

УДК 616-056.52-08:616.36/.366-002.2

ЗМІНИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ТА ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ІЗ СУПРОВІДНИМИ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

О.С. Хухліга, Г.В. Доробіть, А.А. Антонів
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Розвиток хронічного холециститу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця супроводжується суттєвими змінами ліпідного спектру крові із максимальним зростанням вмісту холестеролу та проатерогенних ліпопротеїнів низької густини, вірогідним зниженням протиатерогенних ліпопротеїнів високої густини та зростанням індексу атерогенності у хворих усіх груп спостереження.

Ключові слова: хронічний холецистит, жовчний міхур, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, холестерол.

Проблема розвитку жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) сьогодні є однією із важливих проблем гастроентерології та внутрішньої медицини в цілому [2, 7]. Перебіг цього захворювання часто супроводжується різними варіантами дисфункції жовчного міхура, сфінктера Одді, холестерозом жовчного міхура (ХЗ ЖМ), хронічним холециститом (ХХ) [2, 3, 6]. Захворюваність на ХХ у популяції знаходиться на рівні захворюваності на атеросклероз та гіпертонічну хворобу (ГХ) і становить 24,2% у структурі захворюваності на гастроентерологічну патологію [6]. За останні 10 років в Україні захворюваність на ХХ зросла на 35,2% [3, 7]. Частота виникнення ХХ у хворих на ожиріння складає, за даними різних авторів, від 35% до 90% [6]. Інформація ж щодо захворюваності та особливостей перебігу ХХ у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) та ГХ у доступних джерелах літератури відсутня. Виникнення ХХ та ЖКХ у хворих на ІХС та ГХ може бути зумовлено низкою спадкових та набутих метаболічних розладів: активацією системного запалення, оксидативного та нітрозитивного стресу, метаболічною інтоксикацією, окиснювальною інактивацією холецистокінінових, ацетилхолінових рецепторів, порушенням моторики та запаленням слизової оболонки ЖМ [6, 7] та низкою ще не встановлених факторів. Отже, дослідження ймовірних факторів ризику та невідомих раніше механізмів розвитку ХХ у хворих на ІХС та ГХ, а також розробка нових методів лікування та профілактики їх прогресування, є на сьогоднішній день, безумовно, актуальними. Згідно з існуючими Європейськими рекомендаціями, чинними стандартами лікування та протоколами ведення, рекомендованими МОЗ України, традиційне лікування хворих на хронічні форми ІХС включає нітрати, β -адреноблокатори, антиагреганти, гіполіпідемічні засоби (стати́ни), лікування ГХ передбачає застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента, β -адреноблокаторів (β -аб), блокаторів кальцієвих каналів (БКК), діуретиків тощо [1, 5]. Водночас, низкою досліджень доведено, що нітрати, сидноніміни, β -аб, БКК усіх груп істотно знижують скоротливу здатність ЖМ, призводять до прогресування гіпокінетичної дисфункції ЖМ та порушення його спорожнення [5]. Водночас, нітрати та сидноніміни володіють здатністю викликати паретичну релаксацію сфінктера Одді, що сприяє закиду дуоденального вмісту в біліарну протокову систему і спричиняє явища запалення ЖМ [6]. β -аб та діуретики за умов тривалого вживання створюють метаболічно несприятливу ситуацію, а саме сприяють розвитку гіперхолестеролемії, підвищенню усіх фракцій проатерогенних ліпопротеїнів у сироватці крові, що істотним фактором ризику формування ХЗ ЖМ, ЖКХ та каменевого ХХ [1]. Відносно впливу статинів на біохімічний склад та реологічні властивості жовчі у літературі не існує одностайної думки: низка авторів вказують на підсилення плейохромії жовчі за умов тривалого лікування статинами [6], інші переконують про її істотне зниження та відносять статини до засобів профілактики ЖКХ [1, 7]. Враховуючи ці обставини, а також той факт, що досі не розроблені програми патогенетичного диференційованого лікування та профілактики прогресування ХХ та ЖКХ у пацієнтів з ГХ та ІХС, кардіосклерозом, актуальність проведення даного дослідження не викликає сумніву.

Метою роботи було з'ясування ймовірного взаємовпливу стану ліпідного спектру крові та жовчі на розвиток та прогресування хронічного холециститу у хворих на ІХС, кардіосклероз та ГХ.

Матеріал та методи дослідження. Проведені дослідження у 90 хворих на ХХ (некаменеви́й) у фазі загострення, серед яких у 28 пацієнтів (1 група) захворювання мало ізольований перебіг, у 31 пацієнта ХХ перебігав на тлі ГХ II стадії (2 група), у 31 пацієнта ХХ супровідним захворюванням була ІХС, кардіосклероз із СН I-IIA стадії (3 група). Середній вік хворих склав $57 \pm 5,8$ років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку (середній вік $54 \pm 3,9$).

Діагноз хронічного некаменевого холециститу та його фази встановлювали на підставі класичних клінічних симптомів, результатів інструментальних досліджень (ультрасонографічне дослідження ЖМ,

холецистографія, багатомоментне 6-фазове дуоденальне зондування з мікроскопією, мікробіологічним та біохімічним дослідженням міхурової порції жовчі) за рекомендованим МОЗ України нормативним актом: Наказом МОЗ України від 13.06.2005 за № 271 „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Гастроентерологія” [4]. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загальних ліпідів (ЗЛ), загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) („Даниш Ltd”, Львів). Жовч отримували за допомогою багатомоментного (шестифазового) дуоденального зондування одноразовим дуоденальним зондом №15. Визначали фізичні властивості жовчі (колір, прозорість, консистенцію), мікроскопічне дослідження осаду, бактеріологічне та біохімічне дослідження за загальноприйнятими методиками. Серед біохімічних показників жовчі визначали ліпідний комплекс, вміст фосфоліпідів (ФЛ) за методикою V.Vaskovsky et al., холієвої кислоти (ХК) за методом М.Ілька, білірубину за Ієндрашиком. Запальний компонент оцінювали за вмістом С-реактивного білка за Л.І.Фіалковським, сіалових кислот (СК) – за методом Гесса. Обчислювали також коефіцієнти літогенності: холато-холестероловий (ХК/ХС) та фосфоліпідно-холестероловий (ФЛ/ХС). Математичну обробку отриманих даних проводили на комп’ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою ліцензійної програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S.Glantz, США) з обчисленням середньої величини, середньої похибки, критерію вірогідності різниці Стюдента, непараметричного критерію Колмогорова-Смірнова.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з ХХ показало низку вірогідних змін (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ліпідного спектру крові у хворих на хронічний некаменевий холецистит без супровідної патології (1 група), із гіпертонічною хворобою (2 група) та ІХС (3 група) (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ХХ (група 1), n=28	ХХ із ГХ (група 2), n=31	ХХ із ІХС (група 3), n=31
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,85±0,112	5,94±0,178	7,30±0,127 */**	7,91±0,220 */**/**
Загальний ХС, ммоль/л	4,38±0,101	4,51±0,120	5,92±0,104 */**	6,78±0,113 */**/**
ТГ, ммоль/л	1,47±0,033	1,53±0,018	2,15±0,023 */**	2,36±0,038 */**/**
ЛПВГ, ммоль/л	1,39±0,048	0,93±0,032 *	0,90±0,028 *	0,76±0,021 */**/**
ЛПНГ, ммоль/л	2,43±0,028	2,62±0,053 *	3,51±0,030 */**	3,87±0,056 */**/**
ЛПДНГ, ммоль/л	0,67±0,011	0,69±0,014	0,98±0,003 */**	1,07±0,009 */**/**
ІА	3,15±0,051	4,85±0,122 *	6,58±0,131 */**	8,92±0,124 */**/**

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХХ (p<0,05); *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХХ із ГХ (p<0,05).

Зокрема, показники вмісту у крові загальних ліпідів істотно відрізнялися залежно від супровідного захворювання: у пацієнтів 1-ї групи зміни були невірогідні (p>0,05), у хворих 2-ї групи перевищував норму на 24,8% (p<0,05), а в 3-й групі – перевищував норму максимально із груп порівняння – на 35,2% (p<0,05). Вміст у крові загального ХС вказує на аналогічне спрямування змін: вірогідне зростання на 35,2% (p<0,05) у порівнянні з ПЗО у хворих 2-ї групи, максимальне перевищення показника у ПЗО у хворих 3-ї групи (на 54,8% (p<0,05)) та невірогідна тенденція до збільшення у хворих 1-ї групи (p>0,05). Вірогідні зміни вмісту в крові ТГ у вигляді істотного збільшення (відповідно у 1,5 та 1,6 раза (p<0,05)) зареєстровані нами у 2-й та 3-й групах хворих, у той час, як у пацієнтів 1-ї групи зміни були невірогідні (p>0,05). Дослідження вмісту в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на низку вірогідних змін: вміст ліпопротеїнів низької густини у пацієнтів 1-ї групи був вірогідно вищим від показника у контролі на 7,9% (p<0,05), а у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп встановлено вірогідне зростання ЛПНГ на 44,4% та 59,3% (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Вміст у крові ЛПДНГ перевищив показник у контролі лише у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп (на 44,7% та 59,7% відповідно (p<0,05)), у той час, як у хворих 1-ї групи зміни були невірогідні (p>0,05). Таким чином, найбільш несприятливий ліпідний спектр серед груп порівняння щодо вмісту атерогенних фракцій ліпідів встановлено у хворих на ХХ із супровідною ІХС. Водночас, вміст у крові єдиного класу протиатерогенних ліпопротеїнів – ЛПВГ у пацієнтів усіх груп спостереження вірогідно знижувався у порівнянні з контролем (табл. 1): у хворих 1-ї групи – на 33,1% (p<0,05), 2-ї групи – на 35,3% (p<0,05), 3-ї групи – на 45,3% (p<0,05). Як видно з отриманих результатів дослідження, максимальне пригнічення синтезу ЛПВГ спостерігалось у пацієнтів 3-ї групи, що свідчить про мінімальний рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпідів крові. Наслідком зазначених змін стало істотне зростання індексу атерогенності у хворих всіх груп спостереження: 1-ї групи – у 1,5 раза, 2-ї групи – у 2,1 раза, 3-ї групи – у 2,8 раза (p<0,05) (табл. 1) із максимальними змінами показника у хворих на ХХ із ІХС, що вказує на наявність істотних факторів ризику розвитку атеросклерозу у цих хворих та прогресування ІХС.

Таким чином, розвиток ХХ у пацієнтів з ГХ та ІХС супроводжується суттєвими змінами ліпідного спектру крові із максимальним зростанням вмісту холестеролу та проатерогенних ліпопротеїнів низької густини у пацієнтів із ІХС, кардіосклерозом, вірогідним зниженням протиатерогенних ліпопротеїнів

високої густини та зростанням індексу атерогенності у хворих усіх груп спостереження. Зростання індексу атерогенності у хворих на ХХ з ізольованим перебігом вказує на порушення регуляції ліпідного обміну, а також на те, що ХХ є фактором ризику прогресування атеросклерозу у майбутньому. Генерація вільних радикалів кисню лейкоцитами при запаленні стінки ЖМ спричиняє підсилення вільнорадикальної агресії, яка може бути спрямована як відносно структурних та транспортних ліпідів, так і відносно мембранних білків, що призводить до порушення цілісності клітинних мембран ендотелію судин, нейронів головного мозку, розвитку метаболічної інтоксикації, розвитку атеросклерозу та сприяє прогресуванню ІХС та ГХ. Проведений аналіз результатів дослідження біохімічного аналізу міхурової жовчі (порції В) у хворих на ХХ показав низку патогенетично зумовлених змін різного спрямування залежно від форми супровідної патології (табл. 2).

Таблиця 2

Показники біохімічного дослідження міхурової порції („В”) жовчі у хворих на хронічний холецистит без супровідної патології (1 група), із супровідною гіпертонічною хворобою (2 група) та ІХС (3 група), (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ХХ, n=28	ХХ із ГХ, n=31	ХХ із ІХС, n=31
Загальні ліпіди ммоль/л	8,8±0,41	8,7±1,13	18,4±0,53 */**	22,3±1,27*/**/**
Холестерол, ммоль/л	7,8±0,52	7,2±1,78	17,1±0,50 */**	20,3±1,82 */**
Холева кислота, ммоль/л	19,4±0,15	15,7±0,25 *	25,5±0,57 */**	22,4±0,27 */**/**
ХХК	2,5±0,02	2,2±0,05*	1,5±0,02*/**	1,1±0,04*/**/**
Фосфоліпіди, ммоль/л	3,6±0,03	3,8±0,01*	3,3±0,02*/**	3,1±0,05*/**/**
ФХК	0,5±0,05	0,5±0,02	0,2±0,01 */**	0,2±0,02 */**
Білірубін, мкмоль/л	653,8±6,23	627,3±5,21*	838,3±10,25 */**	859,7±9,13 */**
Загальний білок, г/л	4,1±0,50	10,7±1,43 *	18,2±1,35 */**	16,3±1,27 */**
Сіалові кислоти ммоль/л	131,2±4,32	153,1±4,73*	169,4±3,19*/**	157,8±5,27 *
Кальцій, ммоль/л	1,4±0,05	1,6±0,03*	1,2±0,02*/**	2,0±0,04 */**
pH	6,9±0,33	6,2±0,15	5,2±0,22*/**	5,8±0,18*

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХХ (p<0,05); *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХХ із ГХ (p<0,05).

Зокрема, вміст загальних ліпідів у жовчі хворих 2-ї та 3-ї груп перевищував показник у здорових відповідно у 2,1 та 2,5 раза (p<0,05), у той час, як у хворих 1-ї групи – мав тенденцію до зниження (p>0,05). Вміст холестеролу в жовчі у 2-ї та 3-ї групах порівняння також перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,2 та 2,6 раза (p<0,05), а у хворих 1-ї групи – знаходився у межах норми (p>0,05). Вміст холевої кислоти у міхуровій жовчі хворих 2-ї та 3-ї груп перевищував показник у здорових осіб відповідно на 31,4% та 15,5% (p<0,05), у той час, як у хворих 1-ї групи – був вірогідно нижчим на 19,1% (p<0,05) (табл. 2). У хворих на ХХ 1-ї групи спостерігалось незначне вірогідне зниження холато-холестеролового коефіцієнта (ХХК) (p<0,05), що вказує на підвищену літогенність жовчі у даного контингенту осіб. Водночас, у хворих 2-ї та 3-ї груп ХХК був істотно нижчим від показника у здорових осіб відповідно у 1,7 та 2,3 раза (p<0,05), що свідчить про те, що максимальний ризик утворення конкрементів у ЖМ характерний для жовчі пацієнтів з ХХ та супровідними ГХ та ІХС. Різноспрямованими були також зміни показника вмісту фосфоліпідів (ФЛ) у жовчі, зокрема, у пацієнтів 1-ї групи спостереження вміст ФЛ вірогідно перевищив дані у ПЗО на 5,6% (p<0,05), у той час, як у хворих 2-ї та 3-ї груп – вміст ФЛ був вірогідно нижчим на 8,3% та 13,9% (p<0,05). Обчислення другого, не менш інформативного коефіцієнта літогенності жовчі, зокрема, фосфоліпідно-холестеролового коефіцієнта, та його аналіз показав істотне вірогідне зниження його у хворих 2-ї та 3-ї груп – у 2,5 раза (p<0,05) у порівнянні з нормативними показниками (p<0,05) (табл. 2). Тобто, зменшення обох коефіцієнтів літогенності у хворих на ХХ вказують на ризик розвитку холестеролових конкрементів у ЖМ, який є особливо високим у пацієнтів із ХХ та супровідними ГХ та ІХС як за рахунок істотного збільшення вмісту в жовчі ХС, так і за рахунок зниження вмісту в жовчі ФЛ та холевої кислоти, які підтримують ХС у розчиненому стані і попереджають його міцеляцію. Водночас, у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп спостереження встановлено вірогідне зростання вмісту в жовчі білірубину – на 28,2% та 31,5% раза (p<0,05), що свідчить про зростання ризику розвитку пігментних конкрементів у ЖМ, особливо у пацієнтів з поєднанням ХХ та ІХС, у той час, як у хворих 1-ї групи – спостерігалось його зниження – на 5,0% (p<0,05) у порівнянні з ПЗО.

Слід також зазначити, що у хворих на ХХ у міхуровій порції було виявлено істотні запальні зміни (табл. 2). Зокрема, у хворих всіх груп спостереження вміст у жовчі загального білку перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,6 раза, 4,4 та 3,9 раза (p<0,05) із максимальними запальними змінами у пацієнтів 2-ї групи. Аналогічне спрямування змін спостерігалось при аналізі вмісту в жовчі сіалових кислот: зростання відповідно на 16,8%, 29,3% та 20,5% (p<0,05), що підтверджує загострення запального процесу у ЖМ. Про максимальну інтенсивність запального процесу в ЖМ у пацієнтів з ХХ із супровідною ГХ серед груп спостереження

свідчить максимальне зниження рН жовчі – на 24,6% у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$) у хворих 2-ї групи. Водночас, вміст кальцію у порції „В” жовчі хворих 1-ї та 3-ї груп був підвищений – відповідно на 14,3% та 42,9% ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї групи вірогідно знижений (на 14,3% ($p < 0,05$)). Даний факт створює додаткові умови до формування мікролітів як у протоковій жовчовивідній системі, що сприяє розвитку біліарного типу дистонії сфінктера Одді, так і у системі Вірсунгової протоки, що сприяє формуванню панкреатичного типу дисфункції сфінктера Одді.

Висновок

1. Розвиток хронічного некаменевого холецистити у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця супроводжується суттєвими змінами ліпідного спектру крові із максимальним зростанням вмісту холестеролу та проатерогенних ліпопротеїнів низької густини у пацієнтів із ІХС, вірогідним зниженням протиатерогенних ліпопротеїнів високої густини та зростанням індексу атерогенності.
2. У хворих на хронічний некаменевий холецистит у фазі загострення без супровідної патології характерні наступні зміни міхурової порції жовчі: зниження вмісту білірубину, холевої кислоти, холато-холестеролового коефіцієнта, підвищений вміст кальцію, помірні запальні зміни. За наявності супровідних гіпертонічної хвороби II стадії та ІХС, кардіосклерозу встановлено підвищення вмісту загальних ліпідів, холестеролу, холевої кислоти та білірубину, із максимальним ризиком пігментного та холестеролового конкрементоутворення (зниження вмісту фосfolіпідів, холато-холестеролового та фосfolіпідно-холестеролового коефіцієнтів жовчі), виражені запальні зміни (збільшення вмісту гострофазових білків та сіалових кислот, зниження рН жовчі), а у пацієнтів з ХХ та супровідною ІХС – значне насичення жовчі кальцієм.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку. Дослідження ймовірних механізмів розвитку жовчокам'яної хвороби та каменевого холецистити у хворих на ГХ та ІХС, розробка способів її профілактики та лікування.

Література

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: в 2-х т. / Е.Н. Амосова. - К.: Здоров'я, 2002.- Т.2.- 990 с.
2. Гринбергер Н. Болезни желчного пузыря и желчных путей / Н. Гринбергер, К. Иссельбахер / Внутренние болезни [ред. Харрисон Т.Р.]. - Кн. 2.- М.: Практика, 2002.- С.2073-2075.
3. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: рук. для врачей / А.А. Ильченко. - М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Гастроентерологія”: Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 / МОЗ України. - Офіц. вид.- К.: Медінформ, 2005. - 47 с.
5. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія”: Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 / МОЗ України. - Офіц. вид.- К.: Медінформ, 2005. - 43 с.
6. Cross-sectional imaging of acute and chronic gallbladder inflammatory disease / E.A. Smith, J.R. Dillman, K.M. Elsayes [et al.] // Am. J. Roentgenol. - 2009. - Vol.192, №1. - P.188-196.
7. Marschall H.-U. Gallstone disease / H.-U. Marschall, C. Einarsson // J.of Int.Med. - 2007. - Vol.261, №6. - P.529-542.

Реферати

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Хухлина О.С., Горбатюк И.Б., Антонив А.А.

Развитие хронического холецистита у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца сопровождается существенными изменениями липидного спектра крови с максимальным увеличением количества холестерола и проатерогенных липопротеидов низкой плотности, вероятным снижением противоатерогенных липопротеидов высокой плотности и повышением индекса атерогенности у больных всех групп наблюдения.

Ключевые слова: хронический холецистит, желчный пузырь, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, холестерол.

CHANGES BLOOD LIPID SPECTRUM AND BILL IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Khukhlina O.S., Gorbatyk I.B., Antoniv A.A.

The development of chronic cholecystitis in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension is followed by essential changes of blood lipid spectrum. Maximal increasing of cholesterol and proatherogenic low-density lipoproteins level, probable high-density lipoproteins decreasing and increasing of atherogenic index are observed in all groups of patients.

Key words: chronic cholecystitis, gallbladder, ischemic heart disease, arterial hypertension, cholesterol.

Стаття надійшла 12.04.10