

**ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ:
НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**

© 2011 И.Н. Григорьева, Л.В. Щербакова

*Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт
терапии СО РАМН, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1*

Проанализированы основные данные о вкладе липидов сыворотки крови в развитие желчно-каменной болезни (ЖКБ) как в мире, так и на Севере России, а также новые терапевтические стратегии в лечении ЖКБ. Распространенность ЖКБ в мире составляет 10–15 %. По данным одних эпидемиологических и клинических исследований липидный спектр сыворотки крови не отличался у больных с наличием и без ЖКБ, в других – при ЖКБ отмечали гиперлипидемию. При эпидемиологическом исследовании в неорганизованной популяции г. Новосибирска ЖКБ встречается значительно чаще среди мужчин и женщин с нарушениями липидного обмена. У коренных народов азиатского Севера России ЖКБ встречается реже, чем среди пришедших жителей, что сопровождалось более умеренной гиперлипидемией. Помимо билиарного пути катаболизма обнаружен трансинтестинальный выброс холестерина в проксимальной части тонкой кишки. Воздействие на этот механизм с использованием эзетимиба рассматривается в качестве перспективного подхода при лечении не только атеросклероза, но и ЖКБ.

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, эпидемиологическое исследование, липиды сыворотки крови, трансинтестинальный выброс холестерина, эзетимиб.

В Европе первые упоминания о желчных камнях человека относятся к XIV–XV вв. В 1314 г. Sylvatius написал трактат о желчных камнях, в 1554 г. вышла в свет «Патология» Фернеля, в которой дается описание симптомов желчно-каменной болезни (ЖКБ) [1]. Холестериновая ЖКБ является одним из наиболее распространенных и дорогостоящих по лечению заболеваний органов пищеварения: в Африке – от 4 до 10 %, в Азии – от 2 до 11,7 %, в Америке – от 14,3 до 28 %, в Европе – от 5,9 до 21,9 %, в среднем 10–15 % [1, 2]. При статистическом исследовании, проведенном в 1991–1993 гг. в Москве, выявлена четкая тенденция к росту заболеваемости ЖКБ – со 109 388 случаев в 1991 г. до 144 614 в 1993 г. [3]. В США наличие ЖКБ увеличивает общую смертность в 1,3 раза (в мультивариантном анализе $HR = 1,3$; 95 % confidence interval (CI): 1,1–1,5, $p < 0,05$), смертность от кардиологических заболеваний – в 1,4 раза (в мультивариантном анализе $HR = 1,4$; 95 % CI: 1,2–1,7, $p < 0,05$), но не онкологическую смертность (в мультивариантном анализе

$HR = 1,3$; 95 % CI: 0,98–1,8, $p > 0,05$), причем сходные данные получены как у больных с камнями в желчном пузыре, так и у пациентов, перенесших холецистэктомию [4].

В Новосибирске при эпидемиологическом обследовании городского населения в возрасте 25–64 лет, проведенном в 1994–1995 гг. в рамках проекта ВОЗ «МОНИКА»*, изучена распространенность ЖКБ по данным УЗИ. Результаты показали, что в репрезентативных выборках из 870 женщин в возрасте 25–64 лет и 405 мужчин в возрасте 35–54 лет распространенность ЖКБ у мужчин составила 4,7 %, у женщин – 10,5%** [1].

Согласно современной теории патогенеза ЖКБ, одной из основных причин возникнове-

* МОНИКА – мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, их определяющих; директор программы в НИИ терапии СО РАМН – академик РАМН Ю.П. Никитин, ответственный исполнитель – д-р мед. наук С.К. Малютина.

** Исследование выполнено д-ром мед. наук А.Н. Рябиковым и канд. мед. наук С.Г. Шахматовым.

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., в. н. с. лаборатории гастроэнтерологии, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, e-mail: igrigorjeva@ngs.ru

Щербакова Лилия Валерьевна – с. н. с.

ния холестерина желчных камней являются нарушения обмена веществ в организме, в том числе и нарушения липидного обмена [2]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) возникает в результате либо гиперпродукции триглицеридов (ТГ) в печени, либо нарушения липолиза, либо комбинации обоих механизмов [5]. В регуляции липогенеза участвуют ядерные рецепторы: активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), печеночные X рецепторы (LXR), фарнезоид X рецепторы (FXR), ядерный фактор гепатоцитов 4 α (HNF4 α) и др. LXRs стимулируют липогенез, тогда как FXRs ингибируют метаболические процессы. Метаболизм ТГ и желчных кислот связан между собой: существует обратная зависимость между выбросом желчных кислот, размером их пула, продукцией липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), SHP (small heterodimer partner) и FXRs, последние являются связующим звеном между метаболизмом желчных кислот и ТГ.

Желчные кислоты являются также лигандами для FXR [5]. LXR- α ответственен за гиперсекрецию холестерина в желчь [6]. Увеличение пула гидрофобных желчных кислот, концентрации желчи, пронуклеирующего муцина, нарушение моторики желчного пузыря и кишечника являются вторичными в большинстве случаев, но тем не менее могут способствовать образованию камней в желчном пузыре [6]. Доказательства связи ГТГ с повышенным риском развития ЖКБ были получены при обследовании населения в Италии [7], Индии [8], Швеции [9], США и Великобритании [10].

Поскольку одним из основных факторов риска ЖКБ является избыточная масса тела (ИЗМТ), возможно, ГТГ у больных ЖКБ связана с ИЗМТ: доказана стабильная положительная связь между уровнем ТГ и степенью ожирения [11]. Эта связь не зависит от пола, возраста, других факторов и, по-видимому, отражает зависимость между избыточным количеством жировой ткани и повышением синтеза ЛПОНП, в том числе и у больных ЖКБ [12]. Несмотря на эти ограничения, большинство авторов признают ГТГ, а также гипоальфахолестеринемию факторами риска ЖКБ [10, 13, 14]. В работе В.А. Петухова и соавт. [15] представлены данные по исследованию липидного спектра крови у больных ЖКБ: средний уровень общего холестерина сыворотки крови (ОХС) составлял $254,0 \pm 13,9$ мг/дл, ТГ – $158,0 \pm 23,5$ мг/дл, ХС ЛПНП – $160,0 \pm 13,3$ мг/дл. При этом уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у больных ЖКБ был значительно ниже нормы – $30,6 \pm 4,2$ мг/дл [15]. Доказано, что желчный пузырь при ГТГ менее чувствителен

к холецистокинину и что эта чувствительность улучшается после снижения высокого уровня ТГ сыворотки на фоне гипотриглицеридемической терапии [5].

До сих пор нет единого мнения об ассоциации липидов крови и желчи у больных ЖКБ: в одних исследованиях показано наличие гиперлипидемии у больных ЖКБ [1, 2, 10, 16–18], в других эта зависимость отрицается [19–21]. Во многих исследованиях, в том числе эпидемиологических, показана обратная зависимость между концентрацией холестерина и желчных кислот в сыворотке крови и в желчи у больных ЖКБ [22–24]. С. Thijs et al. [25] считают, что липиды сыворотки крови, измеряемые в произвольный момент, не могут соответствовать истинной концентрации сывороточных липидов в критическое время образования желчных камней. В таком случае вполне оправданы противоречивые литературные данные о причинной связи между липидными показателями и ЖКБ, что подтверждает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Повышенный уровень липидов в сыворотке крови отмечен у жителей Сибири и Севера России [16, 26], причем гиперлипидемия более выражена у пришлых жителей (ОХС $6,05 \pm 0,11$ ммоль/л) по сравнению с коренным населением (ОХС $5,15 \pm 0,09$ ммоль/л) [27, 28]. Установлено, что среди пришлого населения Севера России частота ЖКБ намного выше (8,8 %), чем среди коренных жителей (1,5 %) [28]. Авторы расценивают увеличение содержания ОХС и ТГ в сыворотке крови пришлого населения Якутии и Эвенкии как прогностически неблагоприятный признак в отношении ЖКБ, поскольку у них замедлены процессы окисления холестерина до хенодезоксихолевой кислоты, что наряду с усилением окисления холевой кислоты до дезоксихолевой кислоты приводит к дефициту первичных желчных кислот и к понижению солюбилизации холестерина в желчи [28]. Однако, несмотря на более высокую частоту ЖКБ у коренных жительниц азиатского Севера, уровень липидов в сыворотке крови у них был ниже, чем у коренных мужчин [29]. По-видимому, вопрос о связи уровня липидов сыворотки крови с повышенной распространенностью ЖКБ среди коренных жительниц Чукотки по сравнению с коренными мужчинами остается открытым.

Из всех средних показателей липидов сыворотки в обследованной нами неорганизованной популяции г. Новосибирска только уровень ОХС ($5,3 \pm 0,03$ ммоль/дл) значительно превышал рекомендованный NCEP (National Cholesterol Education Program, АТР-III, США, 2001) – $5,2$ ммоль/дл. Средние показатели ХС ЛПВП у

мужчин в возрасте 25–64 лет оказались значительно ниже, чем у женщин ($p < 0,01$), а средние уровни ТГ, наоборот, выше, чем у женщин ($p < 0,01$), средние уровни ОХС и ХС ЛПНП были практически одинаковыми.

В обследованной нами неорганизованной мужской популяции г. Новосибирска в возрасте 35–54 лет установлено, что у мужчин с ЖКБ средние показатели ТГ ($1,53 \pm 0,15$ ммоль/дл) были значимо выше, чем у мужчин без ЖКБ ($1,18 \pm 0,12$ ммоль/дл), и в возрастной группе 35–44 лет у мужчин с ЖКБ средние уровни ОХС ($5,82 \pm 0,35$ ммоль/дл) превышали таковые у мужчин без ЖКБ ($5,23 \pm 0,26$ ммоль/дл) [1].

У женщин в возрасте 25–64 лет с ЖКБ средний уровень стандартизованного по возрасту и по индексу массы тела Кетле (ИМТ) холестерина ЛПНП в возрастной группе 45–54 года ($3,63 \pm 0,07$ ммоль/л) превышал таковой у женщин без ЖКБ ($3,35 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,05$). При исследовании средних показателей сывороточных липидов, стандартизованных по возрасту и по ИМТ, выявлена тенденция к их повышению у женщин с ЖКБ по сравнению с таковыми у женщин без ЖКБ [1].

Нами проведен анализ частоты ЖКБ у мужчин и женщин при различных уровнях липидов сывотки крови. Отмечено, что у женщин в возрасте 25–64 лет в 4-м квартиле распределения уровней ОХС частота ЖКБ в 2 раза выше (12,4 %), чем в первом квартиле (6,1 %, $p < 0,05$). Сходная модель получена в квинтилях распределения холестерина ЛПНП: наименьшая частота ЖКБ у женщин отмечена в 1-м квинтиле (4,4 %) по сравнению с таковой в 5-м квинтиле (10,9 %, $p < 0,05$). Частота ЖКБ у женщин в возрасте 25–64 лет практически не различалась между квартилями концентрации холестерина ЛПВП ($p > 0,1$). Этот факт не согласуется с мнением некоторых авторов о гипоальфахолестеринемии, как об одном из факторов риска ЖКБ [10].

Таким образом, рост концентрации ОХС и ХС ЛПНП сопровождается значительным увеличением частоты ЖКБ у женщин. Частота ЖКБ у мужчин в возрасте 35–54 лет также имеет тенденцию к росту с увеличением уровня ОХС в сывотке крови [1].

При иерархическом кластерном анализе корреляции между показателями липидов сывотки крови, ИМТ и возрастом, как наиболее значимыми факторами риска ЖКБ у женщин с ЖКБ и без ЖКБ в возрасте 25–64 лет, было установлено, что наиболее тесная (прямая) корреляция у женщин с ЖКБ отмечена между показателями ОХС и возрастом, тогда как у женщин без ЖКБ такая связь наблюдалась между ИМТ и возрастом. Поскольку показатели ОХС и воз-

раста оказались объединенными в один кластер, то, возможно, они сходным образом отражают наличие ЖКБ. Полученные результаты кластерного анализа позволяют предположить, что у женщин с ЖКБ влияние возраста, как основного фактора риска ЖКБ, сопровождалось повышением уровня ОХС в сывотке крови.

При исследовании фракционного спектра липидов в плазме крови больных с ЖКБ до и после операции холецистэктомии показано, что по сравнению со здоровыми у больных с ЖКБ в сывотке крови увеличено содержание общих липидов, ОХС, ТГ и снижены уровни лизофосфатидилхолина и сфингомиелина [30]. Кроме того, авторы доказали, что у больных с ЖКБ нарушения липидного обмена сохраняются и после оперативного лечения ЖКБ [30]. В нашем исследовании среди мужчин в возрасте 35–54 лет, так же как и среди женщин 25–64 лет, с конкрементами в желчном пузыре и перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ, не обнаружено разницы между средними значениями липидов сывотки крови, в том числе и между стандартизованными по возрасту показателями.

Методом вычисления по таблицам сопряженности у женщин в возрасте 25–64 лет были определены уровни ОХС (4,62 ммоль/дл) и ТГ (2,03 ммоль/дл) в сывотке крови, при превышении которых значительно возрастает вероятность обнаружения ЖКБ – для ОХС OR=1,92 (95 % CI 1,1–3,4, $p < 0,03$), для ТГ OR=2,0 (95 % CI 1,2–3,4, $p < 0,01$). Для показателей ХС ЛПВП значимые различия в частоте ЖКБ не обнаружены (см. таблицу).

Необходимо с большой осторожностью интерпретировать противоречивые результаты о соотношении между гиперлипидемией и ЖКБ еще и потому, что зачастую показатели липидов сывотки крови не стандартизуют, а поскольку уровни ТГ и холестерина ЛПВП тесно коррелируют с другими факторами риска ЖКБ – возрастом и ИМТ, это значительно затрудняет диф-

Пограничные значения некоторых показателей липидного обмена и основных факторов риска ЖКБ у женщин в возрасте 25–64 лет

Показатель	Пограничное значение	Отношения шансов с 95 % доверительными интервалами
ОХС, мг/дл	4,62	1,9 (95 % CI 1,1 – 3,4, $p < 0,05$)
ХС ЛПВП, мг/дл	1,78	1,2 (95 % CI 0,6 – 2,9, $p > 0,05$)
ТГ, мг/дл	2,03	2,0 (95 % CI 1,2 – 3,4, $p < 0,01$)
Возраст, лет	53,0	2,5 (95 % CI 1,6 – 3,9, $p < 0,001$)
ИМТ, кг/м ²	31,0	3,1 (95 % CI 2,0 – 4,8, $p < 0,001$)

ференцированную оценку их вклада в процесс камнеобразования [2, 10].

Регулирование холестерина гомеостаза является сложным взаимодействием множества метаболических механизмов, происходящих в различных органах [31]. Печень играет центральную роль в липидном обмене и поэтому вызывает наибольший интерес научного сообщества [31]. Транспорт стеролов через каналикулярную мембрану гепатоцита осуществляется посредством гетеродимерных стерол-гемитранспортеров АТФ-связанной кассеты (АТФ-binding cassette hetero-dimeric sterol half-transporters) ABCG5-G8, которые усиливают билиарную экскрецию нейтральных стеролов [6]. Причем отдельные аллельные варианты этих гемитранспортеров ABCG5/8 по-разному ассоциированы с ЖКБ в разных популяциях мира: ABCG8 D19H – у кавказоидов (например, в Швеции отношение шансов у носителей D19H аллеля в 2,54 раза выше (95 % CI, 1,33–4,82; $p = 0,004$), чем у лиц без этого аллеля), а ABCG5 Q604E – среди китайцев [32].

Пути обратного транспорта холестерина находятся в центре внимания многих терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня холестерина. Этим путем избыток холестерина накапливается из периферических тканей и доставляется обратно в печень и желудочно-кишечный тракт для выведения из организма. Долгое время этот способ выведения холестерина с помощью гепатобилиарной секреции считался единственным. Однако в последние годы была доказана возможность иного механизма небилиарной секреции холестерина, в котором кишечник играет центральную роль [33]: появились новые данные о том, что проксимальная часть тонкой кишки в состоянии активно выделять холестерин, что называется трансинтестинальным выбросом холестерина (ТИВХ *transintestinal cholesterol efflux* – TICE) [31]. ТИВХ в значительной степени способствует общей фекальной экскреции нейтральных стероидов: у мышей этим путем экскретируется до 70 % фекальных нейтральных стероидов [31]. Это обстоятельство делает кишечник подходящей и доступной мишенью для усиленного выведения холестерина из организма и, возможно, редукции атеросклероза [33], т.е. воздействие на ТИВХ рассматривается в качестве перспективного терапевтического подхода при лечении атеросклероза [31].

Протеин Нимана-Пика С1-1 (NPC1L1) является одним из важных транспортеров холестерина, который повреждается как при питании с высоким содержанием жиров, так и при введении PPAR δ агониста [34]. Повышенный выход

нейтральных фекальных стеролов частично объясняется снижением абсорбции холестерина, вызванным снижением экспрессии NPC1L1 [35]. Эзетимиб, ингибитор NPC1L1, сильно увеличивает экскрецию фекальных нейтральных стероидов у мышей [34].

Фармакологическая активация LXR у мышей линии C57Bl6/J при помощи агента T0901317 сильно стимулирует ТИВХ – способствует удалению из крови 63 % из 706 мкмоль/кг/сут введенного перорально или внутривенно свободного холестерина [36]. ТИВХ нарушается у мышей с недостатком ABCG5 (–4 %), подтверждая, что холестеринтранспортирующий гетеродимер ABCG5/ABCG8 участвует в ТИВХ [36].

Несмотря на то что ЖКБ протекает бессимптомно и никакого лечения, как правило, не требуется, все же необходимо лечить симптоматические желчные камни независимо от осложнений. Однако, учитывая стоимость общепринятого способа лечения (холецистэктомии), авторы не отрицают возможность нехирургического лечения ЖКБ, но такой подход ограничивается группой пациентов с легкими симптомами или с мелкими рентгенпрозрачными холестериновыми камнями в функционирующем желчном пузыре [37]. Недавние исследования подтверждают, что блокирование кишечной абсорбции холестерина мощным специфическим ингибитором NPC1L1 эзетимибом может стать новой стратегией лечения холестериновых желчных камней. Аналогичные возможности могут возникнуть в результате использования специфических ядерных рецепторов, участвующих в поддержании гомеостаза холестерина и желчных кислот [37]. Доказано, что активация PPAR δ (Peroxisome proliferator-activated receptor delta) примерно вдвое увеличивает количество экскретируемого с фекалиями холестерина путем ТИВХ [34].

Для снижения уровня ТГ в крови традиционно применяют фибраты. Однако они также увеличивают риск ЖКБ за счет увеличения гиперсатурации желчи холестерином и снижения синтеза желчных кислот. Безафибрат улучшает моторику желчного пузыря. Остается не ясным, противоречат ли эти эффекты друг другу или все же безафибрат промотирует образование камней в желчном пузыре у больных с ГТГ [5]. Приводятся интересные факты о десатурации холестерина в желчи при употреблении в пищу чеснока и лука при холестериновой ЖКБ [38]. Прием статинов значительно снижает риск холецистэктомии у женщин в США (относительный риск в мультивариантном анализе составил 0,88 (95 % CI, 0,79–0,98, $p < 0,05$) [39]. В Швейцарии длительный прием статинов значительно

снижал риск повторного образования желчных камней после холецистэктомии (AOR, 0,64; 95 % CI, 0,59–0,70, $p < 0,05$) [40].

В заключение следует отметить, что в неорганизованной популяции г. Новосибирска ЖКБ встречается значительно чаще среди мужчин и женщин с нарушениями липидного обмена. У коренных народов азиатского Севера России ЖКБ встречается реже, чем среди пришлых жителей, что сопровождалось более умеренной гиперлипидемией. Во всем мире накоплено много доказательств «за» и «против» участия липидов сыворотки крови в патогенезе ЖКБ, поэтому единого мнения по этому вопросу пока нет. Однако, учитывая тот факт, что 75–80 % желчных камней являются холестериновыми, трудно представить, что у больных с ЖКБ отсутствуют нарушения липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Липидный обмен и желчно-каменная болезнь. Новосибирск, 2005. 176 с.
2. Yoo E.-H., Lee S.-Y. The prevalence and risk factors for gallstone disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009. Vol. 47(7). P. 795–807.
3. Максимов В.А., Цицеров В.И., Чернышев А.Л. и др. Распространенность холелитиаза по данным ультразвукового исследования желчевыводительной системы // *Практикующий врач.* 1998. № 13. С. 27–28.
4. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone Disease Is Associated With Increased Mortality in the United States // *Gastroenterology.* 2010. Nov. 11. [Epub ahead of print].
5. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation // *Clin. Chim. Acta.* 2010. Vol. 411 (21-22). P. 1625–1631.
6. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010. Vol. 39(2). P. 171–183.
7. Barbara L., Sama C., Morselli Labate A.M. et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study // *Hepatology.* 1987. Vol. 7(5). P. 913–917.
8. Saraya A., Irshad M., Gandhi B.M. et al. Plasma lipid profile in gallstone patients from North India // *Trop. Gastroenterol.* 1995. Vol. 16(4). P. 16–21.
9. Mellstrom D., Asztely M., Svanik J. Gallstones and previous cholecystectomy in 77- to 78-year-old women in an urban population in Sweden // *Scand. J. Gastroenterol.* 1988. Vol. 23. P. 1241–1243.
10. Diehl A.K. Epidemiology and Natural History of Gallstone Disease // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1991. Vol. 20(1). P. 1–19.
11. Raison J., Bonithon-Kopp C., Egloff M. et al. Hormonal influences on the relationship between body fatness, body fat distribution, lipids, lipoproteins, glucose and blood pressure in French working women // *Atherosclerosis.* 1990. Vol. 85(2). P. 185–192.
12. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Macronutrients and insulin resistance in cholesterol gallstone disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103(11). P. 2932–2932.
13. Pettiti D.B., Friedman G.D., Klatsky A.L. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol // *New Engl. J. Med.* 1981. Vol. 23. P. 1396–1398.
14. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease (GREPCO) // *Hepatology.* 1988. Vol. 8. P. 907–913.
15. Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Лисин С.В. Желчно-каменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи // *Анналы хирургии.* 1998. № 2. С. 14–21.
16. Лузина Е.В. Патогенетическая роль нарушений обмена липидов и их перекисидации при заболеваниях желчевыводящих путей у жителей Забайкалья: Авт. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000. 24 с.
17. Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х., Молчагина Р.П., Борщева Л.И. О роли липопротеидов и триглицеридов в холестериновом литогенезе // *Клин. медицина.* 1994. № 5. С. 31–33.
18. Uhler M., Marks J., Judd H.L. Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women // *Menopause.* 2000. Vol. 7(3). P. 162–167.
19. Amigo L., Quiñones V., Leiva A. et al. Apolipoprotein A-I deficiency does not affect biliary lipid secretion and gallstone formation in mice // *Liver Int.* 2011. Vol. 31(2). P. 263–271.
20. 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. Vol. 141(2). P. 158–165.
21. Braghetto I., Antezana C., Hurtado C. et al. Triglyceride and Cholesterol Content in Bile, Blood, and Gallbladder Wall // *Am. J. Surg.* 1988. Vol. 156. P. 26–28.
22. Войнова Л.В. Особенности обмена липидов крови и желчи у больных желчно-каменной болезнью // *РЖГК.* 2004. № 5 (Прил. 23). С. 96.
23. Attili A.F., De Santis A., Capri R. et al. The natural history of Gallstones: the GREPCO Experience // *Hepatology.* 1995. Vol. 21(3). P. 656–660.
24. Duque M.X., Moron S., Salmeryn Castro J. et al. Inverse association between plasma cholesterol and gallstone disease // *Arch. Med. Res.* 1999. Vol. 30(3). P. 190–197.
25. Thijs C., Knipschild P., Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study // *Gastroenterology.* 1990. Vol. 99(3). P. 843–849.
26. Панин Л.Е. Рациональное питание на Севере – основа первичной профилактики // *Проблемы современного социального развития народностей Севера.* Новосибирск, 1987. С. 223–230.
27. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. и др. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей // *Клин. медицина.* 2007. Т. 85, № 2. С. 33–35.
28. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. и др. Метаболические факторы защиты коренного населения Севера при ИБС и холелитиазе // *Бюл. СО РАМН.* 2006. № 2. С. 100–104.

29. Райков А.Н., Халфен Э.Ш. Липиды крови как фактор реализации наследственной предрасположенности к ИБС // Кардиология. 1989. № 6. С. 14–19.
30. Селевич М.И., Рузин И.В., Лелевич В.В., Гарелик П.В. Некоторые показатели липидного обмена в плазме крови больных хроническим калькулезным холециститом // Терапевт. архив. 1998. № 2. С. 46–48.
31. van der Velde A.E., Brufau G., Groen A.K. Transintestinal cholesterol efflux // Curr. Opin. Lipidol. 2010. Vol. 21(3). P. 167–171.
32. Katsika D., Magnusson P., Krawczyk M. et al. Gallstone disease in Swedish twins: risk is associated with ABCG8 D19H genotype // J. Intern. Med. 2010. Vol. 268(3). P. 279–285.
33. Vrins C.L. The Netherlands. From blood to gut: direct secretion of cholesterol via transintestinal cholesterol efflux // World. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16(47). P. 5953–5957.
34. Vrins C.L., van der Velde A.E., van den Oever K. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta activation leads to increased transintestinal cholesterol efflux // J. Lipid. Res. 2009. Vol. 50(10). P. 2046–2054.
35. van der Veen J.N., Kruit J.K., Havinga R. et al. Reduced cholesterol absorption upon PPARdelta activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1 // J. Lipid. Res. 2005. Vol. 46(3). P. 526–534.
36. van der Veen J.N., van Dijk T.H., Vrins C.L. et al. Activation of the liver X receptor stimulates transintestinal excretion of plasma cholesterol // J Biol. Chem. 2009. Vol. 284(29). P. 19211–19219.
37. Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives // Curr. Med. Chem. 2009. Vol. 16(12). P. 1531–1542.
38. Vidyashankar S., Sambaiah K., Srinivasan K. Regression of preestablished cholesterol gallstones by dietary garlic and onion in experimental mice // Metabolism. 2010. Vol. 59(10). P. 1402–1412.
39. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Statin use and the risk of cholecystectomy in women // Gastroenterology. 2009. Vol. 136(5). P. 1593–1600.
40. Bodmer M., Brauchli Y.B., Krähenbühl S. et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy // JAMA. 2009. Vol. 302(18). P. 2001–2007.

LIPID PROFILE IN GALLSTONE DISEASE: NEW PERSPECTIVES

I.N. Grigorieva, L.V. Scherbakova

The purpose of the review. Analyze basic data on the contribution of serum lipids blood in the development of gallstone disease (GSD), how in the world, and on Northern Russia, as well as new therapeutic strategies in the treatment of GSD. Recent literature data prevalence of the GSD in the world is 10–15 %. According to some epidemiological and clinical studies, serum lipid profile did not differ in patients with and without GSD, in others – the GSD was accompanied by hyperlipidemia. In epidemiological study among the unorganized population of Novosibirsk GSD found significantly more frequently among men and women with lipid metabolism disorders. Among Asian Indigenous Peoples of the Russian North (with a less severe hyperlipidemia) GSD met less frequently than among aliens. In addition to biliary way of cholesterol catabolism recently discovered transintestinal cholesterol efflux (TICE) in the proximal small intestine. The impact on this mechanism, in particular with the use of ezetimibe, is considered as a promising approach in the treatment of not only atherosclerosis, but and GSD.

Keywords. Gallstone disease, epidemiological studies, serum lipids, transintestinal cholesterol efflux, ezetimibe.

Статья поступила 28 декабря 2010 г.