

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-162-172

Липиды крови при желчнокаменной болезни: ассоциации с факторами риска**И.Н. Григорьева¹, Д.Л. Непомнящих²**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Аннотация

Цель обзора — представить анализ литературных данных об ассоциации липидов сыворотки крови с наличием желчнокаменной болезни (ЖКБ), а также с основными факторами риска ЖКБ — возрастом, женским полом, ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2), артериальной гипертензией (АГ). В многочисленных работах гипертриглицеридемия (ГТГ), гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) признаны факторами риска ЖКБ. В 1994–1995 гг. в Новосибирске (проект ВОЗ MONICA), при обследовании популяционной выборки женщин 25–64 лет ($n = 870$) и мужчин 35–54 лет ($n = 399$) с верифицированной ЖКБ показано, что значительно чаще ЖКБ встречается среди мужчин и женщин с нарушениями липидного обмена: наибольшая частота ЖКБ отмечена в 4-м квартиле распределения уровня общего холестерина (ОХС) (4,5 % у мужчин и 12,4 % у женщин). Наибольшая частота ЖКБ выявлена в 5-м квинтиле распределения уровней ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (3,8 % у мужчин и 10,9 % у женщин). При вычислении методом наибольшего χ^2 у женщин определены уровни ОХС (178 мг/дл), ТГ (177 мг/дл) в крови, при превышении которых значительно возрастает шанс наличия ЖКБ, для ХС ЛПВП модель незначима. Отмечена корреляция между уровнями сывороточных липидов и возрастом, индексом массы тела, наличием СД2 у женщин с ЖКБ, но не у мужчин с ЖКБ. Липидный профиль крови у мужчин и женщин с ЖКБ не ассоциирован с АГ. Большинство авторов признают ЖКБ липид-ассоциированным заболеванием. При этом литературные данные противоречивы: есть мнения об обратной или отсутствующей связи уровней липидов крови с ЖКБ, возможно, из-за различий в дизайне исследований, численности групп, этнической принадлежности субъектов. Другой причиной разнородности результатов может быть тесная корреляция уровней сывороточных липидов с другими факторами риска ЖКБ, что значительно затрудняет дифференцированную оценку их доли участия в процессе камнеобразования. Необходимы дальнейшие исследования вклада липидных факторов в развитие ЖКБ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, липиды крови, возраст, женский пол, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, механизмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Григорьева И.Н. — концепция статьи, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Непомнящих Д.Л. — сбор и обработка материала, анализ материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распростра-

ненных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Автор для переписки: Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Непомнящих Д.Л. Липиды крови при желчнокаменной болезни: ассоциации с факторами риска. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 162–172. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-162-172

Blood lipids in gallstone disease: associations with risk factors

I.N. Grigor'eva¹, D.L. Nepomnyashchikh²

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences*

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² *Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Aim of the review – to present an analysis of the literature data on the association of serum lipids with the presence of gallstone disease (GSD), as well as with the main risk factors for GSD – age, female sex, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), arterial hypertension (AH) over a 50-year period. In numerous studies, hypertriglyceridemia (HTH), hypocholesterolemia of high-density lipoproteins (hypo-HDL) have been recognized as risk factors for GSD. In 1994–1995 in Novosibirsk (WHO MONICA project), in a population sample of women aged 25–64 ($n = 870$) and men aged 35–54 ($n = 399$) with sonographic diagnoses of GSD, GSD is much more common among men and women with lipid metabolism disorders: the highest frequency of GSD was noted in the 4th quartile of the distribution of total cholesterol (TC) levels (4.5 % for men and 12.4 % for women). For LDL cholesterol, the highest incidence of GSD was noted in the 5th quintile of the distribution (3.8 % in men and 10.9 % in women). When calculating by the largest χ^2 method in women, the levels of TC (178 mg/dl), TG (177 mg/dl) in the blood were determined, exceeding which significantly increases the chance of GSD, for HDL cholesterol (68.5 mg/dl) the model is insignificant. There was a correlation between blood lipids and age, BMI, and DM2 in women with GSD, but not in men with GSD. The lipid profile in patients with GSD is not associated with AH. Most authors recognize GSD as a lipid-associated disease. However, the literature data are contradictory: there are opinions about a direct, inverse or absent association of blood lipids with GSD, perhaps due to differences in the design, size, and ethnicity of the subjects, as well as since the level of serum lipids is closely correlated with other risk factors for GSD, which significantly complicates the differentiated assessment of their contribution to the process of gallstone formation. Further studies of the contribution of lipid factors to the development of GSD are needed.

Keywords: gallstone disease, blood lipids, age, female gender, obesity, hypertension, diabetes mellitus 2 type, mechanisms.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors: Grigor'eva I.N. – concept of the article, writing the text, collecting and processing material, literature review, analysis of material, editing, approval of the final version of the article. Nepomnyashchikh D.L. – collecting and processing material, material analysis, approval of the final version of the article.

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Correspondence: Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Nepomnyashchikh D.L. Blood lipids in gallstone disease: associations with risk factors. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 162–172. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-162-172

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из самых часто встречающихся заболеваний пищеварительной системы, имеющее распространенность в развитых странах от 10 до 20 %, причем заболеваемость ЖКБ составляет 1,4 % в год среди взрослого населения [1, 2]. Распространенность ЖКБ за последние 30 лет удвоилась [3]. У большинства пациентов с ЖКБ протекает бессимптомно, но 20 % из них жалуются на абдоминальные боли, желтуху и другие желчные осложнения, по поводу которых только в США ежегодно выполняется более 700 000 холецистэктомий стоимостью более 6 миллиардов долларов [4].

Исследование связей между ЖКБ и нарушениями липидного обмена является значимым для понимания процессов атерогенеза: холестерин является как главным компонентом желчных камней, так и основным патогенным фактором образования атеросклеротических поражений сосудов, что приводит к развитию серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6]. Общие факторы риска ЖКБ и ССЗ – возраст, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, малоподвижный образ жизни, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром [7, 8] – обуславливают рост частоты желчекаменеобразования у пациентов с ССЗ и, напротив, повышенный риск развития ССЗ у пациентов с ЖКБ [6]. В многочисленных исследованиях изучали связь между метаболизмом липидов в крови и риском ЖКБ, однако результаты противоречивы.

Цель обзора – представить анализ литературных данных об ассоциации липидов сыворотки крови с наличием ЖКБ, а также с основными факторами риска ЖКБ – возрастом, женским полом, ожирением, СД2, АГ за 50-летний период. Произведен поиск публикаций на русском или английском языке через общедоступные базы данных eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE, Google Scholar с 1975 г. до февраля 2024 г., чтобы определить приемлемые исследования, где были изучены связи между липидами сыворотки крови, ЖКБ и ее основными факторами риска с использованием следующих терминов: «желчнокаменная болезнь», «холецистолитиаз», «дислипидемия», «уровень/уровни липидов в сыворотке», «общий холестерин (ОХС)», «холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)», «холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)», «триглицериды (ТГ)», «факторы риска». Извлечены все подходящие исследования и изучены ссылки на все выбранные исследования.

Факторы холелитогенеза

Основными факторами холелитогенеза признаны: гены *LITH* и другие генетические факторы [9]; печеночная гиперсекреция ХС, приводящая к перенасыщению пузырной желчи; быстрые фазовые переходы ХС в желчи с выпадением в осадок твердых кристаллов ХС; нарушение моторики желчного пузыря с гиперсекрецией и накоплением муцинового геля в просвете желчного пузыря; кишечные факторы, включающие абсорбцию ХС, замедление перистальтики кишечника и изменение микрофлоры кишечника [10]. ХС синтезируется в печени или поступает из пищи и всасывается, секретруется печенью в желчь, а затем соединяется с желчными кислотами и лецитином в мицеллы, которые увеличивают содержание ХС в желчи. Мицеллы сливаются друг с другом, образуя большие везикулы, что приводит к высокой локальной концентрации ХС и, наконец, образуются кристаллы гидрата ХС. Из этих кристаллов затем образуется начальное ядро агрегации холестериновых камней [8]. В желчи существует равновесие между ХС и желчными кислотами, которые синтезируются под действием ХС в паренхиматозных клетках печени, преимущественно через путь, опосредованный скоростью-лимитирующей холестерин-7 α -гидроксилазой [8].

Стаз желчного пузыря также опосредован гиперхолестеринемией [3]. Из печеночной желчи, перенасыщенной ХС, большое количество растворенного ХС транспортируется в эпителиальные клетки желчного пузыря и сохраняется там. Избыток ХС в плазмалемме гладких мышц повышает жесткость мембраны гладких мышц и нарушает сигнальный каскад рецептора холецистокинина-1 [3]. В конечном итоге, при ЖКБ нарушена передача сигнала, опосредованная G-белками, такими как Gq/11 α , G α 1-2 и G α 3, приводящая к сокращению желчного пузыря и выбросу концентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку [11].

Дислипидемии

Дислипидемии – состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы [12]. Существуют противоречивые мнения о связи дислипидемии с камнями в желчном пузыре. Многие исследования доказали значительную связь дислипидемии с желчными камнями [2–4, 8–9, 13–31, 54], в то время как другие авторы не выявили значимой связи между ЖКБ и уровнями липидов крови [32–42]. В многочисленных работах гипертриглицеридемия (ГТГ), гипоХС ЛПВП

признаны факторами риска для холестериновой ЖКБ [2–4, 8–9, 13, 18–21, 23, 28, 54].

ОХС

Хотя наличие ХС в составе желчных камней и перенасыщение желчи ХС играет определенную роль в патогенезе холелитиаза, связь между желчными камнями и высоким уровнем ОХС у пациентов с ЖКБ противоречива и может быть объяснена множеством таких факторов, как генетические, географические, социальные и диетические привычки [2, 13]. В нескольких работах средний уровень ОХС у пациентов с ЖКБ и без ЖКБ не отличался [2, 18, 22, 33, 37], другие исследователи обнаружили, что средние уровни ОХС значительно повышены у пациентов с ЖКБ по сравнению с контрольной группой [13, 15, 21, 26, 29]. Более 25 лет, начиная с 1996 г., мы изучаем ассоциации ЖКБ и показателей липидного обмена, включая не только липидный профиль крови, но и уровни липопротеина(а), состав желчи, желчных конкрементов, сократительную функцию желчного пузыря, частоту аллелей и генотипов ряда вариантов генов аполипопротеина Е, аполипопротеина(а), адренергического рецептора β -1 (ADRB1), интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), АТР-связывающего кассетного транспортера G8 (ABCG8) и др. В эпидемиологическом исследовании неорганизованной популяции жителей Октябрьского района г. Новосибирска (женщин 25–64 лет ($n = 870$) и мужчин 35–54 лет ($n = 399$) с верифицированной при сонографии ЖКБ), проведенном в Институте терапии СО РАМН в 1994–1995 гг. (ВОЗ MONICA), у мужчин с ЖКБ средние уровни ОХС в сыворотке крови выше, чем у мужчин без ЖКБ ($224,2 \pm 13,7$ и $201,4 \pm 2,6$ мг/дл, $p < 0,05$), у женщин показатели ОХС не различались [13]. Однако при вычислении методом наибольшего χ^2 у женщин определен уровень ОХС в сыворотке крови, при превышении которого значительно возрастает вероятность обнаружения ЖКБ: при уровнях сывороточного ОХС > 178 мг/дл ЖКБ встречалась у 12 % женщин, а при уровне ОХС ≤ 178 мг/дл – в 6,6 % случаев (отношение шансов (ОШ) 1,92, 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) 1,1–3,4, $p < 0,05$). Наибольшая частота ЖКБ отмечена в 4-м квинтиле распределения уровней ОХС (4,5 % у мужчин и 12,4 % у женщин) [13]. В ряде работ высокие уровни ОХС даже отрицательно коррелировали с риском развития ЖКБ как у мужчин, так и у женщин [4, 23]: при повышении уровня ОХС на одну единицу чувствительность к ЖКБ сни-

жалась на 10,5 % [4]. Но в том же метаанализе обнаружены нелинейные связи между ОХС (значение p для нелинейности 0,0003) и риском ЖКБ [4]. Поэтому вопрос корреляции уровня ОХС с образованием желчных камней является дискуссионным.

ХС ЛПВП

ЛПВП, являясь защитным фактором в отношении ССЗ, могут транспортировать ХС в окружающие ткани и превращать его в желчные кислоты или выводить непосредственно из ЖКТ через желчь в желчевыводящую систему [8]. Высокий уровень ХС ЛПВП в крови, способствуя синтезу желчных кислот в печени, может снижать индекс насыщения желчи ХС, что, в свою очередь, увеличивает растворимость ХС в желчи [4, 8]. Основным источником ХС в желчи является ХС ЛПВП, и проведенные в эксперименте и на людях исследования показали, что низкий уровень ХС ЛПВП положительно коррелирует с образованием камней в желчном пузыре [2, 4, 13, 15, 19, 22, 23, 26, 28], другие исследования не выявили связи между низким уровнем ХС ЛПВП и ЖКБ [29, 35, 37, 41]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA средние уровни ХС ЛПВП сыворотки крови практически не различались при ЖКБ и без ЖКБ как у мужчин 35–54 лет ($54,2 \pm 3,4$ и $53,8 \pm 0,7$ мг/дл, $p > 0,05$), так и у женщин 25–64 лет ($56,9 \pm 1,3$ и $56,8 \pm 0,4$ мг/дл, $p > 0,05$) [13]. Методом вычисления наибольшего χ^2 у женщин в возрасте 25–64 лет определен уровень ХС ЛПВП (68,5 мг/дл) в сыворотке крови, ниже которого несколько возрастает вероятность обнаружения ЖКБ (ОШ 2,0, 95 % ДИ 1,2–3,4, $p > 0,05$) [13].

ТГ

Метаболизм ТГ и желчных кислот, как солюбизаторов ХС в желчи, взаимосвязан. Существует обратная зависимость между выработкой желчных кислот и размером их пула и продукцией липопротеинов очень низкой плотности, а связующими звеньями между метаболизмом желчных кислот и ТГ являются малый гетеродимерный партнер (small heterodimer partner, SHP) и фарнезоидный X-рецептор (farnesoid X receptor, FXR) [27]. Концентрация ТГ в сыворотке положительно связана с индексом насыщения ХС [4] и скоростью формирования кристаллов ХС, которые являются ключевыми предшественниками образования желчных камней, подтверждая, что ГТГ является фактором риска холестериновой ЖКБ [4, 27]. Метаанализ

показал, что уровни ТГ положительно связаны с риском ЖКБ (ОШ 1,214 и 1,007 в модели с высоким и низким уровнем и на единицу модели соответственно, $p < 0,05$) [4]. Увеличение концентрации ТГ в сыворотке крови пациентов с ЖКБ выявлено во многих работах [2–4, 13, 15, 17–19–21, 23, 26, 28–30], однако некоторые авторы не обнаружили такого повышения [31–33, 35, 37, 38, 40]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA у мужчин 35–44 лет с ЖКБ уровни ТГ в сыворотке крови больше, чем у мужчин без ЖКБ ($133,4 \pm 13,2$ и $103,4 \pm 2,2$ мг/дл, $p < 0,05$); у женщин 25–64 лет с ЖКБ и без ЖКБ не различались по этому показателю ($107,2 \pm 4,7$ и $102,7 \pm 1,5$ мг/дл, $p > 0,05$) [13]. Методом вычисления наибольшего χ^2 у женщин определен уровень ТГ в сыворотке крови, при превышении которого значительно возрастает вероятность обнаружения ЖКБ: частота ЖКБ при уровне ТГ > 177 мг/дл и ≤ 177 мг/дл составляет 17,1 и 9,3 % соответственно (ОШ 2,0, 95 % ДИ 1,2–3,4, $p < 0,01$) [13]. Сывороточные ТГ играют значительную роль в определении химического состава желчных камней среди пациентов с ЖКБ [18, 19, 21].

ГТГ считается причиной гипомоторики желчного пузыря, поскольку она снижает его чувствительность к холецистокинину [43], паракринному гормону, который регулирует сокращение желчного пузыря. Сниженная подвижность последнего является одной из основных причин кристаллизации ХС в желчи [8]. При этом чувствительность желчного пузыря к холецистокинину улучшается после назначения препаратов, снижающих высокие уровни ТГ [27].

ХС ЛПНП

ЛПНП переносят ХС в клетки периферических тканей; при избытке ЛПНП ХС накапливается в артериальной стенке, увеличивая восприимчивость к ССЗ [6, 8]. Результаты исследований ассоциации уровней ХС ЛПНП в сыворотке крови с образованием желчных камней противоречивы: в нескольких перекрестных исследованиях сообщалось об обратной [23, 32], положительной связи [15, 21, 24, 26, 38, 40] и об отсутствии такой связи [2, 18, 20, 29]. Метаанализ показал, что концентрация ХС ЛПНП заметно больше у пациентов с ЖКБ, чем у здоровых людей, а также выявлена нелинейная связь между уровнем ХС ЛПНП (значение p для нелинейности 0,0021) и риском ЖКБ [4]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA средние уровни ХС ЛПНП у мужчин 35–44 лет с ЖКБ и без ЖКБ не различались (возможно, из-за недостаточного объема выборки), но у женщин 45–54 лет с ЖКБ уровни ХС ЛПНП

больше, чем у женщин без ЖКБ ($139,9 \pm 5,8$ и $129,0 \pm 3,0$ мг/дл, $p < 0,05$), для ХС ЛПНП наибольшая частота ЖКБ отмечена в 5-м квинтиле распределения (3,8 % у мужчин и 10,9 % у женщин) [13]. При исследовании пациентов только с маленькими камнями, которые могут соответствовать модели вновь формирующихся камней, по сравнению с большими конкрементами, Т. Jshrgensen [18] продемонстрировал изменение от отрицательной к положительной ассоциации между наличием желчных камней и содержанием как ХС ЛПНП, так и ОХС. Обнаружена положительная связь между развитием ЖКБ и уровнем ХС-нелПВП [41].

Поскольку профиль липидов плазмы у пациентов с ЖКБ отличается в разные периоды течения ЖКБ, можно согласиться с мнением С. Thijs et al. [19]: «измененные уровни липопротеинов плазмы в действительности могут быть последствием наличия желчных камней. Выявленные показатели содержания липидов в крови больных ЖКБ отражают состояние, в котором желчные камни уже существуют и не исключается возможность того, что концентрация и метаболизм липидов крови могут измениться после формирования желчных камней». В подтверждение влияния холестерина на липидный обмен в итальянском эпидемиологическом исследовании «GREPCO» (1988) [17] показан более благоприятный липидный профиль сыворотки крови у пациентов, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ, чем у пациентов с желчными камнями.

Факторы риска ЖКБ

Факторами риска ЖКБ [14, 44] являются возраст, женский пол, беременность, ожирение, инсулинорезистентность, гиподинамия [45], генетические факторы [9, 10, 13], отягощенная наследственность по ЖКБ [46], дислипидопроteinемия [13, 47], диетические факторы (потребление высококалорийной пищи с большим содержанием углеводов), некоторые заболевания (например, СД2, поражение терминальных отделов подвздошной кишки, ССЗ) [5, 48] и лекарственные препараты (заместительная гормональная терапия, фибраты и др.), социальные и экономические проблемы, быстрое снижение веса, бариатрические вмешательства и кишечные факторы (с повышенным всасыванием ХС, замедлением перистальтики кишечника и дисбиозом [49]).

Возраст

С возрастом увеличивается распространенность и ГХС, ГТГ, гипоХС-ЛПВП, гиперХС-ЛПНП [12] и ЖКБ [8, 13, 17, 20, 29, 30, 50].

В исследовании MICOL в Италии показано, что распространенность ЖКБ возрастает на 0,47 % на 1-й год у мужчин и на 0,67 % – у женщин [20]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA среди женщин распространенность ЖКБ составляла 6,0, 7,9, 8,5 и 18,6 % соответственно четырем возрастным декадам от 25 до 64 лет, $p < 0,001$ [50]. В этом же исследовании отмечена значимая корреляция между возрастом и уровнем ОХС и ХС ЛПНП сыворотки крови у женщин с ЖКБ, у мужчин такой связи не обнаружено [13]. В работе иракских ученых наблюдались значительные возрастные вариации ($p < 0,05$) уровня ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и липопротеинов очень низкой плотности в сыворотке крови пациентов с ЖКБ [29]. Насыщение желчи ХС увеличивается с возрастом из-за снижения активности холестерин-7 α -гидроксилазы [51]. Вероятно, в гепатоцитах ухудшается превращение части ХС в соли желчных кислот и экспорта другой части свободного ХС посредством транспортера ABCG5/8 [52] в желчевыводящие пути, благодаря чему и поддерживается растворимость ХС.

Желчные камни в 75–80 % случаев состоят из ХС, но с возрастом ХС в камнях может растворяться и заменяться карбонатом, фосфатом или билирубинатом кальция [53]. В когортном исследовании показано, что с возрастом оказывает влияние на возникновение камней в желчном пузыре изменение уровня женских и мужских репродуктивных гормонов, но не липиды сыворотки крови: так, среди лиц с ЖКБ и без ЖКБ ОПН обнаружения ЖКБ для ХС ЛПВП у мужчин и женщин составляет 0,98 ($p > 0,05$), для ТГ – соответственно 1,00 и 1,01 ($p > 0,05$), для ХС-нелПВП – соответственно 0,98 и 0,99 ($p > 0,05$) [41].

Женский пол

Повышенный риск ЖКБ у женщин связан с действием эстрогенов, применением оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией, беременностью [4, 54, 55]. Применение оральных контрацептивов может усиливать поглощение ремнантов хиломикронов, что приводит к увеличению секреции ХС в желчь и индекса ее литогенности, а также ухудшать моторику желчного пузыря, что способствует образованию желчных камней [56]. Литогенные механизмы включают эстрогены посредством активации эстрогенового рецептора альфа и рецептора, связанного с G-белком 30 (G protein-coupled receptor 30) [5, 8]. Этот эффект, в свою очередь, не только усиливает синтез в печени и секрецию ХС в желчь, но и снижает синтез солей желчных кислот за счет подавления ак-

тивности холестерин-7 α -гидроксилазы, ответственной за синтез желчных кислот из ХС [5]. Введение эстрогенов также может увеличивать уровень ТГ и уменьшать содержание ХС ЛПНП [4]. Эстроген-активируемый рецептор ESR1 также стимулирует активность АТР-связывающих кассетных транспортеров G5 и G8 (ABCG5 и ABCG8), которые переносят нейтральные стеролы в желчь или в просвет кишечника, что способствует секреции ХС в желчь и в конечном итоге приводит к перенасыщению желчи ХС [52]. Эти механизмы, вероятно, объясняют повышенную распространенность холестериновых желчных камней у женщин, подтвержденную в большинстве исследований.

При беременности может изменяться липидный профиль сыворотки крови, поскольку происходит частичное «переключение» основных источников энергетических процессов с углеводных на липидные [57]. Уровень ОХС в крови у женщин достигает максимума на последних двух месяцах беременности, причем ГТГ является более значительной: например, во втором триместре беременности отмечено повышение уровня ОХС на 50 %, а ТГ – на 150 % [58]. Таким образом, во время беременности проявляется сразу несколько механизмов, промотирующих камнеобразование в желчном пузыре. Однако есть публикации, в которых не подтверждается связь между наличием беременности и образованием желчных камней [18, 33].

Ожирение

Ожирение является основным фактором риска развития ЖКБ [8, 13, 30, 49, 55, 59, 60], поскольку оно сопровождается повышенным синтезом и выведением ХС в желчь, ускоряя образование желчных камней [61], при этом количество вырабатываемого ХС прямо пропорционально избыточному весу [59]. При ЖКБ обнаружена положительная корреляция между содержанием сывороточного лептина, холецистокинина, ОХС, инсулина, индексом массы тела (ИМТ) [60]. В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA у женщин с ЖКБ отмечена корреляция между уровнями ОХС и ХС ЛПНП, но не с ХС ЛПВП, ТГ в крови, с одной стороны, и возрастом и ИМТ – с другой ($p < 0,05$), у мужчин с ЖКБ такой ассоциации не выявлено [13]. В то же время в нескольких эпидемиологических исследованиях показано отсутствие связи между ИМТ и ЖКБ [22, 33, 62].

СД2

Инсулинорезистентность (чаще при СД2) считается важным фактором риска ЖКБ, по-

сколько она может привести к избыточному производству и насыщению желчи ХС [63], а также к нарушению моторики желчного пузыря [64]. Предполагаемые причины нарушения функции желчного пузыря и кишечника в условиях инсулинорезистентности включают подавляющий эффект гипергликемии на вагусно-холинергическую систему, который вызывает снижение чувствительности желчного пузыря к холецистокинину, или эффекты автономной нейропатии при СД2 [5]. Гиперинсулинемия при СД2 приводит к увеличению синтеза ХС в печени и к гиперхолестеринемии путем активации 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А редуктазы или стимуляции ЛПНП-рецепторов гепатоцитов [52], а также за счет нарушения регуляции транскрипционного фактора О1 (forkhead transcription factor – FOXO1), увеличения экспрессии транспортеров билиарного холестерина ABCG5 и ABCG8, что и приводит к росту секреции ХС [52, 63]. Инсулинорезистентность также снижает экспрессию энзимов, ответственных за синтез желчных кислот, особенно 25-гидроксистерин-7 α -гидроксилазы, приводит к частичной резистентности FXR, что выражается в усилении литогенности желчи [63]. Эти механизмы частично объясняют, почему у пациентов с СД2 увеличивается распространенность холестериновых желчных камней [7, 8, 13, 17, 20, 22, 30, 33, 42, 55, 65]. Однако существуют данные об отсутствии связи между ЖКБ и СД2 [24].

В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA средние уровни сывороточных липидов у мужчин с ЖКБ и с СД2 практически не различались, за исключением ОХС ($232,0 \pm 9,3$ и $204,3 \pm 3,7$ мг/дл соответственно, $p < 0,01$) и ХС ЛПВП ($63,5 \pm 4,2$ и $51,5 \pm 1,4$ мг/дл соответственно, $p < 0,01$) [13]. Средние уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ у женщин с сочетанием ЖКБ и СД2 были наибольшими и существенно отличались от таковых показателей у женщин без ЖКБ и у женщин без СД2: например, у женщин с ЖКБ в сочетании с СД2 средний уровень ОХС ($231,4 \pm 6,7$ мг/дл) отличался от такового у женщин с ЖКБ ($207,3 \pm 4,4$ мг/дл, $p < 0,01$), у женщин с СД2 ($212,1 \pm 4,2$ мг/дл, $p < 0,01$) и у женщин без ЖКБ и без СД2 ($206,6 \pm 2,8$ мг/дл, $p < 0,01$). При логистическом регрессионном анализе связь между СД2 и ЖКБ у женщин 25–64 лет сохранялась при включении в модель концентрации ХС ЛПНП (ОШ 3,6, 95 % ДИ 1,2–10,2, $p = 0,02$), ТГ (ОШ 3,6, 95 % ДИ 1,2–10,2, $p = 0,02$), ОХС (ОШ 3,6, 95 % ДИ 1,3–9,8, $p = 0,01$) и ХС ЛПВП (ОШ 0,18, 95 % ДИ 0,07–0,45, $p = 0,0002$). Эти данные подтверждают, что одной из причин учащения камнеобразо-

вания при СД2, вероятно, можно считать более «неблагоприятный» липидный профиль сыворотки крови у женщин с сочетанием ЖКБ и СД2.

АГ

Результаты исследования возможной ассоциации между АГ и ЖКБ противоречивы: в одних исследованиях сообщается о повышении риска АГ у пациентов с ЖКБ [13, 30, 66], в других – об отсутствии такой связи [22, 65]. Относительный риск ЖКБ составил 1,2 (95 % ДИ 0,8–1,7) для женщин с гипертонической болезнью и 1,8 (95 % ДИ 1,0–2,7) для мужчин с гипертонической болезнью [65].

В эпидемиологическом исследовании ВОЗ MONICA у мужчин в возрасте 35–54 лет с АГ средние уровни всех исследованных липидов сыворотки крови были незначительно выше, чем у мужчин с ЖКБ, например, средние уровни ОХС составляли $220,8 \pm 8,3$ и $213,5 \pm 8,5$ мг/дл соответственно ($p > 0,05$). Стандартизованные по возрасту и ИМТ средние показатели липидов сыворотки крови у женщин 25–64 лет с ЖКБ, с АГ, с ЖКБ в сочетании с АГ, и без ЖКБ и без АГ практически не различались. При логистическом регрессионном анализе установлено, что ассоциация между наличием АГ и ЖКБ у женщин сохраняется при включении в модель концентрации ХС ЛПНП (ОШ 2,0, 95 % ДИ 1,03–4,0, $p = 0,04$), ХС ЛПВП (ОШ 0,5, 95 % ДИ 0,26–0,93, $p = 0,03$), ОХС (ОШ 2,1, 95 % ДИ 1,1–3,9, $p = 0,02$) и ТГ (ОШ 2,3, 95 % ДИ 1,2–4,4, $p = 0,01$), но исчезает при включении в модель ИМТ и возраста [13]. Вероятно, ассоциация АГ с ЖКБ у женщин в возрасте 25–64 лет реализуется через иные механизмы, нежели влияние на липидный профиль сыворотки крови.

Толщина слоя «интима-медиа» сонных артерий, которая является независимым маркером атеросклероза, повышена у пациентов с ЖКБ на 18 %, а ее возрастание на 0,1 мм сопровождалось увеличением распространенности ЖКБ в 1,25 раза (95 % ДИ 1,02–1,53; $p = 0,027$) [48]. Связь между АГ и ЖКБ у человека в развитии нейрогуморальной теории также может основываться на повышении симпатического тонуса: после импульсации от механорецепторов желчного пузыря при его кратковременном растяжении возникает вазоконстрикция, в том числе коронарных артерий, и повышается АД [67]. Другим патогенетическим механизмом, объясняющим связь ЖКБ и АГ, может служить гиперлептинемия [68–69]. Уровень лептина в сыворотке пациентов с АГ выше, чем у здоровых людей; лептин регулирует, помимо АГ, сер-

дечный фиброз, эндотелиальную дисфункцию и другие изменения, также приводящие к повышению АД [68]. ЖКБ положительно связана с уровнем лептина, который может регулировать метаболизм желчных кислот через сигнальный путь OB-Rb/AMPKa2/BSEP и модулировать липидный обмен [69].

Ограничения

Несмотря на удовлетворительное качество включенных исследований, следует отметить три ограничения в нашем обзоре. Во-первых, в подавляющем большинстве случаев рассмотрены наблюдательные исследования, поэтому отражена связь между величинами, но не причинно-следственная связь. Во-вторых, некоторые включенные в обзор исследования являлись неоднородными по методологии, дизайну, численности групп и этносу обследованных лиц. В-третьих, не акцентировано внимание на верифицированных типах желчных камней (холестериновые, черные или коричневые пигментные), особенно в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях: из-за различий в патогенезе камнеобразования возможны особенности связи с липидными нарушениями.

Заключение

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. Возможно, это обусловлено тесной взаимосвязью между уровнями сывороточных липидов и другими факторами риска ЖКБ, что значительно затрудняет дифференцированную оценку их вклада в процесс камнеобразования. Несмотря на противоречивость результатов многочисленных исследований уровней липидов в сыворотке крови при ЖКБ, мнение о корреляции между дислипидемией и камнями в желчном пузыре считается общепринятым: большинство результатов показывают, что низкий уровень ХС ЛПВП и увеличение ГТГ являются факторами риска ЖКБ.

Назрела необходимость в изменении методов оценки липидного обмена при ЖКБ, которые не должны ограничиваться определением липидного профиля крови. Требуется разработка новых маркеров, включающих данные, полученные с помощью протеомики, метаболомики, микробиомики и др., позволяющих не только выявить, изучить, но и скорректировать факторы риска ЖКБ. Разработка способов воздействия на патогенные факторы холестерина

холелитиаза откроет путь к первичной профилактике холестериновой ЖКБ.

Список литературы / References

1. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Распространенность желчнокаменной болезни в различных регионах. *Клиническая медицина*, 2007; 85 (9): 27–30. [Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P. Prevalence of cholelithiasis in different regions. *Clin. Med.*, 2007; 85 (9): 27–30. (In Russ.)].
2. Hayat S., Hassan Z., Changazi S.H., Zahra A., Norman M., Zain U.I., Abdin M., Javed H., Ans A.H. Comparative analysis of serum lipid profiles in patients with and without gallstones: A prospective cross-sectional study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 2019; 42: 11–13. doi: 10.1016/j.amsu.2019.04.003
3. Portincasa P., di Ciaula A., Bonfrate L., Stella A., Garruti G., Lamont J.T. Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: expecting more from critical care manifestations. *Intern. Emerg. Med.*, 2023; 18 (7): 1897–1918. doi: 10.1007/s11739-023-03355-z
4. Zhang M., Mao M., Zhang C., Hu F., Cui P., Li G., Shi J., Wang X., Shan X. Blood lipid metabolism and the risk of gallstone disease: a multi-center study and meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2022; 21 (1): 26. doi: 10.1186/s12944-022-01635-9
5. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малютина С.К. К вопросу об ассоциации между ишемической болезнью сердца и желчнокаменной болезнью (эпидемиологическое исследование) *Атеросклероз*, 2019; 2: 32–38. doi: 10.15372/ATER20190205 [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerosis*, 2019; 15 (2): 32–38. (In Russ.) doi: 10.15372/ATER20190205].
6. Upala S., Sanguankeo A., Jaruvongvanich V. Gallstone disease and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scand. J. Surg.*, 2017; 106 (1): 21–27. doi: 10.1177/1457496916650998
7. Григорьева И.Н., Ямлиханова А.Ю. Частота сочетания желчнокаменной болезни и сахарного диабета. *Экспер. и клин. гастроэнтерология*, 2011; 4: 99–102. [Grigor'eva I.N., Yamlikhanova A.Yu. The frequency of combination of gallstone disease and diabetes mellitus. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2011; 4: 99–102. (In Russ.)].
8. Sun H., Warren J., Yip J., Ji Y., Hao S., Han W., Ding Y. Factors influencing gallstone formation: a review of the literature. *Biomolecules*, 2022; 12 (4): 550. doi: 10.3390/biom12040550
9. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2023; 1: 479–488. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56 [Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 47–56. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56].
10. Wang H.H., Portincasa P., Afdhal N.H., Wang D.Q. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone

- formation. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 2010; 39 (2): 185–207, vii–viii. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.007
11. Wang D.Q., Schmitz F., Kopin A.S., Carey M.C. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114 (4): 521–528. doi: 10.1172/JCI16801
 12. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртыга О.Б., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коналов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Ткачева О.Н., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregina S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziovalova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotoskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471].
 13. Григорьева И.Н., Малютин С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. *Эксп. и клин. гастроэнтерология*, 2010; 4: 64–68. (In Russ.). [Grigor'eva I.N., Malyutina S.K., Voevoda M.I. The role of hyperlipidemia in cholelithiasis. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2010; 4: 64–68. (In Russ.)].
 14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *РЖГГК*, 2016; 3: 64–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *RJHGK*, 2016; 3: 64–80. (In Russ.)].
 15. Wang J., Shen S., Wang B., Ni X., Liu H., Ni X., Yu R., Suo T., Liu H. Serum lipid levels are the risk factors of gallbladder stones: a population-based study in China. *Lipids. Health Dis.*, 2020; 19 (1): 50. doi: 10.1186/s12944-019-1184-3
 16. Einarsson K., Hellström K., Kallner M. Gallbladder disease in hyperlipoproteinaemia. *Lancet*, 1975; 1 (7905): 484–487. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92831-7
 17. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology*, 1988; 8 (4): 907–913.
 18. Juergensen T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989; 24 (8): 916–922. doi: 10.3109/0036528909089235
 19. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology*, 1990; 99 (3): 843–849. doi: 10.1016/0016-5085(90)90978-a
 20. Attili A.F., Carulli N., Roda E., Barbara B., Capocaccia L., Menotti A., Okoliksanyi L., Ricci G., Capocaccia R., Festi D. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am. J. Epidemiol.*, 1995; 141 (2): 158–165. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117403
 21. Saraya A., Irshad M., Gandhi B.M., Tandon R.K. Plasma lipid profile in gallstone patients from North India. *Trop. Gastroenterol.*, 1995; 16 (4): 16–21.
 22. Chen C.Y., Lu C.L., Lee P.C., Wang S.S., Chang F.Y., Lee S.D. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study. *Hepatogastroenterology*, 1999; 46 (27): 1607–1612.
 23. Sun H., Tang H., Jiang S., Zeng L., Chen E.Q., Zhou T.Y., Wang Y.J. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15: 1886–1891.
 24. Halldestam I., Kullman E., Borch K. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *Br. J. Surg.*, 2009; 96: 1315–1322. doi: 10.1002/bjs.6687
 25. Zák A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvřizická E. Effect of hypolipidemic treatment on the composition of bile and the risk of cholesterol gallstone disease. *Cas. Lek. Cesk.*, 2007; 146: 24–34.
 26. Channa N.A., Ghangro A.B., Soomro A.M. Quantitative analysis of serum lipid profile in gallstone patients and controls. *Pakistan J. Analyt. Environm. Chem.*, 2010; 11 (1): 7.
 27. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411: 1625–1631. doi: 10.1016/j.cca.2010.08.003
 28. Rao P.J., Jarari A., El-Awami H., Patil T.N., El-Saiey S.O. Lipid profile in bile and serum of cholelithiasis patients-A comparative study. *J. Basic Med. Allied Sci.*, 2012; 1: 27–39.
 29. Al-Saadi N., Al-Ardhi S. Biochemical and demographic study of lipid profile in sera of patients with gallstone. *Iraqi J. Sci.*, 2012; 53 (4): 760–768.
 30. Zamani F., Sohrabi M., Alipour A., Motamed N., Saeedian F.S., Pirzad R., Abedi K., Maadi M., Ajdarkosh H., Hemmasi G., Khonsari M. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern

- Iran: a population based study. *Arch. Iran. Med.*, 2014; 17 (11): 750–754.
31. Shabanzadeh D.M., Sørensen L.T., Jørgensen T. Determinants for gallstone formation - a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2016; 51 (10): 1239–1248. doi: 10.1080/00365521.2016.1182583
 32. Shinchi K., Kono S., Honjo S., Imanishi K., Hirohata T. Serum lipids and gallstone disease. A study of self-defense officials in Japan. *Ann. Epidemiol.*, 1993; 3: 614–618. doi: 10.1016/1047-2797(93)90084-h
 33. Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C., Nien C.K., Etheredge G.D., Yang C.C., Yeh Y.H., Wu H.S., Chou D.A., Yueh S.K. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 21 (11): 1737–1743. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04381.x
 34. Aulakh R., Mohan H., Attri A.K., Kaur J., Punia R.P. A comparative study of serum lipid profile and gallstone disease. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2007; 50(2):308–312.
 35. Tîrziu S., Bel S., Bondor C.I., Acalovschi M. Risk factors for gallstone disease in patients with gallstones having gallstone heredity. A case-control study. *Rom. J. Intern. Med.*, 2008; 46: 223–228.
 36. Cojocaru C., Pandeale G.I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2010; 114: 677–682.
 37. Öner C., Güneri M.C. Lipid profiles of patients with gallstones. *Turk. J. Family Pract.*, 2012; 22: 123–126.
 38. Batajoo H., Hazra N.K. Analysis of serum lipid profile in cholelithiasis patients. *J. Nepal. Health Res. Counc.*, 2013; 11 (23): 53–55.
 39. 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. doi: 10.1186/1756-0500-7-548
 40. Gul H., Ayub M., Akhtar A. Mean serum calcium and lipid profile in patients with gallstone disease in southern Punjab. *Pak. J. Med. Health Sci.*, 2016; 1: 548–551.
 41. Shabanzadeh D.M., Holmboe S.A., Sørensen L.T., Linneberg A., Andersson A.M., Jørgensen T. Are incident gallstones associated to sex-dependent changes with age? A cohort study. *Andrology*, 2017; 5 (5): 931–938. doi: 10.1111/andr.12391
 42. Dhamnetiya D., Goel M.K., Dhiman B., Pathania O.P. Gallstone disease and its correlates among patients attending teaching hospital of North India. *J. Family Med. Prim. Care*, 2019; 8 (1): 189–193. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_358_18
 43. Jonkers I.J., Smelt A.H., Ledebøer M., Hollum M.E., Biemond I., Kuipers F., Stellaard F., Boverho F.R., Meinders A.E., Lamers C.H., Masclee A.A. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut*, 2003; 52: 109–115. doi: 10.1136/gut.52.1.109
 44. Grigor'eva I., Romanova T., Naumova N., Alikina T., Kuznetsov A., Kabilov M. Gut microbiome in a russian cohort of pre- and post-cholecystectomy female patients. *J. Pers. Med.*, 2021; 11 (4): 294. doi: 10.3390/jpm11040294
 45. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Нотова Т.Е. Физическая активность и желчнокаменная болезнь. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2023; 33 (1): 7–14. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14 [Grigor'eva I.N., Notova T.E., Romanova T.I. Physical activity and gallstone disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2023; 33 (1): 7–14. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14].
 46. Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Полиморфизм гена *APO E* и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни. *Вестник НГУ*, 2011; 1: 93–98. [Grigor'eva I.N., Slobodchikova M.A., Maksimov V.N., Denisova D.V., Zavyalova L.G. Polymorphism of the *APO E* gene and lithogenicity of bile in persons with hereditary burden of cholelithiasis. *Bull. NSU*, 2011; 1: 93–98. (In Russ.)].
 47. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Лебедева М.С. Липидный профиль у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. *Атеросклероз*, 2023; 19 (3): 205–207. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-205-207 [Grigorieva I.N., Romanova T.I., Lebedeva M.S. Lipid profile in patients with cholelithiasis in combination with arterial hypertension. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (3): 205–207. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-205-207].
 48. Григорьева И.Н. Артериальная гипертензия и желчнокаменная болезнь: эпидемиология, липиды и генетический полиморфизм. В кн.: *Эпидемиология артериальной гипертензии в Сибири*. Ред. Г.И. Симонова, Ю.И. Рагино. Новосибирск: Наука, 2024. С. 227–236. [Grigorieva I.N. Arterial hypertension and gallstone disease: epidemiology, lipids and genetic polymorphism. In: *Epidemiology of arterial hypertension in Siberia*. Eds. G.I. Simonova, Yu.I. Ragino. Novosibirsk: Nauka, 2024. P. 227–236. (In Russ.)].
 49. Grigor'eva I.N. Gallstone disease, obesity and the firmicutes/bacteroidetes ratio as a possible biomarker of gut dysbiosis. *J. Pers. Med.*, 2020; 11 (1): 13. doi: 10.3390/jpm11010013
 50. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. *РЖГГК*, 2007; 6: 17–21. [Grigor'eva I.N. The main risk factors for cholelithiasis. *RZHGGK*, 2007; 6: 17–21. (In Russ.)].
 51. Einarsson K., Nilsell K., Leijd B., Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313 (5): 277–282. doi: 10.1056/NEJM198508013130501
 52. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Полиморфизмы генов транспортеров оттока стеролов G5 и G8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. *Атеросклероз*, 2024; 20(1): 6–15. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15 [Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 6–15. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15].

53. Kurtin W.E., Schwesinger W.H., Diehl A.K. Age-related changes in the chemical composition of gallstones. *Int. J. Surg. Investig.*, 2000; 2 (4): 299–307.
54. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчнокаменной болезни. *Терапевт. арх.*, 2005; 2; 49–52. [Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P. Female sex hormones and some other factors in the pathogenesis of gallstone disease. *Therapeutic Archive*, 2005; 2; 49–52. (In Russ.)].
55. di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2018; 34 (2): 71–80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423
56. Valdivieso V., Covarrubias C., Siegel F., Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: Pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology*, 1993; 17: 1–4.
57. Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Лисин С.В., Кантемирова З.Н. Желчнокаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи. *Анн. хирургии*, 1998; 2: 14–20. [Petukhov V.A., Kuznetsov M.R., Lisin S.V., Kantemirova Z.N. Cholelithiasis and pregnancy: causal relationships. *Ann. Surgery*, 1998; 2: 14–20. (In Russ.)].
58. Everson G.T. Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes. *Medscape Womens Health*, 1998; 3 (2): 3.
59. Liu T., Wang W., Ji Y., Wang Y., Liu X., Cao L., Liu S. Association between different combination of measures for obesity and new-onset gallstone disease. *PLoS ONE*, 2018; 13: e0196457. doi: 10.1371/journal.pone.0196457
60. Lei Z.-M., Ye M.-X., Fu W.-G., Chen Y., Fang C., Li J. 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: 65–69.
61. Stahlberg D., Rudling M., Angelin B., Björkhem I., Forsell P., Nilsson K., Einarsson K. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology*, 1997; 25: 1447–1450. doi: 10.1002/hep.510250623
62. Salinas G., Velásquez C., Saavedra L., Ramírez E., Angulo H., Tamayo J.C., Orellana A., Huivin Z., Valdivia C., Rodríguez W. Prevalence and risk factors for gallstone disease. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 2004; 14 (5): 250–253. doi: 10.1097/00129689-200410000-00003
63. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W., Unterman T.G., Carey M.C., Kahn C.R. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat. Med.*, 2008; 14 (7): 778–782. doi: 10.1038/nm1785
64. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Al-Azzawi H., Sonnenberg G.E., Kissebah A.H., Pitt H.A. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J. Gastrointest. Surg.*, 2006; 10: 940–949. doi: 10.1016/j.gassur.2006.04.005
65. Niemi M., Kervinen K., Rantala A., Kauma H., Päivänsalo M., Savolainen M.J., Lilja M., Kesäniemi Y.A. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut*, 1999; 44 (4): 557–562. doi: 10.1136/gut.44.4.557
66. Zhang Y., Sun L., Wang X., Chen Z. The association between hypertension and the risk of gallstone disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.*, 2022; 22 (1): 138. doi: 10.1186/s12876-022-02149-5
67. Yu K.J., Zhang J.R., Li Y., Huang X., Liu T., Li C., Wang R.T. Gallstone disease is associated with arterial stiffness progression. *Hypertens. Res.*, 2017; 40 (1): 314. doi: 10.1038/hr.2016.109
68. Lu S.C., Akanji A.O. Leptin, obesity and hypertension: review of pathogenetic mechanisms. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2020; 18 (9): 399–405. doi:10.1089/met.2020.0065
69. Wen J., Jiang Y., Lei Z., He J., Ye M., Fu W. Leptin influence cholelithiasis formation by regulating bile acid metabolism. *Turk. J. Gastroenterol.*, 2021; 32 (1): 97–105. doi:10.5152/tjg.2020.19594

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, проф. отдела образования, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Давид Львович Непомнящих, д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, Новосибирск, Россия, e-mail: dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

David L. Nepomnyashchikh, doctor of medical sciences, professor of the chair for internal medicine of department of general medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: dln_nco@mail.ru

Статья поступила 14.05.2024

После доработки 27.05.2024

Принята к печати 04.06.2024

Received 14.05.2024

Revision received 27.05.2024

Accepted 04.06.2024

