

Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом

Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых², К.Н. Наджафова¹, А.В. Вовк¹, А.В. Кошеев³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В современном мире уровни заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и метаболическим синдромом (МС) демонстрируют постоянный рост. Все чаще ЖКБ называют неканоническим кластером МС, потому как основные компоненты этого синдрома являются также и модифицируемыми факторами риска ЖКБ. В данной статье рассматриваются патогенетические параллели в развитии ЖКБ и МС: инсулинорезистентность и гормоны жировой ткани, нарушения липидного обмена, факторы иммунного воспаления и системы цитокинов. Также освещены возможные механизмы влияния холецистэктомии на обмен веществ и течение МС у данной категории больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, дислипидемия, инсулинорезистентность, гормоны жировой ткани, цитокины

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 209–214. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616

Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome

Yu.P. Uspenskiy^{1,2}, Yu.A. Fominykh², K.N. Nadzhafova¹, A.V. Vovk¹, A.V. Koshcheev³

¹Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Nowadays there is a steady tendency to increase the number of patients with gallstone disease and metabolic syndrome. Increasingly, gallstone disease is called a non-canonical cluster of metabolic syndrome, because the main components of metabolic syndrome are also modifiable risk factors for gallstone disease. This article discusses the pathogenetic parallels in the development of gallstone disease and metabolic syndrome - insulin resistance and hormones of adipose tissue, lipid metabolism disorders, immune factors and the cytokine system. There are described possible effects of cholecystectomy on metabolism in patients with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, cholelithiasis, cholecystectomy, dyslipidemia, insulin resistance, hormones of adipose tissue, cytokines

For citation: Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., et al. Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 209–214. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖП – желчный пузырь

ИЛ – интерлейкин

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

СД – сахарный диабет

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

Введение

Метаболический синдром (МС) привлекает внимание врачей разных специальностей, приобретая мультидисциплинарный характер. Распространенность его в популяции, по разным данным, составляет 20–40%, рост данной патологии продолжается, особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Распространенность синдрома среди детей и подростков возросла за последние 20 лет в 1,5 раза, достигнув 6,5%. По данным статистики экономически развитых стран, от лишнего веса страдают как минимум 10–15% детей и подростков [1].

В настоящее время в состав канонических кластеров МС принято включать абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, неалкогольную жировую болезнь печени, атерогенные нарушения липидного спектра крови, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена и сахарный диабет (СД), повышение уровня мочевой кислоты и подагру.

При МС нарушается функционирование «пищеварительно-транспортного конвейера». В наши дни активно обсуждается формирование гастроэнтерологических кластеров МС, именуемых «метаболической триадой». В состав «метаболической триады» принято включать заболевания

гепатобилиарной зоны, пищевода и толстой кишки. К заболеваниям гепатобилиарной зоны, кроме неалкогольной жировой болезни печени, относят желчнокаменную болезнь (ЖКБ) и холестероз стенки желчного пузыря (ЖП). К заболеваниям пищевода, в свою очередь, относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, а к патологии толстого кишечника – дискинезию по гипомоторному типу, образование полипов и дивертикулов [2].

Заболевания гепатобилиарной системы при МС, по данным исследований, встречаются в 64% случаев, а ЖКБ обнаруживается в 19% случаев. В развитых странах распространенность ЖКБ во взрослой популяции составляет 10–15%. При этом у пациентов с нормальной массой тела ЖКБ встречается только в 1,5–2,7% случаев, а при ожирении – в 9,8–18,4% [3]. В мире ежегодно проводится более 1 млн операций, обусловленных холелитиазом, с удалением ЖП или конкрементов из желчных протоков. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. распространенность ЖКБ в популяции достигнет 20%. И это неудивительно, ведь такие компоненты МС, как ожирение, дислипидемия и СД, одновременно повышают и риск развития ЖКБ.

Данные об ассоциации ЖКБ с МС и отдельными его компонентами

Риск развития ЖКБ напрямую сопряжен с числом компонентов МС, имеющих у отдельного больного. Это подтверждалось данными разных исследований на протяжении многих лет.

Так, по данным одномоментного исследования N. Mendez-Sanchez (2005 г.), частота развития МС у больных ЖКБ достигала 40%. Чем больше компонентов МС у каждого больного, тем выше оказалась вероятность развития ЖКБ. Наличие одновременно 4 компонентов МС увеличивало шансы возникновения ЖКБ в 5,54 раза [4].

В исследовании С. Сојосаги и соавт. (2010 г.) принимали участие 449 больных с МС, из них у 69,5% выявлена ЖКБ. Результаты исследования показали, что при наличии 4 или 5 компонентов МС шансы развития ЖКБ увеличивались в 3,3 раза. Изолированная инсулинорезистентность повышала вероятность развития ЖКБ в 2,1 раза [5].

Сведения об авторах:

Успенский Юрий Павлович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-6434-1267

Фоминых Юлия Александровна – к.м.н., доц., доц. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-2436-3813

Вовк Андрей Владиславович – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0002-6550-589X

Кошечев Антон Викторович – к.м.н., ассистент каф. оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-1803-5298

В крупном китайском исследовании, выполненном L. Chen (2012 г.), участвовали 7570 человек, средний возраст которых составил 45 лет, по гендерному составу преобладали мужчины. ЖКБ в обследованной группе встречалась с частотой 12,1%, после выполнения коррекции на возраст у лиц с МС подтвердились более высокие шансы развития ЖКБ. Зависимость оказалась более выраженной у лиц женского пола: отношение шансов у женщин составило 1,68, в то время как у мужчин – 1,29. Результаты исследования подтвердили большую частоту возникновения холелитиаза у больных с сочетанием нескольких компонентов МС [6].

Интересные данные получены тайваньским исследователем P. Su и соавт. (2019 г.). Ими обследованы 3190 человек разных возрастов с МС и без него. Коллектив авторов пришел к заключению, что наибольшая вероятность развития ЖКБ оказалась в группе пациентов с МС младше 50 лет [7]. Эти данные подтверждают тенденцию к «омоложению» ЖКБ. Хотя общепризнанно, что риск возникновения ЖКБ возрастает с увеличением возраста пациента, в современном мире распространенность холелитиаза у молодых людей постоянно растет, в том числе встречается ЖКБ и у детей с частотой около 5%. Также наблюдается изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения числа заболевших мужчин. Если ранее соотношение женщин и мужчин составляло 5–6:1, то теперь – 2–3:1. Очевидно, не последнюю роль в изменении облика больного ЖКБ играют ожирение и МС.

Инсулинорезистентность и система протеогормонов

Считается, что в развитии холестериновой ЖКБ важное место занимает инсулинорезистентность. Многие авторы это подтверждают и предполагают, что ЖКБ является дополнительным компонентом МС. Печеночная инсулинорезистентность участвует в росте фактора транскрипции FoxO1. При этом возрастает экспрессия транспортеров холестерина Abcg5 и Abcg8 в желчи, за счет чего повышается секреция холестерина в желчь. Также печеночная инсулинорезистентность приводит к уменьшению экспрессии ферментов, отвечающих за синтез желчных кислот (ЖК) [8].

В Корее выполнялось исследование с участием 19 503 мужчин, у которых не диагностирован СД. Это исследование продемонстрировало связь между развитием ЖКБ и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR. При анализе учитывалось множество факторов, таких как возраст, антропометрические данные, уровень физической активности, уровень гликемии и концентрация холестерина в крови, вредные привычки: курение, употребление алкоголя. В результате у мужчин с повышением индекса НОМА-IR выше 75-го перцентиля шансы развития ЖКБ оказались выше в 1,14 раза [9].

В развитии инсулинорезистентности значимое место отводят системе протеогормонов, которые синтезирует

Контактная информация:

Наджафова Кямаля Низамитдиновна – ст. мед. лаборант каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Тел.: +7(921)368-74-25; e-mail: kyamalyok@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8419-0272

жировая ткань. Вещества, синтезируемые увеличенными адипоцитами, воздействуют на чувствительность периферических тканей к инсулину [10]. Впервые в 1994 г. выделен лептин, адипонектин – в 1995 г., а резистин – в 2000 г. Адипонектин и лептин потенцируют эффекты инсулина, а резистин, наоборот, уменьшает чувствительность тканей к инсулину.

Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия также связывают с развитием ЖКБ. Установлено, что лептин может ускорять кристаллизацию холестерина, что способствует камнеобразованию. Но при этом он снижает уровень секреции липидов в желчь, гормон не оказывает прямого влияния на гидрофобность желчи. Лептин способствует снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови, подавляя активность фермента гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы [11].

Известно, что лептин участвует в регуляции экспрессии генов, ответственных за объем ЖП, рН желчи, транспорт воды и ионов [12]. Лептин усиливает экспрессию следующих генов: рецепторов холецистокинина А и ацетилхолин β^2 , Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеинкиназы. В то же время лептин подавляет экспрессию других генов: муцина, карбоксилэстеразы, гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [13].

S. Wang и соавт. полагают, что уровень адипонектина в крови можно рассматривать как маркер развития ЖКБ. Согласно полученным ими данным, образование холестериновых желчных камней ассоциировано со снижением уровня адипонектина, а пигментных желчных камней – с повышением уровня адипонектина [14].

Грелин представляет собой пептид, идентифицированный в 1999 г., определен как эндогенный лиганд гормона роста. Он воздействует на центральную нервную систему, ингибируя рецепторы холецистокинина и уменьшая симпатическую импульсацию. Доказано, что при более низких уровнях грелина распространенность МС заметно возрастает. Некоторые авторы считают, что повышение уровня грелина препятствует процессу камнеобразования, потому что он влияет на функцию ЖП подобно мотилину [15].

Висфатин – адипокин, который является пре-в-клеточным специфическим фактором. Ему свойственна инсулиномиметическая активность, при увеличении степени ожирения уровень висфатина повышается. Установлено, что уровень висфатина в сыворотке пациентов с ЖКБ значительно выше, чем у здоровых лиц, более выражена корреляция при формировании холестериновых камней, а также при индексе массы тела $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ [16].

Роль иммунных воспалительных реакций в развитии заболевания

Абдоминальными адипоцитами синтезируются различные вещества, способные активировать системную воспалительную реакцию организма. К ним относятся, в частности, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин (ИЛ)-6. ФНО- α способствует угнетению передачи инсулинового сигнала внутрь клетки, ингибирует липопротеинлипазу, стимулируя процесс липолиза в адипоцитах. Это приводит к увеличению содержания в мышцах свободных жирных кислот, повышая устойчивость к инсулину, поэтому ФНО- α может рассматриваться как медиатор инсулинорезистентности и хронического воспаления. Также

ФНО- α может способствовать уменьшению сократимости гладкомышечных клеток стенки ЖП, повышению секреции муцина и, как следствие, стимулировать агрегацию микролитов желчи [17].

ФНО- α стимулирует экспрессию ИЛ-6, который ингибирует синтез инсулиновых рецепторов, вследствие чего происходит снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, также этот цитокин подавляет адипогенез и уменьшает секрецию адипонектина. ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, повышает синтез фибриногена и С-реактивного белка. Есть исследования, подтверждающие выявление ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в стенке ЖП больных с ожирением [17].

И.Н. Григорьева и соавт. сравнивали содержание ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови двух групп больных: 1-я – с ЖКБ и МС, 2-я – с ЖКБ без МС. Среднее содержание ФНО- α в сыворотке крови у больных 2-й группы оказалось ниже ($2,9 \pm 1,0 \text{ пг/мл}$), чем у больных 1-й группы наблюдения ($6,0 \pm 0,5 \text{ пг/мл}$, $p < 0,05$). По их же данным у 2-й группы больных уровень ИЛ-6 оказался выше и составил $12,4 \pm 0,8 \text{ пг/мл}$, в то время как в 1-й группе – $7,6 \pm 1,5 \text{ пг/мл}$, $p < 0,05$ [18].

Ряд авторов придерживаются точки зрения, что белки острой фазы, уровень которых повышается под влиянием ИЛ-6, оказывают защитное действие, ограничивая процесс повреждения тканей. О.В. Гаус и соавт. изучали, как прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты влияет на уровень ИЛ-6 у пациентов с ЖКБ и МС. Авторы считают, что повышенный уровень ИЛ-6 у данной группы больных свидетельствует о том, что ИЛ-6 оказывает защитное действие и ограничивает вовлеченность тканей в патологический процесс [19].

Та же группа авторов оценивала влияние на развитие холелитиаза у больных с МС иммунологических маркеров: матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Активность данных маркеров оказалась выше при сочетании ЖКБ с МС. Ранее эти авторы выявили корреляцию между уровнем γ -глутамилтранспептидазы и активностью ФНО- α в крови пациентов с МС [20]. У пациентов с МС и дислипидемией ФНО- α способен активировать синтез матриксной металлопротеиназы-9, инициируя процесс иммунного воспаления, который, в свою очередь, ведет к микротравматизации стенки ЖП и осаждению кристаллов холестерина, способствуя камнеобразованию.

Дислипидемия – общее звено МС и ЖКБ

Нарушения липидного обмена ассоциированы с развитием атеросклероза, ожирения, ЖКБ, холестероза ЖП, стеатогепатоза, липогенной панкреатопатии, СД 2-го типа, липогенной нефропатии, поликистоза яичников, кохлеарных вестибулопатий и многих других заболеваний. Перечисленные заболевания объединяет то, что главным органом-мишенью при их развитии является печень. Как сформулировал профессор Л.Б. Лазебник, «атеросклероз – болезнь гепатоцита» [21].

При дислипидемии концентрация холестерина в желчи повышается, что приводит к выпадению в осадок кристаллов моногидрата холестерина. Перенасыщение холестерином пузырной желчи стимулирует повышение секреции муцина стенкой ЖП. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при повышении экскреции

холестерина в желчь формируется холестероз ЖП с нарушением его сократительной и концентрационной функции, в связи с чем отдельные авторы считают холестероз ЖП стадией ЖКБ [22].

Некоторые исследователи не выявляют изменений в липидном профиле сыворотки крови у больных с ЖКБ [23], однако гораздо чаще у пациентов с ранней физико-химической стадией ЖКБ все же обнаруживается выраженная дислипидемия, характеризующаяся, как правило, гиперхиломикронемией, гипер- β -липопротеинемией, гипо- α -холестеринемией и гипертриглицеридемией. Повышение фоновых уровней липопротеиновых частиц может быть обусловлено исходно высоким содержанием их предшественников – липопротеидов очень низкой плотности. Усиление их преобразования в ЛПНП может развиваться при снижении активности фермента липопротеинлипазы при наличии инсулинорезистентности и сохранении активности печеночной триглицеридлипазы. Также возможно нарушение элиминации из крови липопротеиновых частиц в результате снижения функции или уменьшения числа рецепторов к ЛПНП на мембранах клеток печени. Помимо этого гиперхолестеринемия может развиваться и при снижении скорости окисления холестерина в ЖК [24].

Гиперинсулинемия также принимает участие в липидном обмене печени, воздействуя на активность фермента гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, гиперинсулинемия способствует захвату ЛПНП гепатоцитами [23].

Развитие ЖКБ связывают с еще одним дополнительным фактором, а именно с генетически детерминированным уровнем липопротеина А. Увеличение в крови его концентрации выше нормальных значений (25 мг/дл) приводит к большему средству ЛПНП к тканям, и липидные частицы в желчи становятся более агрегальными. Все это способствует развитию холелитиаза [23].

С другой стороны, заболевания гепатобилиарной системы и сами влияют на липидный спектр крови. Дисбаланс в липидном метаболизме ассоциирован с нарушениями в системе энтерогепатической циркуляции, а также снижением активности клеток Купфера, приводящим к формированию внутривнутрипеченочного холестаза [17]. При хронических холециститах возрастает число циклов энтерогепатической циркуляции ЖК, что приводит к усилению катаболизма ЛПВП в печени и уменьшению содержания ЛПВП в сыворотке крови. Увеличение концентрации ЖК в клетках печени приводит к уменьшению количества рецепторов аполипопротеинов В и Е для ЛПНП на базолатеральной мембране гепатоцитов и, как следствие, повышению в крови уровня ЛПНП. Поэтому некоторые авторы полагают, что при ЖКБ уровни холестерина и ЖК в сыворотке крови и желчи у пациентов изменяются реципрокно [25].

МС, с одной стороны, является фактором риска ЖКБ, а с другой – еще и осложняет течение заболевания. В исследовании N. Ata и соавт. осуществлено наблюдение за 217 пациентами с ЖКБ, у 53% из них выявлены осложнения. Авторы пришли к выводу, что МС ассоциируется с осложненным течением ЖКБ. Исследователями выполнен многомерный анализ, по результатам которого сделан вывод о том, что наличие МС может являться одним из показаний для профилактического выполнения холецистэктомии [26].

Влияние холецистэктомии на обмен веществ у больных с МС

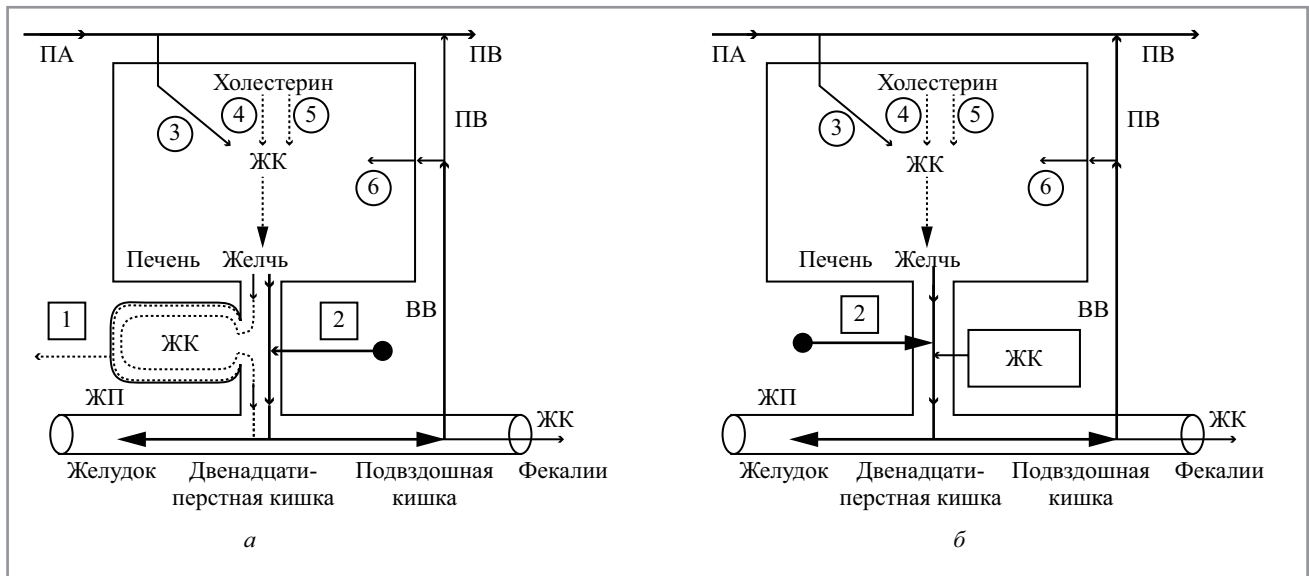
Основным методом лечения ЖКБ был и остается хирургический – холецистэктомия, уступая место в общехирургической практике лишь грыжесечению и аппендэктомии. Предполагается, что при выполнении по показаниям холецистэктомия приводит к полному восстановлению трудоспособности и улучшению качества жизни пациентов.

Данные о влиянии холецистэктомии на обмен веществ у больных с МС разнятся. Есть исследования, демонстрирующие благотворное влияние холецистэктомии на липидный обмен. Так, М.А. Дудченко и соавт. (2010 г.) изучали липидный обмен у 50 больных с МС с холелитиазом до и после холецистэктомии. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. По данным авторов, при одновременном наличии МС и холелитиаза в крови пациентов достоверно повышались уровни атерогенных липидов. Пациентам выполнялась лапароскопическая холецистэктомия, через 7 сут после которой отмечалось заметное снижение уровней атерогенных липидных частиц (уровни не доходили до нормальных значений), а через 30 сут после операции почти у всех пациентов наблюдалась нормализация показателей липидограммы [27].

Известно, что абдоминальное ожирение сопряжено с большими сложностями при проведении абдоминальных хирургических вмешательств. Помимо этого, клетки висцеральной жировой ткани имеют дополнительные морфофункциональные особенности. Для этих клеток характерно повышение плотности β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, поэтому абдоминальная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и менее чувствительна к антилипидитическому влиянию инсулина. При проведении хирургических манипуляций интраабдоминальные адипоциты подвергаются интенсивному липолизу. При этом высвобождается большое количество свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты попадают в кровоток и, достигнув печени, провоцируют метаболические расстройства. Токсические продукты перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, такие как липоперекиси, альдегиды и кетоны, в конечном итоге негативно влияют на весь организм в целом [27].

Кроме того, после удаления ЖП пациенты часто перестают соблюдать диету, не ограничивают употребление жирной пищи, в результате чего возможен повышение потребления калорий и развитие нарушений липидного и углеводного обмена. Проведенные исследования подтверждают, что холецистэктомия сама по себе может вызывать развитие неблагоприятных метаболических последствий в отдаленном периоде. В условиях отсутствия ЖП и выпадения его функций происходит нарушение процесса энтерогепатической циркуляции ЖК, что создает условия для развития МС и отдельных его компонентов.

В нормальных условиях ЖК в составе желчи попадают в кишку в периоды пищевой стимуляции и в периоды между приемами пищи, при этом наполнение и опорожнение ЖП осуществляется под действием механизмов нейрогормональной регуляции. У пациентов с хроническим калькулезным холециститом, а также после перенесенной холецистэктомии повышается число циклов пузырнезависимой энтерогепатической циркуляции ЖК (см. рисунок). В результате у таких больных больше образуется и нака-



Энтерогепатическая циркуляция ЖК у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б) [29]: 1 – пузырьнозависимая энтерогепатическая циркуляция ЖК; 2 – пузырьнонезависимая энтерогепатическая циркуляция ЖК; 3 – поступление ЖК в печень по печеночной артерии; 4 – синтез холевой кислоты: холестеринА7 α Агидроксилаза; 5 – синтез хенодесоксихолевой кислоты: холестеринА27 α Агидроксилаза; 6 – поступление ЖК в печень по воротной вене. ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена.

пливается в клетках печени гидрофобная гепатотоксичная дезоксихолевая ЖК, повышается вероятность возникновения холестаза и формирования морфологических изменений в печени [28].

После удаления ЖП происходит нарушение баланса путей сигналинга, связанного с обменом ЖК. В регуляции данных процессов участвуют фарнезоидные X-рецепторы (FXR) – факторы транскрипции, которые регулируют транспорт ЖК. Через них, вероятно, и координируются повторное использование и синтез *de novo* ЖК. FXR выполняет функцию индуктора экспрессии транспортеров, участвующих в выведении ЖК из гепатоцитов и энтероцитов, стимулируя процесс энтерогепатической циркуляции ЖК. Активация рецепторов FXR в подвздошной кишке индуцирует синтез FGF19 (фактор роста фибробластов), экспрессия которого снижается у больных ЖКБ [30]. После холецистэктомии происходит усиление вдвое синтеза ЖК, нарушается суточный ритм ядерного рецептора FGF19 и снижается его полуденный пик. Также после холецистэктомии возможно нарушение защитной функции FGF19 в печени и, как результат, – накопление более цитотоксичных и провоспалительных ЖК.

В развитии дальнейших нарушений гомеостаза могут участвовать изменения кишечного микробиома, а также эпигенетические изменения с вовлечением в процесс экспрессии генов, регулирующих метаболизм. Судя по всему,

холецистэктомия можно рассматривать в качестве дополнительного триггера потенциального фактора риска развития МС, даже если до операции отсутствуют серьезные метаболические расстройства.

Заключение

Общность патофизиологических процессов, протекающих в рамках МС и при холелитиазе, не вызывает сомнения. Центральное место в патогенезе МС и ЖКБ занимает именно висцеральное ожирение с каскадом метаболических расстройств, и растущая эпидемия ожирения все больше актуализирует эту проблему. МС является не только фактором развития ЖКБ, но и предиктором неблагоприятного течения данного заболевания. В то же время после выполнения холецистэктомии в новых условиях функционирования желчевыводящих путей могут появляться или развиваться уже имеющиеся обменные нарушения, способствующие развитию МС.

Отдельные компоненты МС также вносят весомый вклад в развитие холелитиаза, поэтому их своевременное выявление и коррекция являются важнейшими мерами профилактики и лечения ЖКБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Василевский Д.И., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. История хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений. *Педиатр.* 2018;9(4):87-104. [Vasilevsky DI, Sedletsky YuI, Anisimova KA, Davletbaeva LI. A history of surgical treatment for obesity and metabolic disorders. *Pediatr.* 2018;9(4):87-104 (In Russ.)]. doi: 10.17816/ped9487-104
2. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Соусова Я.В. и др. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома. *Врач.* 2018;29(12):3-8 [Uspensky YuP, Fominykh YuA, Sousova YaV, et al. Gastroenterological manifestations of the metabolic syndrome. *Vrach.* 2018;29(12):3-8 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-12-01

3. Ожирение (клинические очерки). Под ред. А.Ю. Барановского, Н.В. Ворохобинной. СПб.: Диалект, 2007 [Baranovskii AYU, Vorokhobina NV. Obesity (Clinical Essays). Saint Petersburg: Dialekt, 2007 (In Russ.)].
4. Mendez-Sanchez N. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(11):1653-7. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1653
5. Cojocaru C, Pandele GI. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2010;114(3):677-82.
6. Chen LY. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4215. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215
7. Su PY, Hsu YC, Cheng YF, et al. Strong association between metabolically-abnormal obesity and gallstone disease in adults under 50 years. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):117. doi: 10.1186/s12876-019-1032-y
8. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14(7):778-82. doi: 10.1038/nm1785
9. 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(4):644. doi: 10.3346/jkms.2008.23.4.644
10. Day CP, Daly AK. The genetic basis for non alcoholic and alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H. Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; p. 43-52.
11. Hyogo H, Roy S, Cohen DS. Restoration of gallstone susceptibility by leptin in C57BL/6Job/obmice. *J Lipid Res.* 2003;44:1232-40. doi: 10.1194/jlr.m300029-jlr200
12. Swartz-Basile DA, Lu D, Basile DP, et al. Leptin regulates gallbladder genes related to absorption and secretion. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(1):84-90. doi: 10.1152/ajpgi.00389.2006
13. Graewin SJ, Kiely JM, Lu D, et al. Leptin regulates gallbladder genes related to gallstone pathogenesis in leptin-deficient mice. *J Am Col Surg.* 2008;206(3):503-10. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.015
14. Wang SN, Yeh YT, Yu ML, et al. Serum adiponectin levels in cholesterol and pigment cholelithiasis. *Br J Surg.* 2006;93(8):981-6. doi: 10.1002/bjs.5395
15. Mendez-Sanchez N. Low serum levels of ghrelin are associated with gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(19):3096. doi: 10.3748/wjg.v12.i19.3096
16. Wang SN, Yeh YT, Wang ST, et al. Visfatin – a proinflammatory adipokine in gallstone disease. *Am J Surg.* 2010;199(4):459-65. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.01.014
17. Мухин Н.А., Фомсин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии). *Терапевтический архив.* 2008;80(8):30-8 [Mukhin NA, Fomsin VV, Moiseev SV, Shvetsov MYU. Cardiorenal syndrome with ischemic kidney disease (atherosclerotic renovascular hypertension). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2008;80(8):30-8 (In Russ.)].
18. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В. Роль ожирения, как компонента метаболического синдрома, при желчнокаменной болезни. *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.* 2010;24:37-9 [Grigoryeva IN, Logvinenko EV. The role of obesity as a component of the metabolic syndrome in gallstone disease. *Siberian Bull Hepatol Gastroenterol.* 2010;24:37-9 (In Russ.)].
19. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2013;11(3):125-9 [Gaus OV, Akhmedov VA. Clinical, biochemical and immunological features of gallstone disease associated with metabolic syndrome. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina.* 2013;11(3):125-9 (In Russ.)].
20. Ахмедов В.А., Керученко А.Л. Участие цитокинов в механизмах формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2012;10(1):76-80 [Akhmedov VA, Keruchenko AL. The participation of cytokines in the mechanisms of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina.* 2012;10(1):76-0 (In Russ.)].
21. Лазебник Л.Б. Атеросклероз – болезнь гепатоцита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;11:3-8 [Lazebnik LB. Atherosclerosis is a hepatocyte disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2011;11:3-8 (In Russ.)].
22. Yener O, Aksoy F, Demir M, et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turkish J Gastroenterol.* 2010;21(4):411-5. doi: 10.4318/tjg.2010.0128
23. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Липидный обмен и желчнокаменная болезнь. Новосибирск: Мегаграфикс, 2005 [Grigoryeva IN, Nikitin YuP. Lipid metabolism and gallstone disease. Novosibirsk: Megagrafiks, 2005 (In Russ.)].
24. Поляруш Н.А., Дворяшина И.В., Мочалов А.А., Феликсова И.В. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью. *Проблемы эндокринологии.* 2006;52(6):26-30 [Polyarush NA, Dvoryashina IV, Mochalov AA, Feliksova IV. Postprandial lipemia and insulinemia in women with obesity and gallstone disease. *Problemy endokrinologii.* 2006;52(6):26-30 (In Russ.)].
25. Войнова Л.В. Особенности обмена липидов крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004;5(23):96 [Voinova LV. Features of the exchange of blood lipids and bile in patients with cholelithiasis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2004;5(23):96 (In Russ.)].
26. Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Canadian J Gastroenterol.* 2011;25(5):274-6. doi: 10.1155/2011/356761
27. Дудченко М.А., Третяк Н.Г., Дудченко М.А. и др. Изменение липидов и липопероксидации крови вследствие эндовидеолaparоскопической холецистэктомии у пациентов с метаболической болезнью и холелитиазом. *Мир медицины и биологии.* 2010;4:28-30 [Dudchenko MA, Tretiak NG, Dudchenko MA, et al. Change in blood lipids and lipoperoxidation due to endovideolaparoscopic cholecystectomy in patients with metabolic disease and cholelithiasis. *Mir meditsiny i biologii.* 2010;4:28-30 (In Russ.)].
28. Honda A, Yoshida T, Tanaka N, et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. *J Gastroenterol.* 1995;30(1):61-6. doi: 10.1007/bf01211376
29. Тюрюмин Я.Л. Формирование литогенной желчи. Новый взгляд на старые проблемы [Turumin JL. the Formation of lithogenic bile. A new look at old problems (In Russ.)]. Available at: http://drturumin.com/Form_LG.html
30. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology.* 2004;126(1):322-42. doi: 10.1053/j.gastro.2003.06.005

Поступила 29.01.2020



OMNIDOCTOR.RU