

Изменение соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в крови — универсальный маркер нарушения липидного обмена у больных холелитиазом

Ю.А. ТОНКИХ, В.В. ЦУКАНОВ, Э.В. КАСПАРОВ, Е.П. БРОННИКОВА, А.В. ВАСЮТИН

ФГБГНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить спектр жирных кислот (ЖК) сыворотки крови (СЖКСК) и состав липидов крови при желчно-каменной болезни (ЖКБ) в различных этнических группах населения Восточной Сибири.

Материалы и методы. Выполнено клинико-эпидемиологическое исследование, в ходе которого методами УЗИ и пероральной холецистографии в Хакасии обследованы 991 хакас и 934 представителя европеоидной расы, в Эвенкии — 652 и 996 соответственно. По 20% случайной выборке биохимическими методами проведено определение липидов сыворотки крови. У 220 пациентов в Хакасии и 157 лиц в Эвенкии изучен СЖКСК методом газожидкостной хроматографии.

Результаты. У представителей европеоидной расы в Эвенкии и Хакасии с ЖКБ определялись проявления гиперлипидемии. Среди эвенков с холелитиазом эти изменения выражены в меньшей степени, а у хакасов с ЖКБ отсутствовали. Во всех популяциях у больных холелитиазом по сравнению со здоровыми значительно повышены содержание насыщенных ЖК в крови и коэффициенты соотношения насыщенных к ненасыщенным ЖК.

Заключение. Повышение содержания насыщенных ЖК и снижение доли ненасыщенных ЖК в сыворотке крови является универсальным маркером нарушения липидного обмена у больных холелитиазом в генетически различных популяциях населения.

Ключевые слова: холелитиаз, жирные кислоты, липиды крови.

Change in the ratio of blood saturated to unsaturated fatty acids is a universal marker of lipid metabolic disorder in patients with cholelithiasis

Yu.A. TONKIKH, V.V. TSUKANOV, E.V. KASPAROV, E.P. BRONNIKOVA, A.V. VASYUTIN

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

Aim. To study the spectrum of serum fatty acids (SSFA) and the composition of blood lipids in cholelithiasis (CL) in various ethnic groups of East Siberia.

Subjects and methods. A clinical and epidemiological study was conducted, during which ultrasonography and oral cholecystography were used to examine 991 Khakas and 934 Europeans in Khakassia and 652 Evenks and 996 Europeans in Evenkia. Biochemical tests were performed to determine serum lipids in 20% of the random sample. Gas liquid chromatography was applied to investigate SSFA in 220 patients in Khakassia and 157 people in Evenkia.

Results. The manifestations of hyperlipidemia were detected in the Europeans with CL in Evenkia and Khakassia. These changes were less pronounced in the Evenks with CL and absent in the Khakas with CL. In all populations, the blood levels of saturated FAs and ratios of saturated to unsaturated FAs were considerably higher in the patients with CL than in the healthy individuals.

Conclusion. The higher levels of saturated FAs and the lower proportion of serum unsaturated FAs are a universal marker of lipid metabolic disturbances in patients with CL in genetically different populations.

Keywords: cholelithiasis, fatty acids, blood lipids.

ЖК — жирные кислоты
ЖКБ — желчнокаменная болезнь
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ОХС — общий холестерин
СЖКСК — спектр ЖК в сыворотке крови

ТГ — триглицериды
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХЛТ — холелитиаз
ХС — холестерин

В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль нарушения липидного обмена в патогенезе холестериновой желчнокаменной болезни (ЖКБ) [1]. Основные патологические изменения обмена липидов при холелитиазе (ХЛТ) заключаются в возникновении перенасыщения желчи холестерином и развитии гиперлипидемии, которые способствуют инициации камнеобразования [2]. Вместе с тем остаются малоизученными ряд аспектов этого процесса. Противоречивы сведения

о роли гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии в процессе холелитогеनेза [3, 4]. Существует дискуссия о взаимосвязи насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) пищи с вероятностью образования камней в желчном пузыре [5]. Состав ЖК сыворотки и его ассоциация с составом липидов крови при ЖКБ исследуется лишь в единичных работах [6]. Существенное влияние на патогенетические аспекты желудочно-кишечных заболеваний могут оказывать этнические фак-

торы [7, 8]. Это обуславливает актуальность новых исследований.

Материалы и методы

Исследование заболеваний органов пищеварения выполнено в Республике Хакасия (пос. Матур, Анчуль, Н. Сея, В. Сея, Н. Сиры, Курлугаш, В. Таштып, Бор Таштыпского района) и в Эвенкийском автономном округе (пос. Суринада, Полигус, Байкит Байкитского района и пос. Чиринда, Эконда Илимийского района) с активным использованием эпидемиологических методов [9]. Диагностику ХЛТ осуществляли при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) и пероральной холецистографии на основании 50% случайной выборки от списочного состава населения в Хакасии и в Эвенкии.

Всего УЗИ и холецистография желчевыводящих путей выполнены 991 хакасу (425 мужчин, 566 женщин, средний возраст $41,3 \pm 0,5$ года) и 934 европеоидам (359 мужчин, 575 женщин, средний возраст $42,6 \pm 0,6$ года) в Хакасии и 652 эвенкам (261 мужчина, 391 женщина, средний возраст $43,9 \pm 0,6$ года) и 996 представителям европеоидной расы (321 мужчина, 675 женщин, средний возраст $44,9 \pm 0,4$ года) в Эвенкии. Группу европеоидной расы составляли русские, украинцы и беларусы.

По 20% случайной выборке у 283 пациентов в Хакасии (132 хакаса и 151 европеоид) и 316 пациентов в Эвенкии (152 эвенка и 164 европеоида) биохимическими методами проведено определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Для определения липидов в сыворотке образцы крови брали из локтевой вены после 12-часового голодания. ОХС сыворотки крови определяли по методу L. Abell и соавт. [10], ХС ЛПВП — по методу В.Н. Титова и соавт. [11], содержание ТГ в сыворотке — колориметрическим ферментативным методом по С.Р. Neame (1981) [12].

У 220 пациентов (124 хакаса, 96 европеоидов) в Хакасии и 157 пациентов (76 эвенков, 81 европеоид) в Эвенкии проведено определение содержания и спектра ЖК в сыворотке крови (СЖКСК) методом газожидкостной хроматографии по методу И.Д. Мансуровой и соавт. [13] на приборе «Цвет-104» с пламенно-ионизационным детектором.

Для идентификации метиловых эфиров ЖК использовали химически чистые препараты пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и арахидоновой кислот. Идентифицировали пики хроматограмм получаемых проб по времени удерживания согласно данным литературы. Количественную оценку хроматограмм проводили путем измерения площадей пиков.

Согласно регламентирующим Положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению научных исследований клинический осмотр и забор биологического материала выполняли после заполнения пациентами информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании по протоколу, одобренному Комитетом по этике при ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАН (№3 от 12.03.2008 г.).

Результаты исследований оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS v.12.0 for Windows с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по крите-

Таблица 1. Содержание липидов в сыворотке крови у пациентов с ЖКБ среди коренного и пришлого населения в Хакасии и Эвенкии, ммоль/л ($M \pm m$)

Параметр	ОХС	ХС ЛПВП	ТГ
Хакасия			
Европеоиды			
1. Здоровые лица, $n=56$	$5,13 \pm 0,06$	$1,31 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,08$
2. ЖКБ, $n=40$	$6,25 \pm 0,27$	$1,32 \pm 0,09$	$1,07 \pm 0,20$
Хакасы			
3. Здоровые лица, $n=88$	$5,14 \pm 0,26$	$1,3 \pm 0,04$	$1,23 \pm 0,08$
4. ЖКБ, $n=36$	$5,79 \pm 0,36$	$1,37 \pm 0,08$	$1,41 \pm 0,12$
P_{1-2}	$<0,001$	0,9	0,6
P_{3-4}	0,1	0,4	0,2
Эвенкия			
Европеоиды			
5. Здоровые лица, $n=54$	$5,19 \pm 0,14$	$1,46 \pm 0,08$	$1,60 \pm 0,05$
6. ЖКБ, $n=27$	$7,11 \pm 0,26$	$1,34 \pm 0,11$	$2,48 \pm 0,14$
Эвенки			
7. Здоровые лица, $n=63$	$4,74 \pm 0,12$	$1,60 \pm 0,06$	$1,42 \pm 0,04$
8. ЖКБ, $n=13$	$5,77 \pm 0,35$	$2,05 \pm 0,15$	$1,48 \pm 0,07$
P_{5-6}	$<0,001$	0,4	$<0,001$
P_{7-8}	0,005	0,005	0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента—Фишера.

рию Шапиро—Уилка. При нормальном распределении вариационного ряда достоверность различий анализировали с помощью критерия t Стьюдента—Фишера в доверительном интервале более 95%. При множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. Учитывая, что одним из условий применения данного критерия является равенство дисперсий показателя в сравниваемых совокупностях, для оценки равенства дисперсий применяли тест Левена, показавший допустимость применения критерия Стьюдента. Данные в тексте и таблицах приведены в виде среднего значения $\pm$ средняя ошибка средней арифметической ($M \pm m$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Мы исследовали содержание липидов в сыворотке крови у здоровых лиц и пациентов, страдающих ЖКБ. У европеоидов Хакасии, больных ХЛТ, содержание ОХС в сыворотке крови оказалось существенно выше (на 17,9%), чем у лиц контрольной группы. При этом содержание ХС ЛПВП и ТГ в сыворотке крови у них не имело значительных колебаний в зависимости от наличия патологии. У хакасов не отмечалось отчетливых закономерностей в изменении содержания липидов в сыворотке крови при ЖКБ. У европеоидов Эвенкии, больных ХЛТ, в сыворотке крови было повышено содержание ОХС (на 37%) и ТГ (на 55%), а концентрация ХС ЛПВП снижена (на 25,6%) по

Сведения об авторах:

Тонких Юлия Леонгардовна — к.м.н., в.н.с. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых

Каспаров Эдуард Вильямович — д.м.н., проф., ВРИО директора, главный врач клиники

Бронникова Елена Петровна — к.б.н., зав. лаб. планирования научных исследований и медицинской демографии

Васютин Александр Викторович — к.м.н., с.н.с. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых

Контактная информация:

Цуканов Владислав Владимирович — д.м.н., проф., зав. клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых; тел.: +7 (391) 256-8171; e-mail: gastro@imprn.ru

Таблица 2. Содержание ЖК в сыворотке крови у пациентов с ЖКБ среди коренного и пришлого населения в Хакасии и Эвенкии, % ($M \pm m$)

Параметр	Насыщенные	Мононенасыщенные	Полиненасыщенные
Хакасия			
Европеоиды			
1. Здоровые лица, $n=56$	44,45 $\pm$ 3,0	18,12 $\pm$ 1,1	37,43 $\pm$ 2,51
2. ЖКБ, $n=40$	53,75 $\pm$ 3,5	15,24 $\pm$ 0,95	31,01 $\pm$ 1,84
Хакасы			
3. Здоровые лица, $n=88$	35,8 $\pm$ 2,0	22,2 $\pm$ 1,75	42,0 $\pm$ 3,23
4. ЖКБ, $n=36$	45,90 $\pm$ 3,25	18,1 $\pm$ 1,1	36,0 $\pm$ 1,91
P_{1-2}	<0,04	<0,05	<0,04
P_{3-4}	<0,008	<0,05	0,1
Эвенкия			
Европеоиды			
5. Здоровые лица, $n=54$	46,29 $\pm$ 2,5	16,36 $\pm$ 1,1	37,35 $\pm$ 2,8
6. ЖКБ, $n=27$	55,14 $\pm$ 3,6	17,46 $\pm$ 1,2	27,4 $\pm$ 2,1
Эвенки			
7. Здоровые лица, $n=63$	35,47 $\pm$ 2,6	19,8 $\pm$ 1,6	44,73 $\pm$ 3,1
8. ЖКБ, $n=13$	46,6 $\pm$ 3,2	17,5 $\pm$ 1,3	35,9 $\pm$ 2,5
P_{5-6}	0,04	0,5	0,004
P_{7-8}	0,007	0,3	0,04

сравнению с таковыми у здоровых лиц. У эвенков с ЖКБ отмечалось умеренное (на 21,7%) повышение содержания ОХС, тогда как концентрация ТГ и ХС ЛПВП не имели отличий у пациентов с ХЛТ и здоровых лиц (табл. 1).

Следует заметить, что анализ современных исследований подтверждает идею о противоречивости результатов изучения липидов крови при ХЛТ [14–16].

Во всех обследованных популяциях у больных с ХЛТ по сравнению со здоровыми лицами значительно увеличивалось содержание насыщенных ЖК и уменьшалось ненасыщенных ЖК (табл. 2). У представителей европеоидной и монголоидной рас коэффициенты соотношения насыщенных и ненасыщенных ЖК, а также ω -6 и ω -3 ЖК в сыворотке были значительно повышены у больных ЖКБ по сравнению со здоровыми лицами. Обращает внимание, что коэффициенты соотношения ЖК были ниже у здоровых представителей монголоидной расы по сравнению со здоровыми представителями европеоидной расы (табл. 3). Это можно объяснить влиянием комплекса генетических и экологических факторов.

Следует подчеркнуть, что в России в последние годы практически отсутствуют работы, в которых бы исследо-

Таблица 3. Соотношение ЖК в сыворотке крови у больных ЖКБ у коренного и пришлого населения в Хакасии и Эвенкии ($M \pm m$)

Параметр	Насыщенные/ненасыщенные	Насыщенные/полиненасыщенные	ω -6/ ω -3
Хакасия			
Европеоиды			
1. Здоровые лица, $n=56$	0,80 $\pm$ 0,04	1,19 $\pm$ 0,09	1,71 $\pm$ 0,15
2. ЖКБ, $n=40$	1,16 $\pm$ 0,05	1,79 $\pm$ 0,1	3,18 $\pm$ 0,27
Хакасы			
3. Здоровые лица, $n=88$	0,56 $\pm$ 0,03	0,85 $\pm$ 0,1	1,36 $\pm$ 0,12
4. ЖКБ, $n=36$	0,85 $\pm$ 0,1	1,28 $\pm$ 0,19	2,24 $\pm$ 0,21
P_{1-2}	<0,001	<0,001	<0,001
P_{3-4}	0,005	0,05	<0,001
Эвенкия			
Европеоиды			
5. Здоровые лица, $n=54$	0,94 $\pm$ 0,04	1,11 $\pm$ 0,09	0,92 $\pm$ 0,07
6. ЖКБ, $n=27$	1,13 $\pm$ 0,05	1,42 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,2
Эвенки			
7. Здоровые лица, $n=63$	0,75 $\pm$ 0,03	0,95 $\pm$ 0,09	0,78 $\pm$ 0,05
8. ЖКБ, $n=13$	1,01 $\pm$ 0,04	1,32 $\pm$ 0,1	1,92 $\pm$ 0,17
P_{5-6}	0,003	0,002	<0,001
P_{7-8}	<0,001	0,06	<0,001

вался спектр ЖК при билиарной патологии [17]. Подобные исследования весьма немногочисленны и за рубежом [18].

Заключение

Клинико-биохимическое исследование патогенетических аспектов ХЛТ продемонстрировало гетерогенность содержания ОХС, ТГ и ХС ЛПВП в сыворотке у пациентов с ЖКБ в различных группах представителей европеоидной и монголоидной рас. Вместе с тем мы обнаружили, что увеличение относительной доли насыщенных ω -6 ЖК в сыворотке крови является универсальным маркером нарушений липидного обмена при ХЛТ у эвенков, хакасов и представителей европеоидной расы, проживающих в северных и южных регионах Сибири. С нашей точки зрения, полученные результаты будут полезны для развития лечебно-профилактических мероприятий и планирования научных исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S406–S411. doi: 10.1194/jlr.R800075-JLR200
2. Тонких Ю.Л. Спектр желчных кислот, липидов желчи и сыворотки крови при заболеваниях желчевыводящих путей у населения Эвенкии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск,

1997. Ссылка активна на 04.07.2016. Доступна по <http://dlib.rsl.ru/viewer/01000106585#?page=1>

3. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Клиническая медицина.* 2005;83(4):40–42.

4. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):171-183.
doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.010
5. Mathew LK, Ko C. Dietary fat and protein intake are not associated with incident biliary sludge and stones during pregnancy. *J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1):124-128.
doi: 10.1177/0148607113520184
6. Лукичева Э.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Цуканов В.В., Васютин А.В. Липидный состав желчи, двигательная функция желчного пузыря и распространенность заболеваний желчевыводящих путей у коренного и пришлого населения Эвенкии. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2011;4:23-26.
7. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl.1):S124-S135.
doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.012
8. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О., Штыгашева О.В., Маады А.С., Васютин А.В. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Тер. архив.* 2013;85(1):62-65.
9. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Родина Д.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Тонких Ю.Л. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;22(4):27-31.
10. Abell LL, Levy BB et al. A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J biol chem.* 1952;195(1):357-366.
11. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г., Задоя А.А., Творогова М.Г. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в липопротеидах. *Лабор. дело.* 1979;1:36-41.
12. Hearne CR, Fraser CG. Assessment of colorimetric enzymatic determination of triglyceride, by manual and centrifugal analyzer techniques, and comparison with a CDC standardized method. *Clin Biochem.* 1981;14(1):28-31.
13. Мансурова И.Д., Султанова У.К. Определение высших жирных кислот в сыворотке крови у здоровых лиц и больных хроническим панкреатитом методом газожидкостной хроматографии. *Лабор. дело.* 1985;9:524-527.
14. Andreotti G, Chen J, Gao YT et al. Serum lipid levels and the risk of biliary tract cancers and biliary stones: A population-based study in China. *Int J Cancer.* 2008;15(122):2322-2329.
doi: 10.1002/ijc.23307
15. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В. Литогенность желчи и липопротеид(а) при желчнокаменной болезни у женщин. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;3:4-8.
16. Smelt A. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta.* 2010;411(21-22):1625-1631.
doi: 10.1016/j.cca.2010.08.003
17. Цуканов В.В., Куперштейн Е.Ю., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П. Ассоциация жирнокислотного состава сыворотки крови с липидным составом желчи у больных холелитиазом. *Тер. архив.* 2008;80(2):71-75.
18. Cariati A, Piromalli E. Could omega-3 fatty acid prolonged intake reduce the incidence of symptomatic cholesterol gallstones disease? *Clin Nutr.* 2013;32(3):486-487.
doi: 10.1016/j.clnu.2013.01.019

Поступила 08.07.2016