

© О.М. Сироїд, 2011

УДК: 616.366-003.7-06:616.43/.45-07

О.М. СИРОЇД

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону Міністерства оборони України, Львів

ЕНДОКРИННІ ЧИННИКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

У роботі вивчено ендокринні і метаболічні чинники патогенезу жовчнокам'яної хвороби у хворих різної статі і віку. Обстежено 347 пацієнтів із холелітіазом віком 22-94 ($54,9 \pm 13,8$) років. Жінок було 238 (68,6%), чоловіків – 109 (31,4%) осіб. Ендокринні розлади виявлено у 258 (74,4%) хворих, у т.ч. поєднання кількох ендокринопатій – у 175 (50,4%) пацієнтів. Ендокринні і метаболічні порушення встановлено у 176 (73,9%) жінок і у 82 (75,2%) чоловіків ($p=0,800$), проте структура ендокринної патології відрізнялася в осіб різної статі. У жінок частіше діагностовано абдомінальне ожиріння (85,7% на противагу 71,6%; $p=0,002$), метаболічний синдром (58,4% на противагу 46,8%; $p=0,044$), ожиріння (44,1% на противагу 25,7%; $p=0,001$) і захворювання щитоподібної залози (29,0% на противагу 18,3%; $p=0,035$); у чоловіків – цукровий діабет (14,7% на противагу 6,7%; $p=0,017$) і гіпокальціємію (23,9% на противагу 5,0%; $p<0,001$). Ендокринні розлади стверджено у 146 (67,9%) хворих віком до 60 років та у 112 (84,8%) пацієнтів віком понад 60 років ($p<0,001$). Визначено позитивні кореляції між віком хворого і величиною обводу талії ($r=0,141$; $p=0,008$), рівнем глюкози сироватки крові ($r=0,226$; $p<0,001$), значенням тиротропного гормону ($r=0,262$; $p<0,001$) та негативною кореляцію між віком пацієнта і концентрацією кальцію ($r=-0,117$; $p=0,050$).

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, ендокринні порушення, стать пацієнта, вік пацієнта

Вступ. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) – одне із найпоширеніших захворювань органів травлення. Холелітіаз діагностують у 10-20% дорослого населення [5]. В останні десятиріччя відмічено стійку тенденцію до зростання кількості хворих на ЖКХ в Україні і за рубежом [7, 11]. Виникненню жовчних конкрементів сприяють підвищена літогенність жовчі, порушення моторики жовчного міхура, жовчовивідних шляхів і верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Низка ендокринних і метаболічних розладів супроводжуються такими змінами, тому у пацієнтів із ендокринною патологією існують передумови розвитку холелітіазу [1]. В осіб із гіпотиреозом, метаболічним синдромом (МС), цукровим діабетом (ЦД), первинним гіперпаратиреозом і синдромом Кушинга ЖКХ констатують істотно частіше, ніж у загальній популяції [2-6]. Серед хворих на холелітіаз переважають жінки, а кількість пацієнтів із ЖКХ збільшується з віком [7]. Проте роль ендокринних порушень у розвитку холелітіазу в осіб різної статі і віку недостатньо вивчено [8, 10, 11].

Мета дослідження. Встановити ендокринні і метаболічні чинники патогенезу ЖКХ у хворих різної статі і віку.

Матеріали та методи. З 1 січня 2007 року до 1 червня 2011 року у клініці торакоабдомінальної хірургії на лікувалося 347 пацієнтів із холелітіазом віком від 22 до 94 (у середньому $54,9 \pm 13,8$) років. Жінок було 238 (68,6%), чоловіків – 109 (31,4%) осіб. ЖКХ діагностували на підставі результатів фізикального, лабораторного і ультрасонографічного (УСГ) досліджень. Обстеження хворих на холелітіаз проводили згідно клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України №271 від 13.06.2005. Крім цього здійснювали скринінг для виявлення МС, тироїдної патології, порушень ка-

льцієвого обміну і захворювань надниркових залоз.

МС стверджували згідно рекомендацій International Diabetes Federation 2005 року [3, 4]. Виконували антропометрію, вимірювали величину обводу талії (ОТ), підраховували індекс маси тіла (ІМТ). Ожиріння констатували, якщо ІМТ перевищував 30 кг/м^2 , абдомінальне ожиріння (АО) – при величині ОТ понад 80 см у жінок і понад 94 см у чоловіків.

Біохімічні показники та електроліти сироватки крові визначали апаратом Humastar 300 ("Human", Німеччина), ліпіди – апаратом Cobas Integra ("Roche", Швейцарія). Функцію щитоподібної, прищитоподібних і надниркових залоз вивчали за рівнями тиротропного гормону (ТТГ), вільного тироксину, паратгормону і кортизолу імунолюмінометричним методом з допомогою аналізатора Cobas 6000 ("Roche", Швейцарія).

УСГ органів панкреато-біліарної ділянки та ендокринної системи здійснювали апаратами MyLab 50 Vision (Італія), Logiq 500 MD ("Sony", Японія) і Fukuda denshi (Японія), застосовуючи трансдусери із частотою від 3,5 до 10,0 МГц. Комп'ютерну томографію проводили томографом Asteion Super 4 S4VP ("Toshiba", Японія).

Обчислення отриманих результатів виконували з допомогою статистичної програми SPSS 11.5 for Windows. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл величин застосовували тест Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі варіаційного ряду визначали середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення середнього арифметичного (SD), якщо дані не підпорядковувалися нормальному розподілу встановлювали мінімальне (min) і максимальне (max) значення та вираховували медіану (Me). Для порівняння параметричних показників використовували t-тест Стьюдента, непара-

метричних – U-тест Манна та Уїтні, відносних – χ^2 -тест. Взаємозв'язок між величинами вивчали з допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном або рангової кореляції за Спірменом із визначенням коефіцієнта кореляції (r). Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. Хронічний калькульозний холецистит діагностовано у 243 (70,0%) пацієнтів, гострий калькульозний холецистит – у 95 (27,4%), водянку жовчного міхура – у дев'яти (2,6%) осіб. Холедохолітіаз стверджено у 29 (8,4%) хворих. Ендокринні і метаболічні розлади констатовано у 258 (74,4%) пацієнтів із ЖКХ. МС діагностовано у 190 (54,8%) осіб, предіабет (концентрація глюкози сироватки крові натще – 5,6-6,9 ммоль/л) – у 126 (36,3%), ЦД – у 32 (9,2%), патологію щитоподібної залози (ЩЗ) – у 89 (25,6%), порушення кальцієвого обміну (гіпокальціємія, гіперкальціємія) – у 63 (18,2%), захворювання надниркових залоз – у двох (0,6%)

хворих. Одне ендокринне порушення визначено у 83 (23,9%) пацієнтів, дві і більше ендокринопатії – у 175 (50,4%) осіб.

В евтироїдному стані перебувало 299 (86,2%) хворих на холелітіаз. Гіпотиреоз стверджено у 38 (11,0%) пацієнтів, тиротоксикоз – у 10 (2,9%) осіб. Первинний гіперпаратиреоз констатовано у 10 (2,9%) хворих, післяопераційний гіпаратиреоз – у двох (0,6%) пацієнтів. Більшість хворих мали субклінічні (мінімальні, приховані) ендокринні розлади. Субклінічний гіпотиреоз виявлено у 35 (10,1%) пацієнтів, прихований тиротоксикоз – у дев'яти (2,6%), легку гіперкальціємію (рівень кальцію крові 2,56-2,90 ммоль/л) – у 23 (6,6%), мінімально виражену гіпокальціємію (концентрація кальцію 1,90-2,09 ммоль/л) – у 35 (10,1%) осіб.

Ендокринні і метаболічні порушення встановлено у 176 (73,9%) жінок і у 82 (75,2%) чоловіків ($\chi^2=0,064$; $p=0,800$), проте структура ендокринної патології відрізнялася у хворих різної статі (табл. 1).

Таблиця 1

Гендерні відмінності структури ендокринних порушень

Ендокринні розлади	Групи пацієнтів		χ^2	p
	Жінки (n=238)	Чоловіки (n=109)		
Метаболічний синдром	139 (58,4%)	51 (46,8%)	4,071	0,044
Абдомінальне ожиріння	204 (85,7%)	78 (71,6%)	9,839	0,002
Ожиріння	105 (44,1%)	28 (25,7%)	10,742	0,001
Захворювання ЩЗ	69 (29,0%)	20 (18,3%)	4,441	0,035
Гіперглікемія	106 (44,5%)	52 (47,7%)	0,303	0,582
Цукровий діабет	16 (6,7%)	16 (14,7%)	5,635	0,017
Гіпокальціємія	12 (5,0%)	26 (23,9%)	27,462	<0,001

Величина ОТ у жінок становила 64-135 (Me=94,0) см, у чоловіків – 73-136 (Me=98,0) см ($p=0,019$); ІМТ – 18,3-42,0 (Me=29,0) кг/м² і 18,2-39,8 (Me=27,0) кг/м² ($p=0,002$). Концентрація холестерину у сироватці крові жінок дорівнювала 5,5±1,2 ммоль/л, чоловіків – 4,8±1,1 ммоль/л ($p<0,001$); тригліцеридів – 1,55±0,64 ммоль/л і 1,62±0,67 ммоль/л ($p=0,380$); глюкози – 3,4-13,6 (Me=5,4) ммоль/л і 3,9-10,2 (Me=5,5) ммоль/л ($p=0,296$); кальцію – 2,32±0,17 ммоль/л і 2,25±0,21 ммоль/л ($p=0,008$); ТТГ – 0,01-21,7 (Me=1,79)

мкМО/мл і 0,02-14,8 (Me=1,99) мкМО/мл відповідно ($p=0,053$).

Ендокринні розлади діагностовано у 146 (67,9%) із 215 пацієнтів молодого і середнього віку та у 112 (84,8%) із 132 осіб похилого і старечого віку ($\chi^2=12,309$; $p<0,001$). У групі хворих віком до 60 років було 159 (74,0%) жінок і 56 (26,0%) чоловіків, у групі пацієнтів віком понад 60 років – 79 (59,8%) жінок і 53 (40,2%) чоловіки ($\chi^2=7,552$; $p=0,006$). Розподіл ендокринних і метаболічних порушень серед осіб різного віку наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Вікові відмінності у структурі ендокринних порушень

Ендокринні розлади	Групи пацієнтів		χ^2	p
	Вік до 60 років (n=215)	Вік понад 60 років (n=132)		
Метаболічний синдром	104 (48,4%)	86 (65,2%)	9,295	0,002
Абдомінальне ожиріння	170 (79,1%)	112 (84,8%)	1,794	0,180
Ожиріння	91 (42,3%)	42 (31,8%)	3,820	0,051
Гіпотиреоз	12 (5,6%)	26 (19,7%)	16,853	<0,001
Гіперглікемія	84 (39,1%)	74 (56,1%)	9,520	0,002
Цукровий діабет	6 (2,8%)	26 (14,7%)	27,924	<0,001
Порушення обміну кальцію	39 (18,1%)	24 (18,2%)	0,034	0,927

За допомогою кореляційного аналізу встановлено взаємозв'язок між віком хворого і величиною ОТ ($r=0,141$; $p=0,008$), значенням глюкози сироватки крові ($r=0,226$; $p<0,001$), рівнем ТТГ ($r=0,262$; $p<0,001$), концентрацією кальцію ($r=-0,117$; $p=0,050$).

Таким чином, ендокринні і метаболічні розлади стверджено у 258 (74,4%) пацієнтів із ЖКХ, причому у 175 (50,4%) осіб констатовано поєднання кількох ендокринних захворювань. Ендокринна патологія у значній кількості хворих на холелітіаз мала прихований характер. Предіабет діагностовано у 126 (36,3%) пацієнтів, мінімальні порушення кальцієвого метаболізму – у 58 (16,7%), субклінічні тироїдні дисфункції – у 44 (12,7%) осіб. Отримані результати свідчать про значну роль як маніфестних, так і прихованих ендокринних розладів у виникненні жовчних каменів.

Проте існують статистично значимі статеві і вікові відмінності структури ендокринної патології у хворих на ЖКХ. Зокрема у жінок переважно стверджували абдомінальне ожиріння (85,7% на противагу 71,6%; $p=0,002$), МС (58,4% на противагу 46,8%; $p=0,044$), ожиріння (44,1% на противагу 25,7%; $p=0,001$) і захворювання ЩЗ (29,0% на противагу 18,3%; $p=0,035$). Натомість у чоловіків частіше констатували ЦД (14,7% на противагу 6,7%; $p=0,017$) і гіпокальціємію (23,9% на противагу 5,0%; $p<0,001$).

Кількість пацієнтів із холелітіазом збільшується з віком [7]. Однією із причин цього, слід вважати зростання у старшій віковій групі числа осіб із ендокринними розладами. Зокрема ендокринні і метаболічні порушення встановлено у 84,8% хворих віком понад 60 років та у 67,9% пацієнтів віком до 60 років ($p<0,001$). У похилому і старечому віці відмічено збільшення відсотка чоловіків із ЖКХ (40,2% на противагу 26,0%; $p=0,006$). В обстежених хворих визначено позитивні кореляції між віком пацієнта і величиною ОТ ($r=0,141$; $p=0,008$), рівнем глюкози сироватки крові ($r=0,226$; $p<0,001$), значенням ТТГ ($r=0,262$; $p<0,001$) та негативною кореляцією між віком хворого і концентрацією кальцію ($r=-0,117$; $p=0,050$).

АО діагностовано у 282 (81,3%) осіб із холелітіазом. Величина ОТ була більшою у чоловіків ($Me=98,0$ см на противагу $Me=94,0$ см; $p=0,019$), але АО частіше стверджено у жінок (85,7% на противагу 71,6%; $p=0,002$). В абдомінальній жировій тканині синтезується низка цитокінів, які підвищують літогенність жовчі і порушують моторику біліарного тракту [3]. Крім цього адипокіни, стимулюючи синтез паратироїдного гормону, призводять до гіперкальціємії і зростання рівня кальцію у жовчі. Кальцій входить до складу пігментних каменів, а його солі є осередками нуклеації холестеринових конкрементів. Сполуки кальцію також виконують своєрідну “цементуючу” роль у процесі літогенезу [1]. У хворих на АО констатують жирову інфільтрацію стінки жовчного міхура,

що обумовлює погіршення його скоротливої здатності із тривалим перебуванням літогенної жовчі у порожнині жовчного міхура [2, 5].

Абдомінальне ожиріння – основний симптом МС [3]. МС констатовано у 54,8% пацієнтів із ЖКХ. Окремі автори вважають холелітіаз одним із клінічних виявів цього синдрому [4]. Важливими чинниками каменеутворення в осіб із МС є гіперінсулінемія і гіпертригліцеридемія, які спричинюють надмірне насичення жовчі холестерином та утворення холестеринових кристалів у міхуровій жовчі [2, 8].

Порушення моторики біліарної і травної систем у хворих на ЦД спричинено низкою чинників: гіперглікемією, зменшенням чутливості і кількості рецепторів холецистокініну у стінці жовчного міхура, мікроангіопатією й автономною нейропатією [1]. Гіперглікемія послаблює перистальтику шлунково-кишкового тракту і сповільнює транзит хімусу по кишечнику. Ці ефекти реалізуються через нервові, гуморальні і клітинні механізми. У пацієнтів із ЦД відбувається ремоделювання кишкової стінки із втратою її еластичних властивостей [5, 6].

Гормони ЩЗ впливають на синтез, секрецію та евакуацію жовчі, тому будь-які порушення тироїдного гомеостазу супроводжуються зміною складу жовчі і скоротливої здатності жовчного міхура і жовчних проток [1]. Гіпертироксинемія обумовлює холестази і гіпермоторно-гіперкінетичну дискінезію жовчовивідних шляхів. Натомість в осіб із гіпотиреозом відмічають підвищену концентрацію холестерину у жовчі, сповільнений плин жовчі у протоковій системі, гіпотонус жовчного міхура, дисфункцію сфінктера Одді і дуоденостаз [10]. Загалом у пацієнтів тироїдною патологією функціональний стан ЩЗ може змінюватися від гіпотиреозу до тиротоксикозу спонтанно або внаслідок вживання медикаментів. Такі коливання рівня тироїдних гормонів створюють передумови для утворення жовчних каменів.

Гіпокальціємію констатують у 18% стаціонарних хворих і у 85% пацієнтів відділень інтенсивної терапії [9]. Тому можна припустити, що зниження концентрації кальцію у сироватці крові – це реакція організму на важке захворювання. У цьому дослідженні гіпокальціємію частіше діагностовано у чоловіків (23,9% на противагу 5,0%), що узгоджується з літературними повідомленнями про важчий перебіг ЖКХ в осіб чоловічої статі [11]. Основними причинами низького рівня кальцію у хворих на холелітіаз є мальабсорбція, дефіцит вітаміну D і порушення функції нирок, які наростають при ускладненому перебігу біліарної патології [5].

Отже, приховані та маніфестні ендокринні і метаболічні розлади відіграють значну роль у патогенезі холелітіазу. Проте структура ендокринної патології у пацієнтів різної статі і віку має певні особливості.

Висновки. 1. Ендокринні і метаболічні розлади стверджено у 74,4% осіб із холелітіазом, у т.ч. по-

єднання кількох ендокринопатій констатовано у 50,4% хворих.

2. Структура ендокринної патології відрізнялася у пацієнтів різної статі. У жінок частіше констатовано АО (85,7% на противагу 71,6%; $p=0,002$), МС (58,4% на противагу 46,8%; $p=0,044$), ожиріння (44,1% на противагу 25,7%; $p=0,001$) і захворювання ЩЗ (29,0% на противагу 18,3%; $p=0,035$); у чоловіків –

ЦД (14,7% на противагу 6,7%; $p=0,017$) і гіпокальціємію (23,9% на противагу 5,0%; $p<0,001$).

3. Визначено позитивні кореляції між віком пацієнта і величиною ОТ ($r=0,141$; $p=0,008$), рівнем глюкози сироватки крові ($r=0,226$; $p<0,001$), значенням ТТГ ($r=0,262$; $p<0,001$) та негативну кореляцію між віком хворого і концентрацією кальцію ($r=-0,117$; $p=0,050$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вахрушев Я.М. Факторы, способствующие образованию желчных камней, и их взаимодействие / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Терап. архив. — 2010. — № 1. — С. 8—11.
2. Григорьева И.Н. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева, С.К. Малютин, М.И. Воевода // Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 4. — С. 64—68.
3. Маммаев С.Н. Некоторые аспекты нейроэндокринных и иммунных нарушений при абдоминальном ожирении / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, А.Ш. Хасаев // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 1. — С. 29—34.
4. Михалко Я.О. Метаболічний синдром та патологія шлунково—кишкового тракту / Я.О. Михалко // Наук. вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». — Вип. 40, 2011. — С. 27—33.
5. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 6. — С. 6—9.
6. Федів О.І. Особливості ураження гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет II типу / О.І. Федів, Ю.Ф. Марчук, Л.О. Волошина // Бук. мед. вісник. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 126—131.
7. Особенности течения и хирургическая тактика при желчнокаменной болезни в пожилом и старческом возрасте / Е.П. Яковцов, А.Е. Гавриков, А.Э. Феськов, С.К. Рамалданов // Харківська хірургічна школа. — 2007. — № 4. — С. 200—202.
8. Ashburn D.D. Gastrointestinal system and obesity / D.D. Ashburn, M.J. Reed // Crit. Care Clin. — 2010. — Vol. 26, № 4. — P. 625—627.
9. Cooper M.S. Diagnosis and management of hypocalcaemia / M.S. Cooper, N.J.L. Gittoes // BMJ. — 2008. — Vol. 336. — P. 1298—1302.
10. Bile duct stone procedures are more frequent in patients with hypothyroidism. A large, registry—based, cohort study in Finland / J. Laukkanen, J. Sand, V. Autio, I. Nordback // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45, № 1. — P. 70—74.
11. Gender and metabolic differences of gallstone diseases / H. Sun, H. Tang, S. Jiang [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, № 15. — P. 1886—1891.

O.M. SYROID

Military Medical Clinical Center of Western Region Ministry of Defence of Ukraine, Lviv

THE ENDOCRINE FACTORS OF PATHOGENESIS OF CHOLELITHIASIS

The endocrine and metabolic factors of pathogenesis of cholelithiasis at patients of various gender and age were analyzed in this study. 347 patients with cholelithiasis in the age of 22-94 (54.9 ± 13.8) years old were examined. There were 238 (68.6%) female patients and 109 (31.4%) male patients. 258 (74.4%) patients had endocrine disorders, including 175 (50.4%) patients – combinations of several endocrine diseases. The endocrine and metabolic disorders diagnosed at 178 (73.9%) women and at 82 (75.2%) men ($p=0.800$), but structure of endocrine pathology was different at female and male patients. The abdominal obesity (85.7% vs 71.6%; $p=0.002$), metabolic syndrome (58.4% vs 46.8%; $p=0.044$), obesity (44.1% vs 25.7%; $p=0.001$) and thyroid diseases (29.0% vs 18.3%; $p=0.035$) diagnosed more often at female patients. The diabetes mellitus (14.7% vs 6.7%; $p=0.017$) and hypocalcaemia (23.9% vs 5.0%; $p<0.001$) diagnosed more often at male patients. 146 (67.9%) patients younger 60 years old and 112 (84.8%) elder 60 years old had endocrine disorders ($p<0.001$). There were positive correlations among age of patients and waist circumference ($r=0.141$; $p=0.008$), among age of patients and levels of glucose ($r=0.226$; $p<0.001$), among age of patients and concentrations of thyroid-stimulating hormone ($r=0.262$; $p<0.001$) and negative correlation among age of patients and levels of calcium ($r=-0.117$; $p=0.050$).

Key words: cholelithiasis, endocrine pathology, gender of patients, age of patients

Стаття надійшла до редакції: 25.05.2011 р.