

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ (ХОЛЕЦИСТОСТЕАТОЗА, СТЕАТОХОЛЕЦИСТИТА)

Ильченко А. А., Долгашева Г. М.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии; отдел патологии желчных путей, Москва

Ильченко Анатолий Афанасьевич

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8(495) 304 3087

E-mail: cholerez@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены сведения о новой проблеме в гастроэнтерологии — неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоз, стеатохолецистит).

Ключевые слова: желчный пузырь; неалкогольная жировая болезнь желчного пузыря; холецистостеатоз; стеатохолецистит.

SUMMARY

The survey provides information about a new problem in gastroenterology — non-alcoholic fatty gallbladder disease (cholicyststeatosis, steatocholecystitis).

Keywords: gall bladder; non-alcoholic fatty disease of the gall bladder; cholicyststeatosis; steatocholecystitis.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение приобрело характер эпидемии во всем мире и сопровождается множеством различных осложнений, включая метаболический синдром. Основным патоморфологическим признаком при ожирении является полиорганный жировой инфильтрат внутренних органов, включая печень, сердце, почки, приводящий к хроническому воспалению и повреждению органа. Так, неалкогольная жировая болезнь печени, манифестирующаяся жировым гепатозом, у части больных со временем трансформируется в стеатогепатит. Последние экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают, что при ожирении отмечается также и жировой инфильтрат стенки желчного пузыря, приводящий к холецистостеатозу. Повышенное содержание жира и распространенное воспаление в стенке желчного пузыря приводят к его структурной перестройке и снижению сократительной функции. В поддержку этих данных свидетельствуют и недавние эксперименты с эффектом Эзетимиба (Эзетрол), который является новым лекарственным средством, ингибирующим

всасывание жира в тонкой кишке. При жировой болезни желчного пузыря Эзетимиб может уменьшить признаки холецистостеатоза и восстановить *in vivo* сократимость желчного пузыря [1]. Этот факт имеет важное клиническое значение, так как за прошедшие два десятилетия значительно увеличилось количество холецистэктомий, выполненных по поводу хронического бескаменного холецистита [2; 3]. Увеличение содержания жира в стенке желчного пузыря, сопровождающееся снижением концентрационной функции желчного пузыря и появлением так называемых «пузырных» симптомов, лишь частично может объяснить этот феномен. Хотя роль углеводов пищи в формировании жировой болезни желчного пузыря продемонстрирована достаточно убедительно, другие потенциальные экологические факторы, поддающиеся обратному развитию, остаются неясны. Патогенез и прогноз неалкогольной жировой болезни желчного пузыря, включая стеатохолецистит, а также взаимоотношение неалкогольной жировой болезни желчного пузыря с неалкогольной жировой болезнью печени,

включая стеатогепатит, и другими компонентами метаболического синдрома в значительной степени остаются неизвестными. Дискутируется вопрос о целесообразности профилактической холецистэктомии при операциях по поводу ожирения [4]. Можно предполагать, что возникший в последние годы научный интерес к этой проблеме и увеличивающееся количество исследований в этом направлении позволят ответить на многие вопросы [5].

ПИТАНИЕ И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение определяется как индекс массы тела (ИМТ) > 30. По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют до 30% жителей планеты [6]. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, демонстрируют отчетливую тенденцию к увеличению числа лиц с повышенным ИМТ. Так, по данным Н. А. Pitt [3], в США в 1990 году ИМТ > 30 был только у 10–12% населения. Однако через пять лет ожирением страдало уже 14–16% американцев, к 2000 году — 18–20%, а к 2005 году — почти 25% населения. Проблема ожирения не ограничивается только США. В странах Европы процент людей, страдающих ожирением, составляет 10–40%.

В Африке и Азии число лиц с ожирением увеличивается быстрыми темпами [7] и так же, как и в других странах, более характерно для городского, чем сельского, населения, что связывают с особенностями характера питания и уменьшением двигательной активности.

Выборочные исследования, проведенные в России, показывают, что около 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, а четверть страдает ожирением [8]. Нарушение липидного обмена и увеличение массы тела становится проблемой и в педиатрии [9].

Ключевой фактор в эпидемии ожирения — диета с высоким содержанием жиров и углеводов.

Исследования показали, что, например, эпидемия ожирения в США и в мире совпала с ростом сети ресторанов «быстрого питания» (fast foods), типичная диета которых имеет более чем удвоенное количество калорий по сравнению с необходимым калоражем (3800 против 1800). Кроме того, диеты fast foods содержат вдвое больше калорий по углеводам (1900 против 850) и жирам (1500 против 750) со значительным увеличением рафинированных жиров [3]. В то время как количество необходимых для поддержания здоровья незаменимых (эссенциальных) жирных кислот, которые не могут быть выработаны организмом, в рационе питания постепенно снижалось. В составе эссенциальных жирных кислот для организма важное значение имеют 5 полиненасыщенных — линолевая, линоленовая, арахионовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая. Промышленная переработка жиров, масел и содержащих их пищевых продуктов в значительной мере

снизила содержание незаменимых жирных кислот в пищевом рационе. Многие эксперты считают, что приблизительно 80% населения нашей страны потребляет недостаточное количество эссенциальных жирных кислот, ежедневная потребность в которых равна 10–20% от общего количества получаемых калорий [10]. Следует также отметить, что современная технология переработки жиров и масел изменяет химический состав жирных кислот в маслах, что затрудняет их усвоение человеческим организмом.

Другим фактором, повлиявшим на эпидемиологические показатели ожирения, является увеличение потребления безалкогольных напитков, которое во многих странах мира более чем удвоилось [3]. Эти напитки имеют высокое содержание фруктозы в кукурузном сиропе. Интересно, что повышение потребления сиропа фруктозы, полученного из кукурузы, также совпало по времени с эпидемией ожирения (рис. 1).

Таким образом, глобализация, сопровождаемая развитием сети ресторанов «быстрого питания» и увеличение потребления безалкогольных напитков с повышенным содержанием фруктозы, частично может объяснить увеличение распространения ожирения в мире.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

Исследования последних лет показали, что жировая ткань обладает динамически изменяющимися эндокринными свойствами, способна вырабатывать адипокины — гормоны, регулирующие липидный обмен, а также влияющие на функции других органов и систем [11]. Первым адипокином, обнаруженным в 1994 году, был лептин (табл. 1).

Год спустя был выявлен адипонектин, хотя важность его как «хорошего» фактора установлена лишь в последние годы. В 2000 году обнаружен резистин, окончательное значение этого «плохого» адипокина еще выясняется. Адипонектин синтезируется зрелыми адипоцитами, экспрессия лептина наиболее выражена белыми адипоцитами. У людей резистин синтезируется в костном мозге. Его название отражает исходную точку зрения об участии этого пептида в утрате чувствительности к инсулину. Тем не менее сегодня высказываются определенные сомнения в подобных свойствах резистина и подчеркивается изменение уровня его продукции в ходе дифференцировки адипоцитов.

Уровни и адипонектина, и лептина в сыворотке крови более высоки у женщин, чем у мужчин, в то время как резистин снижен. Уровни адипонектина не зависят от периодов голодания или приема

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА АДИПОКИНОВ [3]			
Параметры	Адипонектин	Резистин	Лептин
Обнаружен	1995	2000	1994
Аминокислоты	247	114	167
Экспрессия	Зрелые адипоциты	Моноциты костного мозга	Белые адипоциты
Женщины	↑	↓	↑
Ограничение пищи	—	↓	↓
Прием пищи	—	↑	↑
Воспаление	↓↓	↑↑	↑↑

пищи. В то время как уровни резистина и лептина понижаются при голодании и повышаются после приема пищи.

Однако с патофизиологической точки зрения наиболее важным является влияние адипоцитов на воспалительный процесс. Установлено, что адипонектин оказывает противовоспалительное, тогда как и резистин и лептин — провоспалительное действие.

Выявлены и другие свойства адипоцитов. Так, адипонектин оказывает прямое влияние на эндотелий сосудов и моноциты. Это влияние осуществляется через подавление молекул адгезии в сосудистой стенке и создание таким образом препятствия для вторжения моноцитов в ткани. Кроме того, адипонектин уменьшает экспрессию моноцитами провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина 6 (IL-6), увеличивает уровни противовоспалительных цитокинов IL-10 и антагониста рецептора IL-1. Напротив, лептин стимулирует молекулы адгезии в сосудах, что способствует проникновению в ткани моноцитов и макрофагов, где макрофаги экспрессируют ФНО-α, IL-6, а моноциты хемотаксический белок-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1). В свою очередь, ФНО-α

осуществляет подавление адипонектина, что усиливает провоспалительные процессы.

Согласно результатам последних исследований, и адипонектин, и лептин вовлечены в процессы канцерогенеза (табл. 2).

Исследования показывают, что больные раком простаты, молочной железы и толстой кишки имели пониженные уровни адипонектина и повышенные уровни лептина.

Механизм участия адипокинов связывают с влиянием на рост клеток и ангиогенез. Другая часть веществ, участвующих в адипостазе, вырабатывается преимущественно на протяжении ЖКТ — грелин, пептид YY и в ЦНС — нейропептид Y, галанин. Имеются доказательства участия в контроле аппетита белков, так или иначе связанных с меланином, — меланиноконцентрирующий и меланоцитостимулирующий гормоны. Меланиноконцентрирующий гормон секретируется гипофизом; был открыт давно благодаря влиянию на окраску чешуи рыб. Введение его в третий желудочек головного мозга крыс потенцирует активное пищевое поведение, а при его недостатке у мышей развиваются анорексия и уменьшение массы тела [11].

Таблица 2

АДИПОНЕКТИН, ЛЕПТИН И РАК [3]		
Патология	Адипонектин	Лептин
Локализация рака		
Молочная железа	↓	↑
Эндометрий	↓	↑
Предстательная железа	↓	↑
Толстая кишка	↓	↑
Патогенез		
Рост клеток	↓	↑
Ангиогенез	↓	↑
Иммунитет	?	↓

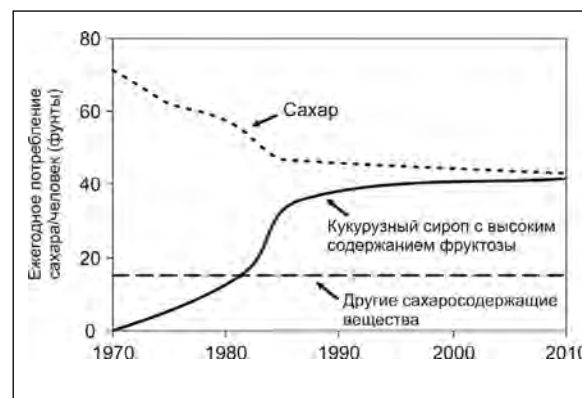


Рис. 1. Ежегодное потребление сахара, кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы и других подслащающих веществ в США [3]

ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Локальное ожирение приводит к стеатозу органа и изменению уровня адипокинов в виде уменьшения адипонектина и увеличения лептина. Изменение уровней адипокинов сопровождается повышенной инфильтрацией ткани моноцитами и макрофагами, продуцирующими провоспалительные цитокины, что в итоге отражается на функционировании органа. Комбинация на протяжении длительного времени стеатоза и локального воспаления приводит к фиброзу, а в ряде случаев — и к раку. Так, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), и в частности неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), со временем приводит: 1) к циррозу и гепатоцеллюлярному раку (ГЦР), 2) увеличивают риск резекции печени и 3) ставят под угрозу результаты трансплантации печени. Точно так же в поджелудочной железе неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) может привести к неалкогольному стеатопанкреатиту (НАСП). НАЖБПЖ и НАСП 1) могут вызывать развитие хронического панкреатита и рака поджелудочной железы, 2) усиливают тяжесть острого панкреатита и 3) увеличивают риск оперативного вмешательства на поджелудочной железе. В желчном пузыре неалкогольная жировая болезнь желчного пузыря, проявляющаяся в виде холецистостеатоза и стеатохолецистита, может быть причиной: 1) увеличения частоты хронического бескаменного холецистита и 2) увеличения числа холецистэктомий.

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах мира, демонстрируют высокую распространенность локального ожирения органов пищеварения. Так, в США 15% взрослых страдают неалкогольной жировой болезнью печени. Стеатоз печени выявляют у половины больных диабетом и пациентов с гиперлипидемией, у 75% пациентов, оперированных на желудке по поводу ожирения.

НАСГ тесно связан со сниженным уровнем адипонектина в сыворотке крови (отношение шансов, ОШ = 6,1), повышенным уровнем ФНО- α (ОШ = 5,6), увеличенным отношением талии к бедру (ОШ = 2,7) и увеличенной инсулинорезистентностью (ОШ = 1,4). Кроме того, по данным Н. А. Pitt [3], у 30% больных с НАСГ в течение 5–10 лет разовьется цирроз печени, а у 10% из них — гепатоцеллюлярный рак. Следует отметить, что в последние годы распространенность гепатоцеллюлярного рака печени в западных странах заметно увеличилась, несмотря на то, что у одной трети из них не находят признаков вирусного гепатита.

Известно, что во всем мире увеличивается хирургическая активность по поводу различных заболеваний печени. В связи с этим важен тот факт, что, например, в США у таких больных в 20% случаев выявляют стеатоз печени, являющийся причиной

увеличения послеоперационных осложнений (приблизительно 50%) и летальности (>10%) [3]. По данным литературы, примерно 25–35% доноров печени в США и Европе имеют неалкогольную жировую болезнь печени. Как показывают наблюдения, при наличии макростеатоза печени, занимающего более 30%, значительно снижаются функции трансплантата. В связи с этим у потенциальных доноров предлагается определение ИМТ, проведение КТ с определением количества жира или биопсии печени, чтобы оценить степень выраженности стеатоза печени. Экспериментальные исследования показали, что назначение IL-6 может защитить донорскую печень от формирования стеатоза.

Другим органом-мишенью при ожирении является поджелудочная железа. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что ожирение является фактором риска развития тяжелого панкреатита. Адипокины (включая лептин и адипонектин) являются плеотропными молекулами, произведенными адипоцитами, которые являются важными регуляторами воспалительной реакции. Как известно, при ожирении снижается уровень противовоспалительного адипокина — адипонектина. Последними экспериментальными исследованиями показано, что при панкреатите снижается экспрессия AdipoR1 — рецептора, через который реализуется эффект адипонектина в поджелудочной железе [12]. На модели острого панкреатита, вызванного шестью почасовыми интраперитонеальными инъекциями церулеина (50 мкг/кг), была продемонстрирована зависимость между нарушением адипокинового статуса и тяжестью панкреатита, что подтверждалось повышением в ткани поджелудочной железы провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, хемокина MCP-1 [13]. У мышей, страдающих ожирением, по гистологической картине был более тяжелый панкреатит, чем у мышей без ожирения, а ожирение, сопровождающееся гиперлептинемией, вызывало самый тяжелый панкреатит. В то время как уровни адипонектина в сыворотке крови имели обратную зависимость по сравнению с тяжестью панкреатита. Авторы [12] предполагают, что низкие уровни адипонектина в развитии патологического процесса имеют более важное значение, чем высокие уровни лептина.

Эти исследования дают серьезные основания предполагать, что неалкогольная жирная болезнь поджелудочной железы может привести к неалкогольному стеатопанкреатиту. Наблюдения в клинике демонстрируют, что больные, страдающие ожирением, имеют более тяжелый панкреатит по сравнению с больными без повышенного ИМТ [3].

Подобно гепатоцеллюлярному раку, ассоциация между ожирением и раком поджелудочной

железы также представляется логичной. Установлено, что процесс накопления мутации и клональной экспансии, требующихся для развития аденокарциномы поджелудочной железы, может быть ускорен при хроническом панкреатите [14]. Кроме того, согласно эпидемиологическим исследованиям, больные раком поджелудочной железы чаще употребляют пищу с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и дефицитом полиненасыщенных жирных кислот. Экспериментальные данные подтверждают, что дефицит полиненасыщенных жирных кислот и IL-6 способствуют росту опухоли [3].

Аналогично ситуации с хирургическими вмешательствами при неалкогольной жировой болезни печени, наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы отражается на результатах панкреатической хирургии. Так, Н. А. Pitt [3] сравнил сорок пациентов после панкреатодуоденэктомии без осложнений (контроль) и осложнившейся свищами. Больные были сопоставимы по возрасту, полу, патологии поджелудочной железы и объему хирургического вмешательства. У пациентов с панкреатическим свищем было значительно больше интрабiliary, междолькового жира (рис. 2 см. на цветной вклейке).

Эти данные позволяют предполагать, что «жирная» поджелудочная железа — фактор риска формирования послеоперационного панкреатического свища.

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ (ХОЛЕЦИСТОСТЕАТОЗА И СТЕАТОХОЛЕЦИСТИТА)

Ожирение, диабет и гипертриглицеридемия — хорошо установленные факторы риска, способствующие формированию холестериновых желчных конкрементов. Как в эксперименте на животных, так и в условиях клиники доказано, что диеты с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, холестерина и углеводов связаны с холестериновым холецистолитиазом. В то время как диеты с высоким содержанием рыбьего жира и оливкового масла снижают частоту холестеринового холецистолитиаза.

Кроме того, препараты, уменьшающие всасывание холестерина в тонкой кишке (эзетимиб, урсodeоксихолевая кислота), секвестранты желчных кислот (холестирамин), ингибиторы всасывания желчных кислот (R-146224) [15] и гиполипидемические средства (препараты урсodeоксихолевой кислоты), снижающие уровень холестерина в сыворотке крови и его содержание в тканях, также предотвращают формирование холестериновых желчных камней [16; 17].

Холестериновый холецистолитиаз — основная причина холецистэктомий. Ведущую роль в холестериновом холецистолитиазе играют заболевания

печени, развившиеся самостоятельно или в ситуациях, когда печень является «органом-мишенью», чаще вследствие метаболических нарушений в организме, что в итоге приводит к синтезу литогенной желчи, а в качестве разрешающего фактора билиарного литогенеза выступает гипофункция желчного пузыря.

Ожирение, принявшее характер эпидемии, обеспечило устойчивую тенденцию к росту числа больных с холестериновыми желчными камнями, в связи с чем холецистэктомия стала наиболее распространенной операцией на органах пищеварения и в настоящее время занимает второе место в мире после аппендэктомии. Только в США ежегодно выполняется более 750000 холецистэктомий и стоимость оказания помощи этим больным приближается к 10 миллиардам долларов [18; 19].

Однако в последние годы появились сведения, что холецистэктомия все чаще стала выполняться по поводу хронического холецистита, при отсутствии камней в желчном пузыре, и частота таких операций за последние годы более чем удвоилась [20; 21]. По данным J. Majeski, число больных, оперированных в связи с хроническим бескаменным холециститом, увеличилось до 20–25% [22]. Убедительных объяснений этого феномена найдено не было. В связи с тем что заболевание чаще встречается среди женщин, отчасти причину объясняли влиянием эстрогена и прогестерона, снижающих сократительную функцию желчного пузыря. Изучение проблемы ожирения, и в частности неалкогольной жировой болезни желчного пузыря, позволило ответить на многие вопросы.

Первые экспериментальные исследования на лептин-дефицитных и лептин-резистентных мышках, страдающих ожирением, показали, что у них имеется увеличенный объем желчного пузыря, который не отвечает на введение нейростимуляторов-холецистокинетиков. Последующими исследованиями было установлено, что у мышей с врожденным ожирением и у мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием жира, в стенке желчного пузыря увеличивается количество липидов (рис. 3).

Исследование сократительной функции желчного пузыря выявило зависимость: наиболее низкая сократительная функция желчного пузыря была у мышей с высоким содержанием липидов в его стенке. При этом «худые» мыши, получавшие пищу с высоким содержанием холестерина, имели наиболее низкую сократительную функцию желчного пузыря [23]. Назначение лептина или эзетимиба восстанавливало сократимость желчного пузыря и уменьшало его сухой вес [1; 24].

Эти экспериментальные исследования позволили дать ответ на целый ряд важных вопросов: 1) рацион с высоким содержанием холестерина повышает уровень липидов в стенке желчного пузыря у мышей, страдающих ожирением; 2) рацион

с высоким содержанием холестерина повышает уровень липидов и соотношение холестерин/фосфолипиды в стенке желчного пузыря у «худых» мышей; но 3) у мышей, страдающих ожирением, содержание жирных кислот, фосфолипидов и холестерина в стенке желчного пузыря ниже по сравнению с «худыми» мышами.

Результаты экспериментальных исследований на животных дали возможность сделать принципиальное заключение: лептин-дефицитное ожирение и /или рацион с высоким содержанием жира вызывают неалкогольную жировую болезнь желчного пузыря, которая проявляется снижением сократительной функции желчного пузыря.

Последующие исследования в клинике подтвердили эту гипотезу. Al-Azzawi Н. Н. и соавт. [2] изучили 16 желчных пузырей с хроническим бескаменным холециститом, удаленных в связи с типичными жалобами билиарного характера, фракция выброса которых в среднем была 15%. Группу сравнения составили 16 больных с хроническим калькулезным холециститом, а контрольную — 16 человек с неизменными желчными пузырями, удаленными в связи с трансплантацией печени. Группы были подобраны по полу, ИМТ и характеру метаболического синдрома (сахарный диабет, гипертония и др.). Исследования показали (рис. 4.), что стенка желчного пузыря была значительно ($p < 0,03$) толще при калькулезном холецистите по сравнению с бескаменным холециститом и контрольной группой ($3,0 \pm 0,4$ против $1,9 \pm 0,2$ мм и $1,8 \pm 0,2$ соответственно). Содержание жира в стенке желчного пузыря по сравнению с контролем было значительно выше

в группе с бескаменным холециститом (25 ± 7 против $6 \pm 3\%$, $p < 0,02$) и в группе с калькулезным холециститом (29 ± 6 против $6 \pm 3\%$, $p < 0,01$).

Ранее проведенные исследования показали, что увеличение холестерина в клеточных мембранах и повышенное соотношение холестерин/фосфолипиды влияют на различные типы клеток, включая гладкомышечные, изменяя текучесть мембран [25; 26]. Еще в 1996 году Р. Yu и соавт. [27] сообщили, что животные, получавшие холестериную диету, увеличивали содержание холестерина в стенке желчного пузыря и уменьшали содержание фосфолипидов, что сопровождалось повышением соотношения холестерин/фосфолипиды. Позднее, Q. Chen и соавт. [28] показали, что гладкомышечные клетки человеческих желчных пузырей с холестериновыми камнями имеют увеличенное содержание холестерина и повышенное соотношение холестерин/фосфолипиды по сравнению с желчными пузырями пациентов с пигментными камнями. Они также продемонстрировали уменьшение текучести мембран при холестериновом холецистолитиазе и снижение сокращения мышечных клеток желчного пузыря при увеличении соотношения холестерин/фосфолипиды. Кроме того, введение различных медиаторов, таких как инозитол-1,4,5-трифосфата (один из основных составляющих лецитина, индуцирующего

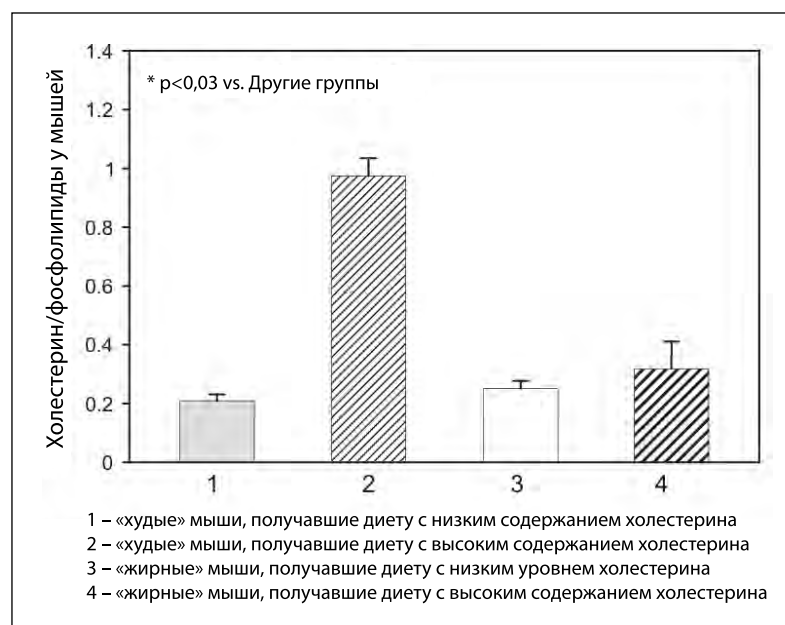


Рис. 3. Уровни соотношения холестерин/фосфолипиды в стенке желчного пузыря «худых» мышей (линии C57BL/6J) и страдающих ожирением, находящихся на диете с низким и высоким содержанием холестерина [23]

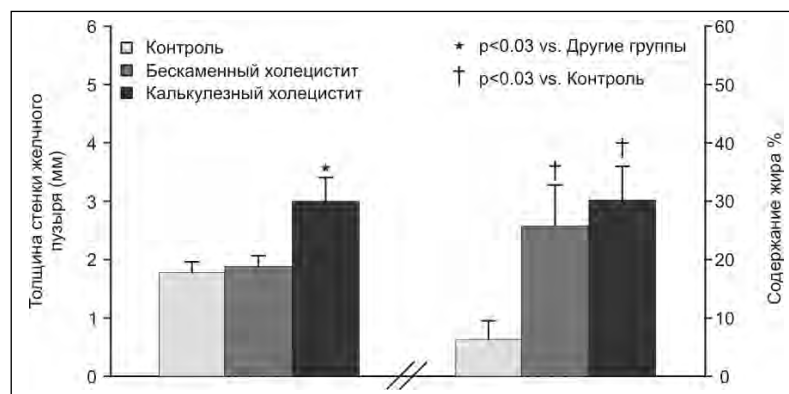


Рис. 4. Толщина стенки желчного пузыря и содержание жира в исследованных группах больных (пояснение в тексте)

высвобождение ионов Ca^{++} из внутриклеточных депо), диацилглицерола (облегчает транслокацию протеинкиназы C из цитозоля в плазматическую мембрану) или кальмомодулина, сопровождалось нормализацией сократимости мышечной клетки. Эти результаты дали основание предполагать, что выявленные изменения связаны с процессами, происходящими в мембранах клеток.

Кроме липидов в патогенезе ожирения, важная роль принадлежит избыточному потреблению углеводов. Известно значение избыточного содержания углеводов в пище на формирование желчных камней [29–32]. Однако до недавнего времени отсутствовали сведения, касающиеся влияния избыточного содержания углеводов в пище на количество жира в стенке желчного пузыря, уровни цитокинов и роли диеты с высоким содержанием углеводов в развитии стеатохолестита. В 2008 году А. Mathur и соавт. [33] в эксперименте на двух линиях мышей («худых» линии C57BL/6J — контроль и страдающих врожденным ожирением) изучили в стенке желчного пузыря общее содержание жира, триглицеридов, холестерина, соотношение холестерин/фосфолипиды, свободных жирных кислот, IL-6, ФНО- α , IL-1 β и холестерина в сыворотке крови после 4 недель кормления 45- и 75%-й углеводсодержащей диетой. Исследования показали, что у страдающих ожирением мышей на высоко углеводистой диете в стенке желчного пузыря были максимальные уровни триглицеридов (рис. 5а), общего холестерина в сыворотке крови (рис. 6а), отношение холестерин/фосфолипиды, ФНО- α (рис. 5б), IL-1 β (рис. 6б). У страдающих ожирением мышей также были более высокие уровни в ткани свободных жирных кислот (СЖК) по сравнению с «худыми» мышами (рис. 7а). Однако свободные жирные кислоты не были увеличены на 75%-й углеводной диете (рис. 7а), уровни IL-6 в желчном пузыре (рис. 7б) также соответствовали этим изменениям. Не было также найдено никаких различий в уровнях фосфолипидов в желчном пузыре среди всех четырех групп.

Способность жировой ткани через макрофагальную реакцию влиять на выработку различных провоспалительных цитокинов была известна и ранее [34; 35]. Однако эти исследования не только блестяще подтвердили роль ожирения в формировании холецистостеатоза, сопровождающегося снижением сократительной функции желчного пузыря, но и впервые показали, что в стенке желчного пузыря также выявляются провоспалительные цитокины — ФНО- α , IL-1 β и IL-6.

В настоящее время накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о роли этих цитокинов в формировании различной патологии, в том числе и их участие в патогенезе неалкогольной жировой болезни желчного пузыря.

Так, Т. Hirata и соавт. [36] показали, что секреция ФНО- α увеличивается по мере роста жировой клетки, а повышенный синтез триглицеридов в адипоцитах связан с увеличенной экспрессией ФНО- α . Кроме того, было установлено, что ингибция синтеза триглицеридов снижает увеличенную экспрессию ФНО- α . В исследовании А. Mathur и соавт. [33] подобный параллелизм с уровнями триглицеридов и экспрессией ФНО- α был установлен и в стенке желчного пузыря (рис. 5). Важными являются и факты, указывающие, что ФНО- α снижает сократимость гладких мышц, нарушает абсорбцию и секрецию слизистой оболочкой желчного пузыря [37; 38]. Установлено, что ФНО- α увеличивает секрецию муцина [39], являющегося пронуклеирующим фактором. При этом гиперсекреция муцина развивается еще до формирования желчных камней [40].

Имеются сообщения о корреляции в сыворотке крови уровней IL-6 и свободных жирных кислот у лиц, страдающих ожирением [41, 42]. При этом среди свободных жирных кислот только пальмитиновая и миристиновая кислоты коррелировали с уровнями IL-6 [41]. Эти данные были подтверждены и экспериментальными исследованиями, которые также показали, что индукция секреции IL-6 в адипоцитах связана с пальмитатом [43]. В исследовании

А. Mathur и соавт. [33] уровни пальмитиновой и миристиновой кислот коррелировали с уровнями IL-6 у мышей, страдающих ожирением. Однако это касалось только мышей, получавших 45%-ную углеводную диету (рис. 7). Последствия повышенных уровней IL-6 связывают с увеличением инсулинорезистентности, нарушением процессов перекисного окисления липидов и дисфункцией гладких мышц [34; 44]. Z. L. Xiao и соавт. связывают воспаление в стенке желчного пузыря с оксидативным стрессом [45], потенциальный механизм развития которого мог быть обусловлен IL-6, индуцированного перекисным окислением липидов. Оксидативный стресс, в свою очередь, сопровождается повреждением мембранных рецепторов к холецистокинину, что приводит к снижению сократительной функции желчного пузыря [44].

Значение гиперхолестеринемии подробно оценено в литературе, касающейся проблем атеросклероза [46; 47]. Известно, что это заболевание сопровождается местной воспалительной реакцией [46–48]. Lin и соавт. [49] показали, что при воздействии холестерина на гладкомышечные клетки аорты человека происходит дозозависимое увеличение секреции IL-1 β .

В исследовании А. Mathur и соавт. [33] содержание и холестерина, и IL-1 β было максимально увеличено в желчных пузырях у мышей, страдающих ожирением и получавших 75%-ную углеводную диету. Интересно, что страдающие ожирением мыши и на 45%-й углеводной диете также имели повышенные уровни IL-1 β по сравнению с «худыми» мышами, несмотря на повышение у них содержания холестерина в ткани (рис. 6). Это требует некоторых комментариев. Ожирение, как известно, связано с макрофагальной инфильтрацией жировой ткани [34; 35]. В связи с этим повышенные

уровни IL-6 у мышей, страдающих ожирением, можно объяснить наличием макрофагальной инфильтрации, которая влияет на экспрессию IL-1 β [34; 48].

Установлено, что IL-1 β дополняет эффекты IL-6, направленные на снижение сократимости гладких мышц, а также влияет на процессы абсорбции слизистой оболочкой желчного пузыря [37; 44; 50]. R. V. Rege и другие показали, что цитокины семейства IL-1 могут изменять и абсорбцию, и секрецию слизистой оболочкой желчного пузыря [37]. Это имеет важное значение в билиарном литогенезе, так как поддержание pH и нормальной концентрации основных компонентов желчи является фактором, препятствующим формированию желчных камней [51]. В связи с этим IL-1 β , изменяя процессы абсорбции, может потенцировать и образование желчных конкрементов. Как было показано выше, жировые отложения в стенке желчного пузыря сопровождаются снижением сократительной функции желчного пузыря, что является дополнительным фактором камнеобразования (рис. 8). Однако исследования пока не дают ответа на вопрос: депонированный жир — причина или следствие моторной дисфункции желчного пузыря? В клинике также не накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о развитии стеатохолестита в отсутствие желчных камней, воспалительные изменения в слизистой оболочке желчного пузыря выявляют лишь при калькулезном стеатохолестите (рис. 9 см. на цветной вклейке). Необходимо большее количество исследований для ответа на эти вопросы.

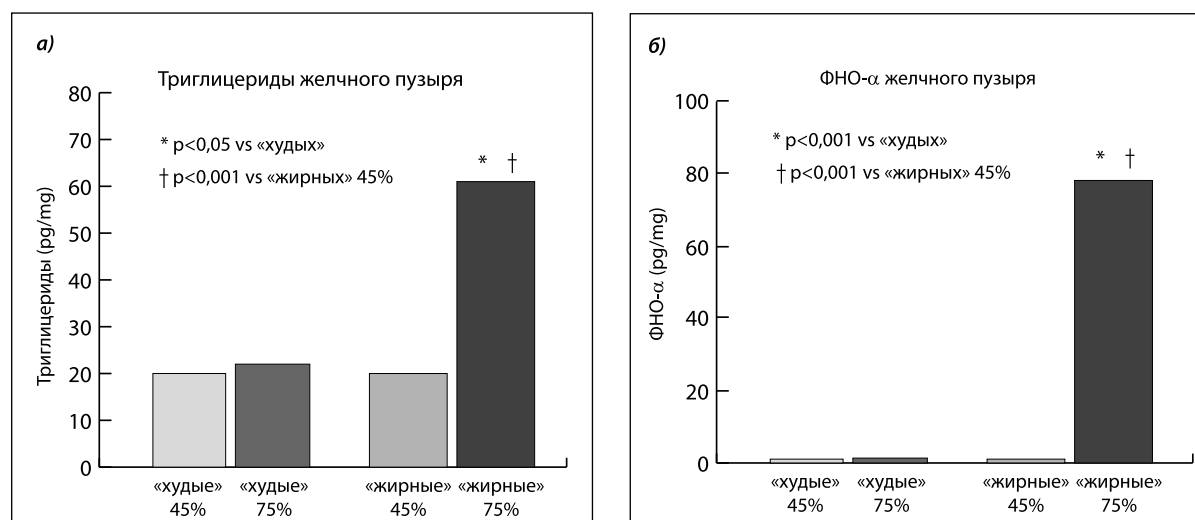


Рис. 5. Содержание триглицеридов и FNO-α в стенке желчного пузыря мышей линии C57B1/6J («худые») и с врожденным ожирением («жирные»): а) содержание триглицеридов в стенке желчного пузыря в микрограммах на миллиграмм; б) содержание FNO-α в стенке желчного пузыря в пикограммах на миллиграмм

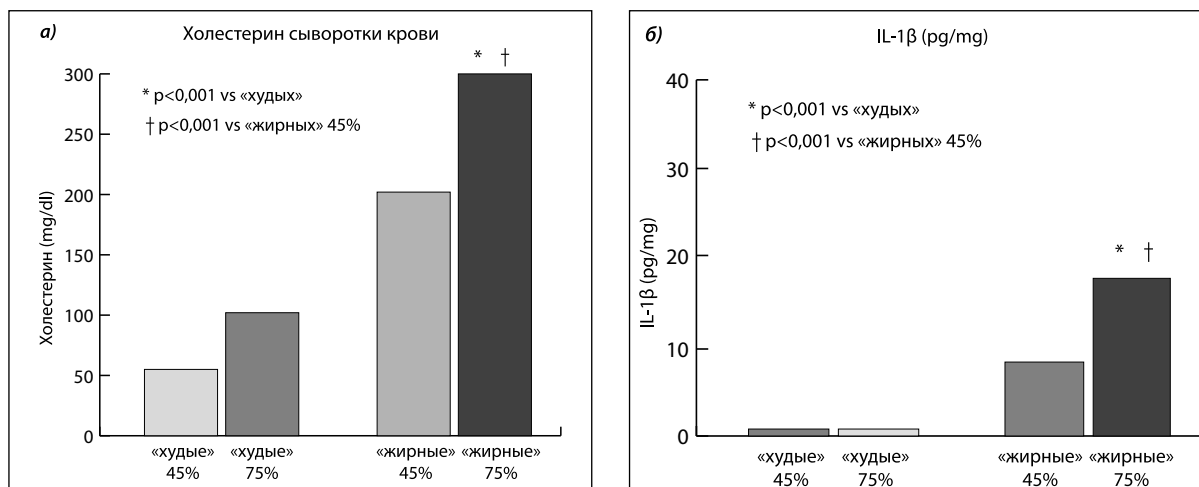


Рис. 6. Содержание общего холестерина в сыворотке крови и IL-1β в стенке желчного пузыря мышей линии C57B1/6J («худые») и с врожденным ожирением («жирные»); а) содержание общего холестерина в сыворотке крови в микрограммах на децилитр; б) содержание IL-1β в стенке желчного пузыря в пикограммах на миллиграмм

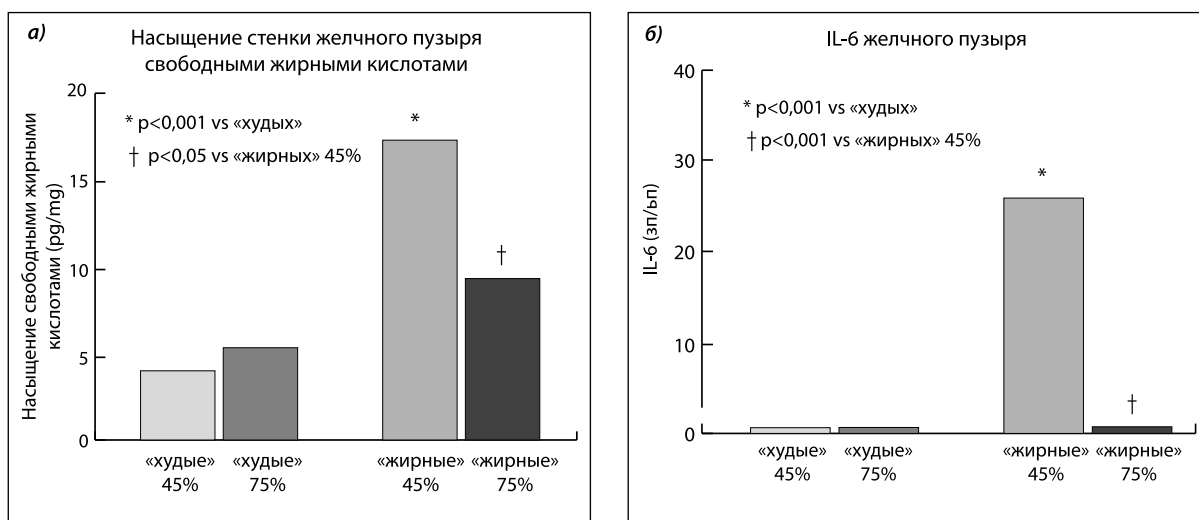


Рис. 7. Содержание насыщенных (насыщение) свободными жирными кислотами и IL-6 в стенке желчного пузыря мышей линии C57B1/6J («худые») и с врожденным ожирением («жирные»); а) содержание насыщенных (насыщение) свободными жирными кислотами в стенке желчного пузыря в микрограммах на миллиграмм; б) содержание IL-6 в стенке желчного пузыря в пикограммах на миллиграмм

Предполагается, что подобно гепатоцеллюлярному раку и раку поджелудочной железы имеется ассоциация между ожирением и раком желчного пузыря. Это обосновывается тем, что ожирение как самостоятельно, так и в сочетании с диабетом и калькулезным холециститом — известный фактор риска рака желчного пузыря. Кроме того, популяционные исследования показывают, что рак желчного пузыря значительно больше распространен среди индейцев племени пима (США), жителей Чили и Северной Индии [3; 52]. Обследование показало, что население этих регионов употребляло высококалорийные диеты и было склонно к ожирению.

Таким образом, висцеральный жир, как теперь доказано, является эндокринным органом,

который синтезирует различные адипокины. Комбинация высокого уровня лептина и низкого уровня адипонектина связана с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, а развивающийся стеатоз в органах-мишенях и провоспалительные цитокины способны вызывать дисфункцию органа. В свою очередь, хроническое воспаление приводит к фиброзу и в конечном счете к раку. Эта последовательность событий наиболее четко прослежена в печени, где НАЖБП → НАСГ → цирроз → ГЦР. Подобный процесс, вероятно, прослеживается и в поджелудочной железе, где НАЖБПЖ → НАСП → хронический панкреатит → рак поджелудочной железы. Аналогичная цепочка патологических процессов вполне логично прослеживается и в желчном

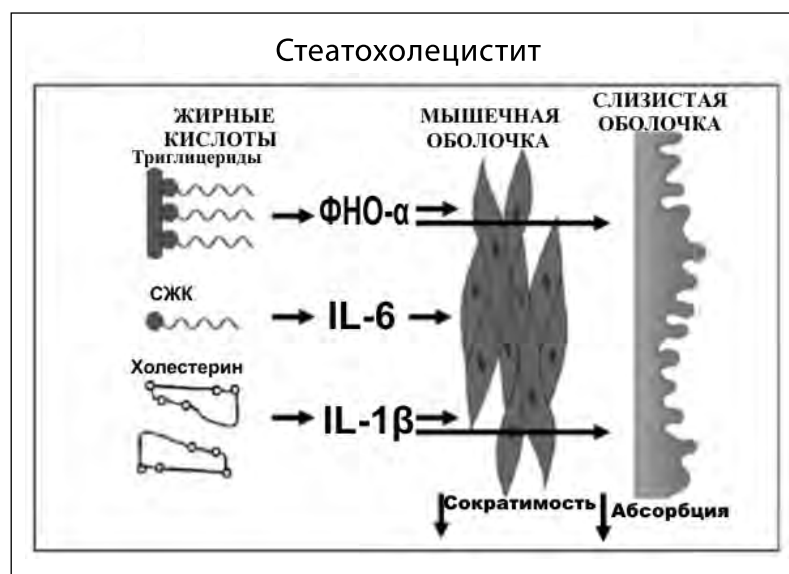


Рис. 8. Схема, демонстрирующая взаимоотношение между жировыми отложениями в стенке желчного пузыря и цитокинами, приводящие к снижению всасывания и сократительной функции желчного пузыря

пузыре: НАЖБЖП (холецистостеатоз) → стеатохолецистит → желчные конкременты → рак желчного пузыря.

С учетом тесной анатомо-функциональной взаимосвязи печени и желчного пузыря логично предположить, что при ожирении эти органы поражаются либо одновременно, либо заболевание печени предшествует развитию патологии в желчном пузыре. Однако подобные исследования отсутствуют.

Клиническая картина неалкогольной жировой болезни желчного пузыря подробно не изучена. Вместе с тем известно, что течение заболевания может сопровождаться болевым синдромом. Механизм возникновения болей, как правило, тупых или распирающего характера, при НАЖБЖП может быть связан с отложением жира в стенке желчного пузыря, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, приводящих к снижению его сократительной функции и последующим формированием стеатохолецистита (рис. 10 см. на цветной вклейке).

Основным методом диагностики НАЖБЖП является УЗИ (рис. 11). Однако ожирение может быть серьезным препятствием для исследования желчного пузыря с помощью трансабдоминальной ультразвукографии (ТУС). В этих ситуациях постановке диагноза помогает эндоскопическая ультразвукография (ЭУС), которая позволяет более детально изучить характер патологических изменений непосредственно в стенке желчного пузыря. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими видами холецистозов, сопровождающимися утолщением стенки желчного пузыря, — ксантогранулематозным холециститом [53], лимфоплазмозитарным холециститом [54] и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на широкую распространенность ожирения среди населения, лечение этой патологии является сложной и окончательно нерешенной проблемой. Оно базируется на следующих принципах: воздействие на центры голода и насыщения; блокирование всасывания в ЖКТ нутриентов, в частности пищевого жира как источника наибольшего количества калорий; уменьшение количества принимаемой пищи и повышение термогенеза [55; 56].

Одним из перспективных направлений в лечении ожирения может быть применение адипокинов, регулирующих липидный обмен, и в частности лептина. Как известно, при увеличении жировых отложений увеличивается продукция лептина. Главная функция лептина — посылка в головной мозг сигнала на снижение аппетита. Содержание лептина в крови коррелирует с массой



Рис. 11. ТУС. Резко утолщенная стенка при НАЖБЖП (с согласия Ю. Н. Орловой)

тела и поэтому чем больше масса жировой ткани, тем больше она секретирует гормона в кровь. В эксперименте установлено, что уже через 30 мин после введения лептина в желудочки головного мозга мыши прекращают прием пищи и большинство из них не возобновляют его в течение последующих 6,5 часа. Основным механизмом действия лептина связан с влиянием на гипоталамус, где располагаются рецепторы к лептину. В результате этого взаимодействия происходит снижение потребности в пище, увеличение расхода энергии и в итоге уменьшение массы тела. Кроме того, лептин связывает рецепторы другого нейропептида Y (NPY), являющегося его антагонистом, что приводит к торможению экспрессии гена NPY, подавлению его синтеза, к снижению аппетита и потребления пищи. Имеются сведения о влиянии лептина и на другие нейротрансмиттеры и нейромедиаторы — агути-связанный пептид (AGRP), меланоцитостимулирующий гормон и др. [57]. Лабораторные исследования показали, что введение лептина мышам, страдающим врожденным ожирением, сопровождается уменьшением экспрессии адипоцитами ферментов, участвующих в липидном обмене, включая синтазу жирных кислот, ГМГ-КоА-редуктазу, диацилглицерол-ацилтрансферазу [33] и в итоге — снижением массы тела. Причем на фоне введения лептина у животных снижается только масса жировой ткани, в то время как при голодании снижается также масса и других тканей [58]. Эти экспериментальные исследования создали предпосылки для применения лептина в клинике. Подкожное введение лептина больным, страдающим ожирением, к 9 мес. приводило к снижению массы тела на 14,7 кг и улучшению показателей метаболизма [59]. Однако применение лептина не всегда давало желаемых результатов, так как часть людей с ожирением имеют резистентность к лептину, что проявляется высокими уровнями лептина в крови. Это может быть обусловлено несколькими причинами: мутациями в гене самого лептина, приводящими к неспособности жировой ткани секретировать в кровь гормон; мутациями в гене рецептора лептина, результатом которых является неспособность лептина проявлять свое биологическое действие; нарушением способности лептина проникать через ГЭБ [57]. Кроме того, в клетках гипофиза обнаружен белок, получивший название SOCS-3, способный блокировать действие лептина [60–62]. Есть мнение, что жирная пища сама по себе способна снижать чувствительность рецепторного аппарата гипоталамуса к лептину. Это подтверждалось экспериментами на животных: мыши, переведенные на диету с тем же содержанием калорий, но сниженным содержанием жиров, быстро теряли вес, а клетки гипоталамуса этих животных вновь начинали реагировать на повышенные уровни лептина.

Другим направлением в лечении ожирения является применение препаратов, снижающих всасывание жиров в тонкой кишке. В эксперименте показано, что эзетимиб, например, ингибирует всасывание жира кишечником и может быть эффективным средством в лечении ожирения и заболеваний, ассоциированных с ним [1].

Одним из основных средств борьбы с ожирением является диета. Несмотря на то что потеря веса благоприятно сказывается на состоянии здоровья тучных больных, подобная практика терпит неудачу в большинстве случаев. Так, более 90% людей, потерявших вес благодаря диете, в итоге возвращаются к исходному весу. Кроме того, диета, жестко ограничивающая потребление пищи в целом, приводит к потере не только жира, но и тощей массы [57].

Стандартизованный подход к лечению НАЖБЖП, в том числе и в сочетании с НАЖБП, не разработан. Можно предполагать, что препараты, используемые при лечении НАЖБП, будут эффективны и при сочетании НАЖБЖП с НАЖБП. В настоящее время при лечении НАЖБП применяют целый ряд лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патологического процесса [63]:

- α -липоевая кислота (берлитион) является метаболическим стимулятором и играет важную роль в утилизации углеводов за счет активации митохондриальных ферментов, коферментом которых служит α -липоевая кислота. Антиоксидантное действие α -липоевой кислоты состоит в непосредственной инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты от радикалов;
- эссенциале оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов и на дезинтоксикационную функцию печени. Под влиянием эссенциале восстанавливается состав клеточных мембран в результате действия входящих в его состав эссенциальных фосфолипидов;
- гептрал (S-адеметионин), участвуя в реакциях транسمетилирования, одной из которых является синтез фосфатидилхолинов, повышает функциональные свойства мембран гепатоцитов. Кроме того, препарат непосредственно участвует в синтезе глутатиона, повышая защищенность гепатоцитов от свободных радикалов;
- урсodeоксихолевая кислота оказывает цитотективный и иммуномодулирующий эффект. В пилотных исследованиях отмечено снижение активности трансаминаз и уменьшение стеатоза печени;
- витамин E — способность препарата понижать окислительный стресс послужила основанием для использования у больных с неалкогольным стеатогепатитом.

Препараты, снижающие инсулинорезистентность и увеличивающие чувствительность к инсулину.

Показаны препараты, снижающие инсулинорезистентность и увеличивающие чувствительность к инсулину:

- метформин действует непосредственно на инсулиновый рецептор, повышая активность тирозинкиназы, оказывает центральное аноректическое действие и способствует снижению веса;
- тиазолидиндионы (глитазоны) селективно повышают чувствительность инсулиновых рецепторов, приводя к индукции пероксисомальных ферментов, окисляющих СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени. Назначение глитазонов 2-го поколения (пиоглитазон в дозе 30 мг/сут., росиглитазон 8 мг/сут.) в течение 6–12 мес. у больных НАСГ сопровождается улучшением биохимических показателей и уменьшением некровоспалительных изменений в печени.

Следует отметить, что течение неалкогольной жировой болезни печени часто сопровождается атерогенной дислипидемией, сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями, что необходимо учитывать при проведении терапии. Так, по данным Л. Б. Лазебника и соавт. [64], при лечении больных НАЖБП, ассоциированной с атерогенной дислипидемией, наиболее эффективна комбинированная терапия (статины+эзетимиб), а при лечении больных НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью, предпочтительной является терапия метформином. Имеются сведения об эффективности метадоксила при НАЖБП, в том числе и у лиц пожилого возраста [65].

Патология желчного пузыря часто сочетается и с другими заболеваниями органов пищеварения, в первую очередь гастродуоденальной зоны. Последними исследованиями показано, что наиболее высокое содержание лептина обнаруживалось при сочетании хронического панкреатита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [11]. Можно предполагать, что эффективная терапия при этих заболеваниях будет способствовать и нормализации повышенных уровней лептина.

Данных, свидетельствующих об эффективности лекарственной терапии при изолированно протекающей НАЖБЖП, нет. В эксперименте на мышах показано, что назначение эзетимиба, блокирующего всасывание жира в тонкой кишке, сопровождается снижением уровня холестерина в крови и в стенке желчного пузыря, улучшением сократительной функции желчного пузыря, что предотвращает формирование холестериновых желчных камней [1]. Однако эффективность препарата на больных НАЖБЖП не изучена.

Предлагаемые различные операции на желудке при ожирении резко повышают риск образования камней в желчном пузыре. В связи с этим

рекомендуется одновременно с операцией на желудке выполнять и холецистэктомию. В качестве дополнительного аргумента к проведению холецистэктомии приводят данные, свидетельствующие о том, что у тучных людей частота различной патологии в желчном пузыре достигает 90% и более [4]. Однако этот метод лечения не позволяет признать его перспективным, а, скорее, вынужденным.

Таким образом, в настоящее время нет эффективных средств консервативного лечения НАЖБЖП, разрабатываются лишь подходы, основанные на результатах экспериментальных исследований. Необходимы дальнейшие исследования в клинике и большее число наблюдений, что позволило бы не только оценить результаты экспериментальных исследований, но и выбрать оптимальные схемы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемия ожирения породила интерес к этой проблеме. Жировая ткань, как теперь установлено, является эндокринным органом, секретирующим различные адипокины. Сочетание высокого уровня лептина и низкого уровня адипонектина ассоциировано с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и стеатозом, которые в сочетании с провоспалительными цитокинами вызывают дисфункцию и воспалительные изменения в органе. Существование в течение длительного времени воспалительного процесса приводит к фиброзу и в итоге к раку. Эта последовательность событий наиболее подробно изучена при патологии печени (НАЖБП → НАСГ → цирроз → ГЦР). Подобный процесс не исключается и при патологии поджелудочной железы (НАЖБПЖ → НАСП → хронический панкреатит → рак поджелудочной железы) и желчного пузыря (холецистостеатоз → стеатохолецистит → желчные конкременты → рак желчного пузыря).

Определена роль стеатоза печени и поджелудочной железы, который повышает риск резекции печени, изменяет функции донорской печени, увеличивает риск развития панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы.

Стеатоз желчного пузыря может быть причиной увеличения числа холецистэктомий по поводу хронического бескаменного холецистита. Последними исследованиями установлено, что при НАЖБЖП нарушается баланс между основными адипокинами (лептином и адипонектином), являющимися важными регуляторами воспалительной реакции. Возникающий в результате этого дисбаланса повышенный синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-α, IL-6, и IL-1β) способствует развитию воспалительного процесса в стенке желчного

пузыря, и эффекты этих цитокинов также связаны со снижением сократительной и концентрационной функций желчного пузыря. Отложение жиров в стенке желчного пузыря, нарушение его эвакуаторной функции и стеатохолестит приводят к повышению давления в полости желчного пузыря, что проявляется болями в правом подреберье. Таким образом, развитие стеатохолестита объясняет увеличение числа больных бескаменным холециститом и соответственно с этим — увеличение количества холецистэктомий. Примечательно, что в США количество таких операций увеличивается пропорционально росту числа людей, страдающих ожирением [2], при этом одной из причин увеличения числа холецистэктомий является

избыточное потребление углеводов. В этом убеждают обширные эпидемиологические исследования, проведенные в 2005 году в США, включающие 70000 женщин и 51529 мужчин [66; 67]. Можно предполагать, что темпы роста ожирения среди населения в ближайшее время будут также сопровождаться увеличением числа холецистэктомий в мире. Таким образом, в билиарной патологии появилась новая клиническая проблема — неалкогольная жировая болезнь желчного пузыря в виде холецистостеатоза и стеатохолестита, изучение которой позволит выявить патогенетические механизмы развития этих заболеваний и разработать эффективные меры профилактики и лечения нарушений липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

- Mathur A., Walker J. J., Al-Azzawi H. H. et al. Ezetimibe ameliorates cholecystosteatosis. *Surgery*. 2007 Aug; 142 (2):228–33.
- Al-Azzawi H. H., Nakeeb A., Saxena R. et al. Cholecystosteatosis: an explanation for increased cholecystectomy rates. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul; 11 (7):835–42.
- Pitt H. A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)*. 2007; 9 (2): 92–97.
- Guadalajara H., Sanz Baro R., Blesa I. et al. Is prophylactic cholecystectomy useful in obese patients undergoing gastric bypass? *Obes Surg*. 2006 Jul; 16 (7):883–5.
- Tsai C. J. Steatocholecystitis and Fatty Gallbladder Disease. *Dig Dis Sci*. 2008 Dec 18. [Epub ahead of print].
- Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога // Русский мед. журнал, 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 82–87.
- Бубнова М. Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // Consilium medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей, 2005. — Т. 7. — № 5. — С. 409–415.
- Демидова Т. Ю. Ожирение и инсулинорезистентность // Трудный пациент, 2006. — № 7. — С. 87–93.
- Weker H. Simple obesity in children. A study on the role of nutritional factors. *Med Wieku Rozwoj*. 2006 Jan-Mar; 10 (1):3–191.
- Исаев В. А. Полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в мозговом кровообращении. Источник: <http://www.kmaslo.ru/?cnt=articles&item=11>
- Новоселя Н. В., Кокуева О. В. Уровни лептина и пищевого статуса при гастропанкреатодуоденальной патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. — № 7.
- Wade T. E., Mathur A., Lu D. et al. Adiponectin receptor-1 expression is decreased in the pancreas of obese mice. *J Surg Res*. 2009 Jun 1;154 (1):78–84.
- Zyromski N. J., Mathur A., Pitt H. A. et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Sep; 295 (3):G552–8.
- Whitcomb D. C. Inflammation and Cancer. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Aug; 287 (2):G315–9.
- Kitayama K., Nakai D., Kono K. et al. Novel non-systemic inhibitor of ileal apical Na⁺-dependent bile acid transporter reduces serum cholesterol levels in hamsters and monkeys. *Eur J Pharmacol*. 2006 Jun 6;539 (1-2):89–98.
- Ильченко А. А., Дрожжина Ю. В. Влияние урсodeоксихолевой кислоты на показатели липидного обмена при желчнокаменной болезни и холестерозе желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2007. — № 5. — С. 29–34.
- Дрожжина Ю. В. Эффективность урсотерапии при холестериноассоциированной патологии желчного пузыря // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2008. — 24 с.
- Shaffer E. Epidemiology and risk factors for gallstone diseases: has the paradigm changed the 21st century? *Curr. Gastroenter. Rep.*, 2005, May; 7 (2): 132–40.
- Graves E. J., Owings M. F. 1995 Summary: National Hospital Discharge Survey. Advance data from vital and health statistics; no. 291. National Center of Health Statistics 1997.
- Joahanning J. M., Gruenberg J. C. The changing face of cholecystectomy. *Am Surg* 1998;64:643–647.
- Patel N. A., Lamb J. J., Hogle N. J., Fowler D. L. Therapeutic efficacy of laparoscopic cholecystectomy in the treatment of biliary dyskinesia. *Am J Surg* 2004;187:209–212.
- Majeski J. Gallbladder ejection fraction: an accurate evaluation of symptomatic acalculous gallbladder disease. *Int Surg* 2003; 88:95–99.
- Goldblatt M. I., Swartz-Basile D. A., Al-Azzawi H. A. et al. Nonalcoholic fatty gallbladder disease: the influence of diet. *J Gastrointest Surg* 2006;10:193–201.
- Phillips J., Tran K. Q., Goldblatt M. I. et al. Leptin ameliorates the gallbladder's response to neurotransmitters in congenitally obese mice. *Gastroenterology* 2002;123:9.
- Alam S. Q., Ren Y. F., Alam B. S. Effect of cholesterol feeding on membrane fluidity, (Na-K) ATPase, adenylate cyclase, [3H] — ouabain- and [3H] — dihydroalprenolol-binding in rat submandibular salivary glands. *J Dent Res* 1987;66:605–607.
- Gleason M. M., Medow M. S., Tulenko T. N. Excess membrane cholesterol alters calcium movements, cytosolic calcium levels, and membrane fluidity in arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1991;69:216–227.
- Yu P., Chen Q., Biancani P., Behar J. Membrane cholesterol alters gallbladder muscle contractility in prairie dogs. *Am J Physiol* 1996;271: G56 — G61.
- Chen Q., Amaral J., Biancani P., Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity. *Gastroenterology* 1999;116:678–685.
- Thornton J. R., Emmett P. M., Heaton K. W. Diet and gallstones: Effects of refined and unrefined carbohydrate diets on bile cholesterol saturation and bile acid metabolism. *Gut* 1983;24:2–6.
- Misciagna G., Centonze S., Leoci C. et al. Diet, physical activity, and gallstones: A population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;69:120–6.
- Dam H., Christensen F. Alimentary production of gallstones in hamsters: Influence of different carbohydrate sources on gallstone formation, diarrhea, and growth. *Z Ernährungsw* 1961;2:91–102.
- Dam H., Christensen F., Prange I. The relationship between diet and composition of gallbladder bile in mice. *Z Ernährungsw* 1969;9:200–208.
- Mathur A., Al-Azzawi H., Lu D. et al. Steatocholecystitis: The Influence of Obesity and Dietary Carbohydrates. *J Surg Res*. 2008 June 15; 147 (2): 290–297.
- Greenberg A. S., Obin M. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461S — 465S.
- Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796–808.
- Hirata T., Unoki H., Bujo H. et al. Activation of diacylglycerol O-acyltransferase 1 gene results in increased tumor necrosis factor- α gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2006;18;580:5117–21.

37. Rege R. V. Inflammatory cytokines alter human gallbladder epithelial cell absorption/secretion. *J Gastrointest Surg* 2000;4:185–92.
38. Pazdrak K., Shi X. Z., Sarna S. K. TNF alpha suppresses human colonic circular smooth muscle cell contractility by SP1- and NF-kappaB-mediated induction of ICAM-1. *Gastroenterology* 2004;127:1096–109.
39. Finzi L., Barbu V., Burgel P. R. et al. MUC5AC, a gel-forming mucin accumulating in gallstone disease, is overproduced via an epidermal growth factor receptor pathway in the human gallbladder. *Am J Pathol* 2006;169:2031–41.
40. Rege R. V., Prystowsky J. B. Inflammation and a thickened mucus layer in mice with cholesterol gallstones. *J Surg Res* 1998;74:81–5.
41. Fernandez-Real J. M., Broch M., Vendrell J., Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care* 2003;26:1362–8.
42. Ghanim H., Aljada A., Hofmeyer D. et al. Circulating mononuclear cells in obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 2004;110:1564–71.
43. Ajuwon K. M., Spurlock M. E. Palmitate activates the NF-kappaB transcription factor and induces IL-6 and TNFalpha expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr* 2005;135:1841–6.
44. Cao W., Cheng L., Behar J. et al. Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G1131–9.
45. Xiao Z. L., Andrada M. J., Biancani P., Behar J. Reactive oxygen species (H₂O₂): effects on the gallbladder muscle of guinea pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G300–6.
46. Stokes K. Y., Cooper D., Tailor A., Granger D. N. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic Biol Med* 2002;33:1026–36.
47. Stokes K. Y. Microvascular responses to hypercholesterolemia: The interactions between innate and adaptive immune responses. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:1141–51.
48. Juge-Aubry C. E., Henrichot E., Meier C. A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:547–66.
49. Lin S. J., Yen H. T., Chen Y. H. et al. Expression of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist in oxLDL-treated human aortic smooth muscle cells and in the neointima of cholesterol-fed endothelial-denuded rabbits. *J Cell Biochem* 2003;88:836–47.
50. Jager J., Gremeaux T., Cormont M. et al. Interleukin-1 {beta} -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 2007;148:241–51.
51. Rege R. V., Moore E. W. Evidence for H+ secretion by the in vivo canine gallbladder. *Gastroenterology* 1987;92:281–9.
52. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря: руководство для врачей. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
53. Ильченко А. А., Быстровская Е. В., Орлова Ю. Н. и др. Ксантогранулематозный холецистит. Литературный обзор и собственное наблюдение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2002. — № 2. С. 68–75.
54. Ильченко А. А. Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания органов пищеварения — новая проблема в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. — № 4.
55. Бубнова М. Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // *Consilium medicum*, 2005. — № 5. С. 409–415.
56. Панкрушина А. Н., Козырева Л. А., Панкрушина Н. П. Изучение влияния комплексной терапии на обмен липидов у больных ИБС // Вест. ТвГУ. Сер. Биология и экология, 2007. — В. 6. — С. 85–90.
57. Панкрушина А. Н., Толстых К. Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения // Вест. ТвГУ. Сер. Биология и экология, 2008. — В. 10. — С. 91–97.
58. Friedman J. M. *Nutr Rev* 1998; 56: 38–46.
59. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. Сердечная недостаточность, 2001. — Т. 2. — № 3. С. 43–45.
60. Lubis A. R., Widia F., Soegondo S., Setiawati A. The role of SOCS-3 protein in leptin resistance and obesity. *Acta Med Indones*. 2008 Apr; 40 (2):89–95.
61. Liu L., Gu H., Yang J., Yu F. [Effect of rat recombinant leptin on expression of SOCS-3 in mature adipocytes] *Wei Sheng Yan Jiu*. 2009 Mar; 38 (2):160–2.
62. Vilà L., Roglans N., Alegret M. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) and a deficit of serine/threonine (Ser/Thr) phosphoproteins involved in leptin transduction mediate the effect of fructose on rat liver lipid metabolism. *Hepatology*. 2008 Nov; 48 (5):1506–16.
63. Подымова С. Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. — № 5.
64. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходства и различия, дифференцированный подход к терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. — № 8.
65. Пальцев А. И., Шарапов И. В., Горбунова Е. Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени. Возрастные особенности. Новое в патогенетической терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. — № 8.
66. Tsai C. J., Leitzmann M. F., Willett W. C., Giovannucci E. L. Dietary carbohydrates and glycaemic load and the incidence of symptomatic gall stone disease in men. *Gut* 2005;54:823–8.
67. Tsai C. J., Leitzmann M. F., Willett W. C., Giovannucci E. L. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2005;129:105–12.