

УРОВНИ ЛИПОПРОТЕИНА (а) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ЖЕЛЧИ У ЛИЦ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ПО ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Марина Анатольевна СЛОБОДЧИКОВА^{1,2}, Ирина Николаевна ГРИГОРЬЕВА^{2,3},
Александр Виленович ТИХОНОВ¹

¹НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО РЖД
630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а

²НИИ терапии СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Цель: выявить ассоциации Лп(а), изоформ апо(а) крови с липидами желчи у лиц с и без наследственной отягощенности по желчнокаменной болезни. Материалы и методы: обследовано 67 пациентов с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни (1-я группа) и 73 человека без наследственной отягощенности (2-я группа). Уровень Лп(а) определяли по Манчини, изоформы апо(а) – методом иммуноблоттинга, содержание холестерина желчи, общих желчных кислот, величину холато-холестеринового коэффициента – по Мирошниченко. Результаты: у лиц 1-й группы с апо(а) В или S1 уровень Лп(а) крови выше ($52,0 \pm 6,1$ мг/дл), чем у лиц 1-й группы с апо(а) S4 ($16,3 \pm 1,8$ мг/дл). У лиц 1-й группы с повышенным уровнем липидов желчи концентрация Лп(а) выше ($17,3 \pm 5,0$ мг/дл), чем у лиц 2-й группы ($10,6 \pm 3,0$ мг/дл), $p < 0,05$. У пациентов 1-й группы при наличии изоформ апо(а) В и S1 содержание липидов в желчи выше, чем при наличии апо(а) S4 и 0. Вывод: у лиц 1-й и 2-й групп выявлена ассоциация уровней Лп(а) и частоты изоформ апо(а) с липидами желчи.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, липопротеин(а), аполипопротеин(а), липиды желчи.

В последней четверти XX века распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) в промышленно развитых странах и в России увеличивалась настолько быстро, что превратилась не только в медицинскую, но и в социальную проблему [1]. Согласно одной из современных теорий патогенеза ЖКБ, в основе образования желчных камней лежат нарушения липидного обмена [2, 3]. При изучении роли липопротеинов и аполипопротеинов в развитии ЖКБ была выявлена прямая связь между уровнем липопротеина(а) (Лп(а)) сыворотки крови, полиморфизмом аполипопротеина(а) (апо(а)) и ЖКБ в женской популяции г. Новосибирска [4], а также с повышенной литогенностью желчи у больных ЖКБ [5]. Лп(а) – это особый липид-белковый комплекс, который относится к апоВ-содержащим липопротеидам, генетический полиморфизм апоВ-100, входящего в состав Лп(а),

ассоциируется с дислипидопроteinемиями, являющимися, по мнению Nan T.Q. et al., факторами риска ЖКБ [6].

Цель исследования – изучить ассоциацию уровней концентрации Лп(а) в сыворотке крови, а также частоты изоформ апо(а) с содержанием липидов в желчи у лиц с и без наследственной отягощенности по ЖКБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках клинического исследования «серия случаев» были обследованы 140 человек: 1-я группа – люди с наследственной отягощенностью по ЖКБ, т. е. лица, матери которых имеют верифицированную ЖКБ (30 мужчин и 37 женщин, средний возраст $27,9 \pm 0,6$ года) и 2-я группа – пациенты без наследственной отягощенности по ЖКБ (33 мужчины, 40 женщин, средний возраст $26,7 \pm 0,7$ года). Проведение

Слободчикова М.А. – врач-кардиолог, заочный аспирант, e-mail: marina_egoshina@mail.ru
Григорьева И.Н. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, врач-гастроэнтеролог высшей категории, e-mail: igrigorieva@ngs.ru
Тихонов А.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии, e-mail: alex-tikh@mail.ru

исследования одобрено этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании. Проведено исследование пузырной порции дуоденальной желчи, сократительной функции желчного пузыря при помощи минутаированного фракционного дуоденального зондирования. Содержание в крови Лп(а) определяли методом двойной радиальной иммунодиффузии по методу Манчини. Изоформы апо(а) изучали методом иммуноблоттинга. Концентрацию холестерина желчи (ХСЖ), общих желчных кислот (ОЖК), величину холато-холестеринового коэффициента (ХХК) определяли по стандартным методикам с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» на аппарате Fotometer promix 750 (Германия). Повышенным содержанием липидов в желчи считали увеличение концентрации ХСЖ более 3 г/л.

При проведении статистической обработки результатов исследования вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m). При анализе количественных признаков различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, качественных – с помощью точного критерия Фишера, достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Отношение шансов (OR) с 95 % доверительными интервалами (95 % CI) рассчитывали по таблице сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У лиц 1-й группы концентрация ХСЖ составила $3,6 \pm 0,2$ г/л и была выше, чем у лиц 2-й группы ($2,8 \pm 0,2$ г/л, $p < 0,05$). Отмечен более низкий уровень ХХК у лиц 1-й группы ($6,9 \pm 0,5$ г/л), чем у лиц 2-й группы ($9,3 \pm 0,8$ г/л), $p < 0,05$.

56,7 % обследованных 1-й группы и 51,9 % лиц 2-й группы были Лп(а)-позитивными (т. е. с уровнем Лп(а) > 5 мг/дл), $p > 0,05$. Иванченкова Р.А. выявила, что у больных ЖКБ концентрация Лп(а) в сыворотке крови составляет $15,7 \pm 4,4$ мг/дл, что было значительно выше соответствующего значения в контрольной группе ($7,5 \pm 1,4$ мг/дл), причем уровни Лп(а), превышающие средний популяционный уровень (14 мг/дл), встречались у 25 % больных ЖКБ [7]. По нашим данным, концентрация Лп(а) в крови у Лп(а)-позитивных лиц 1-й группы составила $24,7 \pm 2,6$ мг/дл, у лиц 2-й группы – $21,0 \pm 1,9$ мг/дл, $p > 0,05$. В исследовании Григорьевой И.Н. с соавт. показано, что у мужчин и женщин с ЖКБ высокое содержание Лп(а) (> 30 мг/дл) встречается значительно чаще, а низкие уровни

(0–5 мг/дл) – реже, чем у лиц без ЖКБ [6]. В нашей работе концентрация Лп(а) выше 37,9 мг/дл у лиц 1-й группы встречалась в 4 раза чаще, чем у пациентов 2-й группы, OR = 4,09 (95 % CI 1,075–15,58, $p = 0,028$).

Известно, что фактором, способствующим формированию литогенной желчи, помимо ее перенасыщения холестерином, является снижение сократительной функции желчного пузыря, которое приводит к еще большему изменению биохимического состава желчи и ее коллоидной нестабильности, развитию воспалительного процесса в желчном пузыре и, в конечном итоге, формированию желчных камней [3, 9]. В нашем исследовании у лиц 1-й группы чаще встречалось нарушение сократительной функции желчного пузыря по гипомоторному типу (60 %), чем у лиц 2-й группы (13 %), $p < 0,05$. Гипофункция желчного пузыря в сочетании с повышенным содержанием липидов в желчи у пациентов 1-й группы выявлялась в 13 раз чаще, чем у обследованных 2-й группы (OR = 13,0 (95 % CI 1,0–172,0, $p = 0,02$)). У лиц 1-й группы с гипофункцией желчного пузыря более чем в 20 раз чаще обнаруживалось повышенное содержание липидов в желчи, чем у лиц этой группы с гиперфункцией желчного пузыря, OR = 21,1 (95 % CI 3,5–124,4, $p = 0,0001$). Таким образом, можно предположить, что гиперфункция желчного пузыря проявляет «защитное» действие против ЖКБ, даже при повышенном содержании липидов в желчи. У Лп(а)-позитивных лиц 1-й группы чаще, чем у Лп(а)-позитивных лиц 2-й группы встречалось нарушение функции желчного пузыря по гипомоторному типу (65,8 и 22,2 % соответственно, $p < 0,05$), а нормальная функция желчного пузыря – реже (22,7 и 61,1 % соответственно, $p < 0,05$).

Изоформа апо(а) В встречалась у 5,9 % лиц 1-й группы, тогда как у лиц 2-й группы этой изоформы не обнаружено ($p < 0,05$). У обследованных лиц 1-й группы изоформы апо(а) S1 и S2 отмечались несколько чаще, а апо(а) S4 – реже, чем у лиц 2-й группы ($p > 0,05$). Григорьева И.Н. и соавт. обнаружили, что у женщин с ЖКБ частота низкомолекулярных (наиболее атерогенных) изоформ апо(а) В, S1 значительно выше, а высокомолекулярных изоформ апо(а) 0, S4 – ниже, чем у женщин без ЖКБ [5]. Кроме того, в нашем исследовании выявлены гендерные особенности: у женщин 1-й группы изоформа апо(а) В выявлялась чаще, чем у мужчин, $p < 0,05$.

У 35,8 % лиц 1-й группы и у 49,4 % лиц 2-й группы встречался фенотип апо(а) 0/0, $p > 0,05$. У пациентов 1-й группы выявлен фенотип

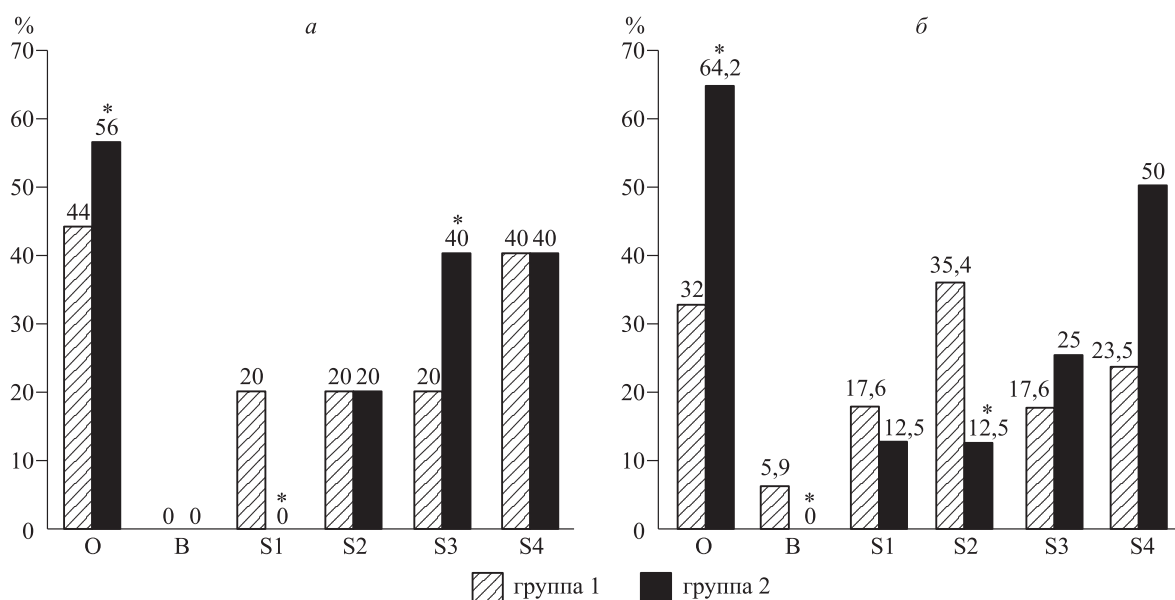


Рис. Частота изоформ апо(а) у лиц 1-й и 2-й групп с нормальным (а) и повышенным (б) содержанием липидов в желчи

апо(а) В/О (4,5 %) и S1/S2 (1,5 %), тогда как у обследованных 2-й группы он не встречался. У лиц 2-й группы фенотип апо(а) S4/О обнаруживался чаще (26,0 %), чем у людей 1-й группы (11,9 %), $p < 0,05$. Фенотип S2/О несколько чаще встречался у лиц 1-й группы (9,4 %), чем у лиц 2-й группы (7,8 %), фенотип S3/О, наоборот, несколько реже (9,0 и 13,0 % соответственно, $p > 0,05$).

Содержание Лп(а) при наличии различных изоформ апо(а) приведено в таблице. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению концентрации Лп(а) у лиц 1-й группы по сравнению с таковыми у лиц 2-й группы, в целом, за исключением уровня Лп(а) при наличии изоформы апо(а) В, поскольку такая изоформа обнаружена только у пациентов 1-й группы и не встречалась у больных 2-й группы. Уровень Лп(а) сыворотки крови у лиц 1-й группы с изоформами апо В или S1 был значительно выше, чем у лиц 1-й группы с изоформами апо(а) S4 ($p < 0,05$).

Таблица

Содержание Лп(а) при наличии различных изоформ апо (а) у лиц 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Изоформа апо(а)	Уровень Лп(а), мг/дл	
	1-я группа	2-я группа
В	60,8 ± 6,8	0
S1	43,3 ± 5,5	34,5 ± 4,4
S2	22,6 ± 2,6	22,3 ± 2,6
S3	19,8 ± 3,4	13,5 ± 1,8
S4	16,3 ± 1,8	15,1 ± 1,8

У лиц 1-й группы с нормальным содержанием липидов в желчи содержание Лп(а) составило $7,7 \pm 4,3$ мг/дл, у лиц 2-й группы – $7,3 \pm 3,0$ мг/дл, $p > 0,05$. Лп(а)-негативных лиц в 1-й группе при нормальном содержании липидов в желчи было 44,4 %, во 2-й группе – 55,6 %, $p > 0,05$. При повышенном содержании липидов в желчи у лиц 1-й группы концентрация Лп(а) равнялась $17,3 \pm 5,0$ мг/дл, у лиц 2-й группы – $10,6 \pm 3,0$ мг/дл, $p < 0,05$. Доля Лп(а)-негативных лиц в 1-й группе при повышенном содержании липидов в желчи составила 38,2 %, во 2-й группе – 61,8,1 %, $p < 0,05$.

Полученные результаты позволяют предположить, что у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ увеличение уровня Лп(а) сыворотки крови отмечается наряду с повышением содержания липидов в желчи.

У лиц 1-й группы с нормальным содержанием липидов в желчи была отмечена изоформа апо(а) S1, тогда как во 2-й группе она не выявлена. Изоформа апо(а) S3 у лиц 1-й группы встречалась реже, чем у лиц 2-й группы ($p < 0,05$) (см. рисунок а). Среди лиц 1-й группы с повышенным содержанием липидов в желчи наиболее атерогенные изоформы апо (а) (В, S1, S2) встречались чаще, чем у лиц 2-й группы ($p < 0,05$, см. рисунок б).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли липопротеинов и апобелков в процессах катаболизма холестерина при наследственной отягощенности по ЖКБ, что будет способствовать

разработке принципиально новых способов профилактики и лечения ЖКБ.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация Лп(а) в сыворотке крови у Лп(а)-позитивных лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ составила $24,7 \pm 2,6$ мг/дл, у лиц без наследственной отягощенности по ЖКБ – $21,0 \pm 1,9$ мг/дл, $p > 0,05$. При этом уровень Лп(а) выше 37,9 мг/дл встречался в 4 раза чаще у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ, чем у лиц без наследственной отягощенности.

2. Уровень Лп(а) сыворотки крови у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ с изоформами апо(а) В или S1 был выше, чем у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ с изоформами апо(а) S4.

3. Среди лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ при наличии изоформ апо(а) В и S1 в желчи отмечено более высокое содержание холестерина, чем при наличии изоформ апо(а) S4 и 0.

4. У Лп(а)-позитивных лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ чаще встречалась гипофункция желчного пузыря и повышенное содержание липидов в желчи, чем у Лп(а)-позитивных лиц без наследственной отягощенности по ЖКБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? // Гастроэнтерология. 2010. (2). 3–10.
2. Селевич М.И., Рузин И.В., Лелевич В.В., Гарелик П.В. Некоторые показатели липидного обмена в плазме крови больных хроническим калькулезным холециститом // Тер. архив. 1998. (2). 46–48.
3. Selevich M.I., Ruzin I.V., Lelevich V.V., Garelik P.V. Some indices of lipid metabolism in blood serum of patients with chronic calculous cholecystitis // Ter. arkhiv. 1998. (2). 46–48.
4. Тюрюмин Я.Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2000.
5. Tyuryumin Ya.L. Regularity of morphofunctional disorders in gallbladder and liver in pathogenesis of cholelithiasis: abstract of thesis...doctor of medical sciences. Irkutsk, 2000.
6. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Липидный обмен и желчнокаменная болезнь. Новосибирск, 2005. 175 с.
7. Grigorieva I.N., Nikitin Yu.P. The lipid metabolism and gallstone disease. Novosibirsk, 2005. 175 p.
8. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В. Литогенность желчи и липопротеид(а) при желчнокаменной болезни у женщин // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. 2009. (3). 4–8.
9. Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Tikhonov A.V. Lithogenicity of bile and lipoprotein (a) in women with gallstone disease // Experim. i klinich. gastroenterologiya. 2009. (3). 4–8.
10. Han T.Q., Jiang Z.Y., Suo G.J., Zhang S.D. Apolipoprotein B-100 gene Xba I polymorphism and cholesterol gallstone disease // Clin. Genet. 2000. 57. (4). 304–308.
11. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. 415 с.
12. Ivanchenkova R.A. Chronic disease of bile passages. M.: Atmosphaera, 2006. 415 p.
13. Григорьева И.Н., Тихонов А.В., Никитенко Т.М. и др. Липопротеид(а) – новый независимый фактор риска развития желчнокаменной болезни // Тер. архив. 2009. 81. (2). 54–57.
14. Grigorieva I.N., Tikhonov A.V., Nikitenko T.M. et al. Lipoprotein(a) – new independent risk factor in progress of gallstone disease // Ter. arkhiv. 2009. 81. (2). 54–57.
15. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: Анахарсис, 2006. 448 с.
16. Ilchenko A.A. Diseases of gallbladder and biliary tracts. M.: Anakharsis, 2006. 448 p.

LIPOPROTEIN (a) BLOOD SERUM LEVELS AND LIPID CONTENT IN BILE AT PERSONS WITH FAMILY HISTORY OF GALLSTONES

**Marina Anatol'evna SLOBODCHIKOVA¹, Irina Nikolaevna GRIGORIEVA^{2,3},
Aleksandr Vilenovich TIKHONOV²**

¹ *The Railway Clinical Hospital at Novosibirsk-Glavny station Open Society «Russian Railways»
630003, Novosibirsk, Vladimirovsky spusk, 2a*

² *Institute of Internal Medicine SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

³ *Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

Objective: To reveal associations Lp(a), isoforms of apo(a) blood with lipids bile at persons with and without hereditary family history of gallstone disease. Materials and methods: 140 people surveyed: 67 – with a hereditary family history (group 1), 73 – without hereditary family history (group 2). The level of Lp(a) were determined according to Mancini. Isoforms of apo(a) – the method of immunoblotting. Level of bile cholesterol, total bile acids, cholate-cholesterol ratio – by Miroschnichenko. Results: the Lp(a) levels are significantly higher ($52,0 \pm 6,1$ mg / dl) at 1 group of persons with apo(a) B or S1 than at 1 group of persons with apo(a) isoform S4 ($16,3 \pm 1,8$). The concentration of Lp(a) was higher ($17,3 \pm 5,0$) at 1 group of persons with elevated levels of lipids bile, than at 2 group if persons ($10,6 \pm 3,0$), $p < 0.05$. The lipid content in bile was higher at 1 group of persons with apo(a) isoforms B and S1, than among persons with apo(a) isoforms S4 and 0. Conclusions: the association of levels Lp(a) and isoforms of apo (a) with lipids bile concentration has been revealed at the 1 and 2 groups of persons.

Key words: gallstone disease, lipoprotein(a), apolipoprotein(a), lipids bile.

Slobodchikova M.A. – cardiologist, post-graduate student, e-mail: marina_egoshina@mail.ru

Grigorieva I.N. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher of the laboratory for gastroenterology, head of group of biochemical researches in gastroenterology, professor of the chair of internal medicine, haematology and transfusiology of post-graduate education, gastroenterologist of the highest qualification, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Tikhonov A.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of the laboratory for biochemistry, e-mail: alex-tikh@mail.ru