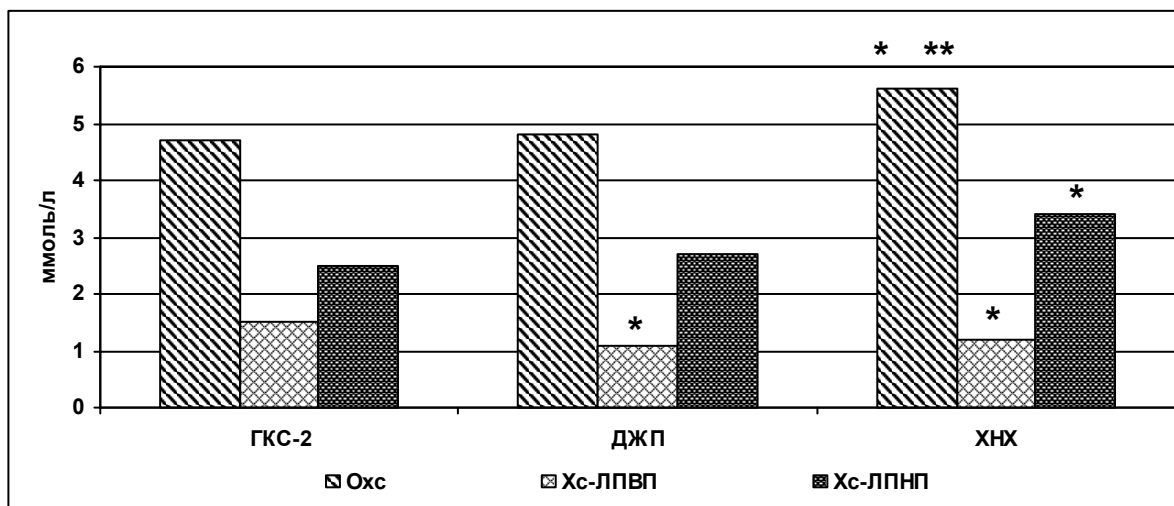


Рис. 2. Концентрации липидов (ммоль/л) в сыворотке крови у больных хроническим некалькулезным холециститом в зависимости от нарушения моторной функции (ОХс; Хс-ЛПВП; Хс-ЛПНП). ГКС-1 – группа клинического сравнения 1; ХНХ-а – группа больных ХНХ с сохраненной моторной функцией желчного пузыря; ХНХ-б – группа больных ХНХ с гипомоторной дискинезией. * – различия достоверны по сравнению с ГКС-1, ** – различия достоверны между группами ХНХ-а и ХНХ-б.

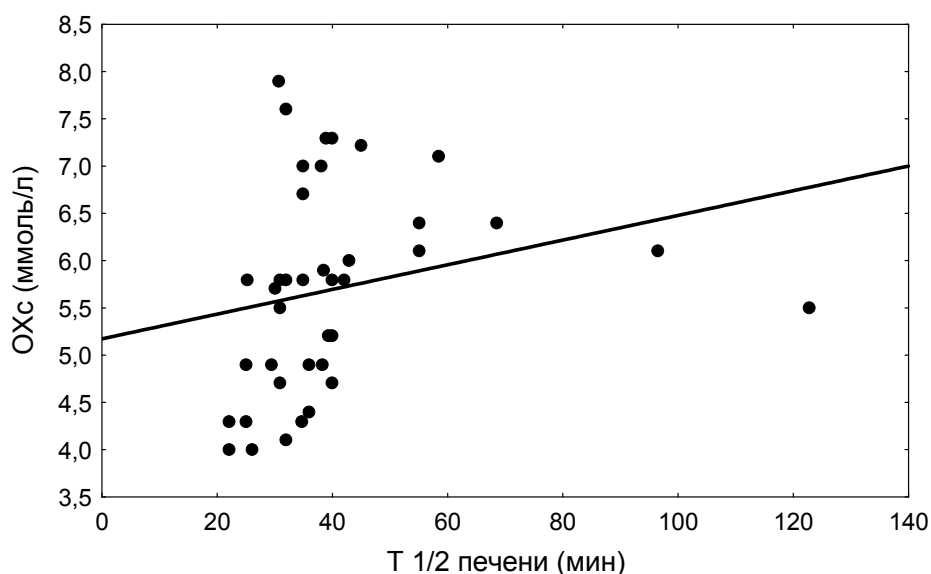


Рис. 3. Положительная взаимосвязь между уровнем ОХс в сыворотке крови и выделительной функцией печени ($T_{1/2}$ печени) у больных ХНХ.

У больных ХНХ и ХКХ нарушение выделительной функции печени ($T_{1/2}$ печени) сопровождалось повышением уровня ОХс ($r = +0,22, p < 0,005$ (рис. 3) и $r = +0,38, p < 0,02$, соответственно), что свидетельствует о связи между уровнем ОХс в сыворотке крови и хроническим «мягким» внутрипеченочным холестазом.

При заболеваниях ЖВП снижение выделительной функции печени $T_{1/2}$ печени сопровождалось уменьшением концентрации Хс-ЛПВП ($r_s = -0,34, p < 0,04$ (рис. 4)).

Повышение концентрации ОХс и Хс-ЛПНП и снижение уровня Хс-ЛПВП в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей, возможно, обусловлено: 1) наличием хроническо-

го «мягкого» внутрипеченочного холестаза; 2) снижением эвакуаторной функции желчного пузыря. Холецистэктомия не влияет на уровень ОХс, Хс-ЛПНП и Хс-ЛПВП в сыворотке крови в отдаленном периоде, что может быть также обусловлено наличием хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза.

Считается, что энтерогепатическая циркуляция желчных кислот играет центральную роль в поддержании гомеостаза холестерина у человека [4, 5, 8].

У больных с заболеваниями ЖВП уменьшение пассажа печеночной желчи в желчный пузырь повышает ее выделение в двенадцатиперстную кишку, увеличивая, тем самым, количество циклов

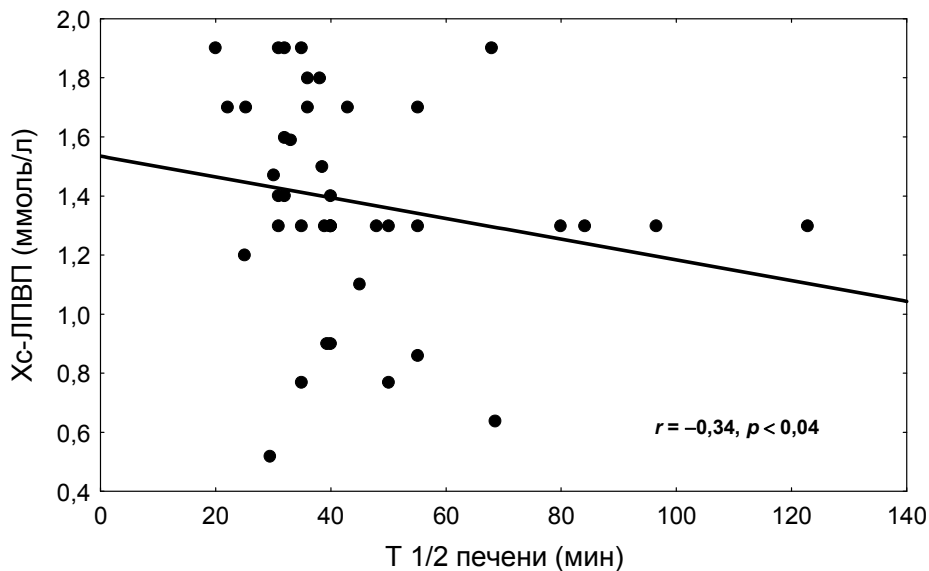


Рис. 4. Отрицательная взаимосвязь между уровнем Xc-ЛПВП в сыворотке крови и выделительной функцией печени ($T_{1/2}$ печени) у больных с заболеваниями ЖВП.

пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот и стимулирует образование гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот, что стимулирует формирование хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и снижает желчно-кислото-зависимый тип секреции печеночной желчи. У больных ЖКБ было отмечено повышение концентрации желчных кислот в печени в 2,2 раза (с $64,5 \pm 10,8$ нмоль/г печени до $143,3 \pm 25,5$ нмоль/г печени) [10].

За транспорт РФП из гепатоцита в каналикулярное пространство отвечает MRP2 (multidrug resistance-associated protein-2), расположенный на каналикулярной мембране гепатоцитов [13]. Активность и количество MRP2 транспортеров на каналикулярной мембране гепатоцитов определяют скорость и объем желчно-кислото-независимого типа секреции желчи. Формирование хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза у больных с заболеваниями ЖВП может быть также связано со снижением количества и/или активности MRP2 транспортера.

Следовательно, у больных с заболеваниями ЖВП формируется хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаз, сопровождающийся снижением желчно-кислото-независимого и желчно-кислото-зависимого типов секреции желчи, который может быть причиной уменьшения количества рецепторов для ЛПВП на гепатоцитах и повышения Xc-ЛПВП в сыворотке крови.

Механизм связывания желчных кислот с липопротеидами зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса ($X_{ДХК} > ДХК > У_{ДХК} > ХК$) [3]. Учитывая, что 30–40 % желчных кислот связаны с ЛПВП, а в печени 60–80 % желчных кислот захватываются гепатоцитами за один пассаж портальной крови [6, 7, 9], то увеличение количества циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот и их гидрофобного

индекса может способствовать снижению концентрации Xc-ЛПВП в периферической крови и увеличению скорости катаболизма ЛПВП в печени.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено повышение концентрации ОХс, Xc-ЛПВП и снижение концентрации Xc-ЛПВП в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖВП.
2. Повышение концентрации ОХс и Xc-ЛПВП в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖВП может быть обусловлено: а) наличием хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и б) снижением эвакуаторной функции желчного пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности функциональных изменений гепатобилиарной системы у больных с заболеваниями желчевыводящих путей / Н.М. Козлова, Ю.М. Галеев, М.В. Попов и др. // Сибирский медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С. 53–56.
2. Тюрюмин Я.Л. Закономерности морфо-функциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: Дисс. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 258 с.
3. Carey M.C. Enterohepatic circulation / M.C. Carey, W.C. Duane // The Liver, Biology and Pathobiology. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 719–767.
4. Cooper A.D. Plasma lipoprotein metabolism / A.D. Cooper // Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 97–126.
5. Cooper A.D. Role of the enterohepatic circulation of bile salts in lipoprotein metabolism / A.D. Cooper // Gastroenterol. Clin. North Amer. — 1999. — Vol. 289. — P. 1161–1171.
6. Heuman D.M. Regulation of bile acid synthesis. III. Correlation between biliary bile acid hydro-

phobicity index and the activities of enzymes regulating cholesterol and bile acid synthesis in the rat / D.M. Heuman, P.B. Hylemon, Z.R. Vlahcevic // *J. Lipid Res.* 1989. — Vol. 30. — P. 1161–1171.

7. Hofmann A.F. *Bile Acids* / A.F. Hofmann // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 677–718.

8. Hofmann A.F. *Bile Acids: The good, the bad, and the ugly* / A.F. Hofmann // *News Physiol. Sci.* — 1999. — Vol. 14. — P. 24–29.

9. Hofmann A.F. *Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids* / A.F. Hofmann // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 937–948.

10. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease / A. Honda, T. Yoshida, N. Tanaka et al. // *J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 61–66.

11. Mendez-Sanchez N. *Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease* / N. Mendez-Sanchez, N.C. Chavez-Tapia, D. Motola-Kuba // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, N 11. — P. 1653–1657.

12. Strong association between gallstones and cardiovascular disease / N. Mendez-Sanchez, J. Bahena-Aponte, N.C. Chavez-Tapia et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, N 4. — P. 827–830.

13. Trauner M. *Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation* / M. Trauner, J.L. Boyer // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83. — P. 633–671.