

## Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Н.А. Черкашенко<sup>1</sup>, М.А. Ливзан<sup>2</sup>, Т.С. Кролевец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия.

### Резюме

**Цель исследования.** Актуализация информации о коморбидности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезни (ЖКБ), оценка клинических, лабораторных данных, в том числе уровней инсулина, лептина и адипонектина, у лиц с НАЖБП в сочетании с ЖКБ.

**Материалы и методы.** Согласно дизайну нами проведено открытое сравнительное исследование с включением 169 пациентов с НАЖБП. Сформированы следующие группы сравнения: группа 1 ( $n=95$ ) – пациенты с НАЖБП без ЖКБ, группа 2 ( $n=35$ ) – пациенты с НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем и группа 3 ( $n=39$ ) – пациенты с НАЖБП и ЖКБ, перенесшие холецистэктомию.

**Результаты.** Выявлена высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в группе пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию ( $\chi^2=6,198$ ;  $p\leq 0,05$ ), обнаружены положительные статистически значимые корреляционные взаимосвязи ЖКБ, перенесенной холецистэктомии с ИБС ( $r_s=0,172$ ,  $p\leq 0,05$  и  $r_s=0,241$ ,  $p\leq 0,05$ , соответственно). Отмечалось статистически значимое снижение уровня общего билирубина и общего белка у пациентов 3-й группы ( $H=7,376$ ,  $p\leq 0,03$  и  $H=6,345$ ,  $p\leq 0,04$ ). Уровень лептина статистически значимо выше и положительно взаимосвязан с холецистэктомией по результатам сравнительного и корреляционного анализа ( $H=5,812$ ,  $p\leq 0,05$ ,  $r_s=0,313$ ,  $p\leq 0,05$ ).

**Заключение.** Пациенты с НАЖБП, ЖКБ и перенесенной холецистэктомией имеют высокую распространенность ИБС; у пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, выявлен феномен инсулино- и лептинорезистентности, высокий уровень адипонектина; гиперлептинемия отмечена среди больных НАЖБП с ЖКБ после холецистэктомии.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, лептин, лептинорезистентность, холецистэктомия.

*Для цитирования:* Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 48–54. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000550

## Features of the course of gallstone disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease

N.A. Cherkashchenko<sup>1</sup>, M.A. Livzan<sup>2</sup>, T.S. Krolevets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>West-Siberian Medical Center, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**Aim.** To update information about comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstones disease (GD), evaluation of clinical and laboratory data, including insulin, leptin and adiponectin in individuals with NAFLD in combination with GD.

**Materials and methods.** According to the design, we conducted an open comparative study of 169 patients with NAFLD. The following comparison groups were formed: group 1 ( $n=95$ ) – patients with NAFLD without GD, group 2 ( $n=35$ ) – patients with NAFLD and GD and group 3 ( $n=39$ ) – patients with NAFLD, GD and previous cholecystectomy.

**Results.** A high prevalence of coronary heart disease was found in the group of patients with GD and cholecystectomy ( $\chi^2=6.198$ ,  $p\leq 0.05$ ); positive, statistically significant correlation relationships of cholelithiasis, cholecystectomy with ischemic heart disease ( $r_s=0.172$ ,  $p\leq 0.05$  and  $r_s=0.241$ ,  $p\leq 0.05$ , respectively). There was a statistically significant decrease in total bilirubin and total protein in patients of group 3 ( $H=7.376$ ,  $p\leq 0.03$  and  $H=6.345$ ,  $p\leq 0.04$ ). The level of leptin is statistically significantly higher and positively interrelated with cholecystectomy ( $H=5.812$ ,  $p\leq 0.05$ ,  $r_s=0.313$ ,  $p\leq 0.05$ ).

**Conclusion.** Patients with NAFLD, GD and previous cholecystectomy have a high prevalence of coronary heart disease; the phenomenon of insulin and leptin resistance, high level of adiponectin were revealed in patients with NAFLD and gallstones; hyperleptinemia was observed among patients with NAFLD, GD after cholecystectomy.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, gallstones disease, leptin, leptin resistance, cholecystectomy.

*For citation:* Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Features of the course of gallstone disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutic Archive. 2020; 92 (2): 48–54. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000550

АГ – артериальная гипертензия  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИР – инсулинорезистентность

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
СО – стандартное отклонение  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ХС – холестерин  
ЩФ – щелочная фосфатаза

### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется развитием стеатоза, доброкачественного

и непрогрессирующего, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Резистентность к инсулину в печени, ассоциированная с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и дислипиде-

демией, является основной метаболической средой, способствующей возникновению НАЖБП. НАЖБП в настоящее время считается печеночной экспрессией метаболического синдрома. При данном заболевании отмечен высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных с ними кардиоваскулярных катастроф, что и обуславливает пристальное внимание терапевтов и гастроэнтерологов к данной проблеме [1].

Доказана тесная связь НАЖБП с другим не менее распространенным заболеванием печени и желчевыводящих путей – желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Несмотря на достаточную осведомленность об особенностях описываемых заболеваний, актуальность изучения остается высокой в связи с неуклонным ростом числа больных, что отчасти связано с увеличением распространенности среди населения метаболических факторов риска данных патологий (ожирение, избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и др.) [2, 3]. Результаты крупного исследования, включающего анализ 7 800 441 выписного эпикриза, среди которых в 32 347 (0,4%) и 271 049 (3,5%) случаях установлен диагноз НАЖБП и хронические заболевания печени, соответственно, демонстрируют, что в 3,5 раза чаще отмечено именно сочетание НАЖБП и ЖКБ, нежели других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Отечественные ученые демонстрируют, что треть пациентов с НАЖБП на момент обследования имеют ЖКБ [5].

**Целью** данной публикации стала актуализация информации о коморбидности НАЖБП и ЖКБ, а также оценка клинических, лабораторных данных, в том числе гормонов пищевого поведения (инсулина, лептина и адипонектина), у лиц с НАЖБП в сочетании с ЖКБ.

## Материалы и методы

Согласно дизайну нами проведено открытое сравнительное исследование с включением 169 пациентов с НАЖБП.

Основной критерий включения в исследование – установленный диагноз НАЖБП. Из исследования исключались пациенты с подозрением на алкогольную или наркотическую зависимость, имеющие лекарственное, вирусное, аутоиммунное поражение печени, болезни накопления, цирроз печени, онкологические заболевания, тяжелые сопутствующие заболевания, такие как некорригированная артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2-го типа в стадии декомпенсации и др., беременность, период лактации.

Для оценки клинических признаков поражения гепатобилиарной системы проведен опрос пациентов, собран анамнез жизни и заболевания, лекарственный анамнез. Обследования включали общеклинические (сбор физикальных данных с использованием стандартных методов осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации), стандартные лабораторные (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови), инструментальные (ультразвуковое исследование брюшной полости, эластометрия печени). Дополнительно определялись сывороточные уровни инсулина, лептина, адипонектина.

*Сведения об авторах:*

*Черкацкене Наталья Александровна* – зав. терапевтическим отделением ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр», врач-гастроэнтеролог, терапевт; ORCID: 000-003-3743-143X

*Ливзан Мария Анатольевна* – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней (ультразвуковое исследование), ректор ФГБОУ ВО «Омский ГМУ»; ORCID: 0000-0002-6581-7017; Scopus ID: 24341682600

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проводились на персональном компьютере при помощи программ Microsoft Excel, Statistica 6.1 [6]. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (с указанием межквартильного размаха). Нулевая гипотеза отвергалась при значениях  $p \leq 0,05$ . Сравнение двух и более не связанных друг с другом групп проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis H test) и Манна–Уитни (Mann–Withney U test) для количественных показателей и с использованием точного двустороннего критерия Фишера (Fisher exact  $p$ ), критерия сопряженности  $\chi^2$  Пирсона для номинальных данных. Взаимосвязи между показателями оценивались при помощи корреляционного анализа Спирмена (Spearman  $r_s$ ).

## Результаты и обсуждение

Группа из 169 пациентов с НАЖБП представлена лицами мужского (122 человека, 72,2%) и женского (47 человек, 27,8%) пола, среднего трудоспособного возраста – 50 (41–57) лет.

В зависимости от наличия в анамнезе подтвержденной ЖКБ различной стадии от физико-химической до калькулезного холецистита (наличие билиарной взвеси и/или конкрементов по данным ультразвукового исследования) или перенесенной холецистэктомии по поводу ЖКБ пациенты с НАЖБП разделены на группы сравнения: группа 1 ( $n=95$ ) – пациенты с НАЖБП без ЖКБ, группа 2 ( $n=35$ ) – пациенты с НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем и группа 3 ( $n=39$ ) – пациенты с НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомией в анамнезе. Группы были сравнимы по возрасту и полу.

По результатам расспроса обращало на себя внимание, что 40,5% пациентов не отмечали жалоб со стороны ЖКТ вообще, что имеет место как при НАЖБП, поскольку болевой синдром при данной патологии может появляться только при значительном увеличении печени в размерах и растяжении глассоновой капсулы, так и при ЖКБ в межприступном периоде, независимо от перенесенной холецистэктомии. Жалобы на боли в правом подреберье «билиарного типа» и/или дискомфорт (32,5 и 28,9% пациентов, соответственно) и горечь во рту (33,1%) могут быть обусловлены ЖКБ, однако при сравнительном анализе мы не получили достоверно значимых различий в группах по их распространенности и интенсивности. Данный факт может указывать и на моторные нарушения билиарного тракта как ведущий механизм появления жалоб [7]. Общесоматические жалобы отметили 15% пациентов, жалобы со стороны верхних отделов пищеварительного тракта (отрыжка воздухом, изжога, боли в эпигастрии) – 8,7%, нарушения стула (запор и/или диарея) – 10,6%. Различий в группах сравнения по наличию жалоб и их интенсивности нами не обнаружено.

Каждый пациент, вошедший в исследовательскую группу, имел определенный набор метаболических нарушений и состояний, ассоциированных с ними. Нами выяснено, что АГ страдали 109 (64,5%) пациентов, нарушением липидного обмена – 130 (77,0%), сахарным диабетом – 22 (13%), нарушением толерантности к глюкозе – 38 (22,5%), ИБС – 22 (13%), хронической обструктивной болезнью легких –

*Контактная информация:*

*Кролевец Татьяна Сергеевна* – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский ГМУ»; тел.: +7(913)156-04-14; e-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230; Scopus ID: 56848263100

**Таблица 1. Оценка результатов биохимического анализа крови в группах сравнения (Kruskal–Wallis H test)**

Показатель	Группа 1 (n=95)		Группа 2 (n=35)		Группа 3 (n=39)	
	среднее	СО	среднее	СО	среднее	СО
Гемоглобин, г/л	151,30	12,73	149,02	14,97	146,83	8,13
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,84	0,41	4,70	0,46	4,91	0,31
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	6,98	1,92	7,20	1,97	6,96	1,22
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	246,08	51,48	248,83	61,22	243,00	13,06
СОЭ, мм/ч	8,90	5,51	11,29	7,20	12,83	6,79
Глюкоза, ммоль/л	5,79	1,23	5,55	1,12	6,13	1,30
АЛТ, Ед/л	47,20	27,78	36,75	27,91	47,50	40,43
АСТ, Ед/л	31,07	14,11	26,13	8,70	32,33	22,83
АЛТ/АСТ	1,76	0,92	1,74	0,73	1,42	0,41
Общий белок, г/л*	75,47	5,92	77,88	6,04	72,40	1,82
ЩФ, Ед/л	174,01	184,45	121,65	102,94	183,50	96,87
ГГТ, Ед/л	60,56	47,14	66,06	50,41	60,02	18,09
Общий ХС, ммоль/л	5,90	1,24	5,63	1,38	6,03	1,48
Триглицерид, ммоль/л	2,37	1,01	3,28	3,41	2,05	0,32
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12	0,24	1,19	0,39	1,17	0,30
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,76	1,24	3,49	1,16	4,05	1,98
Общий билирубин, мкмоль/л*	15,17	8,59	15,01	9,35	9,82	2,67
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,23	4,16	6,18	4,90	2,80	0,8

*Примечание.* СО – стандартное отклонение, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Значения показателей гормонального статуса у пациентов с НАЖБП (n=169)**

Показатель	Значение		
	P50	P25	P75
Инсулин, мкЕд/мл	14,5	7,12	35,78
НОМА IR	5,23	2,35	11,45
Лептин, нг/мл	14,53	9,56	28,67
Рецепторы к лептину, нг/мл	8,03	3,98	9,45
Лептин/рецепторы к лептину	4,26	1,78	6,43
Адипонектин, мкг/мл	19,0	6,63	30,7

*Примечание.* P50 – медиана, P25 – верхний квартиль, P75 – нижний квартиль, НОМА IR – индекс ИР, лептин/рецепторы к лептину – отношение уровня лептина к уровню его растворимых рецепторов в сыворотке крови.

8 (4,7%), патология опорно-двигательного аппарата выявлена у 21 пациента (12,4%). При сравнительной оценке сопутствующей патологии в группах сравнения выявлена высокая распространенность ИБС в группе пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию ( $\chi^2=6,198$ ,  $p \leq 0,05$ ), обнаружены положительные статистически значимые корреляционные взаимосвязи ЖКБ и перенесенной холецистэктомии с ИБС ( $r_s=0,172$ ,  $p \leq 0,05$  и  $r_s=0,241$ ,  $p \leq 0,05$ , соответственно).

Многие эпидемиологические исследования подтверждают высокий риск развития и наличие сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ЖКБ, что, вероятно, связано с как общностью факторов риска развития заболеваний (ожирение, метаболический синдром, гипер- и дислипидемия), так и с нарушением состава микробиоты при биотрансформации и дисбалансе желчных кислот при формировании конкрементов [8]. Интересны данные о высокой распространенности кардиоваскулярных заболеваний среди пациентов после холецистэктомии в сравнении с па-

циентами с ЖКБ и сохраненным желчным пузырем [9]. Авторы предполагают, что есть несколько объяснений данному феномену. У лабораторных мышей после холецистэктомии отмечался более высокий уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [10]. Также известно, что при ЖКБ после удаления желчного пузыря при нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот происходит гиперактивация фарнезоид X-рецептора, что может приводить к нарушению липидного и углеводного обмена. В нашем исследовании данная ассоциация также прослеживается: обнаружена положительная статистически значимая взаимосвязь холецистэктомии и наличия сахарного диабета 2-го типа в анамнезе ( $r_s=0,241$ ,  $p \leq 0,05$ ). В данном случае может иметь значение и инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, так как инсулин оказывает самостоятельное угнетающее воздействие на моторику желчного пузыря. Имеются единичные исследования, подтверждающие роль дисбаланса гормонов, регулирующих моторику желчевыводящих путей после холецистэктомии [11, 12], и нарушения микробиоценоза толстой кишки в увеличении риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов после холецистэктомии [13].

По результатам сбора лекарственного анамнеза среди пациентов с НАЖБП с ЖКБ и без нее, после перенесенной холецистэктомии нами не обнаружено статистически значимых различий по частоте принимаемых лекарственных препаратов. С учетом метаболических нарушений пациенты исследуемой группы чаще принимали препараты для коррекции артериального давления (блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – 65,4%), липидов (статины – 34,5%), сахароснижающие препараты (метформин, ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4, препараты сульфонилмочевины – 42,4%), бета-адреноблокаторы (27,6%).

Результаты оценки антропометрических данных соответствовали ожирению и избытку массы тела [113 (66,9%)

Таблица 3. Значения показателей гормонального статуса в группах сравнения (Kruskal–Wallis H test)

Показатель	Группа 1 (n=95)		Группа 2 (n=35)		Группа 3 (n=39)	
	среднее	СО	среднее	СО	среднее	СО
Инсулин, мкЕд/мл	24,39	26,43	28,22	30,02	32,80	41,15
НОМА IR	6,75	7,38	7,05	7,51	9,04	11,34
Лептин, нг/мл*	20,70	14,93	18,93	16,11	69,16	50,67
Рецепторы к лептину, нг/мл	10,01	11,89	8,85	5,13	4,20	0,50
Адипонектин, мкг/мл	17,18	12,86	20,77	11,99	22,31	26,19

Примечание. \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

пациентов в первом случае и 56 (33,1%) – во втором]. Характер распределения жировой ткани во всех случаях соответствовал абдоминальному. При объективном осмотре нами оценивалось состояние кожных покровов, наличие «печеночных» знаков. Признаков желтухи, «сосудистых» звездочек не выявлено. «Рубиновые» пятна встречались у 83 (49,1%) пациентов. При осмотре органов брюшной полости увеличение размеров живота за счет увеличения объема жировой ткани отмечено у 103 (61%) пациентов, признаков наличия жидкости в брюшной полости (укорочение перкуторного звука во фланках) ни у одного пациента не выявлено. При глубокой пальпации болезненность в эпигастрии выявлена у 101 пациента (59,8%), в правом подреберье – у 111 пациентов (65,7%), в левом подреберье – у 21 пациента (12,4%). Болезненность при пальпации поджелудочной железы по Гроту отмечалась у 21 пациента (12,4%), желчнопузырные симптомы (Кера, Ортнера, Мюсси) оказались положительными у 73 (43,2%) пациентов. Нами определялись размеры печени по Курлову, их увеличение отмечено у 65 (43,6%) пациентов. Увеличения размеров селезенки как признака синдрома портальной гипертензии у обследуемых пациентов, включенных в исследование, не выявлено. Имелась положительная корреляционная взаимосвязь боли в левом подреберье и наличия ЖКБ ( $r_s=0,173$ ,  $p \leq 0,05$ ). Подобные изменения, вероятно, можно объяснить высокой распространенностью среди пациентов с ЖКБ хронического панкреатита, который встречался среди обследуемых в 135 случаях (79,9%) [14]. Различий при сравнении не обнаружено.

При анализе данных, полученных в результате проведения общего анализа крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) отклонений от нормы не выявлено. Результаты биохимического анализа крови представлены в табл. 1. Среди пациентов групп сравнения отмечено изменение функциональных проб печени, что не было ассоциировано с наличием ЖКБ по результатам сравнительного и корреляционного анализа. Таким образом, по данным нашего исследования, наличие ЖКБ не влияет на течение НАЖБП, в том числе и на изменение ее клинко-биохимической активности (НАСГ). В вопросе влияния ЖКБ на течение НАЖБП имеются спорные данные, демонстрирующие, подобно нашим, как отсутствие воздействия [15], так и негативное – ухудшение состояния печеночной ткани (некротическая инфильтрация, фиброз) по результатам биопсии печени [16]. Отмечалось статистически значимое снижение уровня общего билирубина и общего белка у пациентов 3-й группы.

Известно, что ИР и ожирение играют ключевую роль в развитии НАЖБП [17]. Все большее внимание отводится и другим компонентам развития и прогрессирования НАЖБП, в частности гиперсекреции гормонов висцеральной жировой ткани. Лептин – многофункциональный гормон, секретлируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, – является продуктом экспрессии гена ожирения (об-

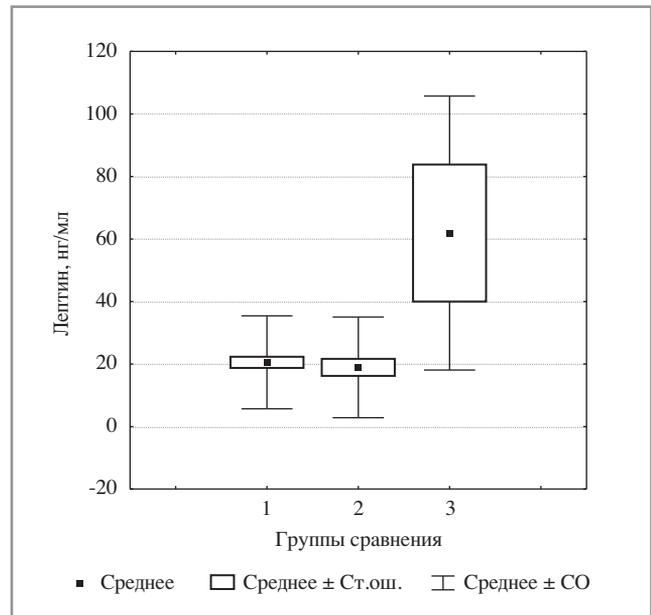
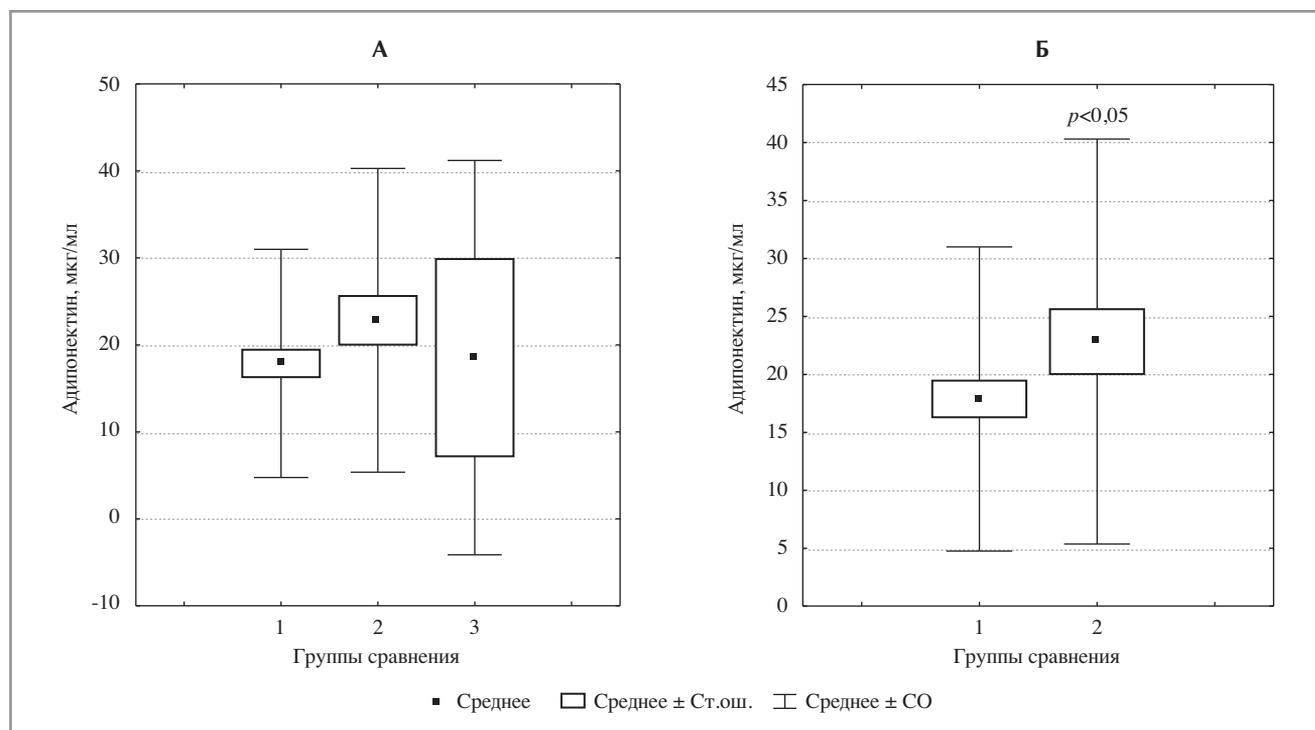


Рис. 1. Диаграмма размаха уровня лептина в группах сравнения.

гена). Воздействуя на дугообразное ядро гипоталамуса через нейропептид Y, данный гормон оказывает анорексигенное действие, снижая потребление пищи и активируя энергетический баланс. Он участвует в регуляции пищевого поведения, энергетического обмена и массы тела, влияет на процессы ангиогенеза, гемопоэза, фиброгенеза, воспаление, иммунные реакции [17–20].

Результаты оценки гормонального профиля представлены в табл. 2. Нами установлено, что для пациентов, страдающих НАЖБП, характерны гиперинсулинемия, ИР, а также гиперлептинемия, лептинорезистентность при нормальном количестве адипонектина [20, 21].

Значения показателей гормонального статуса в группах сравнения представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание значительный прирост уровня лептина в группе пациентов после холецистэктомии, что наглядно продемонстрировано на рис. 1. Уровень лептина положительно взаимосвязан с холецистэктомией по результатам корреляционного анализа ( $r_s=0,313$ ,  $p \leq 0,05$ ). В группе пациентов с ЖКБ и НАЖБП в сравнении с пациентами, страдающими НАЖБП без сопутствующей ЖКБ, напротив, отмечалась другая тенденция. Уровень лептина имел отрицательной направленности корреляционную связь с ЖКБ ( $r_s=-0,134$ ,  $p > 0,05$ ) без достижения статистической значимости, но достоверно выше оказался уровень адипонектина (рис. 2) – гормона, оказывающего обратное, по сравнению с лептином, метаболическое действие.



**Рис. 2.** Диаграммы размаха уровня адипонектина среди пациентов с НАЖБП, сопутствующей ЖКБ (группа 2) и без нее (группа 1) (Б) и в группах пациентов с НАЖБП, страдающих ЖКБ (группа 2) и нет (группа 1), а также перенесших холецистэктомию (группа 3) (А).

В ряде исследований продемонстрировано, что ряд гормональных нарушений, в частности ИР и гиперлептинемия, ассоциированы с ЖКБ [22, 23]. Известно, что основными патогенетическими механизмами формирования камней в желчном пузыре являются нарушение моторики желчного пузыря, перенасыщение желчи ХС, а также формирование холестериновых мицелл в желчи. Гиперинсулинемия, наблюдаемая у пациентов с НАЖБП, с одной стороны, увеличивая печеночную секрецию ХС, приводит к перенасыщению им желчи, а с другой – замедляет моторику желчного пузыря, что может рассматриваться как один из механизмов тесной патогенетической взаимосвязи ЖКБ и НАЖБП. В нескольких исследованиях показано, что гиперинсулинемия и ИР даже у лиц без клинических признаков сахарного диабета [24] независимо ассоциированы с повышенным риском ЖКБ [25]. ИР, как продемонстрировано [26], является предиктором ЖКБ даже у лиц, не страдающих сахарным диабетом и/или ожирением.

Влияние лептина на ЖКБ в первую очередь ассоциируют с нарушением липидного профиля, увеличением ХС ЛПНП, общего ХС, триглицеридов, аполипопротеина В в сравнении со здоровыми лицами [27]. Имеются результаты исследований на мышах о влиянии лептина на моторику ЖКТ и, в частности, модулирующий эффект в отношении холецистокинина – гормона, вырабатываемого клетками двенадцатиперстной и терминального отдела тощей кишки, реализующего как системные эффекты (чувство сытости), так и местные – расслабление сфинктера Одди, увеличение тока желчи [28]. Реализация такого эффекта лептина возможна, как предполагают авторы, путем парасимпатической афферентной импульсации и через кишечные пептиды [29–31]. Доказано, что лептин регулирует экспрессию генов, ответственных за объем желчного пузыря, рН желчи, за транспорт воды, натрия, хлоридов и бикарбонатов [32]. Также известно, что данный гормон повы-

шает экспрессию гена рецептора холецистокинина А, гена рецептора ацетилхолин-бета2, гена  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимой протеинкиназы и снижает экспрессию гена муцина 3, гена карбоксилэстеразы, гена ГМГ-КоА-редуктазы и гена рецепторов ХС ЛПНП [33]. Таким образом, снижение чувствительности к лептину, как в ситуации лептинорезистентности при НАЖБП, может приводить и к снижению моторики желчного пузыря, ЖКТ, оказывая патогенетическое воздействие на формирование камней.

Как один из механизмов взаимосвязи можно рассматривать и взаимовлияние лептина и инсулина, поскольку очень часто мы наблюдаем сочетание гиперлептинемии и гиперинсулинемии. Сигнальные механизмы лептина и инсулина в метаболизме глюкозы и расходе энергии немного отличаются, однако оба гормона действуют на рецепторы в одной и той же зоне гипоталамуса и приводят к снижению аппетита. При воздействии инсулина и глюкозы на адипоциты синтез лептина по механизму обратной связи может существенно увеличиться. С одной стороны, отмечено, что повышение уровня лептина в плазме крови приводит к снижению выработки инсулина, подавляя чувствительность скелетных мышц и жировой ткани к его воздействию, а также его действие на клетки печени [34].

Известно, что гиперлептинемия ассоциирована с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [35], в результате как атерогенных эффектов данного гормона, так и влияния на свертываемость крови, вызывая гиперагрегацию тромбоцитов. Адипонектин, напротив, оказывает противовоспалительное, антиатерогенное действие (угнетает адгезию моноцитов, снижает их фагоцитарную активность и уменьшает накопление измененных липопротеинов в стенке сосудов, уменьшает повреждение эндотелия сосудов и стимулирует выработку оксида азота). Гипоадипонектинемия является фактором риска нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуля-

ционного гемостаза, что приводит к усилению процессов тромбообразования [36]. В нашем исследовании мы получили возрастание уровня лептина у лиц, перенесших холецистэктомию, в сравнении с пациентами, страдающими НАЖБП, ЖКБ с сохраненным желчным пузырем, имеющих статистически значимое увеличение уровня адипонектина. Таким образом, мы можем предполагать влияние дисбаланса гормонов жировой ткани на увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов после холецистэктомии. Однако по результатам исследований других авторов выявлено, что у больных ЖКБ с избыточной массой тела уровень лептина достоверно выше, а уровень сывороточного адипонектина – ниже, по сравнению с больными ЖКБ с нормальной массой тела [37]. Среди наших пациентов лиц с нормальной массой тела не было, что может исказить результаты исследования и требует дальнейшего анализа.

Мы также провели нашим пациентам с НАЖБП оценку стадии фиброза печени по результатам эластометрии, тем более что, по результатам исследований, прогрессирование фиброза при НАЖБП приводит к прогрессирующему течению ЖКБ независимо от традиционных факторов риска холелитиаза [38, 39]. Распределение по стадиям фиброза было

равномерным с небольшим преобладанием числа пациентов с НАЖБП, имеющих 1-ю стадию фиброза печени (62 пациента, 28,86%). Пациентов со 2-й стадией фиброза было 49 (22,82%), с 3-й стадией – 46 (21,48%). Пятьдесят восемь пациентов (26,85%) на момент обследования не имели признаков фиброза печени. Статистически достоверных различий в группах сравнения и/или корреляционных взаимосвязей с ЖКБ, перенесенной холецистэктомией в нашем исследовании не обнаружено.

## Заключение

Установлено, что пациенты с НАЖБП, ЖКБ и перенесенной холецистэктомией имеют высокую распространенность ИБС.

Для пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, характерен феномен ИР и лептинорезистентности, высокий уровень адипонектина.

Статистически значимое повышение уровня лептина отмечено среди больных НАЖБП с ЖКБ и холецистэктомией в анамнезе.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Translat Hepatol*. 2017;5:384-93. doi: 10.14218/JCTH.2017.00013
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya YeK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80 (In Russ.)] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
- Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6571-92. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6571
- Reddy SK, Zhan M, Alexander HR, El-Kamary SS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8301-11. doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8301
- Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):20-3 [Dicheva DT, Kuznetsova EI. Modern aspects of nonalcoholic fatty liver disease patients treatment. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):20-3 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.8.20-23
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Ю.А. Данилова. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glanc S. Biomedical statistics. Translate from English Yu.A. Danilov. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (In Russ.)].
- Макарова Ю.В., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б., Осипенко М.Ф. Динамика абдоминального болевого синдрома у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;(4):54-66 [Makarova YuV, Litvinova NV, Voloshina NB, Osipenko MF. Dynamics of abdominal pain syndrome in patients with cholelithiasis throughout the 10-year follow-up period. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;(4):54-66 (In Russ. and in Engl.)]. doi: 10.31549/2542-1174-2018-4-54-66
- Zheng Y, Xu M, Li Y, Hruba A, et al. Gallstones and Risk of Coronary Heart Disease Prospective Analysis of 270 000 Menand Women From 3 US Cohorts and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):1997-2003. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307507
- Lailai Fan, Baihui Chen, Zhijuan Dai. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *SCienTifiCReportS*. 2017;7:15104. doi: 10.1038/s41598-017-15430-5
- Amigo L, Husche C, Zanlungo S, et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int*. 2011;31:52-64. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x
- Zweers SJ, Booij K, Komuta M, et al. The human gallbladder secretes fibroblast growth factor 19 into bile: towards defining the role of fibroblast growth factor 19 in the enterobiliary tract. *Hepatology*. 2012;55:575-83. doi: 10.1002/hep.24702
- Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Бордин Д.С. и др. Резолюция экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомиического синдрома». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):96-108 [Ivashkin VT, Okhlobystin AV, Bordin DS, et al. Postcholecystectomy syndrome: the modern approach: resolution of Advisory council. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):96-108 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-96-108
- Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, Gabay G, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. *Environ Microbiol Rep*. 2015;7:874-80. doi: 10.1111/1758-2229.12319
- Хатьков И.Е., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):13-26 [Khatkov IE, Livzan MA, Osipenko MF, et al. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):13-26 (In Russ.)].
- Yilmaz Y, Ayyildiz T, Akin H, et al. Gallstone Disease Does Not Predict Liver Histology in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2014;8(3):313-7. doi: 10.5009/gnl.2014.8.3.313
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone Disease Is Associated with More Severe Liver Damage in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41183:1-5.
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;155(7):43-51 [Krolevets TS, Livzan MA. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastroenterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;155(7):43-51 (in Russ.)]
- Опенко Т.Г. Роль адипокинов в патогенезе метаболического синдрома. *Мир науки, культуры, образования*. 2010;6-1:227-32

- [Openko TG. The role of adipokines in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Mir Nauki, Kul'tury, Obrazovaniya*. 2010;6-1:227-32 (In Russ.)].
19. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1103-12.
  20. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Чебаненко Е.В., Мазур И.И. и др. Прогностическая модель неинвазивной оценки формирования и прогрессирования фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(3) [Krolevets TS, Livzan MA, Chebanenko EV, Mazur II, et al. Predictive model of non-invasive assessment of the formation and progression of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(3) (In Russ.)]. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27713>
  21. Zhang W, Telemaque-Potts S, Anderson PR, Wang Z, An Jie, et al. OR-2: Adenoviral leptin as gene therapy for obesity related hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(S3):1A.
  22. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкашенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Медицинский совет*. 2015;13:58-63 [Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Cherkaschenko NA. Leptin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. *Medical Council*. 2015;13:58-63 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-58-63
  23. Lei ZM, Ye MX, Fu WG, et al. Levels of serum leptin, cholecystokinin, plasma lipid and lipoprotein differ between patients with gallstone or/and those with hepatolithiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7:65-9.
  24. Mendez-Sanchez N, Bermejo-Martinez LB, Vinals Y, et al. Serum leptin levels and insulin resistance are associated with gallstone disease in overweight subjects. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6182-7. doi: 10.3748/wjg.v11.i39.6182
  25. Misciagna G, Guerra V, DiLeo A. Insulin and gallstones: a population case control study in southern Italy. *Gut*. 2000;47(1):144-7. doi: 10.1136/gut.47.1.144
  26. Kim JM, Lee HL, Moon W. Association between insulin, insulinresistance, and gallstone disease in Korean general population. *Korean J Gastroenterol*. 2007;50(3):183-7.
  27. Chang Y, Sung E, Ryu S, et al. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. *J Korean Med Sci*. 2008;23:644-50. doi: 10.3346/jkms.2008.23.4.644
  28. Sarac S, Atamer A, Atamer Y, et al. Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis. *J Intern Med Res*. 2015;43(3):385-92. doi: 10.1177/0300060514561134
  29. Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Svatek CL, et al. Decreased gallbladder response in leptin-deficient obese mice. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:438-42.
  30. Yarandi SS, Hebbar G, Sauer CG, et al. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition*. 2011;27:269-75. doi: 10.1016/j.nut.2010.07.004
  31. De Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One*. 2012;7:e32967. doi: 10.1371/journal.pone.0032967
  32. Florian V, Caroline F, Francis C, et al. Leptin modulates enteric neurotransmission in the rat proximal colon: An in vitro study. *Regul Pept*. 2013;185:73-8. doi: 10.1016/j.regpep.2013.06.010
  33. Swartz-Basile DA, Lu D, Basile DP, Graewin SJ, Al-Azzawi H. Leptin regulates gallbladder genes related to absorption and secretion. *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol*. 2007;293(1):G84-G90. doi: 10.1152/ajpgi.00389.2006
  34. Graewin SJ, Kiely JM, Lu D, et al. Leptin regulates gallbladder genes related to gallstone pathogenesis in leptin-deficient mice. *J Am Coll Surg*. 2008;206:503-10. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.015
  35. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007;(1):5-7 [Zvenigorodskaja LA. Metabolic syndrome: the basics of pathogenesis, future research. *Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastrojenterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2007;(1):5-7 (In Russ.)].
  36. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(3):203-8 [Drapkina OM, Korneeva ON, Palatkina LO. Adipokines and cardiovascular diseases: impact on pathogenesis and therapeutic perspectives. *Arterial'naja Gipertenzija*. 2011;17(3):203-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-3-203-208
  37. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;18(1):37-45. doi: 10.1515/hmbci-2013-0053
  38. Wang SN, Yeh YT, Yu ML. Hyperleptinaemia and hypo adiponectinaemia are associated with gallstone disease. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(3):176-80. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01611.x
  39. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: Incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7277-85. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7277

Поступила 24.11.2019