УДК 616.361(571.513)

[1]Тонких Ю.Л., [1]Бронникова Е.П., [2]Штыгашева О.В., [3]Лузина Е.В.

СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЛИЦ С ХОЛЕЛИТИАЗОМ СРЕДИ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАКАСИИ

[1]ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск;
[2]ФГБОУ ВПО Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан;
[3]ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Резюме.
Цель. *Изучение изменений в составе липидов сыворотки крови и их ассоциации со спектром жирных кислот при холелитиазе у жителей Хакасии.*
Материалы и методы. *В Хакасии выполнено УЗИ брюшной полости (453 европеоидам, 294 хакасам); определение спектра липидов (151 пришлым, 132 хакасам) и жирных кислот в сыворотке крови (96 европеоидам и 124 хакасам).*
Результаты. *У европеоидов с холелитиазом, в отличие от аналогичной группы хакасов, содержание ОХС в сыворотке крови было на 17,9% выше в сравнении со здоровыми, и регистрировалась более выраженная прямая корреляция содержания ОХС и насыщенных жирных кислот и обратная ОХС с ТГ. У коренных жителей не было достоверной корреляции этих показателей.*
Заключение. *Нами обнаружены более выраженные нарушения состава липидов крови при холелитиазе у европеоидов в сравнении с хакасами.*
Ключевые слова: *жирные кислоты, липиды, холелитиаз, эпидемиология.*

Tonkih J.L., Bronnikova E.P., Shtygasheva O. V., Luzina E.V.

SPECTRUM OF FATTY ACIDS AND BLOOD SERUM LIPIDS IN KHAKASSIAN NATIVE AND ALIEN INHABITANTS WITH CHOLELITHIASIS

Summary.
Aim. *To study changes in the serum lipids and their association with a spectrum of fatty acids among Khakassian inhabitants with cholelithiasis.*
Materials and methods. *In Khakassia we performed abdominal ultrasonography (453 Europoids, 294 Khakasses), definition of lipid spectrum (151 Europoids, 132 Khakasses) and fatty acids spectrum in blood serum (96 Europoids, 124 Khakasses).*
Results. *In Aliens with cholelithiasis, in contrast to a similar group of Khakasses, the total cholesterol in the blood serum was higher by 17.9% in comparison to healthy persons and detected more pronounced direct correlation of saturated fatty acids with it, and the reverse – with the concentration of triglycerides in blood serum, whereas in natives correlation of indicators was not observed.*
Conclusion. *More severe changes in blood lipid composition in Aliens versus Khakasses with cholelithiasis may be one of reason for higher prevalence of this pathology among them.*
Keywords: *fatty acids, lipids, cholelithiasis, epidemiology.*

Введение. Исследования липидного метаболизма в последние годы в большинстве случаев связаны с изучением генотипических и нутритивно-фенотипических факторов, влияющих

на развитие ожирения и сопутствующих ему состояний в виде дислипидемии и т.н. метаболических заболеваний, в том числе и холелитиаза [10]. Изучается влияние биологически активных жирных кислот пищи, в частности насыщенных жирных кислот и омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, на экспрессию генов цитокинов и профили сывороточных липидов [11], исследуется роль этнической принадлежности как фактора, вмешивающегося в отношения фенотипа и генотипа [10], оценивается ее вклад в патологию холелитиаза [8]. В этой связи большинство работ посвящено исследованию жирных кислот пищи и их ассоциации с кардиоваскулярными заболеваниями [1] либо с ожирением, уровнем липидов в сыворотке и этнической принадлежностью [11]. Однако, несмотря на ведущую роль липидного метаболизма в патогенезе холелитиаза [13], работ, в которых исследовался бы профиль жирных кислот сыворотки и его ассоциации с составом липидов крови при желчнокаменной болезни, крайне мало [9], а в России они практически отсутствуют [3]. Мы надеемся, что проведенное нами исследование даст новую информацию для понимания роли популяционных факторов в формировании взаимной обусловленности основных клинико-эпидемиологических характеристик билиарной патологии и показателей липидного метаболизма у населения Сибири.

Материал и методы. Поперечным методом осуществлено одномоментное клинико-эпидемиологическое обследование работников предприятия «Абаканвагонмаш» в столице Республики Хакасия, в ходе которого клинический осмотр и ультразвуковое сканирование брюшной полости на портативном аппарате "ALOKA" выполнено 453 европеоидам (198 мужчинам, 255 женщинам) и 294 хакасам (164 мужчинам, 130 женщинам).

Гастроэнтерологический скрининг сопровождался заполнением стандартных анкет, позволяющих изучать жалобы, анамнез, социальный статус и объективное состояние пациента. Критериями диагностики заболеваний желчевыводящих путей служили рекомендации И.В. Маева и соавт. [2]. Половозрастная структура населения обследованных популяций существенно не отличалась. Средний возраст европеоидов составил 44,9±0,4, у хакасов - 41,3±0,5 лет. Популяция пришлых жителей состояла из русских, украинцев и белорусов, в связи с этим мы в качестве синонима термину «пришлые жители» использовали термин «европеоиды». Коренное население было представлено хакасами.

По 20% случайной выборке 283 пациентам (132 коренным и 151 пришлым) после 12-часового голодания проведена венепункция v.cubitalis с забором крови и последующим определением в сыворотке биохимическими методами содержания общего холестерина по L.L. Abell et al., 1952, холестерина ЛПВП по В.Н. Титову и соавт., 1979 и триглицеридов колориметрическим ферментативным методом по C.R. Hearne, 1989.

У 220 пациентов (124 коренных и 96 пришлых) выполнено определение содержания и спектра жирных кислот в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии на приборе «Цвет-104» с пламенно-ионизационным детектором по методу И.Д. Мансуровой и соавт. [4]. Для идентификации метиловых эфиров жирных кислот 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 Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению научных исследований, клинический осмотр и забор биологического материала выполнялись после заполнения пациентами информированного добро-

вольного согласия на участие в клиническом исследовании по протоколу, одобренному Комитетом по этике при ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (№3 от 12.03.2008г.).

Результаты исследований оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проведена на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistic for Windows» (версия 7,0), SPSS v.12,0 for Windows, “Panalyzer” с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении вариационного ряда достоверность различий анализировали с помощью t-критерия 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 был применен тест Левена, показавший допустимость применения критерия Стьюдента. В случае распределения вариационного ряда отличного от нормального достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 и вычисление отношения шансов (ОШ). Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов парной корреляции Пирсона при нормальном распределении вариационного ряда. Статистическая значимость коэффициента корреляции определялась при помощи критического значения t Стъюдента-Фишера. Данные в тексте и в таблицах приведены в виде среднего значения± стандартное отклонение (M±SD). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Мы исследовали содержание липидов сыворотки крови среди здоровых лиц и пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью. У европеоидов, больных холелитиазом, содержание общего холестерина в сыворотке крови было существенно выше (на 17,9%), чем у лиц контрольной группы. При этом содержание холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов в сыворотке крови у них не имело значительных колебаний в зависимости от наличия патологии. У хакасов отчетливых закономерностей в содержании липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни не отмечалось (табл. 1).

Таблица 1

Содержание биохимических показателей сыворотки крови у здоровых лиц и пациентов с ЖКБ у населения Хакасии (ммоль/л; M±SD)

Популяция	**Пришлые**				**Коренные**			
Показатели / Диагноз	n	Общий Хс	Хс ЛПВП	ТГ	n	Общий Хс	Хс ЛПВП	ТГ
1. Здоровые лица	48	5,13 ± 0,42	1,31 ± 0,41	1,19 ± 0,40	74	5,14 ± 1,70	1,30 ± 0,34	1,23 ± 0,41
2. Желчнокаменная болезнь	29	6,25 ± 1,45	1,32 ± 0,44	1,07 ± 0,36	10	5,79 ± 1,14	1,37 ± 0,25	1,41 ± 0,38
p_{1-2}		**<0,001**	=0,9	=0,6		=0,1	=0,4	=0,2

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента-Фишера.

Хс – холестерин; Хс ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Таким образом, мы выявили отличия липидного состава крови при холелитиазе в популяциях монголоидов и европеоидов. В то же время результаты современных исследований по этому вопросу не совсем однозначны. В ряде работ дислипидемии в виде гиперхолесте-

рин- [5] или гипертриглицеридемии [15], гипо-α-холестерин- или гипофосфолипидемии [10] называют ведущими факторами риска образования желчных камней. Это подтверждается в ряде популяционных исследований как в России [3; 6], так и за рубежом [13; 14]. В то же время, не всегда при холелитиазе обнаруживают какие-либо изменения в составе липидов сыворотки [12]. Полученные нами популяционные отличия, вероятно, подтверждают генетическую обусловленность показателей липидного метаболизма у обследованных популяций. Следует заметить, что в настоящее время изучение генетических аспектов патогенеза холелитиаза является наиболее перспективным направлением исследования этой проблемы [7].

Как у европеоидов, так и у хакасов было зарегистрировано более высокое содержание насыщенных и более низкое - мононенасыщенных жирных кислот в сыворотке крови у больных холелитиазом в сравнении со здоровыми лицами. Содержание полиненасыщенных жирных кислот превалировало у здоровых лиц в сравнении с пациентами с желчнокаменной болезнью среди пришлых жителей более выражено, чем у коренного населения. При этом можно подчеркнуть, что у лиц с холелитиазом в популяции хакасов содержание насыщенных жирных кислот было меньше, а моно- и полиненасыщенных жирных кислот больше в сравнении с аналогичной группой пациентов с желчнокаменной болезнью у европеоидов (табл. 2).

Надо подчеркнуть, что в России в последние годы практически отсутствуют работы, в которых бы исследовался спектр жирных кислот при билиарной патологии. При холелитиазе отмечено достоверное снижение уровня содержания ненасыщенных жирных кислот (за счет полиненасыщенных) наряду с увеличением уровня содержания насыщенных жирных кислот [3]. Подобные работы весьма немногочисленны и за рубежом [9].

Полученные результаты интересны тем, что, несмотря на различную степень выраженности изменений в содержании и соотношении жирных кислот сыворотки крови при холелитиазе, направление этих изменений совпадает у разных популяций. Это может позволить усовершенствовать подходы к диагностике и лечению холелитиаза с точки зрения оптимизации липидного метаболизма.

Таблица 2

Содержание жирных кислот в сыворотке крови у здоровых лиц и пациентов с ЖКБ у населения Хакасии (M±SD; %)

Показатели / **Диагноз**		**Насыщенные**	**Мононенасыщенные**	**Полиненасыщенные**
Пришлые	1. ЖКБ, n=40	53,75 ± 17,99	15,24 ± 5,01	31,91 ± 10,99
	2. Здоровые лица, n=56	44,45 ± 14,81	18,12 ± 6,23	37,43 ± 12,78
Коренные	3. ЖКБ, n=36	45,90 ± 17,98	18,1 ± 6,6	37,0 ± 12,96
	4. Здоровые лица, n=88	35,8 ± 11,93	22,2 ± 7,42	42,0 ± 16,30
p_{1-2}		**<0,01**	**<0,01**	**<0,02**
p_{3-4}		**<0,002**	**<0,003**	=0,1
p_{1-3}		=0,1	**<0,04**	=0,1
p_{2-4}		**<0,0002**	**<0,0004**	=0,1

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия Стьюдента-Фишера

Исследование корреляционных взаимосвязей содержания жирных кислот с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни позволило обнаружить отличие таких связей при сравнении европеоидов и монголоидов. Так, у пришлых пациентов с холелитиазом содержание насыщенных жирных кислот имело отчетливую прямую корреля-

цию с концентрацией общего холестерина (r=0,45, p<0,002) и обратную – с концентрацией триглицеридов (r=-0,47, p<0,002) и холестерина липопротеидов высокой плотности (r=-0,31, p<0,05). У хакасов столь выраженной корреляции насыщенных жирных кислот при холелитиазе обнаружено не было: коэффициенты для общего холестерина и триглицеридов были равны, соответственно r=0,19, p=0,5 и r=-0,21, p=0,1, более отчетливая корреляция определялась только для Хс-ЛПВП r==0,31, p<0,05.

При анализе взаимосвязи содержания ненасыщенных жирных кислот с липидами крови в обеих популяциях у больных желчнокаменной болезнью обнаружена обратная корреляция полиненасыщенных жирных кислот с содержанием общего холестерина в сыворотке крови (r=-0,49, p<0,001 у европеоидов; r=-0,29, p<0,05 у хакасов). Кроме того, у европеоидов определялась прямая корреляция этого класса жирных кислот с триглицеридами (r=0,42, p<0,005), которой не выявлялось у хакасов (r=0,10, p=0,09). В то же время, у коренных жителей с холелитиазом обнаруживалась более отчетливая обратная корреляция мононенасыщенных жирных кислот с содержанием Хс-ЛПВП (r=-0,29, p<0,05), которой, в свою очередь, не было у европеоидов (r=0,19, p=0,23).

Наличие у европеоидов более сильных в сравнении с хакасами корреляций содержания жирных кислот с концентрацией общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, возрастающих при желчнокаменной болезни, а также более выраженные у монголоидов в сравнении с пришлыми жителями корреляции жирных кислот с ХсЛПВП при холелитиазе, позволяют заключить, что у двух популяций, проживающих на территории Хакасии, имеются отличия в нарушениях липидного метаболизма при желчнокаменной болезни с более выраженным дефектом последнего у европеоидов. Это подтверждается данными о превалировании заболеваний желчевыводящих путей среди пришлых жителей Хакасии. Распространенность холелитиаза у европеоидов составляет 7,2%, тогда как у хакасов этот показатель равен 3,4% (ОШ=2,18; ДИ 1,48-3,21; p<0,0001). Представляется перспективным дальнейшее изучение этой проблемы с позиции выявления генов-кандидатов [7] и углубления исследований липидного метаболизма [12].

Исследования спектра жирных кислот сыворотки крови и его ассоциаций с билиарной патологией в разных популяциях весьма немногочисленны, как в России, так и за рубежом. Большинство работ посвящены изучению влияния различий в составе питания разных групп населения на распространенность билиарной патологии или липидный спектр крови без учета этнической принадлежности [10]. В российских исследованиях, в основе своей кардиологической направленности, постулируется, что риск нарушений в метаболизме липидов менее выражен у лиц, употребляющих пищу с превалированием ω-3 семейства жирных кислот над ω-6 [1].

Таким образом, нами выполнено комплексное исследование изучения распространенности заболеваний желчевыводящих путей с детальным исследованием показателей липидного метаболизма у различных популяций населения, проживающих на одной территории. Продемонстрирована однотипность нарушений липидного метаболизма у больных холелитиазом в генетически различных популяциях населения в виде повышения содержания насыщенных жирных кислот и снижения доли ненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови. Выявлены и отличия у пришлых и коренных жителей при сравнении здоровых лиц и пациентов с холелитиазом. У больных европеоидов, в отличие от аналогичной группы хакасов, содержание общего холестерина в сыворотке крови значительно превышало показатели здоровых лиц, и регистрировалась выраженная прямая корреляция содержания насыщенных жирных кислот с ним, но обратная – с концентрацией триглицеридов в сыворотке. У коренных жителей не было достовер-

ной корреляции этих показателей. Кроме того, зарегистрирована взаимообусловленность дифференциации распространенности патологии и липидного метаболизма у европеоидов и монголоидов Хакасии. Полученные результаты перспективны в плане дальнейших исследований и полезны для совершенствования профилактики и лечения заболеваний желчевыводящих путей.

Литература

1. Говорин А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.В. Говорин, А.П. Филёв // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Т. 8, №1. – С.95-102.
2. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / И.В. Маев [и др.] – Учебное пособие. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
3. Жирнокислотный спектр и содержание липидов сыворотки крови у коренных и пришлых жителей Эвенкии, больных холелитиазом / Э.В. Лукичева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. -2012. - Т. 75, № 3. –С.39-42.
4. Мансурова И.Д. Определение высших жирных кислот в сыворотке крови у здоровых лиц и больных хроническим панкреатитом методом газожидкостной хроматографии // Лабор. дело. – 1985. - №9. – С.524-527.
5. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей / В.В. Цуканов [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – Т.85, №2. - с. 33-35.
6. Цуканов В.В. Клинико-биохимические особенности заболеваний желчевыводящих путей у населения Азиатского Севера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / В.В. Цуканов. - Томск, 1996. - 40 с.
7. Effects of SLC10A2 variant rs9514089 on gallstone risk and serum cholesterol levels- meta-analysis of three independent cohorts / A. Tönjes [et al.] // BMC Med. Genet. – 2011. – №12. – P.149.
8. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: The international study of prediction of intra-abdominal adiposity and its relationship with cardiometabolic risk/intra-abdominal adiposity / J.A. Nazare [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2012. - N 96. – P. 714–726.
9. Fatty acid bile acid conjugates (FABACs)--new molecules for the prevention of cholesterol crystallisation in bile / T. Gilat [et. al.] // Gut. – 2001. – Vol.48, №1. – P.75-79.
10. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid associated cholelithiasis syndrome. A study of 156 consecutive patients / R. Poupon [et al.] // Hepatology. – 2013. - V. 58, N3. - P. 1105-1110.
11. Joffe Y.T. The Relationship between Dietary Fatty Acids and Inflammatory Genes on the Obese Phenotype and Serum Lipids / Y.T. Joffe, M. Collins, J.H. Goedecke // Nutrients. – 2013. – V. 21, N5. - P. 1672-1705.
12. Known risk factors do not explain disparities in gallstone prevalence between Denmark and northeast Germany / N.Friedrich [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2009. – V. 104, N 1. – P. 89-95.
13. Metabolism-related risk factors of cholelithiasis among Beijing residents: a case-control study / Y.C. Gu [et al.] // Zh.Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2012. –V. 34, N 1. –P.38-40.
14. Risk factors associated with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population-based study / S.C. Hung [et al.] // BMC Gastroenterol. - 2011. – V.11, N111. – P. 1-7.
15. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol.411, №21-22. – P.1625-1631.