

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-204-210>

Взаимосвязь желчнокаменной болезни и метаболического синдрома: роль генетических факторов

Новикова М. С.¹, Шрайнер Е. В.^{1,2}, Лифшиц Г. И.^{1,2}, Кох Н. В.^{1,2}, Хавкин А. И.^{3,4,5}

¹ Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1, 630090, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, проспект Лаврентьева, 8, 630090, Россия

³ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Россия

⁵ Белгородский государственный исследовательский университет. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород, ул. Победы, 85, 308015, Россия

Для цитирования: Новикова М. С., Шрайнер Е. В., Лифшиц Г. И., Кох Н. В., Хавкин А. И. Взаимосвязь желчнокаменной болезни и метаболического синдрома: роль генетических факторов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 204–210. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-204-210

✉ Для переписки:

Шрайнер

Евгения

Владимировна

sch704@icloud.com

Новикова Мария Сергеевна, врач терапевт, ординатор

Шрайнер Евгения Владимировна, врач гастроэнтеролог, педиатр, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета; научный сотрудник

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины; проф. кафедры внутренних болезней

Кох Наталья Викторовна, н.с. лаборатории геномных медицинских технологий; старший преподаватель кафедры клинической биохимии медицинского факультета

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю. Е. Велтищева МЗ РФ; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Резюме

Заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и метаболическим синдромом (МС) ежегодно возрастает. Несмотря на широкую распространенность, до настоящего времени в МКБ-10 диагноз «метаболический синдром» отсутствует, МС кодируют на основании составляющих его заболеваний. Данные патологии являются многофакторными, патогенезы которых переплетаются и взаимно отягощают течение. Среди причин развития конкрементов в желчевыводящих путях выделяют: внешние и внутренние.

Среди внутренних причин ЖКБ немалую роль играют генетические факторы. Генетические особенности пациента позволяют сформировать персонализированный подход, что увеличивает вероятность успеха медикаментозной терапии. МС является одним из главных предрасполагающих факторов к развитию ЖКБ. Также он приводит к более тяжёлому течению последней. В представленной статье рассмотрены патогенетические механизмы развития этих патологий, и особое внимание уделено генетической составляющей ЖКБ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, персонализированная медицина, уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TCNUGB





Relationship between cholelithiasis and metabolic syndrome: the role of genetic factors

M. S. Novikova¹, E. V. Shrayner^{1,2}, G. I. Lifshits^{1,2}, N. V. Kokh^{1,2}, A. I. Khavkin^{3,4,5}

¹ Novosibirsk State University, build. 1, Pirogova st., 630090, Novosibirsk, Russia

² Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, build. 8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia

³ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region», build. 62, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow, 115093, Russia

⁴ Russian National Research Medical University named after Pirogov, build. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

⁵ Belgorod State Research University, build. 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

For citation: Novikova M. S., Shrayner E. V., Lifshits G. I., Kokh N. V., Khavkin A. I. Relationship between cholelithiasis and metabolic syndrome: the role of genetic factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 204–210. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-204-210

✉ *Corresponding author:*

Evgenia V. Shrayner
sch704@icloud.com

Maria S. Novikova, general practitioner, resident doctor; *ORCID: 0000-0002-6688-0640*

Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty; researcher of the institute; *ORCID: 0000-0003-3606-4068*

Galina I. Lifshits, MD, DrSci, Head of the Laboratory of Personalized Medicine; Professor of the Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000-0001-9048-7710*

Nataly V. Kokh, senior lecturer of the Department of Clinical Biochemistry; research fellow laboratory; *ORCID: 0000-0001-6374-1728*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DrSci (Med), professor, head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; chief researcher of the gastroenterology department of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Yu. Y. E. Vel'tishchev Ministry of Health; Professor, Chair of Pediatrics, Course of Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Summary

The incidence of gallstone disease (GSD) and metabolic syndrome (MS) is increasing every year. The ICD-10 does not have the diagnosis of “metabolic syndrome” and it has been coded on the basis of the diseases despite its wide prevalence now. These are multifactorial diseases, the pathogenesis of which is intertwined and mutually aggravate their courses. There are both external and internal reasons of forming the stones in the biliary tract.

Genetic factors play a significant role in the internal causes of cholelithiasis. The genetic characteristics of the patient allow to work out a personalized approach. It increases the success of drug therapy. MS is one of the main predisposing factors for the development of cholelithiasis. It also leads to more severe course of the latter. The pathogenetic mechanisms of the pathologies developments are considered in the article presented with the special attention paid to the genetic component of cholelithiasis.

Keywords: cholelithiasis, metabolic syndrome, personalized medicine, uridine diphosphate glucuronyl transferase

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ, холелитиаз) – это многофакторное заболевание, в ходе которого происходит образование конкрементов в желчном пузыре. Главными причинами камнеобразования являются нарушение двух процессов – желчеотделения и желчеобразования. Увеличение литогенности желчи отчасти генетически детерминированный процесс, в этиологии которого могут быть нарушения функционирования ферментов гепатоцитов. Встречаемость ЖКБ по данным Росстата 20% у взрослых, 0,22% у детей. Однако в настоящее время существует тенденция к росту случаев камненосительства среди населения.

Нередко патогенезы ЖКБ и метаболического синдрома (МС) переплетаются, что взаимно отягощает

течение вышеупомянутых патологий. Наличие метаболического синдрома способствует более тяжелому течению ЖКБ. Кроме этого, МС является одним из предрасполагающих факторов к развитию желчнокаменной болезни, около 20% пациентов с метаболическим синдромом имеют ЖКБ.

Присутствие конкрементов в протоковой системе печени и желчевыводящих путях увеличивает вероятность развития острой хирургической патологии, требующей экстренного оперативного вмешательства. Отдельно стоит упомянуть ассоциацию патологии желчевыводящей системы с развитием панкреатита, который может осложняться инсулинорезистентностью и развитием панкреатогенного сахарного диабета.

Таким образом, важна коррекция ЖКБ и МС, а также модификация факторов риска, большинство которых общие для этих патологий, актуальность изучения развития и способов лечения желчнокаменной болезни, и метаболического синдрома, особенно мер их профилактики, не вызывает сомнений.

Заболеваемость ЖКБ ежегодно возрастает, как количество осложнений и госпитализаций. Растёт число проводимых холецистэктомий в мире. В связи с этим врачу-клиницисту любой специальности следует активно выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития желчнокаменной болезни. Нередко встречается бессимптомное конкрементоносительство, которое на ранних стадиях можно эффективно корректировать консервативными методами. Также стоит вести активную первичную профилактику данного заболевания у предрасположенных лиц, что позволит уменьшить количество осложнений, а также смертность от них [1].

ЖКБ представляет собой хроническое заболевание, сочетающее в себе образование конкрементов во внутрипеченочных протоках (внутрипеченочный холелитиаз), в общем жёлчном протоке (холедохолиитиаз) и/или в желчном пузыре (холецистолитиаз) [2]. Существует две теории формирования конкрементов.

Патогенетические факторы ЖКБ

Среди главных причин развития конкрементов в желчевыводящих путях выделяют: внешние и внутренние. Внутренние причины зачастую не поддаются коррекции, к ним относятся: пол, возраст, наследственность и так далее. Внешние состоят из совокупности

Внешние факторы

В литературе широко описаны главные экзогенные этиологические факторы развития конкрементов в желчных путях. В настоящее время широкое распространение получили гормональные препараты, препятствующие прогрессированию беременности. Так приём комбинированных оральных контрацептивов может способствовать сгущению желчи. Увеличивать литогенность желчи могут и другие группы лекарственных средств, например, антибиотики. В своей практике врач-клиницист может встретить сложных для курации пациентов, диагностический поиск в данном случае становится шире. В качестве примера можно привести цефтриаксон-ассоциированный билиарный псевдолитиаз у детей. После применения цефтриаксона в течение некоторого продолжительного периода

Внутренние факторы

В развитии ЖКБ принимает участие множество факторов, немалое значение имеют генетические факторы [1]. Так к основным причинам развития желчнокаменной болезни в педиатрической практике относят, в первую очередь, нарушение синтеза первичных желчных кислот [4]. Это происходит вследствие недостаточной работы ферментов (например, CYP27A1 и CYP7A1), участвующих в синтезе первичных желчных кислот [7]. Нарушение работы ферментативной системы возникает из-за генетического дефекта в виде делеции

Согласно первой теории избыток холестерина изменяет текучесть желчи, которая становится густой. Холестерин образует кристаллы, которые увеличиваются со временем в объёме. При второй теории первостепенно формируется матрица, состоящая из гликопротеинов (например, иммуноглобулинов), на которую оседают кристаллы билирубина и холестерина [1]. Однако наиболее важным фактором образования конкрементов выступает гипотония желчного пузыря вследствие его автономной нейропатии или снижения чувствительности к холецистокинину [2]. Вследствие медленного насыщения камней кальцием, на ранних стадиях ЖКБ вероятность успеха литолитической терапии крайне высока.

В желчном пузыре чаще встречаются холестериновые конкременты, которые состоят из гликопротеинов слизи и холестерина. Содержание в них холестерина более половины, обычно они крупные и одиночные. Пигментные камни содержат гликопротеины слизи и соли кальция, особенно превалирует билирубинат кальция. Зачастую такие конкременты мелкие и множественные. Так как полость желчного пузыря не стерильна, вследствие этого возможно обнаружение внутри конкремента бактериальных компонентов [3].

факторов окружающей среды (от качества питьевой воды и пищи до инсоляции), а также от особенностей самого организма человека [4]. Начать повествование о причинах развития холелитиаза стоит с рассмотрения факторов, влияющих на организм извне.

у 17% детей возможно сгущение желчи в виде осадка желчного пузыря без акустической тени по данным ультразвукового метода исследования органов брюшной полости [5]. Восстановление сонографической картины желчного пузыря и реологии желчи происходит после отмены цефтриаксона в течение нескольких недель. В данном случае важно не допустить необоснованного оперативного вмешательства в объёме холецистэктомии и сопутствующей ей антибиотикотерапии [6].

Свой вклад в уменьшение сократимости желчного пузыря и ухудшение реологии желчи вносит малоподвижный образ жизни и недостаточный сон у нашего пациента, а также обилие в его питании жирных и жареных блюд, большие интервалы между приёмами пищи [2].

или инверсии нуклеотидов, приводящей к сдвигу рамки считывания. Образующийся белок имеет неправильную четвертичную структуру, которая не может быть распознана, то есть белок является функционально не состоятельным. Отсутствие работы фермента приводит к накоплению субстрата (в данном случае токсичных метаболитов – холестанола и холаноидов и др.) [1]. Фенотипически могут быть отмечены явления холестаза, желтухи и дефицита жирорастворимых витаминов (рахит, кровоточивость, атаксия и другие) [3].

Уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза

В организме человека присутствует множество ферментов, которые осуществляют жизненно необходимые химические реакции. Часть из них ответственна за метаболизм различных веществ. Существует две фазы их биотрансформации, в ходе которых повышается растворимость этих соединений или же они могут быть инактивированы. Однако встречаются соединения, метаболиты которых имеют большую реакционную способность. Достаточно часто такие соединения применяются в медицине под названием «пролекарство» (например, морфин или витамин А) [8]. К реакциям первой фазы принадлежат реакции окисления, восстановления и другие, тогда как реакции второй фазы могут быть классифицированы следующим образом: глюкуронирование, сульфатирование, ацетилирование, метилирование, конъюгация с глутатионом и другие. Во всех реакциях второй фазы присутствует процесс присоединения, или же конъюгации, различных химических групп к субстрату реакции. Например, конъюгация с глюкуроновой кислотой, глутатионом или же метильной группой. Нередко при инактивации соединений отсутствует первая фаза биотрансформации: билирубин, парацетамол и другие. Уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза присоединяет объёмный полярный фрагмент сахара к субстрату с образованием полярного продукта реакции, который может быть легко элиминирован из организма. Так происходит инактивация ксенобиотиков или эндобиотиков [8].

Первое сообщение об *UGT* датируется от 1959 года. Johnson L. и соавторы изучали крыс, имеющих недостаточную функциональную активность данного фермента [9]. С середины 70-х годов прошлого столетия постепенно увеличивалось количество сообщений. Начиная с 2005 года, отмечается бурный всплеск интереса научного сообщества к *UGT* (по данным сайта pubmed.gov).

Ген УДФ-глюкуронозилтрансферазы расположен в длинном плече второй хромосомы человека [10]. *UGT* представляет собой целое семейство генов: *UGT1A1–10* и *UGT2B1–29*. В ходе процесса – сплайсинга преобразуется генетическая последовательность гена, так получают изоформы фермента. Таких родственных ферментов существует около 40. Наибольший интерес представляет ген *UGT1A1*, который является частью сложного локуса, кодирующего несколько УДФ-глюкуронозилтрансфераз. Этот локус включает 13 уникальных альтернативных экзонов, за которыми следуют 4 общих экзона, являющихся псевдогенами [11].

Уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза (*UGT*) – это фермент, который катализирует присоединение глюкуроновой кислоты к субстрату, известна эта реакция как глюкуронизация [10]. Как уже говорилось ранее, процесс глюкуронирования – это вторая фаза метаболизма различных химических соединений (например, гормонов, лекарств и так далее). Многие клетки организма человека экспрессируют *UGT*, особенно много этого фермента в гепатоцитах, чуть меньше в клетках лёгких, кишечника, почек, простаты, коже и мозге.

Субстратом для *UGT* являются некоторые эндогенные соединения (билирубин, желчные кислоты, стероиды и другие), а также ксенобиотики (парацетамол, морфин, флуконазол и другие) [8].

Существует огромное множество мутаций гена *UGT*, в рамках данной работы будут рассмотрены наиболее часто встречаемые варианты перестроек нуклеотидной последовательности: *rs8175347* (TA), *rs2070959* (A>G) и *rs10929302* (G>A) [12]. При *rs8175347* происходит инсерция тимина и аденина (TA) в регуляторную область гена *UGT1A1*, в результате чего происходит снижение его экспрессии. В виду однонуклеотидной замены в локусе *rs2070959*, расположенном в кодирующей части гена *UGT1A6*, возникает несинонимичная замена аминокислоты со снижением функции продукта гена. А при *rs10929302* изменения нуклеотидной последовательности происходят в интроне *UGT1A1* [8].

Фенотипически вышеуказанные полиморфизмы проявляются снижением скорости работы фермента – уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы. Замедление процесса глюкуронирования приводит к накоплению непрямого билирубина, увеличению экспозиции некоторых лекарственных препаратов в организме. При изменении метаболизма билирубина меняется реология желчи. Билирубин является наиболее значимым химическим соединением, которое влияет на формирование конкрементов в желчном пузыре [2]. При глюкуронировании непрямого (неконъюгированного) билирубина, образующийся продукт реакции (прямой/конъюгированный билирубин) обладает большей гидрофильностью, что способствует его выведению из организма. Избыточное содержание в желчи билирубина приводит к её сгущению, то есть увеличивается литогенность желчи [4].

Наличие у пациента полиморфизма *rs8175347* проявляется в качестве синдрома Жильбера, *rs2070959* связан с повышенным риском холестэктомии, а *rs10929302* малоизучена. Синдром Жильбера (непрямая гипербилирубинемия) – генетически детерминированное заболевание, связанное с преимущественным нарушением захвата и конъюгации билирубина, проявляющееся умеренной желтухой с периодическим ухудшением на фоне физического напряжения, фебрильных заболеваний, погрешностей в диете, психических стрессов и голодания [11].

Таким образом, уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза имеет огромное значение для поддержания гомеостаза всего организма, так как она инактивирует многие химические соединения (например, гормоны и лекарственные средства). При дефекте гена *UGT* изменяется скорость работы соответствующего фермента, что приводит к изменению реологии желчи в виде повышения её литогенности.

Вторая возможная причина развития ЖКБ состоит из аномалии развития желчевыводящих путей и желчного пузыря: атрезия, стеноз и так далее [13]. Chen G. et al. в своем одноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании предлагают краткосрочный режим применения

антибиотикотерапии в общей защите от холангита при атрезии желчных путей [14]. В данном исследовании участвовали пациенты после хирургического вмешательства – операции по Kasai. Операцию проводили пациентам в возрасте 40–60 дней жизни, что считается наиболее оптимальным периодом для вмешательства. Исследователи пришли к выводу, что краткосрочное внутривенное введение антибиотиков на срок до 7 дней не уступает 14-дневному курсу: в течение 6 месяцев после портоэнтеростомии по Kasai наблюдали сопоставимый уровень заболеваемости холангитом 62% против 70% ($p = 0,27$). Однако учёными не было замечено существенной разницы в скорости снижения выраженности желтушного синдрома между двумя группами [14].

В-третьих, паразитозы могут приводить к сгущению желчи, в дальнейшем к сладжу и конкрементоносительству. Вышеописанная ситуация возможна при механической обструкции паразитами и их личинками протоковой системы печени и нижележащих желчевыводящих протоков [2]. Интересно, что согласно исследованию Petrov V. A. et al., в котором проводилась оценка билиарной микробиоты, *Opisthorchis felinus* не оказал значимого влияния на состав желчи, а большее влияние имели *Lutibacterium* genera, *Microbacterium* и *Prevotella intermedia* [15]. Наличие в желчном пузыре вышеперечисленных микроорганизмов коррелирует с концентрацией таурохолевой и тауроходезоксихолевой кислотами, что уменьшает вероятность развития застойных явлений желчи и желчнокаменной болезни [16].

Таким образом, ведущим звеном в развитии холелетиаза выступает нарушение реологии желчи и снижение темпов опорожнения желчного пузыря. Вышеуказанные факторы могут способствовать отложению холестерина в виде кристаллов на гликопротеиновой матрице, что приводит к формированию конкрементов.

В развитии ЖКБ можно выделить две стадии – доклиническая и клиническая. На этапе клинических проявлений снижается вероятность успешности консервативной терапии, высок риск развития осложнений (в том числе перитонита и др.), уменьшается возможность выполнить хирургическое вмешательство лапароскопическим методом [3]. Доклиническая стадия отличается тем, что у пациента отсутствуют признаки билиарной обструкции, осложнения со стороны поджелудочной железы, билиарная боль и др. На данном этапе может быть очень эффективен консервативный подход, в частности, пробная литолитическая терапия урсодезоксихолевой кислотой [4]. Это вещество приводит в равновесие концентрации желчных кислот – уменьшает количество токсичных желчных кислот, в частности хенодезоксихолевую кислоту.

Изучив результаты исследования Cabrera C. et al., в котором был проанализирован 131 случай ЖКБ с последующей холецистэктомией в педиатрической практике, можно узнать следующее: у 97% пациентов зарегистрировано симптомное течение ЖКБ, а осложнения в виде острого холе-

цистита, панкреатита и холедохолитиаза имелось у 64% пациентов [3]. Согласно этим данным можно сделать вывод о том, что при учащении эпизодов болевого синдрома увеличивается потребность в хирургическом вмешательстве в связи с развитием осложнений ЖКБ. Другая группа ученых под руководством Diez S. et al. получила интересные данные. Они отметили увеличение периода между постановкой диагноза и операцией: 22 дня для пациентов с ЖКБ (диапазон от 4-х дней до 8-ми месяцев) против 3-х дней в группе пациентов, перенесших оперативное вмешательство в связи с висцеральной патологией ($p = 0,003$) [6].

Клинические проявления ЖКБ включают в себя ряд неспецифических симптомов, наиболее значимый симптом – это билиарная боль. Она характеризуется интенсивной болью более 30 минут в зоне Шоффара, иррадиировать может в правую лопатку, межлопаточное пространство, правое плечо и другое [2]. Также пациента могут беспокоить симптомы диспепсии (ранее насыщение, тошнота, рвота, диарея, метеоризм) и синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (боль в эпигастрии, вздутие живота, флатуленция и прочее) вследствие нарушенного оттока желчи. Боль в животе усиливается после употребления жирной и острой пищи. У таких пациентов может наблюдаться неустойчивый стул, склонность к запорам, так как желчь является стимулятором перистальтики кишечника. При наступлении осложнений (например, перитонита) из-за перфорации желчного пузыря или внепеченочной протоковой системы болевой синдром может приобретать устойчивый характер, присоединяется лихорадка и симптомы раздражения брюшины [17].

Заподозрить наличие у пациента ЖКБ необходимо при появлении синдрома желтухи [3]. При дальнейшем осмотре пациента в ходе пальпации передней брюшной стенки возможно обнаружение болезненности в зоне Шоффара и положительных пузырных симптомов [4]. С высокой степенью вероятности можно заметить симптомы холестаза (отпечатки зубов на боковой поверхности языка, иктеричность склер, околушных раковин и неба), а также признаки хронической интоксикации (темные круги под глазами и др.).

Среди лабораторной диагностики обязательными исследованиями являются: общий анализ крови и мочи, определение концентрации в крови общего билирубина и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, инсулина, показателей липидограммы и гемостаза [17].

Неинвазивная инструментальная диагностика представлена скрининговым методом – ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (по результатам которой можно определить размеры конкрементов и предсказать их приблизительный состав), а также магнитно-резонансной томографией (позволяет детально изучить строение протоковой системы, желчного пузыря и их

размеры, а также конкременты на доклинической стадии) [18]. Отдельного внимания заслуживает бесконтрастная методика магниторезонансная холангиопанкреатография, с помощью которой становится возможным детальная визуализация структур гепатобилиарной зоны [13].

Главной целью терапии при желчнокаменной болезни является уменьшение выраженности симптоматики, снижение вероятности развития осложнений, а также предупреждение появления новых конкрементов [2]. Среди немедикаментозных методов лечения большое значение имеет диетотерапия. Рациональное питание способно уменьшать вероятность возникновения острых хирургических состояний, а также уменьшать скорость роста конкрементов [4].

Проведение консервативной терапии возможно, однако её эффективность ограничена при активном насыщении конкрементов солями кальция. Среди медикаментозных методов коррекции холелитиаза предпочтительными препаратами являются те, которые нормализуют состав и реологию желчи. Эффективнее начинать терапию в самом начале заболевания, сразу после постановки диагноза «Желчнокаменная болезнь» [2]. Продолжать приём препарата следует до полного растворения конкрементов. Несмотря на хорошую переносимость, важно определить состояние пациента до лечения и после одного месяца от начала терапии. Стоит отметить, что контроль над литолитической терапией целесообразнее проводить в объёме ультразвукового исследования органов брюшной полости не ранее, чем через 3 месяца от начала лечения [17].

Таким образом, ежегодно увеличивающаяся заболеваемость ЖКБ приводит не только к повышению финансовых затрат на лечение таких пациентов, а также увеличивается нагрузка на всю систему здравоохранения. В связи с этим необходимо усилить меры профилактики холелитиаза.

Всем пациентам высокого риска развития ЖКБ или при наличии компонентов МС необходимо проводить генетическое исследование полиморфизмов *rs8175347*, *rs2070959* и *rs10929302* гена *UGT*. Этим пациентам из группы высокого риска развития ЖКБ в дальнейшем следует рекомендовать индивидуализированные схемы активной профилактики с целью предупреждения формирования конкрементов в желчном пузыре. Такой персонализированный подход увеличивает вероятность успеха медикаментозной терапии. При беседе с пациентом стоит подчёркивать важность соблюдения принципов рационального питания и здорового образа жизни. Врачу-клиницисту необходимо активно выявлять пациентов на докаменной стадии ЖКБ (сладж-синдром и замазкообразная желчь). Так как у таких пациентов формирование конкрементов происходит достаточно быстро, а эффективность литолитической терапии на этой стадии заболевания наиболее высока [2]. Приведенные выше данные говорят в пользу индивидуального подбора тактики ведения пациентов с холелитиазом в практике врача-гастроэнтеролога в зависимости от вероятного состава конкрементов.

Встречаемость ЖКБ стремительно увеличивается с возрастом пациента. Этиология этого заболевания многофакторная. К возможным причинам образования конкрементов в желчном пузыре относят: генетические факторы, аномалии развития желчного пузыря и желчевыводящих путей, паразитозы и другие. Изолированно метаболический синдром является одним из главных предрасполагающих факторов к развитию желчнокаменной болезни. Также МС приводит к более тяжёлому течению ЖКБ.

Среди хирургических способов наиболее предпочтительным методом коррекции желчнокаменной болезни является плановая лапароскопическая холецистэктомия. Прогноз благоприятный.

Патогенетические факторы метаболического синдрома

Начиная с 2003 года (по данным сайта pubmed.gov) происходит увеличение интереса мирового научного сообщества к проблеме метаболического синдрома. Метаболическим синдромом (МС) называют комплекс взаимосвязанных и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и сахарного диабета 2 типа [19]. Составляющими МС являются: абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину или соответствующая гиподипидемическая, гипотензивная и/или сахароснижающая терапии [20].

Метаболический синдром имеет многофакторный характер развития, его этиология до конца не изучена. Однако существуют исследования, которые сообщают о том, что сидячий образ жизни и несбалансированное питание могут играть наиважнейшую роль в развитии МС [19]. Особое

влияние оказывает характер работы, нежели вне-рабочая активность человека. Несмотря на это, имея сидячую работу, при наличии желания можно достичь необходимого уровня физической активности [21]. Мировая научная общественность рекомендует лицам от 18 до 64 лет соблюдать физическую активность в виде аэробных прогулок свыше 150–300 минут в неделю или минимум 20–30 минут ежедневно с темпом ходьбы 4,5–5 км/ч [22].

Помимо вышеперечисленных состояний метаболический синдром является предрасполагающим фактором к развитию и к более тяжёлому течению желчнокаменной болезни [1]. Кроме этого, каждый пятый пациент с метаболическим синдромом имеет ЖКБ, что говорит в пользу общности механизмов развития данных патологий [2].

Подводя итог сказанному выше – крайне важна коррекция МС и ЖКБ, а также модификация их факторов риска, большинство которых общие для указанных нозологий.

Литература | References

- Frybova B., Drabek J., Lochmannova J., Douda L., Hlava S., Zemkova D. et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children: risk factors for development. *PLoS One* 2018. 13(5): e0196475. doi:10.1371/journal.pone.0196475.
- Nikitin I. G., Volnukhin A. V. Cholelithiasis: epidemiological data, key aspects of the pathogenesis and comorbidity, relevant therapeutic targets. *Russian Medical Inquiry*. 2020. 4(5): 290–296. (In Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2020–4–5–290–296.
Никитин И. Г., Волнухин А. В. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. 4(5): 290–296. doi: 10.32364/2587–6821–2020–4–5–290–296.
- Cabrera C., Pabón J., Caicedo C., Cabrera B., Villamil C., Chávez B., et al. Cholelithiasis and associated complications in pediatric patients. *Cir Pediatr* 2020. 33(4): 172–176.
- Agrawal V., Tiwari A., Sharma D., Agrawal R. Etiology-Based Decision-Making Protocol for Pediatric Cholelithiasis. *Indian Pediatr* 2021. 58(8): 729–732.
- Cuzzolin L., Oggiano A., Clemente M., Locci C., Antonucci L., Antonucci R. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children: do we know enough? *Fundam Clin Pharmacol* 2021. 35(1): 40–52. doi:10.1111/fcp.12577.
- Diez S., Müller H., Weiss C., Schellerer V., Besendörfer M. Cholelithiasis and cholecystitis in children and adolescents: Does this increasing diagnosis require a common guideline for pediatricians and pediatric surgeons? *BMC Gastroenterol* 2021. 21(1): 186. doi:10.1186/s12876–021–01772-y.
- Koh N. V., Voronina E. N., Efremova T. V., Soldatova G. S., Lifshic G. I. Genetic risk factors of cytolytic syndrome in the treatment of recrudescence of chronic cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018. 23(10): 76–82. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2018–10–76–82.
Кох Н. В., Воронина Е. Н., Ефремова Т. В., Солдатова Г. С., Лифшиц Г. И. Генетические факторы риска синдрома цитолиза при терапии обострений хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 10. С. 76–82. doi: 10.15829/1560–4071–2018–10–76–82.
- Steventon G. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1. *Xenobiotica* 2020. 50(1): 64–76. doi:10.1080/00498254.2019.1617910.
- Waddell J., Rickman N., He M., Tang N., Bearer C. Choline supplementation prevents the effects of bilirubin on cerebellar-mediated behavior in choline-restricted Gunn rat pups. *Pediatr Res* 2021. 89(6): 1414–1419. doi:10.1038/s41390–020–01187–7.
- Kim J., Cheong H., Park B., et al. Comprehensive variant screening of the UGT gene family. *Yonsei Med J* 2014. 55(1): 232–239. doi: 10.3349/ymj.2014.55.1.232.
- Sidorenko D. V., Nazarov V. D., Volnikova E. G., Kondrasheva E. A., Peshkova N. G., Kovaleva I. S. et al. Dependence of blood biochemical parameters on various genotypes of the UGT1A1 gene associated with Gilbert's syndrome. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022. 67(2): 69–75. doi: 10.51620/0869–2084–2022–67–2–69–75.
Сидоренко Д. В., Назаров В. Д., Волникова Е. Г., Кондрашева Е. А., Пешкова Н. Г., Ковалева И. С. и др. Зависимость биохимических показателей крови от различных генотипов гена UGT1A1, ассоциированного с синдромом Жильбера. Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67. № 2. С. 69–75. doi:10.51620/0869–2084–2022–67–2–69–75.
- Fiorucci S., Distrutti E. The Pharmacology of Bile Acids and Their Receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2019. 256: 3–18. doi:10.1007/164_2019_238.
- Siddiqui A. I., Tahani A. Biliary Atresia. *StatPearls [Internet]* 2022. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30725947.
- Chen G., Liu J., Huang Y., Wu Y., Lu X., Dong R., et al. Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial. *Pediatr Surg Int* 2021. 37(8): 1089–1097. doi:10.1007/s00383–021–04916-z.
- Petrov V., Fernández-Peralbo M., Derks R., Knyazeva E., Merzlikin N., Sazonov A., et al. Biliary Microbiota and Bile Acid Composition in Cholelithiasis. *Biomed Res Int* 2020. 2020:1242364. doi:10.1155/2020/1242364.
- Laithavewat L., Grundy-Warr C., Khuntikeo N., Andrews R., Petney T., Yongvanit P., et al. Analysis of a school-based health education model to prevent opisthorchiasis and cholangiocarcinoma in primary school children in northeast Thailand. *Glob Health Promot* 2020. 27(1): 15–23. doi:10.1177/1757975918767622.
- Chen H., Wu S., Hsu S., Liou B., Chen H., Chang M. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci* 2018. 25(1): 75. doi:10.1186/s12929–018–0475–8.
- Kesrouani A., Nassif N., Nasr B., Choueiry E., Chalouhi G. Ultrasound characteristics and outcome of prenatally diagnosed fetal cholelithiasis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019. 32(12): 2095–2099. doi:10.1080/14767058.2018.1424819.
- Tropeano A., Corica D., Li Pomi A. et al. The metabolic syndrome in pediatrics: do we have a reliable definition? A systematic review. *Eur J Endocrinol* 2021. 185(2): 265–278. doi:10.1530/EJE-21–0238.
- Bovolini A., Garcia J., Andrade M., Duarte J. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med* 2021. 42(3):199–214. doi:10.1055/a-1263–0898.
- Gallardo-Alfaro L., et al. Leisure-Time Physical Activity, Sedentary Behaviour and Diet Quality are Associated with Metabolic Syndrome Severity: The PREDIMED-Plus Study. *Nutrients* 2020. 12(4): 1013. doi:10.3390/nu12041013.
- Bull F., Al-Ansari S., Biddle S., et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020. 54(24): 1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020–102955.
- Lifshits G. I., Shrayner E. V., Kokh N. V., Voronina E. N., Khavkin A. I. Clinical significance of studying the genetic polymorphism of adhesion factors in *Helicobacter pylori* – associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022. 197(1): 18–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-197–1–18–23.
Лифшиц Г. И., Шрайнер Е. В., Кох Н. В., Воронина Е. Н., Хавкин А. И. Клиническое значение изучения генетического полиморфизма факторов адгезии при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. Т. 1. № 197. С. 18–23. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-197–1–18–23.