

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ирина Николаевна ГРИГОРЬЕВА¹, Марина Сергеевна ЛЕБЕДЕВА^{1,2}

¹ ФГБУ НИИ терапии СО РАМН

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»

630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а

При изучении связи между желчно-каменной болезнью и артериальной гипертензией в эпидемиологическом исследовании в рамках программы ВОЗ «MONICA», проведенном в 1994–1995 гг. сотрудниками НИИ терапии СО РАМН среди неорганизованной женской популяции в г. Новосибирске в возрасте 25–64 лет, было показано, что у женщин с желчно-каменной болезнью артериальная гипертензия встречается достоверно чаще (41,6 %), по сравнению с женщинами без желчно-каменной болезни (30,1 %). Среди пакистанских пациентов с желчно-каменной болезнью артериальную гипертензию выявили в 31,7 % случаев, однако в китайской популяции в 1999 г. такой ассоциации не найдено. Гипоальфахолестеринемия и гипертриглицеридемия являются общими факторами риска для желчно-каменной болезни и артериальной гипертензии. Однако наличие артериальной гипертензии у больных с желчно-каменной болезнью, по данным нашего эпидемиологического исследования, не сопровождалось изменением липидного профиля.

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Распространенность желчно-каменной болезни (ЖКБ) в экономически развитых странах мира составляет от 10–15 до 30 % населения [1]. ЖКБ находится на втором месте по частоте после язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди гастроэнтерологических заболеваний [5] и на третьем месте после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в структуре общетерапевтической патологии [7]. Среди хирургических пациентов с хроническими заболеваниями органов брюшной полости больные ЖКБ занимают первое место [9]. За последние 40 лет заболеваемость ЖКБ удваивалась каждые 10 лет [5]. Это связано не только с абсолютным учащением данной патологии, но и с возможностями ранней (до развития хирургических осложнений) диагностики, в связи с массовостью и доступностью УЗИ органов брюшной полости [9].

Известно, что по составу около 75–80 % всех желчных камней являются холестериновыми, остальные – билирубиновыми и смешанными [22]. В образовании пигментных камней имеют значение заболевания, сопровождающиеся хроническим гемолизом, а также алкогольный цирроз печени, инфекция желчевыводящих путей [5].

У женщин чаще выявляются холестериновые камни, а пигментные камни встречаются одинаково часто у женщин и мужчин [19]. Эти данные коррелируют с большей – в 2–5 раз – распространенностью ЖКБ в женской популяции по сравнению с мужской [3, 5]. В г. Новосибирске по данным эпидемиологического обследования населения, проведенного сотрудниками НИИ терапии СО РАМН в рамках программы ВОЗ «MONICA» в 1994–1995 гг., распространенность ЖКБ в женской и в мужской популяциях в возрасте 35–54 лет при УЗИ желчных путей составила 8,3 и 4,7 % соответственно, а среди женщин 25–64 лет – 10,5 % [3]. Такая зависимость от пола, возможно, обусловлена гормональными причинами.

Во многих исследованиях подтверждена связь риска ЖКБ с наличием беременностей, количеством родов [26], заместительной эстрогенотерапией [3, 53]. Показано, что эстрогены повышают литогенность желчи за счет увеличения насыщения ее холестерином и снижения пула хенодезоксихолевой кислоты [32], снижают сократительную функцию желчного пузыря [3, 4, 62]. Некоторые авторы также связывают умень-

Григорьева И.Н. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог высшей категории, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Лебедева М.С. – заочный аспирант, врач-клинический фармаколог, e-mail: marina.s.lebedeva@mail.ru

шение скорости опорожнения желчного пузыря с возрастанием чувствительности рецепторов в стенке пузыря к прогестерону [3]. Кроме того, у беременных женщин за счет частичного «переклечения» энергетических процессов с углеводных на липидные [11] может меняться липидный профиль: во втором триместре беременности отмечено повышение уровня общего холестерина (ОХС) на 50 %, а триглицеридов – на 150 % [30]. Гендерные различия с преобладанием ЖКБ у женщин очевидны в молодом возрасте и постепенно нивелируются по мере взросления, особенно после менопаузы [39].

В восточно-азиатской популяции более распространенными являются коричневые пигментные камни, ассоциированные с билиарной инфекцией и паразитами [57]. Однако если еще 30–40 лет назад в Корее преобладали пигментные камни [40], то сегодня, вероятно, из-за вытеснения традиционного питания высококалорийными «западными диетами», все большее распространение получают холестериновые камни [69].

Предрасполагающими факторами к развитию холестериновых камней являются возраст, избыточный вес, наследственный анамнез, этническая принадлежность, группа крови А (II) или О (I), чрезмерное употребление жирной пищи с высоким содержанием холестерина, животных жиров, белков, легкоусвояемых углеводов, редкий прием пищи, голодание, быстрая потеря веса, аномалии развития желчного пузыря, беременность, длительный прием некоторых медикаментов, способствующих литогенезу (клофибрат, диуретики, пероральные контрацептивы, никотиновая кислота, октреотид, циклоспорин А, цефтриаксон и др.), низкая физическая активность [3, 5, 57].

В связи с широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, артериальной гипертензии (АГ) (22,9 % лиц страдают АГ в развивающихся странах и 37,3 % – в развитых [12]), нам представляется актуальным изучение возможной связи этих двух заболеваний. Некоторые факторы риска ЖКБ и АГ являются общими: женский пол, возраст, ожирение, гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия, низкая физическая активность, сахарный диабет [3, 12].

В многочисленных исследованиях показана связь между ЖКБ и повышенным риском ССЗ. По данным N. Mendez-Sanchez с соавт., у больных ЖКБ повышена смертность от ССЗ, пациенты с ИБС, в свою очередь, имеют повышенный риск развития ЖКБ (отношение шансов 2,84, 95%-й доверительный интервал 1,33–6,07, $p < 0,007$) [44]. В другом исследовании среди женщин обнаружено преобладание случаев инфаркта мио-

карда у больных ЖКБ [67]. В более поздней работе N. Mendez-Sanchez с соавт. выяснили, что у 38,7 % больных ЖКБ увеличена толщина слоя «интима-медия» в сонной артерии по сравнению с группой контроля (без ЖКБ) – 20 %, а значит, по мнению авторов, повышен риск инсультов и инфарктов миокарда [46]. По данным И.Н. Григорьевой с соавт., в эпидемиологическом исследовании обнаружена корреляция между ЖКБ и АГ, ЖКБ и ИБС у женщин при отсутствии такой зависимости у мужчин. При этом показано, что наличие АГ у больных с ЖКБ обоих полов не сопровождалось изменением липидного профиля [2].

Среди наиболее значимых факторов риска развития ЖКБ, наряду с окружностью талии, индексом массы тела, инсулинорезистентностью, указывается повышенное артериальное давление (АД) [44]. В работе N.C. Chavez-Tapia с соавт. установлено, что пациенты с ЖКБ, подвергшиеся холецистэктомии, по сравнению с лицами группы контроля (без ЖКБ) имеют большее количество факторов риска ССЗ, независимо от возраста, пола и индекса массы тела, среди которых, помимо сахарного диабета ($p < 0,018$), отмечены дислипидемия ($p < 0,004$) и повышенное АД ($p < 0,001$) [23]. Доказано, что 26 % смертельных исходов холецистэктомии (открытым и лапароскопическим доступом) по поводу острого или хронического калькулезного холецистита обусловлено сердечно-сосудистой патологией [51].

При изучении китайской популяции в работе C.Y. Chen с соавт. сообщается об отсутствии ассоциации ЖКБ и повышенного АД [24], однако в исследовании Q. Xu с соавт. показана взаимосвязь развития желчных камней с АГ в анамнезе [68]. Согласно данным И.Н. Григорьевой с соавт., у женщин с ЖКБ АГ встречается достоверно чаще (41,6 %), чем у женщин без ЖКБ (30,1 %) [2]. В исследовании N. Muhammad с соавт. среди 410 пакистанских пациентов с ЖКБ АГ выявлена в 31,7 % случаев [49].

По мнению ряда авторов, ЖКБ наряду с повышенным АД относится к проявлениям метаболического синдрома [45]. Согласно исследованию С. Сојосаги с соавт., наличие 4 или 5 компонентов метаболического синдрома (окружность талии, индекс массы тела, гликемия натощак, инсулинемия и индекс инсулинорезистентности, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.) повышает риск развития ЖКБ в 3 раза (отношение шансов 3,3, $p < 0,001$) при отсутствии статистически выраженного влияния дислипидемии [27].

До сих пор нет единого мнения по наличию ассоциации между холелитиазом и дислипидемией: одни авторы подтверждают гиперлипидемию у больных ЖКБ [3, 11, 70], другие не находят раз-

личий в липидном спектре у больных с ЖКБ и без нее [15, 17]. По мнению С. Thijs с соавт., неоднозначность результатов исследований можно объяснить тем, что содержание липидов в сыворотке крови, измеряемое в произвольный момент, не может соответствовать истинной концентрации сывороточных липидов в критическое время образования желчных камней [60].

Публикуются противоречивые данные по снижению гиперхолестеринемии после оперативного лечения ЖКБ. У лиц с конкрементами в желчном пузыре и у лиц, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ, не обнаружено различий по содержанию липидов сыворотки крови, в том числе при стандартизации показателей по возрасту [2]. В исследовании Т. Juvonen с соавт. показано достоверное снижение уровня ОХС и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на третий день после холецистэктомии ($p = 0,0048$ и $p = 0,239$ соответственно), но возвращение этих показателей на предоперационный уровень в последующем и увеличение концентрации апопротеина В липопротеинов очень низкой плотности и промежуточной плотности через 3 года после операции ($p = 0,0019$ и $p = 0,0001$ соответственно) [37]. Согласно более поздней работе А.А. Malik с соавт., содержание ОХС, ЛПНП, триглицеридов падает после холецистэктомии на третий день и остается сниженным через 6 мес. после операции, что может иметь значение в уменьшении риска развития коронарной патологии. Значимого изменения уровня ЛПВП через 6 мес. после операции не наблюдалось [43]. Ввиду того, что снижение концентрации ОХС в крови после удаления желчного пузыря по поводу ЖКБ может свидетельствовать о некотором позитивном влиянии холецистэктомии на риск ССЗ, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

С целью влияния на холестериновые желчные камни в качестве новой стратегии рассматривается применение гиполипидемических препаратов. По результатам нескольких исследований показано значительное снижение частоты симптомной ЖКБ у пациентов, принимающих статины, которые способны уменьшать насыщение желчи холестерином [14, 22]. На фоне приема статинов значительно снижается вероятность холецистэктомии у женщин в США (в мультивариантном анализе относительный риск 0,88, 95%-й доверительный интервал 0,79–0,98, $p < 0,05$) [61]. Обсуждается также включение в план терапии больных с холестериновыми желчными камнями блокатора кишечной абсорбции холестерина эзетимиба [3]. Однако данная тактика не относится к гиполипидемической терапии фибратами, которые, наоборот, увеличивают риск ЖКБ за счет

гиперхолестеринемии и снижения синтеза желчных кислот. Остается неясным влияние безафибрата на образование желчных камней ввиду его свойства улучшать моторику желчного пузыря [58].

Помимо клинко-лабораторных параметров, в мире активно изучают генетические факторы риска ЖКБ, дислипидемии и АГ, в частности, полиморфизм гена аполипопротеина Е (*APOE*). Аполипопротеин Е – это белок, который входит в состав липопротеинов очень низкой, промежуточной и высокой плотности, а также ремнантов хиломикронов и играет ключевую роль в транспорте липидов в плазме крови. Наиболее часто встречающиеся аллели гена *APOE* – Е2, Е3 и Е4 [35].

Известно, что фенотип *APOE4* ассоциирован с повышенной кишечной абсорбцией холестерина [38], с пониженным содержанием дезокси-холевой кислоты в желчи [55], с повышенным содержанием холестерина в гепатоцитах и, вследствие этого, увеличенным уровнем ЛПНП в сыворотке крови и гиперсекрецией холестерина в желчь [38, 47]. Фенотип *APOE2*, наоборот, ответственен за сниженную кишечную абсорбцию холестерина [38], его замедленное усвоение печенью [65] и значительный рост синтеза желчных солей [16, 47]. Однако полученные в разных странах результаты о связи ЖКБ и полиморфизма гена *APOE* зачастую противоречивы: одни исследователи устанавливают положительную ассоциацию ЖКБ с наличием в генотипе аллеля Е4 [20, 31, 63], другие – обратную зависимость [21, 41], а третьи – отсутствие такой ассоциации [28, 29, 34, 36]. Р. Portincasa с соавт. показали, что у пациентов с ЖКБ, носителей аллеля *APOE4*, после ударно-волновой литотрипсии повышен риск повторного камнеобразования [54]. В другом исследовании такой зависимости не выявлено [64].

При изучении ассоциации полиморфизма гена *APOE* с дислипидемией и риском ССЗ также в одних исследованиях показана связь с наличием в генотипе аллеля Е4 [33, 59, 66], в других исследованиях – аллеля Е2 [18]. При изучении новосибирской популяции больных с холестериновыми желчными камнями не было выявлено различий в уровнях липидов у лиц с генотипами, содержащими аллели Е2, Е3 и Е4, хотя была отмечена некоторая тенденция к увеличению уровня ОХС у больных ЖКБ от аллеля Е2 к аллелю Е4 [2].

Ассоциация полиморфизма гена *APOE* с уровнем АД изучена мало. В исследовании Х. Li с соавт. в китайской популяции обнаружена связь генотипов 3/4 и 4/4 с повышенным систолическим АД по сравнению с генотипами 2/3 и 3/3 [42]. На основании данных В.Н. Максимова, в

российской популяции выявлена значимая ассоциация генотипа 4/4 с наличием АГ ($p = 0,022$), а также с уровнем систолического АД (160 мм рт. ст. и выше) ($p = 0,004$) [6]. Вероятно, назрела необходимость обследования каждой конкретной популяции для поиска ассоциации полиморфизма генов, в частности *APOE*, с ЖКБ, дислипидемией и АГ.

В некоторых работах изучают оперативную тактику в лечении ЖКБ в зависимости от ССЗ. Так, при выявлении у пациентов с хроническим течением ЖКБ сердечно-сосудистых факторов риска (наличие ИБС, сахарного диабета и инсульта в анамнезе), с целью снижения интра- и послеоперационных осложнений, связанных с развитием острого холецистита, рекомендовано проведение ранней холецистэктомии [25].

Влияние патологии желчного пузыря на развитие ССЗ исследуют в эксперименте [50, 52]: показано, что кратковременное растяжение желчного пузыря приводит к рефлекторному повышению активности ренина плазмы с вовлечением афферентных вагусных путей и эфферентных симпатических механизмов, относящихся к бета-адренорецепторам, способствующих увеличению частоты сердечных сокращений и АД, а также к коронарной, мезентериальной вазоконстрикции [48]. Однако авторы не изучали рефлекторные влияния при хроническом растяжении желчного пузыря.

Изучается влияние антигипертензивной терапии на течение ЖКБ. Известно, что для хронической билиарной патологии, в том числе ЖКБ, характерна дисмоторика желчного пузыря, преимущественно гипокинетического типа, и вегетативная дисфункция с общей тенденцией к преобладанию активности эрготропных вегетативных механизмов (надсегментарных структур и симпатического отдела вегетативной нервной системы) [10, 13]. В исследовании А.Г. Николаевой показано, что неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол) в качестве вегетотропной терапии имеют преимущества в коррекции дисмоторики желчного пузыря главным образом гипокинетического типа, по сравнению с рутинной фармакотерапией (миотропным спазмолитиком дротаверином и холеретиком аллохолом), которая эффективна при гиперкинетическом типе дискинезии [8]. В работе другого автора выявлено, что альфа-адреноблокаторы (индорамина), несмотря на изученный *in vitro* спазмолитический эффект на желчные пути, в исследовании *in vivo* обладают прокинетическим действием на желчный пузырь, что является профилактикой образования желчных камней, при этом бета-адреноблокаторы (пропранолол) такого эффекта не оказывают [56].

Очевидно, что ЖКБ является мультифакториальным заболеванием, в генезе которого, по данным исследований, обсуждается участие сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, а также дислипидемии. В связи с этим нам представляется необходимым учитывать данные механизмы при определении тактики лечения больного с холестериновыми желчными камнями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурков С.Г. Ведение пациентов, перенесших операцию холецистэктомии, в поликлинической практике // Справочник поликлинического врача. 2009. (9). 48–52.
2. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Липидный обмен и желчнокаменная болезнь. Новосибирск, 2005. 176 с.
3. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М., 2012. 152 с.
4. Колпаков Н.А. Этиопатогенез, диагностика и хирургическое лечение желчнокаменной болезни у больных молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1993.
5. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л. и др. Современная терапия заболеваний органов пищеварения. М., 2011. 712 с.
6. Максимов В.Н. Связь наследственной отягощенности и полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в городской популяции Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2007.
7. Минеева Л.С. Оптимизация санаторного лечения больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
8. Николаева А.Г., Гирса В.Н., Немцов В.Н. Вегетотропная терапия и гипобарическая гипоксическая адаптация у больных с дисмоторикой желчного пузыря // Эксперим. клинич. гастроэнтерол. 2007. (3). 4–8.
9. Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Литвинова Н.В. Последствия оперативного лечения желчнокаменной болезни // Практическая медицина. 2012. 3. (12). 25–31.
10. Парцернак С.А. Вегетозы. СПб., 1999. 176 с.
11. Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Лисин С.В. Желчнокаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи // Анн. хирургии. 1998. (2). 14–21.
12. Чазова И.Е. Кардиология: национальное руководство / Ред. Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. М., 2010. 563–574.
13. Шульпекова, Ю.О., Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Абдоминальный болевой синдром // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002. 12. (4). 8–15.

14. Ahmed M.H., Hamad M.A., Routh C., Connolly V. Statins as potential treatment for cholesterol gallstones: an attempt to understand the underlying mechanism of actions // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011. 12. (17). 2673–2681.
15. Amigo L., Quicones V., Leiva A. et al. Apolipoprotein A-I deficiency does not affect biliary lipid secretion and gallstone formation in mice // *Liver Int.* 2011. 31. (2). 263–271.
16. Angelin B., Holmquist L., Leijdt B. et al. Bile acid metabolism in familial disbetalipoproteinaemia: studies in subjects with the apolipoprotein E 2/2 phenotype // *Eur. J. Clin. Invest.* 1990. 20. 143–149.
17. Attili A.F., Carulli N., Roda E. et al. 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.
18. Bennet A.M., Di A.E., Ye Z. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // *JAMA.* 2007. 298. (11). 1300–1311.
19. Bennion L.J., Drobny E., Knowler W.C. et al. Sex differences in the size of bile acid pools // *Metabolism.* 1978. 27. (8). 961–969.
20. Bertomeu A., Ros E., Zambon D. et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones // *Gastroenterology.* 1996. 111. 1603–1610.
21. Boland L.L., Folsom A.R., Boerwinkle E. et al. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Apolipoprotein E genotype and gallbladder disease risk in a large population-based cohort // *Ann. Epidemiol.* 2006. 16. (10). 763–769.
22. Cariati A., Piromali E. Limits and perspective of oral therapy with statins and aspirin for the prevention of symptomatic cholesterol gallstone disease // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2012. 13. (9). 1223–1227.
23. Chavez-Tapia N.C., Kinney-Novelo I.M., Sifuentes-Renteria S.E. et al. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease // *Annals of Hepatology.* 2012. 11. (1). 85–89.
24. Chen C.Y., Lu C.L., Lee P.C. et al. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study // *Hepatogastroenterol.* 1999. 46. (27). P.1607–1612.
25. Cho J.Y., Han H.S., Yoon Y.S., Ahn K.S. Risk factors for acute cholecystitis and a complicated clinical course in patients with symptomatic cholelithiasis // *Arch. Surg.* 2010. 145. (4). 329–333.
26. Coelho J.C., Bonilha R., Pitaki S.A. et al. Prevalence of gallstones in a Brazilian population // *Int. Surg.* 1999. 84. (1). 25–28.
27. Cojocaru C., Pande G.I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2010. 114. (3). 677–82.
28. Cynthia C.W.Ko., Beresford S.A.A., Alderman B. et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of gallbladder disease in pregnancy // *Hepatology.* 2000. 31. (1). 18–23.
29. Dixit M., Choudhuri G., Mittal B. Association of APOE-C1 gene cluster polymorphisms with gallstone disease // *Dig. Liver Dis.* 2006. 38. (6). 397–403.
30. Everson G.T. Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes // *Medscape. Womens. Health.* 1998. 3. (2). 3–5.
31. Fischer S., Dolu M.H., Zündt B. et al. Apolipoprotein E polymorphism and lithogenic factors in gallbladder bile // *Eur. J. Clin. Invest.* 2001. 31. (9). 789–795.
32. George E.D., Schluger L.K. Special women's health issues in hepatobiliary diseases // *Clin. Fam. Pract.* 2000. 2. 155–169.
33. Gylling H., Kontula K., Miettinen T.A. Cholesterol absorption and metabolism and LDL kinetics in healthy men in different apoprotein E phenotypes and apoprotein B Xba I and LDL receptor Pvu II genotypes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. 15. 208–213.
34. Hasegawa K., Terada S., Kubota K. et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstone // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. 98. (7). 1605–1609.
35. Hatters D.M., Peters-Libeu C.A., Weisgraber K.H. Apolipoprotein E structure: insights into function // *Trends Biochem. Sci.* 2006. 31. (8). 445–454.
36. Jiang Z.Y., Han T.Q., Suo G.J. et al. Polymorphisms at cholesterol 7 α -hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease // *World J. Gastroenterol.* 2004. 10. (10). 1508–1512.
37. Juvonen T., Kervinen K., Kairaluoma M.I., Kesäniemi Y.A. Effect of cholecystectomy on plasma lipid and lipoprotein levels // *Hepatogastroenterol.* 1995. 42. (4). 377–382.
38. Kesäniemi Y.A., Ehnholm C., Miettinen T.A. Intestinal cholesterol absorption efficiency is related to apolipoprotein E phenotype // *J. Clin. Invest.* 1987. 80. 578–581.
39. Kim S.S., Lee J.G., Kim D.W. et al. Insulin resistance as a risk factor for gallbladder stone formation in Korean postmenopausal women // *Korean J. Intern. Med.* 2011. 26. (3). 285–293.
40. Kim S.W., Park Y.H., Choi J.W. Clinical and epidemiological analysis of 10-year experienced 1,719 gallstone patients // *Korean J. Gastroenterol.* 1993. 25. 159–167.
41. Lin Q.Y., Du J.P., Zhang M.Y. et al. Effect of apolipoprotein E gene Hha I restricting fragment length polymorphism on serum lipids in cholecystolithiasis // *World J. Gastroenterol.* 1999. 5. (3). 228–230.
42. Li X., Du Y., Du Y. et al. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with essential hypertension and its complications // *Clin. Exp. Med.* 2003. 2. (4). 175–179.
43. Malik A.A., Wani M.L., Tak S.I. et al. Association of dyslipidaemia with cholelithiasis and effect

- of cholecystectomy on the same // *Int. J. Surg.* 2011. 9. (8). 641–642.
44. *Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C. et al.* Strong association between gallstones are cardiovascular disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. 100. 827–830.
45. *Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D. et al.* Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // *World J. Gastroenterol.* 2005. 11. (11). 1653–7.
46. *Mendez-Sanchez N., Zamora-Valdes D., Flores-Rangel J.A. et al.* Gallstones are associated with carotid atherosclerosis // *Liv. Int.* 2008. 28. 402–406.
47. *Miettinen T.A.* Impact of Apo E phenotype on the regulation of cholesterol metabolism // *Ann. Med.* 1991. 23. 181–186.
48. *Molinari C., Grossini E., Mary D.A., Vacca G.* Effect of distension of the gallbladder on plasma renin activity in anesthetized pigs // *Circulation.* 2000. 101. (21). 2539–2545.
49. *Muhammad N., Rahimnadjad N.A., Rahimnadjad M.K. et al.* Assessment of Characteristics of Patients with Cholelithiasis from economically deprived Rural Localities // *BMC Res. Notes.* 2012. 5. (1). 334.
50. *Newman P.P.* Changes in arterial blood pressure following stimulation of the gallbladder // *Visceral Afferent Functions of the Nervous System* / Ed. P.P. Newman. London, 1974. 35–37.
51. *Nilsson E., Fored C.M., Granath F. et al.* Cholecystectomy in Sweden 1987–99: a nationwide study of mortality and preoperative admissions // *Scand. J. Gastroenterol.* 2005. 40. (12). 1478–1485.
52. *Ordway G.A., Longhurst J.C.* Cardiovascular reflexes arising from the gallbladder of the cat: effects of capsaicin, bradykinin, and distension // *Circ. Res.* 1983. 52. 26–35.
53. *Petitti D.B., Sidney S., Perlman J.A.* Increased risk of cholecystectomy in users of supplemental estrogen // *Gastroenterol.* 1988. 94. 91–95.
54. *Portincasa P., van Erpecum K.J., van de Meeberg P.C. et al.* Apolipoprotein E genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy // *Hepatology.* 1996. 24. 580–587.
55. *Sama C., LaRusso N.F.* Effect of deoxycholic, chenodeoxycholic and cholic acids on intestinal absorption of cholesterol in humans // *Mayo Clin. Proc.* 1982. 57. 44–50.
56. *Sengupta S., Modak P., McCauley N., O'Donnell L.J.* Prokinetic effect of alpha-adrenergic antagonist, and beta-adrenergic antagonist on gall-bladder motility in humans with gall-stone disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. 19. (7). 581–583.
57. *Shaffer E.A.* Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006. 20. 981–996.
58. *Smelt A.H.* Triglycerides and gallstone formation // *Clin.Chim.Acta.* 2010. 411. (21–22). 1625–1631.
59. *Song Y., Stampfer M.J., Liu S.* Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease // *Ann. Intern. Med.* 2004. 141. (2). 137–147.
60. *Thijs C., Knipschild P., Brombacher P.* Serum lipids and gallstones: a case-control study // *Gastroenterol.* 1990. 99. (3). 843–849.
61. *Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L.* Statin use and the risk of cholecystectomy in women // *Gastroenterol.* 2009. 136. (5). 1593–1600.
62. *Uhler M.L., Marks J.W., Judd H.L.* Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women // *Menopause.* 2000. 7. (3). 162–167.
63. *Van Erpecum K.J., Portincasa P., Dohlu M.H. et al.* Biliary pronucleating proteins and apolipoprotein E in cholesterol and pigmentstone patients // *J. Hepatol.* 2003. 39. (1). 7–11.
64. *Van Erpecum K.J., Portincasa P., Eckhardt E.R.M. et al.* Increased risk of cholesterol gallstone formation in subjects with apolipoprotein E4 genotype: its relation to bile composition and crystallization // *Gastroenterol.* 1998. 114. (4). A547.
65. *Weintraub M.S., Eisenberg S., Breslow J.L.* Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E // *J. Clin. Invest.* 1987. 80. 1571–1577.
66. *Wilson P.W., Schaefer E.J., Larson M.G. et al.* Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996. 16. (10). 1250–1255.
67. *Wysowski D.K., Goldberg E.L., Comstock G.W., Diamond E.L.* A study of a possible association between breast cancer and gallbladder disease // *Am. J. Epidemiol.* 1986. 123. (3). 532–543.
68. *Xu Q., Tao L.Y., Wu Q. et al.* Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population // *HPB (Oxford).* 2012. 14. (6). 373–381.
69. *Yang S.H., Lee S.E., Jang J.Y. et al.* Clinical and epidemiological analysis of gallstone patients focused on 25-year experience of surgically treated patients // *Korean J. Gastroenterol.* 2007. 50. (1). 42–50.
70. *Yoo E.-H., Lee S.-Y.* The prevalence and risk factors for gallstone disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009. 47. (7). 795–807.

ARTERIAL HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA AT GALLSTONE DISEASE

Irina Nikolaevna GRIGORIEVA¹, Marina Sergeevna LEBEDEVA^{1,2}

¹ *Federal State Budgetary Institution «Institute of Internal Medicine» of SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *«Russian Railways» Open Joint Stock Company Railway Clinical Hospital
on the Station Novosibirsk-Glavnyi
630003, Novosibirsk, Vladimirovskiy spusk, 2a*

Investigating the relationship between gallstone disease and arterial hypertension in the epidemiological study in the frame of WHO Programme «MONICA», performed in 1994–1995 years among representative sample from female population in Novosibirsk aged 25–64, it was shown that arterial hypertension was met more often (41.6 %) in women with gallstone disease compared with women without gallstones (30.1 %). Arterial hypertension was identified among 31.7 % Pakistani patients with gallstone disease, but in the Chinese population in 1999 this association was not found. Decrease of high density lipoprotein blood level and hypertriglyceridemia is common risk factors for gallstone disease and arterial hypertension. However, the presence of arterial hypertension in patients with gallstone disease, was not accompanied by changes in the blood lipid profile.

Key words: gallstone disease, arterial hypertension, dyslipidemia.

Grigorieva I.N. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher of the gastroenterology laboratory, head of biochemical research in gastroenterology, gastroenterologist of the highest category, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Lebedeva M.S. – post-graduate student, clinical pharmacologist, e-mail: marina.s.lebedeva@mail.ru