УДК 616.366-003.7; 577.125; 616-008.9; 616.366-089

THE ROLE OF SERUM LIPIDS IN THE DEVELOPMENT OF GALLSTONE DISEASE

[1,2]Uspenskiy Yuriy Pavlovich, [2]Fominykh Yuliya Aleksandrovna, [1]Nadzhafova Kyamalya Nizamitdinovna, [3,4] Kosheev Anton Viktorovich, [4] Sultanova Flora Mirgalimovna

[1] St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

[2] St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Russia, St.Petersburg, Kirochnaya street, 41

[4] Elizavetinskaya hospital. 195257, St. Petersburg, 14 vavilovykh str., Litera A

Contact Information: Nadzhafova Kyamalya Nizamitdinovna- senior medical laboratory assistant of Department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru.

SUMMARY. Gallstones is a complex disease, the causes of its occurrence are not fully understood. There are described cholelithiasis risk factors, and the role of the metabolic syndrome in this process. This article presents a review of literature data on the role of serum lipids in the formation of gallbladder stones. We have discussed possible pathogenetic mechanisms, which demonstrate direct and inverse relationships between the development of gallstone disease and fractions of the blood lipid spectrum. The data of published clinical research about the relationship between the content of serum lipids and the risk of cholelithiasis are almost presented. Research data on the effect of cholecystectomy on lipid metabolism are also presented. There are formulated discussion questions requiring further studying for development of optimal methods of management of this category of patients.

KEY WORDS: gallstone disease; lipid metabolism, metabolic syndrome; cholecystectomy.

РОЛЬ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

[1,2] Успенский Юрий Павлович, [2]Фоминых Юлия Александровна, [1]Наджафова Кямаля Низамитдиновна, [3,4] Кощеев Антон Викторович, [4] Султанова Флора Миргалимовна

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

[3] Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

[4] Елизаветинская больница. 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, литера А

Контактная информация: Наджафова Кямаля Низамитдиновна — старший медицинский лаборант кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. Желчнокаменная болезнь является комплексным заболеванием, причины его возникновения остаются недостаточно изученными. В статье освещены факторы, влияющие на развитие желчнокаменной болезни, при этом особая роль отведена метаболическому синдрому. Представлен обзор данных литературы о роли липидов сыворотки крови в процессе формирования желчных камней. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы, демонстрирующие прямые и обратные связи между развитием желчнокаменной болезни и фракциями липидного спектра крови. Приведены данные опубликованных клинических исследований, направленных на изучение связи между количественным содержанием липидов сыворотки крови и риском холелитиаза. Также освещены данные исследований о влиянии холецистэктомии на липидный обмен. Сформулированы дискус-

сионные вопросы, требующие дальнейшего изучения для выработки оптимальных методов ведения данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь; липидный обмен; метаболический синдром; холецистэктомия.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по праву считается одной из самых распространенных болезней органов пищеварения и занимает третье место в структуре заболеваемости населения. В России ЖКБ по праву считается одной из самых частых патологий, достигая распространенности от 5 до 40% в зависимости от региона проживания [8]. Хирургические вмешательства по поводу ЖКБ занимают второе место в мире по частоте выполнения после операций по поводу воспаления аппендикса. В мире ежегодно проводится более 1 миллиона операций, обусловленных желчнокаменной болезнью и связанных с удалением желчного пузыря или удалением конкрементов из желчных протоков [12].

Выделяют различные причины образования камней в желчном пузыре. Это ускоренная кристаллизация холестерина в перенасыщенной холестерином желчи, накопление холестерина в стенке или полости желчного пузыря; нарушения в обмене апобелка, ответственного за транспорт холестерина в клетку; гипофункция желчного пузыря с длительным застоем желчи, гиперсекреция слизи на фоне воспаления в стенках желчевыводящих путей, дислипидемия [28]. Важнейшим фактором риска болезни является наследственная предрасположенность. Описано около 50 генов, играющих ту или иную роль в патогенезе ЖКБ [6]. В семьях с предрасположенностью к ЖКБ по линии матери эта патология встречается гораздо чаще, чем по линии отца [60].

Различные причины камнеобразования приводят к запуску двух основных патогенетических механизмов развития заболевания (таблица 1).

Существуют гипотезы, согласно которым, некоторые проявления ЖКБ носят иммунологический характер и могут рассматриваться как холангиопатии иммунной этиологии. При данном подходе камнеобразование может трактоваться как нормальная защитная реакция организма в ответ на инфицирование желчных путей, направленная на разрушение питательной базы для колоний экзогенов, а также на предотвращение распространения инфекции вверх по желчным путям и инфицирования интрапеченочных желчных протоков [16]. Отмечается и особое значение билиарной микробиоты как фактора развития, так и предотвращения холангиопатий различной этиологии [17].

В последние десятилетия отмечается быстрое увеличение распространенности ЖКБ среди взрослого населения Европы и США, преимущественно в промышленно развитых странах [40]. При сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения планеты [9]. Так какие же факторы способствуют росту заболеваемости ЖКБ?

Давно известны факторы риска ЖКБ, составляющие «правило 5 F»: женский пол (female), возраст старше 40 лет (forty), ожирение при индексе массы тела более 30 (fat), множественные беременности (fertile), диспепсия с метеоризмом (flatulent) [64]. И если раньше облик заболевания представляла пышнотелая дама в возрасте после 40, рожавшая детей, то в наше время этот облик меняется.

По данным научно-практических публикаций, в современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста [65]. Уже не нонсенс выявление холелитиаза в детском возрасте с частотой около 5% [39]. Данные мировой статистики подтверждают общее «омоложение» заболевания, а также отмечают изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин [40]. На это влияют образ жизни современного человека, особенности питания, низкая физическая активность, экология, лекарственные препараты, изменения кишеч-

Таблица 1

Основные теории развития ЖКБ [12]

Фундаментальная причина	Механизм камнеобразования
Застой желчи	Камнеобразование вследствие дискинезии желчных путей или изменений вязкости желчи.
Литогенность желчи	Камнеобразование за счет изменения состава секретируемых желчных кислот вследствие метаболических нарушений.

ного микробиома и много другое. Однако наиболее значимой многие авторы считают связь ЖКБ с ожирением и метаболическим синдромом, который назван экспертами ВОЗ «пандемией XXI века».

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ В КОНТЕКСТЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание различных специалистов. Проблема вышла из рамок сугубо кардиологических и эндокринологических, как считалось ранее, и заслуженно приобрела мультидисциплинарный характер. Частота встречаемости данного симптомокомплекса во взрослой популяции в среднем достигает 20%, в то же время его распространенность прогрессивно увеличивается и налицо признаки «омоложения» [37,38]. По данным ВОЗ в ближайшие 20 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [36].

В настоящее время доказана и не подвергается сомнению связь метаболического синдрома с артериальной гипертензией, абдоминальным типом ожирения, неалкогольной жировой болезнью печени, атерогенной дислипидемией, инсулинорезистентностью и связанными с ней нарушениями углеводного обмена (вплоть до развития сахарного диабета), гиперурикемией и/или подагрой [49].

Кроме того, при метаболическом синдроме четко прослеживается сбой в работе всего «пищеварительно-транспортного конвейера», теория существования которого была сформулирована академиком А.М. Уголевым, а позднее удостоена премий им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократа и золотой медали М.В. Ломоносова (1990) [37,38]. Сейчас уже активно обсуждается формирование гастроэнтерологических кластеров метаболического синдрома, именуемых «метаболической триадой». К ним относят заболевания пищевода, включающие эндоскопически негативную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь с частыми внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; заболевания печени и билиарного тракта — неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, ЖКБ, заболевания толстой кишки — дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы [35].

Предположения о связи метаболического синдрома и холелитиаза высказывались давно. У больных метаболическим синдромом по данным исследований заболевания печени и билиарного тракта встречаются в 64% случаев, из них ЖКБ обнаруживается в 19% случаев [19]. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают на то, что при ожирении, в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в жёлчь, отмечается жировая инфильтрация самой стенки жёлчного пузыря [18]. В результате этого снижается сократительная способность органа, что способствует повышению концентрации жёлчи, формированию застоя и развитию асептического воспаления в стенке (стеатохолецистит) [14]. Это позволяет рассматривать желчные пути как орган-мишень при атерогенной дислипидемии и говорить о желчнокаменной болезни не как о самостоятельном заболевании, а как о системном проявлении вследствие нарушенного метаболизма холестерина в печени [10].

В большинстве проведённых исследований достоверно показано, что именно с ожирения и развивающихся на его фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии запускается весь патогенетический «каскад» развития заболеваний, входящих в понятие метаболического синдрома [5]. При этом подчёркивается, что важен не столько сам факт наличия ожирения, сколько характер его распределения. Установлено, что именно адипоциты висцеральной жировой ткани обладают эндокринным потенциалом и могут самостоятельно секретировать провоспалительные цитокины, которые увеличивают содержание свободных жирных кислот путём активации липогенеза [48]. Свободные жирные кислоты в свою очередь, являются основным субстратом для синтеза атерогенных липопротеидов, обладают прямым цитотоксическим эффектом и усугубляют феномен резистентности тканей к инсулину [58].

В условиях метаболических нарушений функционально изменённые гепатоциты синтезируют неполноценные жёлчные мицеллы с повышенным содержанием холестерина и сниженным фосфолипидов, что усиливает литогенность жёлчи [24]. Обнаружено и то, что у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом повышена сывороточная концентрация инсулина, особенно в период ядрообразования (инициальная стадия формирования жёлчных конкрементов) [14, 18].

Частота выявления ЖКБ находится в прямой зависимости от количества компонентов

метаболического синдрома. Вероятность возникновения ЖКБ растет с увеличением числа компонентов метаболического синдрома, имеющихся у отдельного больного. Есть исследования по изучению ассоциации ЖКБ с метаболическим синдромом в целом и с отдельными его компонентами [7, 22, 27, 61]. По данным некоторых авторов наличие 5 компонентов метаболического синдрома (повышение индекса массы тела, абдоминальное ожирение, гипергликемия натощак, повышение артериального давления, гипертриглицеридемия) повышает риск развития ЖКБ в 4 раза [46, 47].

Опубликованы отдельные исследования, изучающие иммунный статус больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом. Особое значение при этом придается роли интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у данной категории больных [4].

Во всем мире накоплено много доказательств за и против участия липидов сыворотки крови в патогенезе ЖКБ, поэтому единого мнения по этому вопросу пока не выработано. Однако, учитывая тот факт, что 75–80 % желчных камней являются холестериновыми, трудно представить, что у больных ЖКБ отсутствуют нарушения липидного обмена [8]. По-видимому, в связи с этим в последнее время стали обращать более тщательное внимание на липидный обмен и его связь с формированием холестеринассоциированной патологии желчного пузыря.

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Процессы формирования литогенной желчи при дислипидемии и без нее различаются. У лиц без нарушений липидного обмена желчь перенасыщается холестерином вследствие уменьшения размера пула желчных кислот, что оказывается недостаточным для поддержания холестерина в растворенном состоянии [7]. При нарушениях липидного обмена происходит повышение экскреции холестерина в жёлчь и выпадение в осадок кристаллов моногидрата холестерина, что создает основу для формирования билиарного сладжа и конкрементов. Формирование липопротеинового профиля сыворотки крови в свою очередь зависит от системы аполипопротеинов. Аполипопротеины и рецепторы к ним контролируют уровень липидов плазмы и косвенно — скорость синтеза холестерина в печени [33]. Функционально важным аполипопротеином, входящим в состав всех классов липопротеидов, является аполипопротеин Е, роль которого в формировании ЖКБ не подвергается сомнению. Согласно литературным данным, при ЖКБ у взрослых в 20% случаев выявляется фенотип Е4/Е3 [63]. Аллель Е4 сопряжена с гиперхолестеринемией и предрасполагает к развитию атеросклероза [50]. При изучении ассоциации генов-кандидатов с желчнокаменной болезнью, ученые продолжают выявлять гены, участвующие в гомеостазе холестерина [28].

По предложению академика В.С. Савельева, заболевания, обусловленные нарушением липидного гомеостаза, были объединены понятием липидный дистресс-синдром, названный позже его именем. Концепция липидного дистресс-синдрома заключается в том, что нозологические формы, входящие в их состав, являются, по сути, различными в клиническом плане проявлениями единого патологического процесса, фундаментом которого служит нарушение липидного обмена вследствие изменения природного механизма холестеринового гомеостаза. Одним из уникальных достижений в области фундаментальной липидологии явилось открытие французскими учеными под руководством профессора J.C. Fruchart пероксомальных пролифераторактивируемых нуклеарных рецепторов (PPARS). В их работах показана важная роль PPARS-рецепторов в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, в регуляции факторов воспаления, стимуляции липопротеиновой липазы и ряда метаболических процессов [25]. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания включают в себя не только проблемы атеросклероза и его мультифокальных ишемических проявлений. К ним также относят алиментарно-конституциональное ожирение с метаболическими нарушениями в органах гепатобилиарной системы — ЖКБ, холестероз желчного пузыря, жировой гепатоз; поражение панкреатогенной и эндокринной области — липогенная панкреатопатия, инсулиннезависимый сахарный диабет; заболевания, обусловленные развитием эндотелиальной дисфункции — эректильная дисфункция; патологию мочеполовой системы — липогенная нефропатия, поликистоз яичников; кохлеарные вестибулопати и т.д. [26].

В свою очередь, заболевания гепатобилиарной системы и сами влияют на липидный состав крови. Дислипидемия формируется на

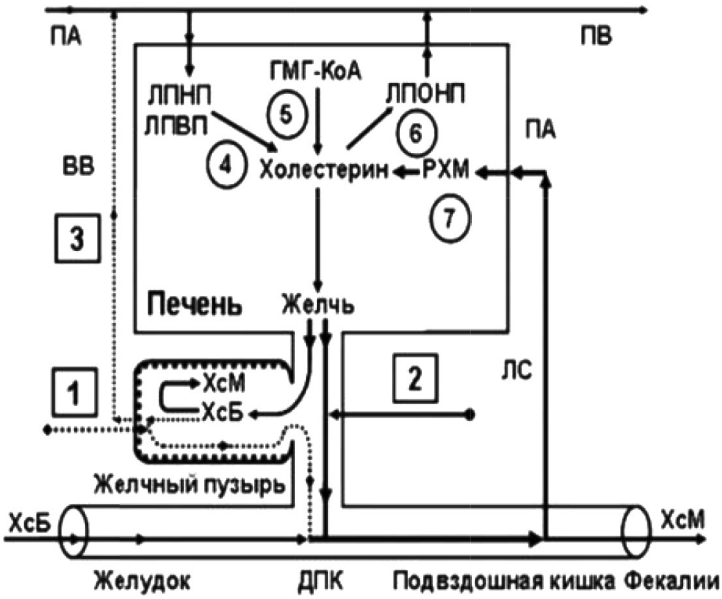
фоне функциональных расстройств энтерогепатической циркуляции и внутрипеченочного холестаза в результате снижения активности купферовских клеток ретикулоэндотелия [23]. Увеличение количества циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот при хронических холециститах может способствовать снижению концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в периферической крови, увеличению скорости катаболизма ЛПВП в печени (т.к. 30–40% желчных кислот связаны с ЛПВП и в печени 60–80% желчных кислот захватываются гепатоцитами за один пассаж портальной крови) [44]. Также возможно повышение концентрации желчных кислот в гепатоцитах и, как следствие, снижение количества апо B/E рецепторов для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на базолатеральной мембране гепатоцитов, способствующее увеличению содержания ЛПНП в сыворотке крови [66]. Поэтому некоторые авторы полагают, что показатели концентрации холестерина и желчных кислот в сыворотке крови и в желчи у больных ЖКБ находятся в реципрокных соотношениях [3].

Очевидно липиды сыворотки крови, измеряемые в произвольный момент, могут быть только слабым отражением сывороточных липидов в критическое время образования желчных камней. В таком случае сила причинной связи между липидными показателями и ЖКБ может быть недооценена [8].

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЖКБ

У больных, страдающих ЖКБ, довольно часто выявляются определенные сдвиги в липидном спектре крови. J. Castro et al. (2007) показали, что у больных ЖКБ уровни триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), аполипопротеина В были существенно выше. Содержание триглицеридов в печени превышало норму в 3 раза и сопровождалось усилением синтеза желчных кислот. А активность печеночного микросомального транспортера триглицеридов (белок, ответственный за продукцию триглицеридов), синтез желчных кислот и уровень экспресии мРНК белков, регулирующих метаболизм жирных кислот в печени пациентов, превышали норму на 70% [45].

В масштабном европейском проспективном исследовании Norfolk, опубликованном в 2011 г., приняли участие 25 639 мужчин и женщин в возрасте от 40 до 74 лет. В результате наблюдения за ними в течение 14 лет ЖКБ развилась у 296 человек. Полученные данные исследования показали, что повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови пациентов ассоциировалось с повышенным риском развития ЖКБ, а повышение уровня ЛПВП, в свою очередь — со снижением риска. Связи с повышением уровня общего холестерина и ЛПНП выявлено не было [41].



1 — пузырно-зависимый выход билиарного холестерина

2 — пузырно-независимый выход билиарного холестерина

3 — пузырно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина

4 — гидролиз эфиров холестерина

5 — биосинтез холестерина

6 — синтез эфиров холестерина

7 — гидролиз эфиров холестерина

ХсБ — холестерин безводный

ХсМ — моногидрат холестерина

ПА — печеночная артерия

ПВ — печеночная вена

ВВ — воротная вена

ЛС — лимфатические сосуды

Рис.1. Обмен холестерина у больных хроническим калькулезным холециститом и хроническим некалькулезным холециститом [32]

Большое влияние на развитие ЖКБ оказывает питание. Это хорошо продемонстрировали M. Premkumar et al. (2012), в Антарктической экспедиции в течение 1 года наблюдавшие за 20 здоровыми лицами. Уже через 3 месяца у 4 выявлялась гипертриглицеридемия, у 9 — гиперхолестеринемия, у 6 — снижение холестерина ЛПВП, у 3 — нарушение толерантности к глюкозе. За год ЖКБ развилась у 4, а билиарный сладж — у 2 человек [62].

И.Н. Григорьева и соавт. (2013) сравнили уровни липидов крови у лиц с семейным анамнезом ЖКБ (71 человек) и без него (94 человека). В группе с семейным анамнезом ЖКБ показатели общего холестерина и триглицеридов оказались достоверно выше, а уровень ЛПВП — ниже, чем в группе без семейного анамнеза ЖКБ [53].

H. Batajoo et al. (2013) изучали липидный спектр пациентов с ЖКБ младше 40 лет (72 человека) без контрольной группы и старше 40 лет (61 человек) с группой контроля (67 человек). В группе пациентов с ЖКБ старше 40 лет в сравнении с контрольной группой без ЖКБ статистически значимо повышенными оказались только сывороточные ЛПНП у женщин, а другие показатели статистически значимо не отличались [42].

В исследовании Э.В. Трифоновой (2013) был обследован 391 больной с ЖКБ в возрасте 18–60 лет. У пациентов с ЖКБ в сравнении с группой контроля выявлено большее содержание в крови общего холестерина, триглицеридов и ЛПОНП [31]. Есть исследователи, сравнившие показатели липидного профиля крови у пациентов с пигментными и холестериновыми камнями. В результате ими было определено, что уровень триглицеридов у пациентов с холестериновыми камнями оказался достоверно выше, чем у пациентов с пигментными камнями [68].

А.А. Сагдатова и соавт. (2015) проводили анализ связи полиморфного варианта rs693 гена APOB-100 с нарушениями липидного обмена у больных с желчнокаменной болезнью и у практически здоровых лиц. Ими установлена взаимосвязь между нарушениями обмена липидов крови и ЖКБ. Выявлено, что для желчнокаменной болезни маркером повышенного риска развития заболевания является генотип X+X-полиморфного варианта rs693 гена APOB-100. В сыворотке крови больных с данной патологией установлен повышенный уровень холестерина ЛПНП и высокий риск атеросклероза (индекс атерогенности больше 4)[29].

В своем недавнем исследовании R. Kapoor et al. (2018) изучали зависимость состава желчных камней от уровней липидов сыворотки крови. Ими установлено, что у пациентов с высоким содержанием холестерина в желчных камнях (более 50%) уровень ЛПНП крови оказался достоверно выше, чем у пациентов с меньшим содержанием холестерина в камнях (менее 50%) [55].

Как видно из вышесказанного, разные исследователи получают совершенно разные данные о связи фракций липидов сыворотки с риском развития ЖКБ. Интерпретировать противоречивые результаты о соотношении между дислипидемией и ЖКБ следует с осторожностью. Зачастую показатели липидов сыворотки крови нестандартизованы, поскольку уровни сывороточных триглицеридов и холестерина ЛПВП тесно коррелируют с другими факторами риска ЖКБ — с возрастом и индексом массы тела, что значительно затрудняет дифференцированную оценку их вклада в процесс камнеобразования [8, 69].

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ НА СВОЙСТВА ЖЕЛЧИ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Основным методом лечения ЖКБ был и остается хирургический — холецистэктомия, уступая место в общехирургической практике лишь грыжесечению и аппендэктомии [30]. Считается, что выполненная по показаниям своевременная холецистэктомия, приводит к полному восстановлению трудоспособности и улучшению качества жизни пациентов [56].

Однако результаты проведенных в последние десятилетия исследований свидетельствуют о том, что холецистэктомия может вызвать неблагоприятные метаболические последствия. Предположительно механизмы их развития опосредованы нарушенным транскишечным потоком желчных кислот, которые производят метаболические сигналы в отсутствии желчного пузыря и ритмических циклов в состоянии голодания и приема пищи и кормления [34].

У больных хроническим калькулезным холециститом и после холецистэктомии повышена пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 2). Как следствие у таких больных увеличено образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты и накопление ее в гепатоцитах [54], формирование морфологических изменений в печени (неспеци-

фический реактивный гепатит) [51] и возникновение холестаза [70].

Удаление желчного пузыря лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, поэтому в большинстве случаев не может считаться окончательным этапом лечения [20]. Проявления постхолецистэктомического синдрома, такие как холангиолитиаз и холедохолитиаз, развиваются у 30% пациентов и становятся наиболее частой причиной рецидива болей и повторных операций [2]. До сегодняшнего дня патогенетические механизмы литогенеза после холецистэктомии остаются недостаточно изученными, вероятной причиной рассматривается сохранение дисхолии желчи [1].

М.А. Дудченко и соавт. (2010) изучали липидный обмен у 50 больных метаболическим синдромом с холелитиазом до и после холецистэктомии. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. По данным авторов у больных метаболическим синдромом с холелитиазом достоверно имело место повышение атерогенных липидов в сыворотке крови. В результате лапароскопической холецистэктомии уже через 7 дней наблюдения было отмечено существенное снижение показателей (не доходящее до нормы) атерогенных липидов крови. А спустя 30 дней послеоперационной реабилитации почти у всех оперированных пациентов уровень липидов крови достигал нормальных величин [11].

В своем проспективном исследовании A.A. Malik et al. (2011) изучали липидный спектр крови у 73 пациентов, которым выполнялась холецистэктомия. При этом определялись уровни фракций липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) до холецистэктомии, через 3 дня после операции и в динамике еще через 6 месяцев после вмешательства. Нарушения липидного спектра до операции были выявлены у 56 пациентов. Через 3 дня после операции и спустя 6 месяцев авторы выявили достоверное снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Значимого изменения уровня ЛПВП выявлено не было [59].

G.S. Gill et al. (2017) тоже проводили сравнительный анализ липидного профиля сыворотки крови у 50 больных ЖКБ до и после холецистэктомии. Группу контроля составляли 30 здоровых лиц. Через 1 месяц после холецистэктомии у больных ЖКБ отмечалось достоверное снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и повышение уровня ЛПВП, в то время как уровни ЛПНП и ЛПОНП статистически не изменялись [52].

В исследовании Я.М. Вахрушева и соавт. (2018) были обследованы 210 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни (группа сравнения) и 90 больных, перенесших холецистэктомию по поводу II и III стадии ЖКБ

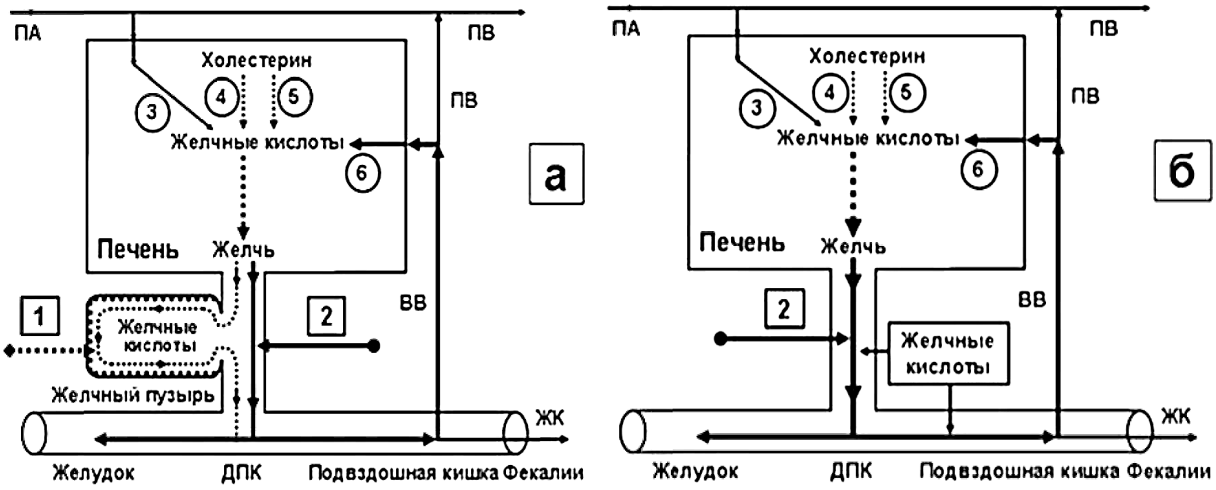


Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б) [32]

1 — пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 — пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 — поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 — синтез холевой кислоты: холестерин-7α-гидроксилаза; 5 — синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестерин-27-гидроксилаза; 6 — поступление желчных кислот в печень по воротной вене. ПА — печеночная артерия; ПВ — печеночная вена; ВВ — воротная вена; ЖК — желчные кислоты

(группа наблюдения). Средний возраст пациентов группы наблюдения составил 58±6 лет, давность холецистэктомии составила 3–8 лет. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 54±8 лет. При этом изучались физические свойства и химический состав желчи, а также липидный состав крови с оценкой коэффициента атерогенности. Авторами сделаны выводы о том, что склонность желчи к камнеобразованию увеличивается при снижении в крови неатерогенных фракций холестерина (ЛПВП) и при повышении атерогенных фракций холестерина (ЛПНП и триглицеридов). Следовательно, чем больше коэффициент атерогенности крови, тем более литогенна желчь. Нарушения липидного обмена, имеющиеся у пациентов с ЖКБ, сохранялись и после холецистэктомии. Состав печеночной желчи также существенно не изменялся, желчь по-прежнему оставалась склонной к камнеобразованию [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор изучение процесса камнеобразования в желчных путях и поиск оптимальных методов ведения больных ЖКБ сопровождаются спорами о первопричинах и патогенезе заболевания, а также методах его профилактики и лечения. Пероральная терапия растворения камней направлена на применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты многообразны, потому эффекты у препарата различные: гепатопротективный, литолический, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, а также улучшающий микробиоценоз кишечника. Установлено, что урсодезоксихолевая кислота не только уменьшает избыток холестерина в мышечных клетках желчного пузыря с литогенной желчью, но и нормализует эффекты окислительного стресса [13]. Однако даже у идеально подобранных больных эффект небольшой и достигает лишь 15–20% [15].

Единого мнения о вкладе липидов сыворотки крови в патогенез ЖКБ нет, данные исследований довольно противоречивы. Учитывая преобладание холестериновых камней, целесообразно измерение уровня липидов сыворотки в момент формирования желчных камней, потому как после этого времени связь дислипидемии и камнеобразования может быть стертой. В настоящее время нет установленных уровней липидов сыворотки крови, определяющих риск развития начальной стадии ЖКБ, т.е. формирования билиарного сладжа. Известно, что прием статинов значительно снижал риск холецистэктомии у женщин в США [67]. По данным швейцарских исследователей длительный прием статинов также значительно снижал риск повторного образования желчных камней после холецистэктомии [43]. Остается открытым вопрос, нужна ли коррекция дислипидемии больным ЖКБ без доказанного атеросклероза?

Повышение литогенности желчи и нарушения липидного обмена могут сохраняться и после холецистэктомии, создавая опасность камнеобразования в желчевыводящих путях. Данные литературы о влиянии холецистэктомии на липидный спектр крови немногочисленны. Не ясно также нуждаются ли такие пациенты в профилактическом назначении препаратов урсодезоксихолевой кислоты? Таким образом, проблема предупреждения и лечения ЖКБ многогранна и не до конца изучена. Дальнейшее изучение роли липидов крови в этом сложном процессе кажется оправданным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012; 2: 83–87.
2. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Максимова Т.Ю. Изучение физико-химических свойств желчи после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Архивъ внутренней медицины. 2018; 4: 285–290.
3. Войнова Л. В. Особенности обмена липидов крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью. РЖГГК. 2004; 5 (23): 96.
4. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. Медицинские науки. Фундаментальные исследования. 2013; 7: 51–54.
5. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 111(11): 46–50.
6. Григорьева, И. Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2007; 6: 17–21.
7. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Ямлиханова А.Ю., Слободчикова М.А., Романова Т.И. Взгляд на желчнокаменную болезнь через призму метабо-

лического синдрома (обзор литературы). Бюллетень СО РАМН. 2011; 31(5): 72–78.
8. Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 64–68.
9. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 21–25.
10. Дорофеенков М.Е., Ли Е.Д., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Факторы риска, особенности клинического течения и распространенность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве. Клиническая геронтология. 2013; 3–4: 30–35.
11. Дудченко М. А., Третяк Н. Г., Дудченко М. А., Новак О. В., Сорокина С. И. Изменение липидов и липопероксидации крови вследствие эндовидеолапароскопической холецистэктомии у пациентов с метаболической болезнью и холелитиазом. Мир медицины и биологии. 2010; 4: 28–30.
12. Дюжева Т.Г., Люндуп А. В., Клабуков И. Д., Чвалун С. Н. и соавт. Перспективы создания тканеинженерного желчного протока. Гены и клетки. 2016; 11(1): 43–47.
13. Запруднов А.М., Царькова О.Н., Харитонова Л.А. Эволюция билиарного сладжа у детей. 12-й Конгресс детских гастроэнтерологов России: сб. матер. М., 2005: 62–65.
14. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010; 1: 4–13.
15. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М., 2006: 448с.
16. Клабуков И. Д., Красильникова О. А., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г. Иммунологическая природа желчекаменной болезни. Гипотеза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154(6): 134–142.
17. Клабуков И. Д., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г., Тяхт А. В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(3): 172–179.
18. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009: 184с.
19. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. Рус. мед. журн. 2005; 13(26): 1706–1720.
20. Лукашевич А.П., Сучкова Е.В., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Практическая медицина. 2015; 7(92): 115–119.
21. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: МИА, 2010: 144 с.
22. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансуров Ф.Х. и др. Инсулинорезистентность у больных с метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью. Клин. медицина. 2005; (7).
23. Мухин Н.А., Фомсин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии). Тер. архив. 2008; 80(8): 30–8.
24. Оганов Р. Г., Мамедов М. Н., Колтунова И. А. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза. Врач. 2007; 3: 3–7.
25. Ойноткинова О.Ш., Дедов Е.И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. Архивъ внутренней медицины. 2011: 67–73.
26. Петухова Н.А. Диагностика и лечение ангиогенных кохлеовестибулярных расстройств при липидном дистресс-синдроме. Дис. д-ра мед. наук. М., 2003.
27. 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.
28. Сагдатова А.А, Зулкарнеев Р.Х.,. Хуснутдинова Э.К, Нургалиева А.Х., Загидуллин Ш.З.. Многофакторная клинико-генетическая модель развития желчнокаменной болезни. Практическая медицина 2017; 6 (107): 108–112.
29. Сагдатова А.А., Нургалиева А.Х., Хуснутдинова Э.К., Загидуллин Ш.З. Характер ассоциаций полиморфизма гена аполипопротеина В-100 с нарушениями липидного обмена у больных желчнокаменной болезнью. Вестник современной клинической медицины. 2015; 8(3): 28–32.
30. Селезнева Э.Я., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни. Российский медицинский журнал. 2015; 23 (13):730–737.
31. Трифонова Э.В. Желчекаменная болезнь и липидный спектр крови. Дневник казанской медицинской школы 2013; 1 (1): 33–36.
32. Тюрюмин Я.Л. Формирование литогенной желчи. Новый взгляд на старые проблемы. Drturumin.com. 2010.
33. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э.. Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84): 153–158.
34. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Вовк А.В., Кощеев А.В., Ганбарова Х.И. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии. Лечащий врач. 2019; 8: 32.
35. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А, Соусова Я.В., Гулунов З.Х., Ниязов Р.М. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома. Врач. 2018; 29(12): 3–8.

36. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А, Успенский Ю.П., Гулунов З.Х. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2018; 2(20): 48–51.
37. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Шемеровский К.А., Успенский Ю.П., Ниязов Р.М. Проблема констипации и метаболический синдром. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2(7–1): 46–48.
38. Фоминых Ю.А., Шабров А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая Гастроэнтерология. 2017; 143 (7): 151–154.
39. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 15–20.
40. Щербинина М.Б. Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты: Монография М.Б. Щербинина. Киев: Мед.книга, 2012: 223 с.
41. Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H., Sharp S.J., Wareham N.J., Khaw K.T., Haryt A.R. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort stud (EPIC-Norfolk). Eur. J.Gastroenterol. Hepatol. 2011; 23 (8): 733–40.
42. Batajoo H., Hazra N.K. Analysis of serumlipid profile in cholelithiasis patients. J Nepal Health Res Counc. 2013; 11(23):53–5.
43. Bodmer M., Brauchli Y.B., Krähenbühl S. et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. JAMA. 2009; 302(18): 2001–2007.
44. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation. The Liver, Biology and Pathobiology. New York. Raven Press, 1994: 719–767.
45. Castro J., Amigo L., Miquel J., Galman C., Crovari F., Raddatz A., Zanlungo S., Jalil R., Rudling M., Nervi F. Increased activity of hepatic microsomal triglyceride transfer protein and bile acid synthesis in gallstone disease. Hepatology. 2007; 45 (5):1261–1266.
46. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2012;18 (31): 4215–4220.
47. Cojocaru, C., G.I. Pandele. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone Disease. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2010;114 (3):677–682.
48. Dodson M. V., Mir P. S., Hausman G. J. et al. Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes. J. Lipids. 2011; 7:72–86.
49. Duvnjak L., Duvnjak M. The metabolic syndrome — an ongoing story. J. Physiol. Pharmacol. 2009; 60(7):19–24.
50. Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis: Clinical Guidelines 188, Internal Clinical Guidelines Team. 2014.
51. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis. J Clin Pathol 1994; 47: 457–60.
52. Gill G.S., Gupta K. Pre- and Post-operative Comparative Analysis of Serum Lipid Profile in Patients with Cholelithiasis .Int J Appl Basic Med Res. 2017 ; 7(3):186–188.
53. Grigoryeva I.N., Slobodchikova M.A. The association of indicators of serum lipids and bile in individuals with the family history, burdened by a bile stone disease. Eksp Clin Gastroenterol. 2013; 4:29–33.
54. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., Matsuzaki Y., He B., Shoda J., Osuga T. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. J.astroenterol 1995; 30: 61–66.
55. Kapoor R., Sharma R. K., Hingora O.M., Roy A. K., Ahmed F., N. Sinha. Correlation of serum biochemical characteristics with its gallstone compositions. J. Biol. Sci. Med. 2018; 4 (2): 9–18.
56. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques.2008; 18 (2): 330–334.
57. Krawczyk M., Gruenhage F., Mahler M.,. Tirziu S, Acalovschi M., Lammert F.The common adiponutrin variant p.I148M does not confer gallstone risk but affects fasting glucose and triglyceride levels. J. Physiol. Pharmacol. 2011;62 (3): 369–375.
58. Larsson S. C., Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analys. Br. J. Cancer. 2007; 96: 1457–1461.
59. Malik A.A., Wani M.L., Tak S.I., Irshad I., Ul-Hassan N. Association of dyslipidaemia with cholilithiasis and effect of cholecystectomy on the same. Int J Surg. 2011; 9 (8):641–2.
60. Marshall H.U., Einarsson C. Gallstone disase. J. Int. Med. 2007; 261:529–542.
61. Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N.C. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2005; 11 (11): 1653–1657.
62. Premkumar M., Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence. Rural. Remote Health. 2012; 12 (4): 2186–2190.
63. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. [et al.].Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol:a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 2011; 10.
64. Rubin E., Farber J. I. Cholelithiasis. Pathology. 2-nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1994: 777–782.

65. Svensson J., E. Makin. Gallstone disease in children. Semin. Pediatr. Surg. 2012; 21(3): 255–265.
66. Trauner M., Boyer J.L. Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation. Physiol. Rev. 2003; 83: 633–671.
67. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. Gastroenterology. 2009;136(5): 1593–1600.
68. Weerakoon H.T., Ranasinghe S., Navaratne A., Sivakanesan R., Galketiya K. B., Rosairo S.. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. BMC Res Notes. 2014; 7: 548.
69. Yoo E.-H., Lee S.-Y. Th e prevalence and risk factors for gallstone disease. Clin. Chem. Lab. Med. 2009; 47 (7): 795–807.
70. Zubovski G.A. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 36.

REFERENCES

1. Bystrovskaya E. V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of the problem. Medical council. 2012; 2: 83–87.
2. Vakhrushev Ya. M., Khokhlacheva N.A. Maksimova T. Y. The study of physico-chemical properties of bile after cholecystectomy for cholelithiasis. Archives of internal medicine. 2018; 4: 285–290.
3. Voynova L. V. Features of blood and bile lipid metabolism in patients with cholelithiasis. Rus. journal of gastroenterology, hepatol. coloproctol. 2004; 5 (23): 96.
4. Gaus O. V., Akhmedov V. A. Immunological Parallels in the course of metabolic syndrome associated with cholelithiasis. Medical science. Fundamental study. 2013; 7: 51–54.
5. Gaus O. V., Akhmedov V. A. Assessment of prognostic factors of development of cholelithiasis in persons with metabolic syndrome. Experimental and clinical gastroenterology. 2014; 111(11): 46–50.
6. Grigorieva, I. N. The main risk factors of cholelithiasis. Rus. journal of gastroenterology, hepatol. coloproctol. 2007; 6: 17–21.
7. Grigorieva I. N., Logvinenko E. V., Yamlikhanova A. Yu., Slobodchikova M. A., Romanova T. I. View on gallstone disease through the prism of metabolic syndrome (literature review). Bulletin of the RAMS. 2011; 31(5): 72–78.
8. Grigorieva I. N., Malyutina S. K., Voevoda M. I. The role of hyperlipidemia in cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2010; 4: 64–68.
9. Grigorieva I. N., Romanova T. I. The main risk factors and quality of life in patients with cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2011; 4: 21–25.
10. Dorofeenkov M. E., Lee Ye. D., Kuznetsov O. O., Konev Yu. V. Risk factors, features of clinical course and prevalence of cholelithiasis in elderly and senile age in Moscow. Clinical gerontology. 2013; 3–4: 30–35.
11. Dudchenko M. A., Tretyak N. G., Dudchenko M. A., Novak O. V., Sorokina S. I. Changes in blood lipids and lipoperoxidation due to endovideolaparoscopic cholecystectomy in patients with metabolic disease and cholelithiasis. The world of medicine and biology. 2010; 4: 28–30.
12. Dyuzheva T. G., Lundup A.V., Klabukov I. D., Chvalun S. N. et al. Prospects for the creation of tissue-engineered bile duct. Genes and cells. 2016; 11(1): 43–47.
13. Zaprudnov A. M., Tsar'kova O. N., Kharitonov L. A. Evolution of biliary sludge in children. 12th Congress of pediatric gastroenterologists of Russia: mater. M., 2005: 62–65.
14. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. Rus. journal of gastroenterology, hepatol. coloproctol. 2010; 1: 4–13.
15. Il'ichenko A. A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. M., 2006: 448p.
16. Klabukov I. D., Krasilnikova O. A., Lundup A.V., Dyuzheva T. G. Immunological nature of cholelithiasis. Hypothesis. Experimental and clinical gastroenterology. 2018; 154(6): 134–142.
17. Klabukov I. D., Lundup A.V., Dyuzheva T. G., Tyakht A.V. Biliary microbiota and biliary tract diseases. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. 2017; 72(3): 172–179.
18. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A. Metabolic syndrome and digestive organs. M.: Anacharsis, 2009: 184p.
19. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A., Yegorova Ye. G. Metabolic syndrome from the position of gastroenterologist. Rus. Med. journal. 2005; 13(26): 1706–1720.
20. Lukashevich A. P., Suchkova E. V., Khokhlacheva N. A., Gorbunov A. Yu. Prognosis of cholelithiasis in patients with pathology of the hepatobiliary system. Practical medicine. 2015; 7(92): 115–119.
21. Makolkin V. I. the Metabolic syndrome. M.: MIA, 2010: 144 p.
22. Mansurov H. H., Mirodzhov G. K., Mansurov F. H. and others. Insulin resistance in patients with metabolic syndrome and gallstone disease. Klin. medicine. 2005; (7).
23. Mukhin N. A., Fomsin V. V., Moiseev S. V., Shvetsov M. Yu. Cardiorenal syndrome in ischemic kidney disease (atherosclerotic renovascular hypertension). Ther. Archive. 2008;. 80(8): 30–8.
24. Oganov R. G., Mamedov M. N., Koltunova I. A. Metabolic syndrome: the way from scientific concept to clinical diagnosis. Doctor. 2007; 3: 3–7.
25. Oynotkinova O. S., Dedov Ye.I. Dyslipidemia and associated metabolic diseases. Archives of internal medicine. 2011: 67–73.
26. Petukhova N. A. Diagnosis and treatment of angiogenic cochleovestibular disorders in lipid distress syndrome. Dis. Dr. med. sciences. M., 2003.
27. Polyarush N. A., Dvoryashina I. V., Mochalov A. A., Feliksova I. V. Postprandial lipemia and insulinemia

in women with obesity and cholelithiasis. Problems of endocrinology. 2006; 52 (6): 26–30.
28. Sagdatova A. A, Zulkarneev R. H., Khusnutdinova E. K., Nurgalieva A. H., Zagidullin S.Z. Multivariate clinical and genetic model for the development of cholelithiasis. Practical medicin 2017; 6 (107): 108–112.
29. Sagdatova A. A., Nurgalieva A. H., Khusnutdinova E. K., Zagidullin S. Z. Character of associations of apolipoprotein b-100 gene polymorphism with lipid metabolism disorders in patients with gallstone disease. Bulletin of modern clinical medicine.. 2015; 8(3): 28–32.
30. Selezneva E. Ya., Bystrovskaya Ye. V., Orlova Yu. N. et al. Algorithm of diagnosis and treatment of gallstone disease. Russian medical journal. 2015; 23 (13):730–737.
31. Trifonova E. V. Cholelithiasis and blood lipid spectrum. Diary of the Kazan medical school 2013; 1 (1): 33–36.
32. Turumin J. L. the Formation of lithogenic bile. A new look at old problems. Drturumin.com. 2010.
33. Turumin J. L., Santoro V. A.,. Tyuryumina E. E. Physiology of cholesterol metabolism (review). Bulletin of East Siberian scientific center RAMS. 2012; 2(84): 153–158.
34. Uspensky Yu. P., Ivanov S. V., Vovk A.V., Kosheev A.V., Ganbarova H. I. Gallstone disease and metabolic syndrome: before and after cholecystectomy. Attending physician. 2019; 8: 32.
35. Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A., Sousova J. V., Gulunov Z. H., Niyazov, R. M. Gastrointestinal manifestations of metabolic syndrome. Doctor. 2018; 29(12): 3–8.
36. Fominykh Yu. A., Gorbacheva I. A., Uspensky Yu. P., Gulunov Z. H. Gastroesophageal reflux disease in patients with metabolic syndrome. Medical alphabet. 2018; 2(20): 48–51.
37. Fominykh Yu. A., Gorbacheva I. A., Shemerovsky K. A., Uspensky Yu. P., Niyazov R. M. The problem of constipation and metabolic syndrome. Russian medical journal. Medical review. 2018; 2(7–1): 46–48.
38. Fominykh Yu. A., Shabrov A.V., Uspensky Yu. P., Ivanov S. V. Functional constipation in patients with metabolic syndrome. Experimental and clinical Gastroenterology 2017; 143 (7): 151–154.
39. Khokhlacheva N. A., SuchkovaYe.E. V., Vakhrushev Y. M. Ways to improve the efficiency of clinical examination of patients with early stage of gallstone disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 4: 15–20.
40. Shcherbinina M. B. Cholelithiasis: therapeutic aspects: M. B. Shcherbinin's Monograph. Kiev: Medkniga, 2012: 223 p.
41. Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H., Sharp S.J., Wareham N.J., Khaw K.T., Haryt A.R. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort stud (EPIC-Norfolk). Eur. J.Gastroenterol. Hepatol. 2011; 23 (8): 733–40.
42. Batajoo H., Hazra N.K. Analysis of serumlipid profile in cholelithiasis patients. J Nepal Health Res Counc. 2013; 11(23):53–5.
43. Bodmer M., Brauchli Y.B., Krähenbühl S. et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. JAMA. 2009; 302(18): 2001–2007.
44. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation. The Liver, Biology and Pathobiology. New York. Raven Press, 1994: 719–767.
45. Castro J., Amigo L., Miquel J., Galman C., Crovari F., Raddatz A., Zanlungo S., Jalil R., Rudling M., Nervi F. Increased activity of hepatic microsomal triglyceride transfer protein and bile acid synthesis in gallstone disease. Hepatology. 2007; 45 (5):1261–1266.
46. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2012;18 (31): 4215–4220.
47. Cojocaru, C., G.I. Pandele. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone Disease. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2010;114 (3):677–682.
48. Dodson M. V., Mir P. S., Hausman G. J. et al. Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes. J. Lipids. 2011; 7:72–86.
49. Duvnjak L., Duvnjak M. The metabolic syndrome — an ongoing story. J. Physiol. Pharmacol. 2009; 60 (7):19–24.
50. Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis: Clinical Guidelines 188, Internal Clinical Guidelines Team. 2014.
51. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis. J Clin Pathol 1994; 47: 457–60.
52. Gill G.S., Gupta K. Pre- and Post-operative Comparative Analysis of Serum Lipid Profile in Patients with Cholelithiasis .Int J Appl Basic Med Res. 2017 ; 7(3):186–188.
53. Grigoryeva I.N., Slobodchikova M.A. The association of indicators of serum lipids and bile in individuals with the family history, burdened by a bile stone disease. Eksp Clin Gastroenterol. 2013; 4:29–33.
54. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., Matsuzaki Y., He B., Shoda J., Osuga T. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. J.astroenterol 1995; 30: 61–66.
55. Kapoor R., Sharma R. K., Hingora O.M., Roy A. K., Ahmed F., N. Sinha. Correlation of serum biochemical characteristics with its gallstone compositions. J. Biol. Sci. Med. 2018; 4 (2): 9–18.
56. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques.2008; 18 (2): 330–334.
57. Krawczyk M., Gruenhage F., Mahler M.,. Tirziu S, Acalovschi M., Lammert F.The common adiponutrin

variant p.I148M does not confer gallstone risk but affects fasting glucose and triglyceride levels. J. Physiol. Pharmacol. 2011;62 (3): 369–375.
58. Larsson S. C., Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analys. Br. J. Cancer. 2007; 96: 1457–1461.
59. Malik A.A., Wani M.L., Tak S.I., Irshad I., Ul-Hassan N. Association of dyslipidaemia with cholilithiasis and effect of cholecystectomy on the same. Int J Surg. 2011; 9 (8):641–2.
60. Marshall H.U., Einarsson C. Gallstone disase. J. Int. Med. 2007; 261:529–542.
61. Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N.C. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2005; 11 (11): 1653–1657.
62. Premkumar M., Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence. Rural. Remote Health. 2012; 12 (4): 2186–2190.
63. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. [et al.].Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol:a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 2011; 10.
64. Rubin E., Farber J. I. Cholelithiasis. Pathology. 2-nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1994: 777–782.
65. Svensson J., E. Makin. Gallstone disease in children. Semin. Pediatr. Surg. 2012; 21(3): 255–265.
66. Trauner M., Boyer J.L. Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation. Physiol. Rev. 2003; 83: 633–671.
67. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. Gastroenterology. 2009;136(5): 1593–1600.
68. Weerakoon H.T., Ranasinghe S., Navaratne A., Sivakanesan R., Galketiya K. B., Rosairo S.. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. BMC Res Notes. 2014; 7: 548.
69. Yoo E.-H., Lee S.-Y. Th e prevalence and risk factors for gallstone disease. Clin. Chem. Lab. Med. 2009; 47 (7): 795–807.
70. Zubovski G.A. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 36.