

Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии

А. В. Вовк, А. В. Кощеев, С. В. Иванов, Х. И. Ганбарова, Ю. П. Успенский

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся определенной клинической картиной, нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием конкрементов в желчном пузыре и/или в желчных протоках [1]. ЖКБ встречается у 10–20% населения западных стран, эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу устойчивого роста заболеваемости ЖКБ в мире, при этом в большинстве случаев заболевание протекает без клинических проявлений, симптоматика развивается всего лишь в 13–22% наблюдений [2].

Ключевыми факторами риска развития ЖКБ являются женский пол, возраст старше 40 лет, этническая принадлежность, быстрое снижение массы тела, наличие хронических гемолитических заболеваний и ожирение [3].

Из числа вышеперечисленных факторов риска ЖКБ ожирение заслуживает отдельного рассмотрения, так как оно является предтечей развития не только ЖКБ, но и сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой патологии и ряда других заболеваний. При этом ожирение одновременно является и компонентом метаболического синдрома (МС), который в последние десятилетия привел к существенному росту заболеваний системы кровообращения среди населения развитых стран. Общность патофизиологических процессов, протекающих при ожирении, в рамках МС и при камнеобразовании в желчном пузыре, создают предпосылку для взгляда на ЖКБ как на один из кластеров МС. При этом существует прямая патофизиологическая связь между ожирением и ЖКБ. Так, у лиц с ожирением индекс литогенности желчи выше, чем в популяции людей с нормальной массой тела, концентрация холестерина в желчи оказывается значительно больше, чем концентрация желчных кислот и фосфолипидов, что способствует ранней кристаллизации холестерина и формированию конкрементов. В свою очередь, перенасыщение пузырной желчи холестерином стимулирует секрецию стенкой желчного пузыря муцина, который является важным компонентом формирующегося в желчном пузыре осадка, который увеличивает агрегацию микролитов. Следует также отметить, что у пациентов с ЖКБ в сочетании с МС повышается сывороточная концентрация инсулина, особенно в период формирования ядер желчных конкрементов. Помимо вышеуказанного, в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в желчь отмечается жировая инфильтрация стенки желчного пузыря, вследствие чего снижаются его концентрационная функция и сократительная активность, что также способствует застою желчи и развитию асептического воспаления в самой стенке желчного пузыря [4–7].

Действительно, холестериновый холелитиаз может быть рассмотрен как состояние, ассоциированное с МС и идущее с ним «рука об руку». С одной стороны, факторами, способствующими появлению холестериновых конкрементов, являются гиперсекреция холестерина печенью, патоморфологические и патофизиологические особенности, непосредственно касающиеся желчного пузыря (стаз желчи, воспаление, кристаллизация избыточного холестерина вместе с накоплением муцина), кишечные факторы (состояние кишечной микробиоты, всасывание холестерина), а также особенности полиморфизма и экспрессии ряда генов. С другой стороны, факторы развития МС, такие как инсулинорезистентность, сидячий образ жизни, СД, ожирение или, напротив, быстрое снижение массы тела, а также диета с повышенным содержанием холестерина также являются факторами, способствующими развитию ЖКБ. При этом особенности эпигенетических факторов и регуляторные микроРНК регулируют сложные взаимодействия генов и окружения и также оказывают влияние на развитие инсулинорезистентности и непосредственно МС [8].

Патофизиологические аспекты связи МС и его компонентов с развитием ЖКБ нашли свое подтверждение в результатах исследований, проведенных среди населения разных стран мира.

Так, в 2005 г. была опубликована одна из наиболее известных работ, касающихся пересечения МС и ЖКБ. В данной работе, опубликованной мексиканскими исследователями, по результатам обследования 65 пациентов с ЖКБ и 180 пациентов группы контроля, не имевших конкрементов в желчном пузыре, было выявлено, что МС встречался чаще в группе пациентов с ЖКБ. Скорректированное по возрасту и полу отношение шансов (ОШ) равнялось 2,79 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,46–5,33). При этом наличие сразу четырех компонентов МС увеличивало шансы наличия у пациента ЖКБ уже в 5,54 раза (95% ДИ 1,35–22,74) [9].

В дальнейшем эти результаты были подтверждены в нескольких масштабных исследовательских работах. Так, в исследовании, проведенном в Китае, в которое были включены 7570 участников со средним возрастом 45 лет, среди которых преобладали мужчины, частота встречаемости ЖКБ составила 12,1%, и после коррекции на возраст были подтверждены более высокие шансы развития ЖКБ при МС, причем эта зависимость была более выражена у обследованных женского пола: для мужчин ОШ составило 1,29 (95% ДИ 1,09–1,52), а для женщин — 1,68 (95% ДИ 1,26–2,25). В данном исследовании также был подтвержден тренд на большую встречаемость ЖКБ

при наличии сразу нескольких компонентов МС [10]. Другое исследование, проведенное в Корее с участием 19 503 мужчин без установленного ранее диагноза СД, продемонстрировало связь индекса инсулинорезистентности HOMA-IR с развитием ЖКБ: в многомерном анализе с учетом возраста, физической активности, индекса массы тела (ИМТ), окружности живота, уровней холестерина и глюкозы крови и статуса курения и употребления алкоголя, у мужчин с повышенным значением индекса HOMA-IR (выше 75-го перцентиля) шансы развития ЖКБ были выше в 1,14 раза (95% ДИ 1,04–1,25) [11]. Внимание заслуживает еще одно исследование, проведенное румынскими учеными, в которое были включены 449 пациентов с МС, из которых ЖКБ была диагностирована у 69,5% участников. По результатам многомерного анализа было подтверждено, что наличие четырех или пяти компонентов МС повышало шансы развития ЖКБ в 3,3 раза (при этом наличие только лишь инсулинорезистентности повышало шансы развития ЖКБ в 2,1 раза) [12].

С другой стороны, МС является не только фактором развития ЖКБ, но и предиктором неблагоприятного течения данного заболевания. Так, в проведенном в Турции исследовании, в которое вошли 217 пациентов, из числа которых у 53% имело место осложненное течение ЖКБ, в результате многомерного анализа было выяснено, что наличие МС является независимым предиктором осложненного течения ЖКБ (ОШ 1,43 (95% ДИ 1,22–1,85)), наряду с наличием СД (ОШ 1,49 (95% ДИ 1,26–1,95)) и наличием в желчном пузыре конкрементов размером более 2,5 см (ОШ 1,15 (95% ДИ 1,03–1,71)). В данном исследовании в многомерном анализе коррекция проводилась на окружность живота, ИМТ, возраст пациентов, значение индекса HOMA-IR. Исследователями было выдвинуто предположение, что наличие МС может рассматриваться как одно из показаний для проведения профилактической холецистэктомии [13].

В настоящее время наиболее эффективной признается хирургическая тактика лечения пациентов с ЖКБ, и выполнение холецистэктомии является стандартной принятой мировым сообществом практикой. Низкая частота осложнений и благоприятные результаты вмешательства в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, а также совершенствование хирургических технологий в течение 90-х гг. XX века стали причиной широкого внедрения лапароскопической холецистэктомии в рутинную хирургическую практику. При этом лапароскопическое удаление желчного пузыря рассматривается как относительно безопасная процедура, с минимальным влиянием на метаболические процессы, обмен желчных кислот, пул которых остается неизменным, и переваривание жиров [14, 15].

Тем не менее после холецистэктомии, с учетом новых анатомо-физиологических условий функционирования желчевыводящих путей, появление или развитие уже имевшихся ранее обменных нарушений может приводить к развитию МС, для чего имеются несколько предпосылок [16–18]. Так как холецистэктомия, как правило, выполняется в случаях симптоматического течения ЖКБ, при котором приступы желчной колики провоцируются нарушениями диетических рекомендаций, пациенты могут перестать ограничивать себя в употреблении жирной пищи, что закономерно приводит к повышению потребляемых калорий и развитию соответствующих метаболических нарушений. Отсутствие желчного пузыря и, соответственно, исчезновение его функций, в первую очередь резервуарной и концентрационной, и нарушение процесса энтерогепатической циркуляции желчных кислот также является аспектом развития МС и отдельных его компонентов.

Отдельная роль в формировании МС после выполнения холецистэктомии отводится желчным кислотам. В новых условиях менее концентрированная желчь секретруется печенью постоянно и быстро попадает в тонкую кишку, что принципиально отличается от нормального функционирования билиарного тракта, при котором желчь и имеющиеся в ее составе желчные кислоты попадают в кишку в процессе смены периодов отсутствия пищевой стимуляции и постпрандиальных периодов, под воздействием процессов нейрогормональной регуляции наполнения и опорожнения желчного пузыря. Как известно, основным механизмом поддержания гомеостаза желчных кислот в организме является регуляция их синтеза по механизму отрицательной обратной связи. Ключевую роль в регуляции транспорта желчных кислот играют так называемые ядерные рецепторы, которые относятся к супер-семейству активируемых лигандами факторов транскрипции [19]. Одним из таких рецепторов является фарнезоидный X-рецептор (FXR), и желчные кислоты являются сильными индукторами FXR. По-видимому, через FXR осуществляется согласование процессов повторного использования и синтеза *de novo* желчных кислот: FXR индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение желчных кислот из гепатоцитов и энтероцитов. Считается, что именно такой эффект FXR стимулирует энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. В подвздошной кишке активация FXR приводит в свою очередь к индукции синтеза фактора роста фибробластов FGF19, экспрессия которого у пациентов с ЖКБ значительно снижена [20]. Соответственно, после холецистэктомии отсутствие желчного пузыря приводит к дисбалансу ряда путей ассоциированного с желчными кислотами сигналинга. В частности, синтез желчных кислот может усиливаться вдвое, нарушается суточный ритм ядерного рецептора FGF19 и снижается его полуденный пик. Холецистэктомия может также нарушить некоторые защитные функции FGF19 в печени, что приводит к смещению пула желчных кислот в сторону накопления более цитотоксичных и провоспалительных [21]. В процессы метаболических нарушений, развивающихся после холецистэктомии, вовлекается и другой ядерный рецептор — GPBAR-1 («G-protein-coupled bile acid receptor-1», другое название — TGR5), который осуществляет регуляцию энергетического баланса и углеводного обмена [22]. В подвздошной кишке активация GPBAR-1 под действием желчных кислот повышает уровни пептида YY, что приводит к анорексигенному эффекту. Активация GPBAR-1 также приводит к повышению уровня глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), который в свою очередь увеличивает секрецию

инсулина [23].

Патофизиологические предпосылки развития метаболических нарушений, возникающих после холецистэктомии и ведущих к развитию МС, нашли свое подтверждение в проведенных в разных странах мира исследованиях.

Так, в проведенном еще в 1984 г. исследовании в Великобритании с участием 103 пациентов, из которых у трети исходно была избыточная масса тела, были получены данные о значимом приросте массы тела через полгода после выполнения холецистэктомии, независимо от пола пациента [24].

В исследовании, проведенном в Китае, в которое вошли 5672 пациента, из числа которых у 338 были выявлены конкременты в желчном пузыре, а у 203 в анамнезе была проведена холецистэктомия, именно в последней категории пациентов наблюдались более высокие значения ИМТ и окружности талии, более высокие уровни аминотрансфераз, триглицеридов и более высокий уровень глюкозы плазмы крови натощак по сравнению с пациентами с ЖКБ, которым операция не выполнялась. Ключевым результатом исследования стало обнаружение статистически значимо большей распространенности МС именно у пациентов, которым была выполнена холецистэктомия, по сравнению с пациентами с ЖКБ, которые не подвергались оперативному вмешательству: распространенность МС среди пациентов без ЖКБ, среди пациентов с ЖКБ без операции в анамнезе и среди пациентов после холецистэктомии составила 30,3%, 47,0% и 63,5% соответственно [25].

В другом исследовании, проведенном в Мексике, с участием 399 пациентов с ЖКБ после выполнения холецистэктомии с таким же количеством участников в группе контроля (без ЖКБ в анамнезе) в результате выполнения многомерного анализа с учетом пола, возраста и ИМТ пациентов была выявлена статистически значимо большая встречаемость факторов риска развития кардиоваскулярной патологии (ОШ 2,8 (95% ДИ 1,8–4,6)), в том числе СД 2 типа (ОШ 2,2 (95% ДИ 1,1–4,5)), артериальной гипертензии (ОШ 5,1 (95% ДИ 2,6–10,1)) и гиперхолестеринемии (ОШ 2,7 (95% ДИ 1,3–5,5)) [26].

Таким образом, потенциальными последствиями холецистэктомии, непосредственно и опосредованно приводящими к развитию МС и его компонентов, являются следующие [17]:

- 1) потеря резервуарной функции желчного пузыря;
- 2) повышение массы тела, изменение липидного состава сыворотки крови;
- 3) повышение синтеза желчных кислот, в том числе за счет повышения экспрессии в печени энзимов, катализирующих их синтез;
- 4) повышение секреции желчных кислот в желчь;
- 5) усиление энтерогепатической циркуляции желчных кислот, в частности, в период между приемами пищи;
- 6) повышение поступления желчных кислот в кишечник, в том числе в связи с усилением их энтерогепатической циркуляции, и создание предпосылок для синтеза более цитотоксичных вторичных желчных кислот с участием кишечной микрофлоры, с последующим повреждением гепатоцитов вторичными желчными кислотами;
- 7) повышение уровня инсулина в сыворотке крови и повышение риска развития инсулинорезистентности;
- 8) нарушение гомеостаза глюкозы, повышение риска развития СД 2 типа;
- 9) повышение риска развития неалкогольной жировой болезни печени.

Таким образом, результаты проведенных в последние десятилетия исследований свидетельствуют о том, что холецистэктомия *per se* может вызвать неблагоприятные метаболические последствия. Механизмы их развития, вероятно, опосредованы нарушенным транскишечным потоком желчных кислот, которые производят метаболические сигналы в отсутствие желчного пузыря и ритмических циклов в состоянии голодания и приема пищи и кормления. В этом процессе задействованы пути с участием желчных кислот и их ядерных рецепторов FXR и GPBAR-1 в печени, кишечнике, жировой ткани и мышцах. Дальнейшие гомеостатические изменения могут развиваться в том числе и с участием кишечной микробиоты, а также эпигенетических изменений, вовлекающих экспрессию генов, участвующих в обменных процессах. Таким образом, холецистэктомия может выступать как дополнительный потенциальный фактор риска развития МС даже при отсутствии предсуществующих серьезных метаболических нарушений до операции [17].

Клинико-патогенетические связи между МС и особенностями течения ЖКБ до и после хирургического вмешательства представлены на рис.



Таким образом, МС может быть рассмотрен как состояние, активно связанное с процессами развития и течения ЖКБ, в том числе в случае активной хирургической тактики ведения пациента. Основными клинически значимыми «точками пересечения» МС и ЖКБ можно считать следующие:

1. Развитие ЖКБ патогенетически связано с обменными нарушениями, наблюдаемыми при МС. МС создает предпосылки для осложненного течения ЖКБ.
2. Выполнение холецистэктомии может оказаться пусковым моментом для развития или усугубления обменных нарушений, характерных для МС.

Литература

1. Селезнева Э. Я., Быстровская Е. В., Орлова Ю. Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни // Русский медицинский журнал. 2015. № 13. С. 730–737.
2. Van Dijk A. H., de Reuver P. R., Besselink M. G. et al. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines // HPB (Oxford). 2017. Vol. 19 (4). P. 297–309.
3. Ibrahim M., Sarvepalli S., Morris-Stiff G. et al. Gallstones: Watch and wait, or intervene? // Cleveland Clinic Journal of medicine. 2018. Vol. 85 (4). P. 323–331.
4. Григорьева И. Н. Желчнокаменная болезнь: еще один компонент метаболического синдрома? // Медицинский совет. 2012. № 9. С. 92–93.
5. Григорьева И. Н., Логвиненко Е. В., Ямлиханова А. Ю., Слободчикова М. А., Романова Т. И. Взгляд на желчнокаменную болезнь через призму метаболического синдрома (обзор литературы) // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011. № 5. С. 72–78.
6. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом // Казанский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 70–74.
7. Larsson S. C., Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis // Br. J. Cancer. 2007. Vol. 96. P. 1457–1461.
8. Garruti G., Wang D. Q., Di Ciaula A., Portincasa P. Cholecystectomy: a way forward and back to metabolic syndrome? // Lab. Invest. 2018. Vol. 98 (1). P. 4–6.
9. 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. Vol. 11. P. 1653–1657.
10. Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. P. 4215–4220.
11. Chang Y., Sung E., Ryu S. et al. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men // J. Korean Med. Sci. 2008. Vol. 23. P. 644–650.
12. Cojocaru C., Pandele G. I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2010. Vol. 114 (3). P. 677–682.
13. Ata N., Kucukazman M., Yavuz B. et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease // Can. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 25 (5). P. 274–276.
14. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Вовк А. В. Эволюция подходов к лечению желчнокаменной болезни // Дневник Казанской медицинской школы. 2018. № 4 (22). С. 109–116.
15. Шумкина Л. В., Старков Ю. Г. Хирургия единого лапароскопического доступа: современные тенденции в лечении холецистита // Эндокопическая хирургия. 2014. № 1. С. 58–61.
16. Chen Y., Wu S., Tian Y. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms // Lab. Invest. 2018. Vol. 98 (1). P. 7–14.

17. Di Ciaula A., Garruti G., Wang D. Q., Portincasa P. Cholecystectomy and risk of metabolic syndrome // Eur. J. Intern. Med. 2018. Vol. 53. P. 3–11.
18. Смирнов О. Н., Гурин Н. Н., Пушкарев Ю. П. Оценка вегетативного статуса больных до и после холецистэктомии // Педиатр. 2010. № 1. С. 23–25.
19. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. № 5. С. 32–45.
20. Kullak-Ublick G. A., Stieger B., Meier P. J. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease // Gastroenterology. 2004. № 126. P. 322–342.
21. Barrera F., Azocar L., Molina H. et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19 // Ann. Hepatol. 2015. Vol. 14. P. 710–721.
22. Драпкина О. М., Фомичева Е. И. Мембранный рецептор желчных кислот TGR5 — новая мишень в изучении метаболических, воспалительных и опухолевых заболеваний // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 3. С. 344–350.
23. Brighton C. A., Rievaj J., Kuhre R. E. et al. Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein coupled bile acid receptors // Endocrinology. 2015. Vol. 156. P. 3961–3970.
24. Houghton P. W., Donaldson L. A., Jenkinson L. R., Crumplin M. K. Weight gain after cholecystectomy // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1984. Vol. 289. P. 1350.
25. Shen C., Wu X., Xu C. et al. Association of Cholecystectomy with Metabolic Syndrome in a Chinese Population // PLoS ONE. 2014. Vol. 9 (2). P. e88189.
26. 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 // Ann. Hepatol. 2012. Vol. 11 (1). P. 85–89.

Ю. П. Успенский*, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Иванов¹**, кандидат медицинских наук

А. В. Вовк*, кандидат медицинских наук

А. В. Кошечев***, кандидат медицинских наук

Х. И. Ганбарова**

** ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург*

*** ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург*

**** ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург*

¹ Контактная информация: ivanov.sv@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.64.18.005

Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии/ Ю. П. Успенский, С. В. Иванов, А. В. Вовк, А. В. Кошечев, Х. И. Ганбарова

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2019; Номера страниц в выпуске: 32-35

Теги: печень, желчный пузырь, конкременты