

Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом

В. А. Ахмедов, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации

О. В. Гаус, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with metabolic syndrome

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

На фоне высокой распространенности метаболического синдрома в популяции желчнокаменная болезнь представляет важную проблему современного здравоохранения наряду с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Ведущая роль в формировании патологии желчного пузыря у больных метаболическим синдромом отводится инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени. Патогенетически обоснованным при этом является назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. В данной статье представлены современные взгляды на механизмы формирования желчнокаменной болезни в условиях метаболических нарушений, а также предложена тактика ведения данной категории больных на основании результатов собственного исследования.

Ключевые слова: **метаболический синдром, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота, пероральная литолитическая терапия.**

Summary

The high prevalence of metabolic syndrome in population has led to the cholelithiasis is important problem of modern health care along with coronary heart disease, arterial hypertension and diabetes. The main role in the formation of gallbladder pathology in patients with metabolic syndrome belongs to insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease. The prescription of ursodeoxycholic acid is pathogenetically justified. This article presents modern views on the mechanisms formation of gallstone disease in the conditions of metabolic disorders and management of this patients based on the results own research.

Key words: **metabolic syndrome, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid, oral litholytic therapy.**

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний органов пищеварения у взрослого населения развитых стран. Предполагают, что к 2050 году ЖКБ будет страдать каждый пятый житель планеты [1]. Высокая распространенность данной нозологии связана прежде всего с ее многофакторностью.

Одним из доказанных факторов риска развития ЖКБ является метаболический синдром (МС) [2, 3]. При этом ключевая роль в формировании патологии желчного пузыря отводится нарушениям липидного обмена, опосредованными печенью. В настоящее время доказана и не подвергается сомнению патофизиологическая взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ) с ЖКБ [2, 4, 5]. С одной стороны, функционально измененные гепатоциты при НАЖБ синтезируют неполноценные желчные мицеллы с повышенным содержанием холестерина (ХС), что усиливает литогенность желчи [6, 7]. С другой стороны, перенасыщение пузырной желчи ХС стимулирует выработку стенкой желчного пузыря муцина, который способствует агрегации микролитов желчи [3].

Экспериментально показано, что в условиях инсулинорезистентности (ИР) — пускового звена в развитии

каскада метаболических нарушений — происходит активация фактора транскрипции FoxO1 (англ. forkhead box O1), который увеличивает экспрессию транспортеров ХС в желчь ABCG5, ABCG8 (англ. ATP-binding cassette of lipids) [8]. Кроме того, при ИР уменьшается экспрессия фермента гидроксилазы CYP8B1 (англ. cholesterol 12-alpha-hydroxylase), что сопровождается развитием резистентности к ядерным рецепторам желчных кислот FXR (англ. Farnesoid X Receptor) и повышению литогенного профиля самих желчных кислот (ЖК). У 36% экспериментальных мышей с воспроизведенной ИР через 1 неделю формировались холестериновые камни в желчном пузыре, а через 12 недель ЖКБ имели 100% особей. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что именно ИР на уровне печени обеспечивает важнейшую связь между МС и повышенным риском развития ЖКБ.

Кроме того, в условиях постоянной повышенной секреции ХС в желчь отмечается жировая инфильтрация самой стенки желчного пузыря, в результате чего снижается сократительная способность органа [9, 10]. Показано, что на поверхности гладкомышечных клеток желчного пузыря у пациентов с ЖКБ снижено количество рецепторов к холецистокинину [11]. Такое снижение

рецепторов к холецистокинину встречается только при наличии холестериновых конкрементов. Полагают, что это связано с избыточным накоплением ХС и гидрофобных ЖК в плазматической мембране гладкомышечных клеток желчного пузыря [12].

Открытие ICLCs клеток (англ. Cajal-like cells) в стенке желчного пузыря дает новое понимание патогенеза его гипомоторики. Считается, что эти клетки действуют в качестве источников электрических импульсов, в ответ на которые осуществляются ритмичные сокращения желчного пузыря. У пациентов с ЖКБ выявлено значительно меньшее число ICLCs-клеток по сравнению с лицами без ЖКБ ($26,24 \pm 10,89$ и $56,29 \pm 13,35$ клеток/мм² соответственно) [13]. В эксперименте доказано, что гидрофобные ЖК и диета с высоким содержанием холестерина запускают апоптоз ICLCs-клеток [14].

Имеются данные о том, что в стенке желчного пузыря при ее жировой инфильтрации выявляются провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [15, 16].

Биологические эффекты ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α сходны, при том что ИЛ-6 больше, чем ФНО α и ИЛ-1, влияет на синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления, таких как фибриноген, С-реактивный белок [15, 16]. Кроме того, ФНО α обладает способностью снижать сократимость гладкомышечных клеток и увеличивать секрецию муцина [17].

В экспериментальном исследовании показана роль фермента PON 3 (англ. paraoxonase 3) в развитии ЖКБ [18]. На фоне ожирения снижается количество PON 3 на мембранах гепатоцитов, это приводит к нарушению митохондриального дыхания, накоплению реактивных форм кислорода и повышению экспрессии воспалительных генов. Дефицит PON 3 сопровождается увеличением синтеза печенью ХС-ЛПНП и токсичных гидрофобных желчных кислот, повышающих литогенность желчи.

Длительное время среди врачей существовало мнение о том, что золотым стандартом лечения ЖКБ является лапароскопическая холецистэктомия. В мировой практике по числу оперативных вмешательств холецистэктомия, проведенная по поводу ЖКБ, занимает второе место после аппендэктомии [1, 5]. В США выполняется более 700 тысяч таких операций ежегодно [4]. Однако высокая оперативная активность по поводу холецистолитиаза породила новую проблему в гастроэнтерологии — постхолецистэктомический синдром, частота которого, по разным оценкам, достигает 50–70% [1, 3, 4].

Лечение ЖКБ с применением ЖК, получившее название пероральной литолитической терапии, является наиболее оправданным, поскольку именно они играют важную роль в гомеостазе ХС в печени и тонкой кишке. ЖК образуются в результате окисления холестерина в печени двумя путями: классическим с участием фермента 7- α -гидроксилаза (CYP7A1, англ. cholesterol 7-alpha-hydroxylase) и альтернативным [19]. Первичные ЖК — холевая (CA, англ. cholic acid) и хенодеоксихоле-

вая (CDCA, англ. chenodeoxycholic acid) являются конечными продуктами классического пути. Стереоизомером CDCA является урсодезоксихолевая кислота (UDCA, англ. ursodeoxycholic acid), которая представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью ЖК. Альтернативный путь инициируется ферментом 27-гидроксилазой (CYP27A1, англ. cholesterol 27-hydroxylase), расположенным на внутренней мембране митохондрий в различных тканях. Продуктами альтернативного пути являются оксистеринны, в частности 25-гидроксистерол и 27-гидроксистерол, которые играют ключевую роль в регуляции воспаления, пролиферации клеток, а также нарушений липидного обмена. После синтеза в печени ЖК связываются с аминокислотами глицином и таурином с образованием их конъюгатов, которые по системе желчевыводящих протоков выводятся из печени и находятся в желчном пузыре. В ответ на прием пищи происходит сокращение желчного пузыря, и ЖК в составе желчи попадают в двенадцатиперстную кишку, где участвуют в эмульгации жиров и активации липазы поджелудочной железы. В толстой кишке под действием 7- α -гидроксилазы бактерий часть конъюгатов ЖК подвергается обратному деконъюгированию, а часть метаболизируется до вторичных желчных кислот: литохолевой (LCA, англ. lithocholic acid) и дезоксихолевой (DCA, англ. deoxycholic acid). Примерно 95% первичных и вторичных ЖК всасываются в подвздошной кишке и транспортируются обратно в печень, а 5% теряются с калом ежедневно.

Механизм действия ЖК по-прежнему является актуальным вопросом. Последние достижения в этой области большую роль отводят ядерным рецепторам ЖК FXR, которые участвуют не только в процессах метаболизма самих ЖК, но также в регуляции липидного обмена, поддержании гомеостаза глюкозы, уменьшении воспаления в ткани печени [19]. Впервые FXR были описаны в 1995 году, ЖК были впоследствии идентифицированы как уникальные эндогенные лиганды этих рецепторов [20]. Все ЖК обладают различной способностью активировать FXR: CDCA (UDCA) > DCA > CA > LCA. В свою очередь, FXR регулируют обратный захват ЖК путем изменения активности ферментов CYP7A1 и CYP8B 1.

FXR также регулирует процессы воспаления и фиброобразования в печени, поскольку их экспрессия обнаружена на гепатоцитах, клетках Купфера, клетках Ито, а также на эндотелиальных клетках сосудов. В эксперименте показано, что перевязка желчных протоков у крыс вызывает развитие цирроза печени, а введение им синтетического лиганда FXR предотвращает развитие фиброза и цирроза печени за счет снижения экспрессии матричных белков, включая α_1 -коллаген, трансформирующий фактор роста β и тканевые ингибиторы металлопротеиназ-1 и -2 [21, 22].

Литолитический эффект ЖК хорошо изучен. Хенодезоксихолевая кислота восполняет дефицит ЖК в желчи, регулируя ее литогенность, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) уменьшает насыщенность желчи холестерином посредством угнетения его абсорбции в кишечнике,

подавления синтеза в печени и понижения экскреции в желчь [23]. Кроме того, УДХК замедляет осаждение холестерина (увеличивает время нуклеации) и способствует образованию жидких кристаллов. Однако сведения о токсичном влиянии хенодезоксихолевой кислоты на гепатоциты ограничивают применение ее в практике [24]. Таким образом, на сегодняшний день с целью консервативного лечения ЖКБ применяется только один препарат из группы ЖК — УДХК.

Безусловно, применение УДХК оправданно при сочетании НАЖБП и ЖКБ на фоне МС, поскольку препарат, кроме литолитического, обладает рядом дополнительных эффектов: мембраностабилизирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим, антихолестатическим, противовоспалительным [25]. Выявлена связь молекулы УДХК с метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что позволяет применять УДХК в лечении ИР [26].

В 2003 году были идентифицированы мембранные рецепторы ЖК — TGR 5, также известные как GPBAR-1 (англ. G-protein-coupled bile acid receptor), обнаруженные на эпителиальных клетках стенки желчного пузыря, эндотелиальных клетках сосудов, адипоцитах, панкреоцитах, а также макрофагах печени, селезенки и кишечника [27]. Активация TGR 5 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и препятствует развитию атеросклероза [28]. Активируемые первичными и вторичными ЖК TGR 5 могут играть решающую роль в защите от НАЖБП, воспалительных заболеваний кишечника, атеросклероза и сахарного диабета второго типа. Имеются данные, что под действием ЖК TGR 5 стимулируют секрецию глюкагоноподобного пептида GLP-1 (англ. glucagon-like peptide-1) энтероэндокринными клетками [29]. GLP-1 регулирует гомеостаза глюкозы, аппетит, секрецию инсулина и глюкагона клетками поджелудочной железы.

Кроме того, УДХК стабилизирует мембраны гепатоцитов, уменьшает токсичное действие продуктов ПОЛ, восстанавливает чувствительность пероксисомальных рецепторов PPAR γ (англ. peroxisome proliferator-activated receptor γ), рецепторов к лептину, грелину, адипонектину, снижает уровни ФНО α и ИЛ-6 [30].

Убедительно показана эффективность УДХК в профилактике образования конкрементов в полости желчного пузыря и в желчевыводящих протоках у пациентов с ожирением, находящихся на этапе снижения массы тела, в том числе и после бариатрических оперативных вмешательств [31].

Суточная доза УДХК при уже имеющейся ЖКБ подбирается индивидуально из расчета 10–15 мг препарата на 1 кг фактической массы тела пациента и принимается однократно вечером перед сном. Длительность курса определяется ретроспективно, по времени достижения конечного результата — ликвидации БС или растворения холестериновых конкрементов. По существующим стандартам ведения пациентов с ЖКБ отсутствие положительной динамики, по данным ультрасонографии желчного пузыря, через 6 месяцев терапии препаратами УДХК является объективным основанием для ее прекращения [32].

Одним из основных критериев, определяющих успех консервативной литолитической терапии, является тщательный отбор пациентов для ее проведения. Сообщается, что из общей популяции больных ЖКБ только 20–30% могут быть подвергнуты пероральной литолитической терапии препаратами УДХК, учитывая следующие показания [3, 32]:

1. клинические (отсутствие желчных колик или редкие приступы; отсутствие нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков; при несогласии больного на холецистэктомию с целью стабилизации процесса камнеобразования);
2. ультразвуковые (размеры одиночного конкремента не более 10 мм; гомогенная, низкоэхогенная структура камня; округлая или овальная форма конкремента; поверхность конкремента, близкая к ровной или в виде тутовой ягоды; слабая (плохо заметная) акустическая тень позади конкремента; диаметр акустической тени меньше диаметра конкремента; медленное падение конкремента при перемене положения тела; множественные мелкие конкременты с суммарным объемом менее 1/4 объема желчного пузыря натощак).

Кроме того, перед назначением терапии необходимо убедиться, что конкременты в полости желчного пузыря по своему составу относятся к холестериновым. С этой целью пациентам предварительно выполняется обзорная рентгенография с прицельной оценкой содержимого полости желчного пузыря (холестериновые камни на рентгенограмме не визуализируются) или, что предпочтительнее, компьютерная томография органов брюшной полости с определением коэффициента ослабления конкремента по шкале Хаунсфилда (коэффициент более 70 свидетельствует о высоком содержании в нем солей кальция) [32].

Но, несмотря на это, даже при адекватном и рациональном отборе пациентов эффективность лечения ЖКБ с использованием УДХК достигает 70% [3, 4, 5, 32]. Учитывая тот факт, что сама терапия является длительной и дорогостоящей, особо актуальным представляется вопрос об уточнении показаний к ее проведению, а также о разработке способов прогнозирования эффективности предстоящего консервативного лечения.

С этой целью нами было проведено собственное одноцентровое открытое проспективное исследование по выявлению предикторов эффективности пероральной литолитической терапии ЖКБ у лиц с МС. Под наблюдением находились 54 пациента, среди них 32 женщины (59,3%) и 22 мужчины (40,7%) в возрасте от 36 до 65 лет (средний возраст $52,33 \pm 7,48$ года). У всех лиц, помимо клинических методов обследования, проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи; биохимическое исследование крови, где определялись уровни общего билирубина (ОБ) и его фракций, общего белка и альбумина, аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ); качественное и количественное содержание С-реактивного белка (СРБ). Кроме того,

исследовался развернутый липидный профиль: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), а также уровень глюкозы в плазме венозной крови.

Инструментальные методы диагностики включали УЗИ органов брюшной полости, рентгенографию органов брюшной полости для определения рентгенопозитивности конкрементов в полости желчного пузыря (при их наличии) и эзофагогастродуоденоскопию для исключения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Дополнительные лабораторные исследования были направлены на определение уровней ИЛ-6, матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в сыворотке крови.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 8.0. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U), двух зависимых групп (при оценке показателей до и после лечения) — метод согласованных пар Уилкоксона (Z).

Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r_s).

Для предсказания значений одной бинарной категориальной зависимой переменной (будет эффективна пероральная литолитическая терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты через 6 месяцев лечения или нет) по совокупности количественных признаков применялся множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Всем был назначен препарат УДХК (Урсосан, производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.») из расчета 10 мг на 1 кг массы тела, вся суточная доза принималась однократно на ночь. При оценке лабораторных показателей через 6 месяцев лечения выявлено статистически значимое снижение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, ММП-9, а также повышение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови.

При проведении контрольного УЗИ органов брюшной полости отмечено статистически значимое уменьшение толщины левой доли печени (ТЛД) после курса лечения УДХК. При этом у пациентов с начальной стадией ЖКБ отмечалось полное исчезновение билиарного сладжа независимо от его сонографического варианта (100%), тогда как в группе больных с диагностированным холецистолитиазом полное растворение холестериновых камней достигнуто у 14 лиц (43,8%), положительная динамика в виде уменьшения диаметра конкрементов — у 13 (40,6%), у 5 (15,6%) не было выявлено значимых сонографических изменений.

В ходе проведения корреляционного анализа выявлено, что снижение уровня ММП-9 на фоне проведенной терапии статистически значимо было связано с уменьшением концентрации ГГТП ($r_s = 0,53$; $p = 0,0003$) и повышении

ем уровня ее ингибитора ТИМП-1 ($r_s = 0,69$; $p = 0,0006$) в сыворотке крови; а снижение сывороточного уровня ХС-ЛПНП сопровождалось уменьшением ТЛД печени ($r_s = 0,534$; $p = 0,0001$).

Кроме того, было обнаружено, что пациенты, у которых не удалось добиться растворения холестериновых конкрементов по завершении курса пероральной литолитической терапии, изначально имели более высокие уровни ХС-ЛПНП ($U = 5,187$; $p = 0,00002$), ГГТП ($U = 6,209$; $p = 0,000001$), ММП-9 ($U = 8,00$, $p = 0,0000001$) и ТИМП-1 ($U = 3,833$; $p = 0,001$) в сыворотке крови, глюкозы в плазме венозной крови ($U = 3,842$; $p = 0,0016$), а также показатели окружности талии ($U = 4,271$; $p = 0,0005$), ТЛД печени ($U = 4,936$; $p = 0,0004$) и выраженности сонографических изменений паренхимы печени при их оценке полуколичественной системой по шкале баллов ($U = 3,672$; $p = 0,002$).

Исходя из полученных данных, можно сделать предположение о том, что у больных ЖКБ, ассоциированной с МС, исходные значения антропометрических (окружность талии), лабораторных (уровни ХС-ЛПНП, ГГТП, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови, глюкозы в плазме венозной крови) и сонографических (ТЛД печени, выраженность изменений паренхимы печени при их оценке полуколичественной системой по шкале баллов) показателей определяют эффективность пероральной литолитической терапии.

Для прогнозирования эффективности данной терапии препаратами УДХК у каждого конкретного пациента в зависимости от совокупности признаков (или предикторов) нами был применен метод множественной логистической регрессии. Всего было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых производился отбор уравнения, имеющего самые высокие значения верного предсказания. Уравнение имело следующий окончательный вид:

$$P = \frac{\exp(6,1023 - 0,0162 \times X1 - 0,0025 \times X2 - 0,0158 \times X3 - 0,0102 \times X4 - 0,0537 \times X5)}{1 + \exp(6,1023 - 0,0162 \times X1 - 0,0025 \times X2 - 0,0158 \times X3 - 0,0102 \times X4 - 0,0537 \times X5)},$$

где P — вероятность успешной пероральной литолитической терапии; X1 — окружность талии, см; X2 — уровень ММП-9 в сыворотке крови, нг/мл; X3 — концентрация ГГТП в сыворотке крови, Е/л; X4 — толщина левой доли печени, мм; X5 — концентрация ХС-ЛПНП в сыворотке крови, ммоль/л; 6,1023 — свободный член уравнения.

При пошаговом включении в уравнение логистической регрессии всех предикторов уровень конкордации постепенно увеличивался и достиг максимума — 83,04% на пятом шаге. Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой, площадь под которой составила 0,8075, что указывает на хорошее качество данной математической модели. Уровень значимости теста согласия для данного уравнения множественной логит-регрессии составил 0,5.

Полученные результаты исследования позволяют практическому врачу оценивать эффективность пероральной литолитической терапии для каждого конкретного пациента еще до ее назначения.

В заключение хотелось бы отметить, что применение УДХК у больных ЖКБ, ассоциированной с МС, оказывает двойное значимое влияние на торможение процессов формирования и роста конкрементов в полости желчного пузыря. С одной стороны, отмечается замедление прогрессирования НАЖБП, с другой — улучшение параметров липидного спектра крови, играющих важную роль в патогенезе ЖКБ.

Список литературы

1. Stinton L.M., Stinton E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012; 6 (2): 172–187.
2. Jessri M., Rashidkhani B. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2015; 33 (1): 39–49.
3. Буеверов А. О. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей: Краткое руководство для практикующих врачей. Москва; 2015.
4. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 13 (2): 157–171.
5. Ahmed M.J., Mahmood R., Rana R.S. et al. Metabolic Syndrome: An Indicator of Complicated Gall Stone Disease? *Cureus*. 2018; 10 (11): e3659.
6. Ильченко А. А., Делюкина О. В. Клиническое значение билиарного сладжа. *Consilium medicum*. 2005; 7: 134–137.
7. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал*. 2015; 1 (124): 132–137.
8. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat. Med*. 2008; 14 (7): 778–782.
9. Ильченко А. А., Долгашева Г. М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холестеатоза, стеатохолецистита). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 8: 80–93.
10. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 128–133.
11. Lavoie B., Nausch B., Zane E.A. et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol. Motil*. 2012; 24 (7): e313–e324.
12. Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J. Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2010; 299 (3): G742–G750.
13. Pasternak A., Matyja A., Gil K. et al. Interstitial cajal-like cells and bile lithogenicity in the pathogenesis of gallstone disease. *Pol. Przegl. Chir*. 2013; 85 (6): 311–316.
14. Pasternak A., Matyja A., Gil K. et al. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2012; 50 (4): 581–585.
15. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2013; 11 (3): 125–129.
16. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7: 51–54.
17. Lorenzo M., Fernández-Veledo S., Vila-Bedmar R. et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J. Anim. Sci*. 2008; 86 (14): E94–104.
18. Shih D.M., Yu J.M., Vergnes L. et al. PON3 knockout mice are susceptible to obesity, gallstone formation, and atherosclerosis. *FASEB J*. 2015; 29 (4): 1185–1197.
19. Yuan L., Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Hepatol*. 2015; 7 (28): 2811–2888.
20. Forman B.M., Goode E., Chen J. et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell*. 1995; 81 (5): 687–693.
21. Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin. Liver Dis*. 2016; 36 (1): 69–86.
22. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Динамика клинико-лабораторных и сонографических параметров при успешной консервативной литолитической терапии у больных желчнокаменной болезнью в ассоциации с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 119 (7): 18–23.
23. Lee J.M., Hyun J.J., Choi I.Y. et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (50): e2037.
24. Ibrahim Z.S. Chenodeoxycholic acid increases the induction of CYP1A1 in HepG2 and H4IIE cells. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10 (5): 1976–1982.
25. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 13 (2): 157–171.
26. Ouyang H., Mei X., Zhang T. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-retinal barrier. *Eur. J. Pharmacol*. 2018; 840: 20–27.
27. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M. et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J. Biol. Chem*. 2003; 278 (11): 9435–9440.
28. Pols T.W., Nomura M., Harach T. et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading. *Cell Metab*. 2011; 14 (6): 747–757.
29. Katsuma S., Hirasawa A., Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 329 (1): 386–390.
30. Chen Y.S., Liu H.M., Lee T.Y. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells*. 2019; 8 (3). pii: E253.
31. Machado FHF, Castro Filho HF, Babadopulos RFAL et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients subjected to Roux-en-Y gastric bypass1. *Acta Cir Bras*. 2019 Feb 14; 34 (1): e20190010000009.
32. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 4: 114–123.

Для цитирования. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*.— 2019.— Т. 2.— 13 (388).— С. 52–56.

