



Консерватизм и дивергенция в семиотике желчнокаменной болезни

Штыгашева О.В.¹, Агеева Е.С.², Чмыхало С.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» 295051, бульвар Ленина, д. 5/2, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Для цитирования: Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Чмыхало С.В. Консерватизм и дивергенция в семиотике желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 63–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-63-69

✉ Для переписки:

Агеева

Елизавета

Сергеевна

ageevaeliz@rambler.ru

Штыгашева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней

Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской биологии

Чмыхало Сергей Владимирович, студент специальности «Лечебное дело»

Резюме

Цель исследования — проанализировать паттерны, ассоциированные с риском развития желчнокаменной болезни.

Материал и методы. Проведена селекция признаков метаболического синдрома среди пациентов госпитального контингента с желчнокаменной болезнью в зависимости от пола и возраста. В генеральной совокупности 271 пациент, из них 227 женщин и 49 мужчин. Статистическая обработка результатов исследования с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0.

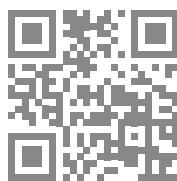
Результаты. Различия этиологии и патогенеза приводят к дивергенции фенотипа пациентов с ЖКБ. При этом сохраняется консерватизм значимых факторов риска развития заболевания. К ним относятся, этнический и половой диморфизм: европеоиды в два раза чаще страдают ЖКБ, чем хакасы (7,3 и 3,4%, соответственно). Частота ЖКБ у женщин 8,6% (европеоиды — 10,9%; хакасы — 6,2%). Показатели у женщин в 4,6 раз выше, чем у мужчин — 1,9% (европеоиды — 2,5%; хакасы — 1,3%). Пожилой возраст: после 60 лет число пациентов увеличивается в геометрической прогрессии, снижаются различия по полу. В рейтинге сопутствующей патологии чаще всего фиксируются: абдоминальное ожирение (92,3% пациентов), эксцесс массы тела (87,8%); нарушение углеводного обмена (86,4%), гипертоническая болезнь (81,7%), атерогенная дислипидемия (50,6%) и НАЖБП (23,6%).

Заключение. Вместе с консервативными факторами предрасположения к ЖКБ, не поддающимися модификации (увеличение возраста, женский пол, наследственность), часто формируется патологический фенотип известный как метаболический синдром. С вариabельными сочетаниями компонентов метаболического синдрома связано повышение частоты ЖКБ. Раннее выявление этих признаков можно использовать для прогнозирования и превенции заболевания, поскольку все они модифицируются в той или иной мере. Кроме того, наряду с конвенционными критериями метаболического синдрома, установлена такая экспрессия ЖКБ, которая позволяет считать её полноценным признаком.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, фенотип пациента, метаболический синдром

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VMFRKX



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-63-69>

Conservatism and divergence in the semiotics cholelithiasis

Olga V. Shtygasheva¹, Elizaveta S. Ageeva², Sergey V. Chmykhalo¹

¹ Katanov Khakass State University, 655000, 92, Lenin's Street, Abakan, Russian Federation

² "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", 295051, 5/2, Lenin's Street, Simferopol, Russian Federation

For citation: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Chmykhalo S.V. Conservatism and divergence in the semiotics cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 63–69. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-63-69

✉ **Corresponding author:**

Elizaveta S. Ageeva
ageevaeliz@rambler.ru

Olga V. Shtygasheva, Professor of the department of Internal Medicine, MD, Professor; ORCID: 0000-0002-5522-1148, Scopus ID: 7801581479

Elizaveta S. Ageeva, "Vernadsky Crimean Federal University" Georgievsky Medical Academy, the head of the department of Medical Biology, MD; ORCID: 0000-0003-3770-2965, Scopus ID: 39361073400

Sergey V. Chmykhalo, student; ORCID: 0000-0002-0371-3431

Summary

The aim of the study was to analyze the patterns associated with the risk of developing gallstone disease.

Material and methods. The selection of signs of metabolic syndrome among patients of the hospital contingent with cholelithiasis, depending on gender and age, was carried out. There are 271 patients in the general population, of which 227 are women and 49 are men. Statistical processing of research results using the Statistica 8.0 applied software package.

Results. Differences in etiology and pathogenesis lead to divergence of the phenotype of patients with cholelithiasis. At the same time, the conservatism of significant risk factors for the development of the disease remains. These include ethnic and sexual dimorphism: Caucasians are twice as likely to suffer from gallstone disease than the Khakass (7.3 and 3.4%, respectively). The incidence of gallstones in women is 8.6% (Caucasians — 10.9%; Khakass — 6.2%). The indicators for women are 4.6 times higher than for men — 1.9% (Caucasians — 2.5%; Khakass — 1.3%). Older age: after 60 years, the number of patients increases exponentially, gender differences decrease. In the rating of comorbidities, the following are most often recorded: abdominal obesity (92.3% of patients), excess body weight (87.8%); violation of carbohydrate metabolism (86.4%), hypertension (81.7%), atherogenic dyslipidemia (50.6%) and NAFLD (23.6%).

Conclusion. Together with conservative factors of susceptibility to gallstones that cannot be modified (age increase, female sex, heredity), a pathological phenotype known as metabolic syndrome is often formed. An increase in the frequency of gallstones is associated with variable combinations of metabolic syndrome components. Early detection of these signs can be used to predict and prevent the disease, since they are all modified to one degree or another. In addition, along with the conventional criteria for metabolic syndrome, the expression of gallstone disease has been established, which makes it possible to consider it a full-fledged sign.

Keywords: gallstone disease, patient phenotype, metabolic syndrome

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

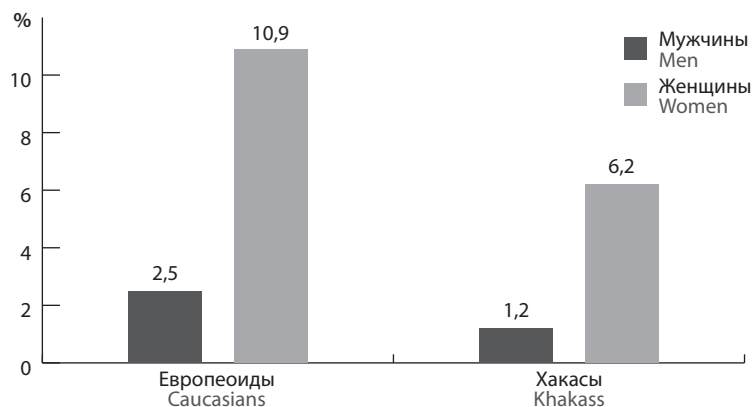
Распространенность желчнокаменной болезни в Республике Хакасия является предметом нашего изучения в течение 30 последних лет [1, 2, 3]. В 2002 году проведен эпидемиологический скрининг патологии методом ультразвукового сканирования на основании 50% случайной выборки. Всего обследовано 1925 жителей Хакасии с уточнением их этнической принадлежности и пола: 991 хакас (425 мужчин, 566 женщин) и 934 европеоида (359

мужчин, 575 женщин). Средний возраст пациентов составил 44,9 года у европеоидов (45,4 года у мужчин, 45,2 года у женщин) и 41,3 года у хакасов (37,9 года у мужчин, 45,2 года у женщин). Распространенность ЖКБ у двух популяций, проживающих в Хакасии, отличалась: у европеоидов 7,3% (у мужчин 2,5%, у женщин 10,9%); у хакасов 3,4% (у мужчин 1,2%, у женщин 6,2%). С точки зрения полового диморфизма, распространенность

Рисунок 1.

Figure 1.

Распространенность ЖКБ у пришлого и коренного населения Республики Хакасия, в зависимости от пола.
Prevalence of gallstone disease of the Caucasians and Khakass populations of the Republic of Khakassia depend of gender.



ЖКБ среди женщин в 4,6 раз выше и составила 8,6% (европеоиды 10,9%; хакасы – 6,2%), в то время как у мужчин – 1,9% (европеоиды 2,5%; хакасы – 1,3%) (рис. 1).

Частота ЖКБ в Хакасии изучалась также на основании ретроспекции 2063 протоколов аутопсий (1989–1994); материалов 14204 ультразвуковых исследований гепатобилиарной зоны (1991–1994) и результатов оперативных вмешательств по поводу ЖКБ (1960–1994) в Хакасской республиканской клинической больнице им. Г. Я. Ремишевской. Частота ЖКБ по данным УЗИ составила у женщин 10,5%, у мужчин – 2,45% (в среднем 6,5%). Частота патологии по материалам аутопсий увеличивалась в 3 раза каждое десятилетие в возрастных группах до 40 лет, затем в 2 раза до 60 лет, после

чего стабилизировалась, равняясь в группе лиц от 60 до 69 лет 33,7%. Число операций по поводу калькулезного холецистита, каждое десятилетие увеличивалось в 1,8 раза. В 1960–1969 гг. проведена 801 операция, в 1970–1979 гг. – 1446 операций, в 1980–1989 гг. – 2606 операций, а за последующие 5 лет в 1990–1994 гг. – 2083 операции [1, 2, 3].

Различия этиологии, патогенеза, гендерной принадлежности и возраста, фоновой и сопутствующей патологии приводят к дивергенции фенотипа пациента с ЖКБ. При этом сохраняется консерватизм значимых факторов риска для развития заболевания у большинства пациентов.

Цель исследования – проанализировать паттерны, ассоциированные с риском развития желчно-каменной болезни.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное обсервационное «поперечное» (одномоментное) исследование в Республиканской клинической больнице им. Г. Я. Ремишевской. Методами случайного отбора и систематического построения выборки (каждый 2-й от среднего годового числа пациентов с ЖКБ) по картам стационарного наблюдения пациентов (Ф-003-у) за 2018–2020 годы отобрана когорта пациентов с ЖКБ (n=271), из них 227 женщин и 49 мужчин (соотношение 4,6:1,0). Средний возраст мужчин 60,0±13,0 лет, женщин – 64,0±10,5 лет.

Селекция признаков метаболического синдрома (МС) проводилась согласно критериям: ВНОК, 2010; IDF, 2005; NСЕР АТР III, 2001 [4, 5, 6], для этого фиксировали следующие параметры: рост, масса тела и окружность талии (ОТ). Степень гипертонической болезни (2018 ESC/ESH). Показатели липидов: холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ) и глюкозы крови, протоколы ультразвукового сканирования печени и билиарной системы.

Все нижеперечисленные показатели оценивали по соответствующим классификациям ВОЗ. Индекс массы тела (ИМТ) в кг/м²: нормальный ≤ 24,9; избыточный 25,0–29,9; ожирение ≥ 30,0. Абдоминальное ожирение (АО), ранжируя ОТ в см: у мужчин ≤ 94; у женщин ≤ 80 – норма. Абдоминальное ожирение

I или II степени, соответственно, у мужчин < 102 или ≥ 102, у женщин – < 88 или ≥ 88.

Исследование показателей липидов крови включало распределение пациентов по фенотипам: I фенотип – повышение хиломикронов (ХМ), ТГ и ХС; IIa фенотип – повышение ЛПНП и ХС; IIb фенотип – повышение ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и ХС; III фенотип – повышение ЛПНП, ХС и ТГ; IV фенотип – повышение ЛПОНП и ТГ; V фенотип – повышение ХМ, ЛПОНП, ХС и ТГ [7].

Уровень глюкозы венозной плазмы натощак (ммоль/л) согласован с диагностическими критериями сахарного диабета (СД) [8].

Стратификация возраста пациентов (лет): молодой возраст (18–35); средний возраст (36–59); пожилой возраст (60–74); старческий возраст (75–89); долгожители (старше 90) [9].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 с применением непараметрических методов. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Качественные переменные представлены абсолютными переменными (%). При сравнительной оценке признаков применяли критерий Манна-Уитни для двух независимых групп и критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при p≤0,05.

Результаты

В результате исследования установлено параллельное увеличение числа пациентов с ЖКБ и возраста. Наиболее значимыми для манифестации заболевания являются средний и пожилой возраст. Число больных среднего возраста в 13,8 раза больше, чем молодого возраста. В пожилом возрасте фиксируется максимальное число больных (в 25,3 раз больше, чем в молодом возрасте). В старческом возрасте число больных существенно снижается, в этот период их в 5,4 раза больше, чем в возрасте 18–35 лет. Распределение пациентов по возрасту у женщин и мужчин имеет аналогичную тенденцию (рис. 2).

Чтобы установить факт и степень АО, мы оценили окружность талии, используя критерии ВНОК (2010), IDF (2005), NCEP АТР III (2001) [4, 5, 6]. Частота абдоминального ожирения в генеральной совокупности пациентов с ЖКБ составила 92,3%. Данный феномен статистически значимо чаще фиксируется среди женщин – 94,6%, чем среди мужчин – 81,7%, $p < 0,05$, соответственно (табл. 1).

АО является основным критерием МС, поэтому мы изучили частоту и степень экспрессии дополнительных проявлений МС в когорте пациентов с ЖКБ. Анализ ИМТ пациентов выявил соответствие норме только у 12,2% больных (женщины – 11,7%, мужчины – 14,3%). Ожирение зафиксировано у 57,9% пациентов, избыточная масса тела – 29,9%.

Ожирение встречается у пациентов с ЖКБ в 2 раза чаще, чем избыточная масса тела и в 5 раз чаще, чем нормальная масса тела. Аналогичная закономерность характерна для женщин. Среди мужчин чаще встречается избыточная масса тела, чем ожирение (рис. 3).

При оценке липидов крови больных ЖКБ было показано, что каждый второй пациент имел атерогенную дислипидемию (50,6%). Среди женщин статистически значимо чаще встречался II b фенотип (31,7%), чем II a (18,8%, $p < 0,05$). У мужчин различия по фенотипам носили характер тенденции (табл. 2).

Гипертоническая болезнь встречалась у 81,7% пациентов с ЖКБ, преобладали 2 и 3 стадии заболевания. Женщины болели чаще (91,0%), чем мужчины (77,6%, $p < 0,05$). Нарушение углеводного обмена среди пациентов с ЖКБ фиксировалось у 86,4% пациентов. При этом у 82,7% пациентов имелся СД 2 типа, а у 3,7% – нарушение углеводного обмена в виде гипергликемии натощак. Среди женщин частота СД 2 типа была выше (84,2%), чем среди мужчин (75,5%). Каждый второй пациент с ЖКБ (50,0%) имел сопутствующую гастроэнтерологическую патологию, в структуре которой чаще всего встречается НАЖБП (23,6%) и циррозы печени различной этиологии (14,9%).

Рисунок 2.

Распределение пациентов с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста (классификация ВОЗ) и пола.

Figure 2.

Distribution of patients with cholelithiasis depending on age (WHO classification) and gender.

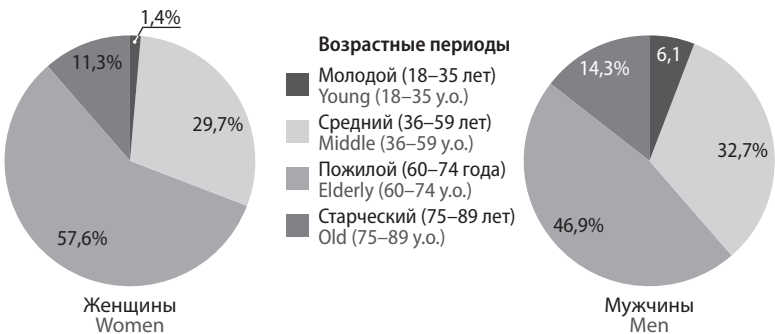


Таблица 1.

Структура пациентов с желчнокаменной болезнью по наличию и степени абдоминального ожирения

Примечание.

* $p < 0,05$ при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (χ^2).

Table 1.

Structure of patients with cholelithiasis by the presence and degree of abdominal obesity

Note.

* $p < 0,05$ when comparing indicators between men and women (χ^2).

Охват талии, см	% (n =случаи)			
	все	женщины	мужчины	
	100 (271)	100 (222)	100 (49)	
Мужчины ≤94; Женщины ≤80	7,8 (21)	5,4 (12)	18,3 (9) *	Men ≤94; Women ≤80
Мужчины >94 и ≤102; Женщины >80 и ≤88	10,3 (28)	10,8 (24)	8,2 (4)	Men >94 and ≤102; Women >80 and ≤88
Мужчины >102; Женщины >88	81,9 (222)	83,8 (186)	73,5 (36)	Men >102; Women >88
	total	women	men	
	% (n =case)			Waist, cm

Рисунок 3.

Примечание.

Figure 3.

Note.

Доля пациентов с желчно-каменной болезнью в зависимости от индекса массы тела (классификация ВОЗ).
* – $p < 0,05$ при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (χ^2).
The proportion of patients with cholelithiasis, depending on the body mass index (WHO classification).
* – $p < 0.05$ when comparing indicators between men and women (χ^2).

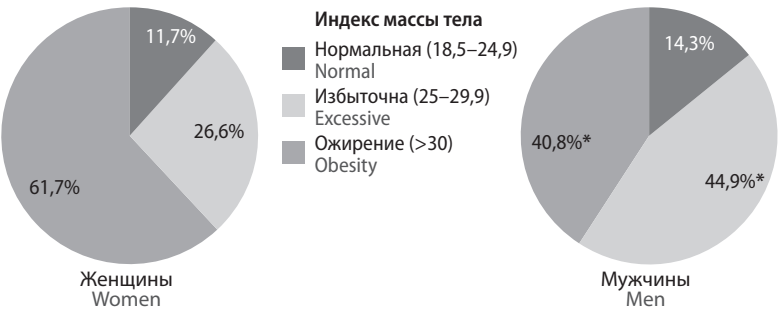


Таблица 2.

Частота компонентов метаболического синдрома у пациентов госпитального контингента с желчнокаменной болезнью
Примечание.
* – $p < 0,05$ при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (χ^2).
Table 2.
Frequency of metabolic syndrome components in hospital patients with cholelithiasis
Note.
* – $p < 0.05$ when comparing indicators between men and women (χ^2).

Компоненты метаболического синдрома	% (n = случаи)			
	все	женщины	мужчины	
	100 (271)	100 (222)	100 (49)	
Атерогенная дислипидемия (ВОЗ) Atherogenic dyslipidemia (WHO)				
Гиперхолестеринемия: повышение ХС и ЛПНП (II а)	18,8 (51)	22,1 (49)	24,5 (12)	Hypercholesterolemia: increased cholesterol and LDL (II a)
Комбинированная гиперлипидемия: повышение ЛПНП, ТГ, ХС (II б)	31,7 (86)	32,9 (73)	26,5 (13)	Combined hyperlipidemia: increased LDL, TG and cholesterol (II b)
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease				
Гипертонической болезни нет	13,3 (36)	9,0 (20)	22,4 (11)*	Hypertonic disease absent
Гипертоническая болезнь есть	81,7 (235)	91,0 (202)	77,6 (38) *	Hypertonic disease present
Сахарный диабет и нарушение углеводного обмена Diabetes mellitus and impaired carbohydrate metabolism				
СД 2 типа	82,7 (224)	84,2 (187)	75,5(37) *	Diabetes mellitus 2
Гипергликемия, ≥ ммоль/л	3,7 (10)	2,7 (6)	8,1(4)	Hyperglycemia, ≥ mmol/l
Неалкогольная жировая болезнь печени Non-alcoholic fat liver disease				
Стеатоз (УЗИ), отсутствие вирусов гепатита (ИФА) и токсических доз алкоголя в анамнезе	23,6 (64)	24,3 (54)	20,4 (10)	Steatosis (ultrasound), absence of hepatitis viruses (ELISA) and toxic doses of alcohol in history
	100 (271)	100 (222)	100 (49)	
% (n = case)				Components of metabolic syndrome
	total	women	men	

Обсуждение

Возраст считается неоспоримым фактором риска развития ЖКБ, что многократно и достоверно подтверждено. Ранний дебют заболевания у коренных американских индейцев детерминирован уникальной генетикой и не опровергает данной закономерности. В то же время ряд авторов отмечают тенденцию к омоложению ЖКБ в иных популяциях [10, 11].
Данные эпидемиологического исследования и параметры ретроспективного анализа пациентов в когорте позволяют выделить часто встречающиеся признаки. Этнический и половой диморфизм: европеоиды в два раза чаще страдают ЖКБ, чем хакасы (7,3% и 3,4%, соответственно). Частота ЖКБ у женщин 8,6% (европеоиды 10,9%; хакаски – 6,2%) – в 4,6 раза выше, чем у мужчин – 1,9% (европеоиды 2,5%; хакасы – 1,3%) [1, 2, 3, 12]. Пожилой возраст (> 60 лет): с возрастом увеличивается число пациентов в геометрической прогрессии, но снижаются различия по полу.

Аналогичные тренды подтверждают многие авторы, в том числе метаанализ исследования частоты встречаемости ЖКБ у мужчин и женщин [13,14,15]. Увеличение возраста – значимый фактор в генезе ЖКБ у пациентов вне зависимости от пола. С возрастом литогенные свойства желчи обеспечиваются в основном за счет снижения синтеза холестерина-7-альфа-гидроксилазы. Взаимосвязь возраста и риска развития заболевания находит объяснение и в отношении половых различий. В частности, гормональное регуляторное воздействие на метаболический обмен у женщин старшего возраста. Считается, что у женщин причиной повышения камнеобразования в желчных протоках может быть воздействие эстрогенов на литогенный потенциал желчи – способность эстрогенов стимулировать печеночные рецепторы к липопротеину, усилению всасывания ХС в кишечнике [16].
В нашем исследовании случайная выборка пациентов с ЖКБ воспроизвела типичную

закономерность распределения, установленную эпидемиологическим методом, и по полу (женщин больше мужчин в 4,6 раз ($p \leq 0,05$)), и по возрасту (число пациентов генеральной совокупности увеличивается в геометрической прогрессии в среднем и пожилом возрасте).

Неблагоприятный вклад в развитие ЖКБ у женщин ассоциируют с числом беременностей. Каждая беременность создает плюрипотентные предпосылки для изменения гормонального статуса, физико-химических влияний на свойства желчи, формирования билиарного сладжа и микролитиаза моторного характера [16]. Есть мнение, что половые различия обусловлены особенностями функционирования определенных генов, расположенных на X-хромосоме (например, TLR7 и TLR8). Этот феномен авторы аргументируют более высоким уровнем экспрессии toll-like рецепторов (TLR7 [17]) у женщин [18]. Интересны данные исследования распространенности бессимптомного холелитиаза, где увеличение частоты патологии происходило каждые десять лет в 1,46 раза у мужчин и в 1,32 раза у женщин [19]. Такие выводы подтверждаются ставшими уже каноническими работами, доказывающими, что у пациентов старше 70 лет гендерные различия в частоте ЖКБ нивелируются [20]. Однако механизм развития ЖКБ является многокомпонентным, включает пути, приводящие к развитию МС. Среди них – изменения микробиоты ЖКТ и аномальная иммунная регуляция клеток кишечника [21], нарушения метаболизма липидов и углеводов. Инсулинорезистентность – ключевое звено в генезе МС и СД 2 типа – также связана со снижением подвижности желчного пузыря, гиперактивацией фермента, лимитирующего скорость синтеза холестерина, и перенасыщением холестерина в желчи, что вносит существенный вклад в развитие ЖКБ.

В рейтинге сопутствующей патологии, интегрированной в совокупность МС, чаще всего фиксируются следующие признаки: *абдоминальное*

ожирение – 92,3%, (у женщин – 94,6%, у мужчин – 81,7%, $p < 0,05$, табл. 1); *экссесс массы тела* у 87,8% пациентов: при этом ожирение (57,9%) в два раза чаще, чем избыточная масса тела (29,9%). *Нарушение углеводного обмена* с частотой 86,4%: СД 2 типа у 82,65% пациентов (среди женщин – 84,2%, среди мужчин – 75,5%). *Гипертоническая болезнь* с частотой 81,7% пациентов (у женщин 91%, у мужчин 77,6%). *Атерогенная дислипидемия* (50,6%), фенотип II b (31,7%) преобладал над II a (18,8%). ЖКБ сочетается с другой гастроэнтерологической патологией у каждого второго пациента, в том числе примерно у каждого четвертого (23,6%) с НАЖБП. Частота некоторых феноменов достоверно зависит от пола, к ним относятся АО, нарушение углеводного обмена и ГБ.

Экссесс массы тела – хорошо изученный фактор риска ЖКБ [22]. Механизмы холелитиаза при ожирении включают потерю сократительной функции желчного пузыря, повышенный уровень секреции холестерина из печени и перенасыщение желчью за счет увеличения секреции холестерина желчью, полиморфизм генов апополипротеинов [23]. Установлено наличие статистически значимой взаимосвязи между уровнем ИМТ и распространенностью бессимптомного холелитиаза [13].

Появление желчных камней также ассоциировано с режимом питания (редкий приём пищи, преобладание пищи, содержащей холестерин), при этом риски увеличиваются при потреблении простых сахаров и насыщенных жиров [18]. Определенная взаимосвязь между стилем питания, избытком триглицеридов крови и ЖКБ у мужчин и женщин может отличаться еще и в связи с более интенсивным приемом алкоголя мужчинами [19]. И, наоборот, противоположный эффект показан для регулярного употребления кофе. Кофе запускает механизм цитопротекции при клеточном стрессе, подавляет воспалительные процессы в эпителиальных клетках [24, 25].

Заключение

Вместе с устойчивыми факторами предрасположения к ЖКБ, которые не поддаются преобразованию (увеличение возраста, женский пол, наследственность), формируется патологическое сочетание признаков известное как метаболический синдром. Установлен высокий уровень экспрессии ЖКБ в фенотипе па-

циента с МС наряду с его основным и дополнительными признаками. Компоненты МС в различных вариациях повышают частоту ЖКБ, их своевременное выявление можно использовать для прогнозирования и превенции заболевания, поскольку все они модифицируются в той или иной мере.

Литература | References

1. Tsukanov V.V., Shtygasheva O. V., Prevalence of cholelithiasis in the south of Eastern Siberia: materials of the Falk Symposium. *New directions in hepatology*. 1996; 92: 414. (In Russ.)
Цуканов, В.В., Штыгашева О. В., Распространенность холелитиаза на юге Восточной Сибири: материалы Фальк Симпозиума. *Новые направления в гепатологии*. 1996; 92: 414.
2. Tsukanov V.V., Shtygasheva O. V., Gorkovskaya I. A., Tonkich D. L. Cholelithiasis epidemiology in Siberia population. *Abstracts of 11 World Congress of gastr. Digestion*. 1998; 59(3): 560.
3. Shtygasheva O. V. On regional features of the prevalence of cholelithiasis in the world and in the south of Eastern Siberia. *Bulletin of KhSU named after N. F. Katanov. Episode 4, Biology, Medicine, Chemistry*. 1997; 4: 107–108. (In Russ.)
Штыгашева О. В. О региональных особенностях распространенности холелитиаза в мире и на юге Восточной Сибири. *Вестник ХГУ им. Н. Ф. Катанова. Серия 4, Биология, медицина, химия*. 1997; 4: 107–108.
4. International Diabetes Federation (IDF): Consensus on Metabolic Syndrome Criteria. *World medicine news*. 2005;2:47–49. (In Russ.)

- Международная Федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома. *Новости мировой медицины*. 2005;2:47–49.
5. All-Russian Scientific Society of Cardiology. Recommendations of experts from the All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. *Practical medicine*. 2010;44(5):81–101. (In Russ.)
Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010;44(5):81–101.
6. NCEP-ATP III. *The Journal of the American Medical Association*. 2001;285:2486–2497.
7. Trifonova E. V. Cholelithiasis and blood lipid spectrum. *Diary of Kazan Medical School*. 2013;1:33–36. (In Russ.)
Трифонова Э. В. Желчекаменная болезнь и липидный спектр крови. *Дневник казанской медицинской школы*. 2013;1:33–36.
8. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus; edited by I. I. Dedova, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. M, 2019. 216 c. (In Russ.)
Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. М, 2019. 216 с.
9. Malyukova V.E., Zharikova T.S. Criteria for the formation of age groups of patients in medical research. *Clinical medicine*. 2015;11: 5–11. (In Russ.)
Малюкова В. Е., Жарикова Т. С. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях. *Клиническая медицина*. 2015;11: 5–11.
10. Oshchepkova S. Yu., Zyazeva I. P., Bozhinskaya E. S. The role of risk factors in the mechanism of gallstone formation depending on gender and age modern scientific research. *XVII International scientific conference*. pp. 171–174 (In Russ.)
Ощепкова С. Ю., Зязева И. П., Божинская Е. С. Роль факторов риска в механизме желчного камнеобразования в зависимости от пола и возраста современные научные исследования. *XVII International scientific conference*. www.naukaip.ru c. 171–174.
11. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N. A. Cholelithiasis: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *Archives of Internal Medicine*. 2016;3(29): 30–35 (In Russ.) doi: 10.20514/2226–6704–2016–6–3–30–35.
Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;3(29): 30–35 doi: 10.20514/2226–6704–2016–6–3–30–35.
12. Shtygasheva O.V., Ageeva E. S., Kharkov V. N., Stepanov V. A. Genes and diseases of the Khakass. Krasnoyarsk. Polikor, 2010. 296 p. (In Russ.)
Штыгашева О. В., Агеева Е. С., Харьков В. Н., Степанов В. А. Гены и болезни хакасов. Красноярск: Поликор, 2010. – 296 с.
13. Kim S.B., Kim K.H., Kim T.N., et al. Sex differences in prevalence and risk factors of asymptomatic cholelithiasis in Korean health screening examinee A retrospective analysis of a multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13): e6477. doi: 10.1097/MD.00000000000006477
14. Siregar D. R., Muhar A. M., Pohan D. P. The role of cholelithiasis risk factors in stone types in cholelithiasis patients at Universitas Sumatera Utara Hospital Bali. *Medical Journal (Bali MedJ)*. 2021;10 (1): 63–65.
15. Coelho J.C.U., Dalledone G. O., Schiel W., Berbardin J.de P., Claus C.M.P., Matias J.E.F., de Freitas A. C. T. Does male gender increase the risk of laparoscopic cholecystectomy? *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(2): e1438. doi: 10.1590/0102–672020190001e1438
16. Nikitin Yu.P., Grigorieva I. N. Female sex hormones and some other factors in the pathogenesis of gallstone disease. *Therapeutic archive*. 2005; 2: 89–92. (In Russ.)
Никитин Ю. П., Григорьева И. Н. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчно-каменной болезни. *Терапевтический архив*. 2005;2: 89–92.
17. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nature reviews. Immunology*. 2016;16(10):626–638.
18. Klabukov I. D., Krasilnikova O. A., Lyundup A. V., Dyuzheva T. G. Immunological causes of gallstone disease (original hypothesis). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;154(6): 134–142. (In Russ.)
Клабуков И. Д., Красильникова О. А., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г. Иммунологическая природа желчекаменной болезни (гипотеза). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;154(6): 134–142.
19. Sun H., Tang H., Jiang S., et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1886–91.
20. Petukhov V. A. Gallstone disease and indigestion syndrome. Moscow. Vedi, 2003; 125 p. (In Russ.)
Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: Веди, 2003; 125 с.
21. Klabukov I. D., Lyundup A. V., Dyuzheva T. G., Tyakht A. V. Biliary microbiota and bile duct diseases. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017. vol. 72, no. 3, pp. 172–179 (In Russ.)
Клабуков И. Д., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г., Тяхт А. В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(3):172–179.
22. Ishiguro S., Inoue M., Kurahashi N., Iwasaki M., Sasazuki S., Tsugane S. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control*. 2008;19:33–41.
23. Li L., Qiao X., Wang X., et al. The association between apolipoprotein E and gallstone disease: an updated meta-analysis Li et al. *BMC Medical Genetics*. (2019) 20:109. Doi: 10.1186/s12881–019–0843–6.
24. Brunquell J., Morris S., Snyder A., Westerheide S. D. Coffee extract and caffeine enhance the heat shock response and promote proteostasis in an HSF-1-dependent manner in *Caenorhabditis elegans*. *Cell stress & chaperones*. 2017;1–11.
25. Zhang Y.-P., Li W.-Q., Sun Y.-L., Zhu R.-T., Wang W.-J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015. 42: 637–648.