

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(45\).2020.7](https://doi.org/10.34287/MMT.2(45).2020.7)

Л. М. Стрільчук, Л. В. Оленич, О. М. Радченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Львів, Україна

L. M. Strilchuk, L. V. Olenych, O. M. Radchenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
Lviv, Ukraine

## РОЗМІРИ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ОЖИРІННЯМ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ: КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ

### Gallbladder sizes in patients with arterial hypertension, obesity and hypothyroidism: correlation analysis

#### Резюме

Нашими попередніми дослідженнями показано, що у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) на фоні надваги та ожиріння спостерігалися істотно більші розміри жовчного міхура (ЖМ) як натще, так і після холекінетика, фракція викиду ЖМ не досягала норми, а погіршення контролю за артеріальним тиском супроводжувалось подальшим перерозтягненням ЖМ і зниженням його скоротливої здатності та ризиком утворення каменів. Це потребує подальших досліджень, особливо з погляду на поєднання з гіпотиреозом.

**Мета дослідження.** Визначити кореляційні зв'язки розмірів ЖМ, визначених сонографічно, у хворих на ГХ з ожирінням та гіпотиреозом.

**Матеріали та методи.** Обстежено 40 пацієнтів (жінок – 90%, чоловіків – 10%) з ГХ та надмірною масою тіла на фоні супутнього гіпотиреозу. Кореляційний ранговий аналіз проведено за Кендаллом.

**Результати.** Розміри ЖМ при ГХ збільшені як за умов гіпотиреозу – 64,4 мм (56–87) і 25 мм (21,2–28), так і без нього 67 мм (60–72) і 24 мм (22–29) зі значно більшим міжквартильним розмахом (31 vs 12 мм) при гіпотиреозі. За кореляційним аналізом Кендалла, збільшення розмірів ЖМ спостерігалось у старших за віком пацієнтів з більшим індексом маси тіла та корелювало зі зростанням стадії та ступеня гіпертензії, серцево-судинного ризику, активацією нейтрофільного та пригніченням імунного запалення, стоншенням паренхіми нирок та підвищенням ехогенності підшлункової залози, кардіоспецифічним цитолізом за АСТ. Підгрун-

#### Abstract

Our previous studies showed that patients with arterial hypertension and excessive weight or obesity presented with the significantly enlarged gallbladder, both fasting and after taking cholekinetic. The gallbladder ejection fraction was below the normal range, and poor blood pressure control was accompanied by further gallbladder over distension, reduction of its contractility and increased risk of gallstone formation. This needs further research, especially considering hypothyroidism. The aim is to establish correlations of the sonographically estimated gallbladder sizes in patients with arterial hypertension, obesity and hypothyroidism.

**Materials and methods.** The cohort of 40 patients (females 90%, males 10%) with arterial hypertension, body overweight/obesity and underlying hypothyroidism was examined; sonographically estimated gallbladder sizes are compared with clinical, laboratory and instrumental data. Kendall's rank correlation method was applied; significance threshold was taken as  $p < 0,05$ .

**Results.** In patients with arterial hypertension and overweight/obesity, the sizes of GB are enlarged both in cases of hypothyroidism 64,4 mm (56–87) and 25 mm (21,2–28) and without it 67 mm (60–72) and 24 mm (22–29) with a significantly larger interquartile range (31 vs 12 mm) for hypothyroidism. According to Kendall's rank correlation analysis, gallbladder was enlarged in the older patients with a higher body mass index, and this statistically correlated with the advancement of stage and degree of arterial

тям таких зв'язків можна вважати спільну спінальну іннервацію серця та жовчного міхура, дисрегуляцію бета3-адренорецепції та порушення азот-залежної вазорелаксації.

**Ключові слова:** жовчний міхур, розміри, гіпертонічна хвороба, гіпотиреоз, ожиріння, серцево-судинний ризик.

*hypertension, cardiovascular risk, neutrophilic inflammation activation and immune inflammation suppression, thinned renal parenchyma, increased echogenicity of the pancreas, and cardio-selective aspartataminotransferase cytolysis. These connections can be based on the common spinal innervation of the heart and gallbladder, dysregulated beta 3-adrenoceptor activity and disturbed nitrite mediated vasorelaxation.*

**Keywords:** gallbladder, size, arterial hypertension, hypothyroidism, obesity, cardiovascular risk.

## ВСТУП

Змінам жовчного міхура (ЖМ) в осіб високого серцево-судинного ризику останнім часом приділяється все більше уваги, що зумовлено спільними патогенетичними ланками розвитку та прогресування [1–3]. Нашими попередніми дослідженнями показано, що у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) на фоні надваги та ожиріння спостерігалися істотно більші розміри ЖМ як натще, так і після холекінетика, ніж в осіб без гіпертензії, а фракція викиду ЖМ у них не досягала норми, що створює передумови для камінеутворення; поперечний розмір ЖМ та об'єм натще і після холекінетика істотно корелювали з рівнем діастолічного тиску, тобто, погіршення контролю за артеріальним тиском буде супроводжуватись подальшим перерозтягненням ЖМ, зниженням його скоротливої здатності та підвищенням ризику утворення каменів [1]. Проте, така думка потребує подальших досліджень, особливо з погляду на патогенетичне поєднання артеріальної гіпертензії та ожиріння з гіпотиреозом, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити кореляційні зв'язки розмірів ЖМ, визначених сонографічно, з клінічними, лабораторними та інструментальними параметрами у хворих на ГХ з ожирінням та гіпотиреозом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 40 пацієнтів (жінок – 90%, чоловіків – 10%, віком 53 років (48–61) з ГХ (стадія I – 28,5%, II – 71,5%) та надмірною масою тіла (надвага 53,1%, ожиріння 46,9%) на фоні супутнього гіпотиреозу (післяопераційний 50,9%, автоімунний 40,7%, гіпопластичний 8,3%) проведено сонографічне визначення розмірів ЖМ (апарат «Алока», Японія) та визначені їх кореляції з стандартними клінічними та лабораторно-інструментальними параметрами. Діагностика та лікування ГХ проведені за Наказом МОЗ № 436 від 3.07.2006 «Про затвердження прото-

колів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» і не вимагали збільшення обсягу обстежень.

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0.). Кореляційний ранговий аналіз проведено за Кендаллом. Аналізовані дані представлені як «медіана та інтерквартильний розмах»: Me (LQ–UQ), при критичному рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

Встановлено, що медіана довжини ЖМ становила 64,4 мм (56–87,0), ширини 25 мм (21,2–28,0), що відповідає раніше отриманим нами даним в аналогічних пацієнтів без гіпотиреозу: довжина 67 мм (60–72), ширина 24 мм (22–29) але з значно більшим міжквартильним розмахом (31 vs 12 мм) [1].

За проведеним кореляційним аналізом Кендалла, здовження ЖМ спостерігалось у старшої віці ( $\tau = 0,50$ ,  $p = 0,03$ ) і асоціювалось зі ступенем артеріальної гіпертензії ( $\tau = 0,52$ ,  $p = 0,02$ ), серцево-судинним ризиком ( $\tau = 0,46$ ,  $p = 0,050$ ), з кардіоспецифічним критерієм цитолізу аспаратамінотрансферазою (АСТ:  $\tau = 0,47$ ,  $p = 0,05$ ), збільшеною активністю нейтрофільного запалення (за сегментоядерними нейтрофілами крові:  $\tau = 0,50$ ,  $p = 0,03$ ) та пригніченням імунного запалення (за лімфоцитами:  $\tau = -0,51$ ,  $p = 0,05$ ; індексом імунореактивності ПР:  $\tau = -0,61$ ,  $p = 0,05$ ; лімфоцити/моноцити:  $\tau = -0,61$ ,  $p = 0,05$ ), а також з погіршенням структурно-функціонального стану нирок (за клітинами епітелію осаду сечі:  $\tau = 0,46$ ,  $p = 0,048$ ), за товщиною паренхіми лівої нирки:  $\tau = -0,47$ ,  $p = 0,05$  (рис. 1).

Збільшення ширини ЖМ так само було більш притаманно пацієнтам старших вікових груп ( $\tau = 0,48$ ,  $p = 0,04$ ) із збільшеною масою тіла (з індексом маси тіла:  $\tau = 0,65$ ,  $p = 0,005$ ). Збільшення поперечного розміру ЖМ також істотно асоціювалось з вищим ступенем артеріальної гіпертензії ( $\tau = 0,66$ ,  $p = 0,004$ ) та відповідно, вищим рівнем систолічного артеріального тиску ( $\tau = 0,60$ ,  $p = 0,01$ ), а також з активацією нейтрофільного запалення (за сегментоядерними

нейтрофілами:  $\tau = 0,51$ ,  $p = 0,05$ , за інтегральними запальними індексами – нейтрофіли/ШОЕ:  $\tau = 0,69$ ,  $p = 0,02$ ; несегментоядерні нейтрофіли/ШОЕ:  $\tau = 0,84$ ,  $p = 0,004$ ; індексом активності запалення:  $\tau = 0,73$ ,  $p = 0,08$ ; інтегральними індексом запалення:  $\tau = 0,69$ ,  $p = 0,02$ ), з погір-

шенням адаптаційних процесів (за адаптаційним потенціалом:  $\tau = 0,65$ ,  $p = 0,008$ ), а також зі стоншенням паренхіми нирок (лівої та правої:  $\tau = -0,49$ ,  $p = 0,049$  та  $\tau = -0,678$ ,  $p = 0,007$ , відповідно) та підвищенням ехогенності підшлункової залози ( $\tau = 0,68$ ,  $p = 0,01$ ).

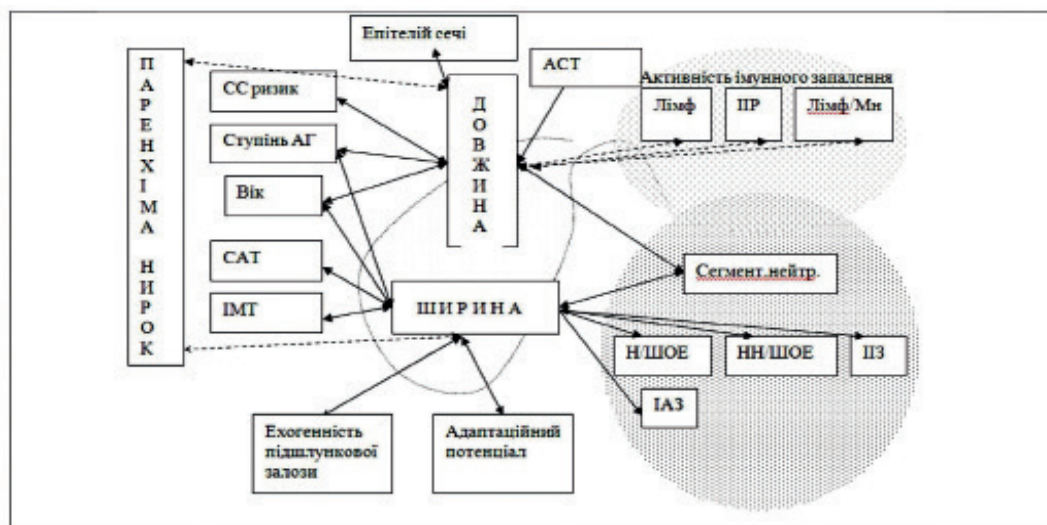


Рис. 1. Кореляційні зв'язки розмірів жовчного міхура у хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла та гіпотиреозом

Позначення: САТ – систолічний артеріальний тиск, ІМТ – індекс маси тіла, СС – серцево-судинна, АГ – артеріальна гіпертензія, АСТ – аспартатамінотрансфераза, Лімф – лімфоцити крові, ІІР – індекс імунореактивності, Мн – моноцити, Н – нейтрофіли, НН – несегментоядерні нейтрофіли, ІІЗ – інтегральний індекс запалення, ІАЗ – індекс активності запалення

## ОБГОВОРЕННЯ

Таким чином, за даними літератури та власними дослідженнями, розміри ЖМ при ГХ були збільшені як за умов гіпотиреозу, так і без нього. Це має важливе значення, адже розтягнення ЖМ рефлекторно пригнічує активність сфінктера Одді та може викликати низку рефлексів з боку серця через 5 спінальний сегмент, який вважається спільним для жовчного міхура та серця забезпечує інтерференцію [4, 2].

На нашу думку, другою патогенетичною зв'язувальною ланкою може виступати активація бета3-адренорецепторів, які описані на бурих адипоцитах, у ЖМ, папілярних м'язах міокарда, вінцевих артеріях, гепатоцитах [5–7]. Регульовальна роль бета3-адренорецепторів тільки вивчається в експериментах, у тому числі, за участю здорових добровольців [7]. Показано, що застосування бета3-агоністів (мірабегрон, BRL 37344) призводило до ліполізу білої жирової клітковини, покращенню толерантності до глюкози, зростання вмісту кон'югованих жирних кислот, супроводжувалось дозозалежним збільшенням розмірів ЖМ на 35%, що робить застосування бета3-агоністів перспективним напрямком лікування ожиріння, однак відкриває нові питання з

точки зору стану ЖМ [7]. Більш того, активація бета3-рецепторів в ендотелії судин впливала на коронарорелаксацію [5]. Однак точна дія цих рецепторів остаточно ще не встановлена, оскільки активація бета3-адренорецепторів викликала в експерименті пригнічення експресії та функції бета1- і бета2-адренорецепторів у різних тканинах, включаючи серце [6].

Особливої уваги питання бета3-адренергічної іннервації заслуговує за умов гіпотиреоїдизму. В експерименті у гіпотиреоїдних мишей були знижені гемодинамічні параметри, застосування бета3-агоніста (BRL 37344) мало негативний інотропний ефект, а сам гіпотиреоїдизм супроводжувався збільшенням експресії бета2- та бета3-адренорецепторів у клітинах в папілярних м'язів серця, тоді як кількість та активність бета1-рецепторів суттєво не змінилась. Тобто, активність бета3-адренорецепторів суттєво збільшувалася у кардіоміоцитах за умов гіпотиреозу [8]. З цієї точки зору для зменшення розтягнення ЖМ перспективним вважається вивчення застосування бета-блокаторів, усі з яких у високих дозах мають неселективну дію.

Ще одною спільною патогенетичною ланкою може бути вплив оксиду азоту одночасно на моторну функцію ЖМ та на судинний тонус, зрос-

тання якого і забезпечує артеріальну гіпертензію. Описано, що в експерименті донатор оксиду азоту L-аргінін збільшував тонус та скоротливість ЖМ, у добровольців нітрати суттєво порушували спускошення ЖМ, а L-аргінін нівелював цей ефект [9].

### ВИСНОВКИ

Розміри ЖМ при ГХ збільшені як за умов гіпотиреозу – 64,4 мм (56–87) і 25 мм (21,2–28), так і без нього – 67 мм (60–72) і 24 мм (22–29) з значно більшим міжквартильним розмахом (31 vs 12 мм) при гіпотиреозі. За кореляційним ранговим аналізом Кендалла, збільшення роз-

мірів ЖМ спостерігалось у старших за віком пацієнтів з більшим індексом маси тіла та корелювало зі зростанням стадії та ступеня гіпертензії, серцево-судинного ризику, активацією нейтрофільного та пригніченням імунного запалення, стоншенням паренхіми нирок та підвищенням ехогенності підшлункової залози, кардіоспецифічним цитолізом за АСТ. Підґрунтям таких зв'язків можна вважати спільну спінальну іннервацію серця та жовчного міхура, дисрегуляцію бета3-адренорецепції та порушення азот-залежної вазорелаксації.

Перспективним є вивчення розмірів ЖМ за умов інших кардіоваскулярних хвороб.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Radchenko LM, Dvoryakevich VY. The contractile capacity of the gallbladder in patients with hypertension and obesity. *Medychna hidrolohiya ta reabilitatsiya*. 2012; 3: 21–27.
2. Haleem S, Ansari MM, Khan TZ, Beg MH. Cholecysto-cardiac link. *Indian J. Med. Res.* 1991; 94: 47–49.
3. Shabanzadeh DM, Skaaby T, Sørensen LT, Jørgensen T. Screen-detected gallstone disease and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol*. 2017; 32 (6): 501–510. DOI: 10.1007/s10654-017-0263-x.
4. Thune A, Saccone GT, Scicchitano JP, Toouli J. Distension of the gall bladder inhibits sphincter of Oddi motility in humans. *Gut*. 1991; 32 (6): 690–693. DOI: 10.1136/gut.32.690.
5. Dessy C, Moniotte S, Ghisdal P et al. Endothelial  $\beta$ 3-Adrenoceptors Mediate Vasorelaxation of Human Coronary Microarteries Through Nitric Oxide and Endothelium-Dependent Hyperpolarization. *Circulation*. 2004; 110 (8): 948–954. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139331.85766.AF.
6. Molenaar P, Parsonage WA. Fundamental considerations of beta-adrenoceptor subtypes in human heart failure. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26 (7): 368–375. DOI: 10.1016/j.tips.2005.05.005.
7. Baskin AS, Linderman JD, Brychta RJ et al. Regulation of Human Adipose Tissue Activation, Gallbladder Size, and Bile Acid Metabolism by a  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Diabetes*. 2018; 67 (10): 2113–2125. DOI: 10.2337/db18-0462.
8. Arioglu E, Guner S, Ozakca I, Altan VM, Ozelikay AT. The changes in beta-adrenoceptor-mediated cardiac function in experimental hypothyroidism: the possible contribution of cardiac beta3-adrenoceptors. *Mol Cell Biochem*. 2010; 335 (1–2): 59–66. DOI: 10.1007/s11010-009-0241-z.
9. Luman W, Ardill JE, Armstrong E et al. Nitric oxide and gall-bladder motor function. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12 (5): 425–432. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00322.x.

*Стаття надійшла до редакції 26.01.2020*