

РОЗВИТОК ХРОНІЧНОГО НЕКАМЕНЕВОГО ХОЛЕЦИСТИТУ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ З УРАХУВАННЯМ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ

Н. Г. Вірстюк, Н. Р. Сенютович

*Івано-Франківський національний медичний університет; 76018,
м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; e-mail: virstyukn@gmail.com*

У статті представлені актуальність проблеми хронічного некаменевого холециститу (ХНХ) та сучасні аспекти його розвитку на тлі метаболічного синдрому та порушення функціонального стану печінки. Проблема ХНХ залишається важливою у зв'язку з поширенням захворювання, схильністю до рецидивів і хронізації патологічного процесу, що призводить до тривалої втрати працездатності. Нерідко ХНХ поєднується з іншою соматичною патологією, зокрема з ожирінням, що носить коморбідний характер, оскільки в основі патогенетичних механізмів їх розвитку лежить порушення обміну речовин. На основі аналізу літературних джерел описано вплив на розвиток ХНХ порушень ліпідного спектру крові, дискінезії жовчовивідних шляхів, активації перекисного окислення ліпідів, гіперпродукції таких цитокінів, як ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-β, TNF-α, лептин, які стимулюють метаболізм сполучної тканини – проліферацію фібробластів, синтез колагену, активують процеси перебудови сполучної тканини. Визначені перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: *хронічний некаменевиий холецистит, метаболічний синдром, функціональний стан печінки*

Згідно даних сучасної наукової літератури, в Україні на хронічний некаменевиий холецистит (ХНХ) хворіє 17-19% населення [37]. Вражаючи людей працездатного віку, ХНХ схильний до рецидивів і хронізації, що призводить до тривалої втрати працездатності. За розповсюдженням, ускладненнями і наслідками ця патологія набула в Україні характеру медико-соціальної проблеми [26]. Нерідко ХНХ поєднується з іншою соматичною патологією, а саме з ожирінням [30, 33]. Така патологія має характер коморбідної, оскільки серед патогенетичних механізмів розвитку ХНХ і ожиріння є порушення обміну речовин [3].

Епідеміологічні дослідження в різних країнах світу свідчать про стійку тенденцію до збільшення кількості людей з підвищеною масою тіла і метаболічним синдромом (МС) [12]. Розповсюдженість МС, за даними американських дослідників, становить 23,7% населення [21]. На півночі Європи (у Фінляндії і Швеції) кількість людей з МС і ожирінням сягає 10-15% [2].

Надлишкове вживання калорійної їжі, малорухливий спосіб життя супроводжуються ожирінням [20, 27, 57], інсулінорезистентністю (ІР) і стеатозом, який в свою чергу може трансформуватися в стеатогепатит [40] і має здатність прогресувати у фіброз і цироз печінки [41, 43, 61], призводити до розвитку печінково-клітинної недостатності і навіть до гепатоцелюлярної карциноми [14].

Останні експериментальні дослідження і клінічні спостереження свідчать, що при ожирінні також відмічається жирова інфільтрація стінки жовчного міхура (ЖМ) [50]. Це має важливе клінічне значення, оскільки за останні два десятиріччя значно зросла кількість холецистектомій з приводу ХНХ [26].

Хронічний холецистит розглядають не тільки як місцевий запальний процес в ЖМ, а як системне захворювання біліарного тракту, у встановленні і розвитку якого беруть участь і місцеві («міхурові») фактори, і порушення (дискординація) нервових і гуморальних механізмів регуляції, а також метаболічні розлади, зсуви в імунній системі організму, а інколи – обтяжена спадковість [34].

Ожиріння, гіпертригліцеридемію, ІР відносять до факторів ризику формування холестеринових жовчних конкрементів [20]. Ведучу роль у цьому процесі відіграють захворювання печінки, які розвинулись самостійно або коли печінка є органом-мішенню, внаслідок метаболічних порушень в організмі, що сприяє продукції літогенної жовчі, а в якості ведучого фактору біліарного літогенезу виступає гіпофункція ЖМ [16].

Останні експериментальні дослідження і клінічні спостереження свідчать, що при ожирінні також відмічається жирова інфільтрація стінки ЖМ. На користь цього факту свідчать експерименти з езетімібом (езитролом) – новим медикаментозним препаратом, що інгібує всмоктування жиру в тонкій кишці [50].

Експериментальними дослідженнями встановлено, що, як при вродженому, так і при викликаному харчуванням з високим вмістом жиру в стінці ЖМ збільшується кількість ліпідів. Окрім того у лептинорезистентних мишей виявляли збільшений об'єм ЖМ, що не відповідав на введення холецистокініну [50, 54]. Збільшення рівня холестерину в організмі, зокрема в крові, призводить до накопичення його в мембранах гепатоцитів і підвищення співвідношення холестерин/фосфоліпіди, змінюючи їх пластичність [51].

На швидку здатність ЖМ впливає характер харчування, про що свідчать дослідження M.I. Goldbatt et al. [56] про найбільш низьку швидку здатність ЖМ у «худих» мишей, які отримували їжу з високим вмістом холестерину. Наступні дослідження засвідчили, що і у мишей з вродженим ожирінням в стінці ЖМ зростала кількість ліпідів, хоча вміст в ній жирних кислот, фосфоліпідів і холестерину був нижчим у порівнянні з худими. Порівняльне вивчення товщини стінки ЖМ однокрової статі, індексу маси тіла і характеру МС (цукровий діабет, гіперто-

нія) з калькульозним, некалькульозним холециститом та без змін ЖМ підтвердило достовірно вищу товщину при першому і другому в порівнянні з показником контролю [48]. Вміст жиру в стінці ЖМ був значно вищим при безкам'яному холециститі у порівнянні з калькульозним. Іншими дослідженнями встановлено, що у тварин, які отримували холестеринову дієту, зростає вміст холестерину при зниженні рівня фосфоліпідів і підвищенні співвідношення холестерин/фосфоліпідів [55]. В подальшому Q. Chen і співавтори [49] показали, що в гладко-м'язових клітинах ЖМ з холестериновими конкрементами спостерігається збільшення вмісту холестерину і співвідношення холестерин/фосфоліпідів у порівнянні з такими у пацієнтів з пігментними конкрементами. Як видно з приведених даних відсутні єдині погляди на розвиток патологічного процесу в жовчовивідній системі при МС. За даними Щербиніної М.Б. [37], спочатку проявляються застійні явища, обмінні порушення, потім приєднується дискринія внаслідок запальних змін, що зумовлює розвиток холециститу. З іншого боку не виключається роль панкреатобіліарного рефлюксу через дисфункцію сфінктера Одді з розвитком запального процесу [11, 32]. Порушення моторної функції ЖМ в поєднанні з дисхолією, сприяє асептичному запаленню в його слизовій оболонці [15]. Розвиток різного ступеня хронічного в'ялоперебігаючого запального процесу в основному в ЖМ призводить до порушення його головних функцій – скоротливої і концентраційної. Крім того існує думка про можливий вплив, внаслідок тривалого спазму сфінктера Люткенса, підвищеного внутрішньоміхурового тиску на кровопостачання його слизової оболонки з наступним її погіршенням, зниженням бар'єрної функції в тому числі і для мікроорганізмів [11, 15]. Як видно з наведених даних єдиного механізму розвитку патологічного процесу при некалькульозному холециститі на тлі МС не встановлено.

Разом з тим проблема дискінезії складна. У її виникненні та проявах бере низка факторів: дискоординація діяльності сфінктерів Одді, Люткенса, Міріці, стан тонусу ЖМ, фізикоколоїдний стан жовчі [35], взаємозв'язок діяльності ЖМ і дванадцятипалої кишки, оскільки її слизова виділяє гормон холецистокінін-панкреозимін, що є основним скоротливим фактором для ЖМ [52]. Секретин, інсулін і глюкагон потенціюють дію холецистокініну. Скоротливу активність ЖМ стимулюють також гістамін і частково – мотилін [36].

Тобто ДЖВШ та ХНХ взаємозв'язані процеси. Їх загальною ознакою є порушення скоротливої функції ЖМ та виділення жовчі [11]. Прогресування запально-склеротичних процесів у стінці ЖМ змінює його скоротливу здатність, викликає вторинну дисфункцію [33]. Серед дискінетичних розладів частіше зустрічається гіпомоторна форма, яка супроводжує патологію не тільки ЖМ, а й інших органів [6, 32].

Порушення функціонального стану печінки у хворих на МС спричиняє дисхолію, яка завершується конкрементоутворенням [34, 45]. Ви-

явлення при МС великокрапельної жирової дистрофії, запалення (лобулярного чи перипортального), відсутність або наявність гіалінових тілець Малорі, ознак фіброзу підтверджує можливу роль печінки у формуванні дисхолії та розвитку ХНХ [20].

В процесі запалення накопичуються як екзогенні бактеріальні антигени, так і продукти ендогенного походження – токсичні метаболіти, продукти деградації і деструкції тканин ЖМ і ЖВШ [23]. Ці речовини є основними факторами активації макрофагів, які генерують активні форми кисню (АФК), що мають виражену антимікробну і цитотоксичну дію і запускають процеси ПОЛ [4]. Молекулярними продуктами ПОЛ є: первинні – дієнові кон'югати, гідроперекиси, ендоперекиси; вторинні – дієни і трієни, які перетворюються до проміжних продуктів альдегідів і кетонів [10].

Роботами різних дослідників показано, що одним з основних патогенетичних механізмів розвитку ХНХ є порушення антиоксидантного гомеостазу, зміни в якому визначають особливості перебігу, прогресування і розвитку ускладнень при цьому захворюванні [5, 20, 24].

Функціонування антиоксидантної системи (АОС) забезпечене антикисневим, антирадикальним і антиперекисним механізмами [10]. Антикисневий – відбувається за рахунок активності дихальних ферментів та спеціальної групи сполук, які депонують надмірний кисень, антирадикальний – здійснюється шляхом пригнічення вільнорадикального окислення, знищення їх атомами водню, антиперекисний – пригнічує вільні радикали і вільнорадикальне окислення [5]. До основних ферментів АОС належить супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонредуктаза, пероксиперидоксини. Неферментна ланка АОС представлена низькомолекулярними сполуками, серед яких найважливішими є глутатіон, вітаміни Е, С, А, глікопротеїни – церулоплазмін (Цп) і трансферин (Тф) [31]. Проте дані про ступінь порушення активності системи Цп-Тф при ХНХ далеко неоднозначні і потребують вивчення [24].

Активні форми кисню і пероксидація ліпідів підвищує генерацію цитокінів: туморнекротизуючого фактору- α (ТНФ- α), трансформуючого фактору росту β (ТФР- β), лігандів Fas, що відіграють важливу роль в патогенезі НАСГ [29, 44]. Для нейтралізації надлишкової ліпопероксидації і підтримання стаціонарної внутрішньоклітинної концентрації вільних радикалів і ліпоперекисів у організмі людини існують ферментні і неферментні системи АОЗ [10, 13]. Поодинокими дослідженнями встановлено, що у пацієнтів на ХНХ без МС достовірно підвищені параметри ПОЛ у всіх середовищах (крові, міхуровій і печінковій порціях жовчі) [3]. При цьому дефіцит антиоксидантів проявляється зниженням швидкості загальної антиоксидантної активності на 15%, а каталазної реакції плазми на 60%. При загостренні хронічного холециститу відмічається підвищення рівня нітритів у крові, яке корелює з активністю ПОЛ в сироватці крові і зменшенням вмісту антиоксидантів – каталази,

супероксиддисмутази, токоферолу, аскорбінової кислоти [23]. В той же час стан перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту у хворих на ХНХ на тлі МС не вивчався.

Здатність жирової тканини через макрофагальну реакцію впливати на продукцію різних прозапальних цитокінів підтверджена дослідженнями окремих авторів [8]. При цьому доведена роль ожиріння у формуванні холецистостеатозу, який супроводжується зниженням скоротливої функції міхура, а також показано, що в його стінці є прозапальні цитокіни. З іншого боку активовані макрофаги при ожирінні секретують біля 40 різних цитокінів, що є медіаторами імунної і запальної відповіді – інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), фактор некрозу пухлин (ФНП- α) [9, 17]. Розбалансованість цитокінової регуляції і порушення рівноваги клітинних пулів (між прозапальними і протизапальними цитокінами) призводить до розвитку патологічного процесу [1].

На даний час встановлена роль у розвитку ХНХ таких цитокінів, як ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ- β , TNF- α . Інтерлейкін 1- β стимулює метаболізм сполучної тканини – проліферацію фібробластів, синтез колагену, активує процеси перебудови сполучної тканини [9, 41, 58]. Встановлено, що TNF- α належить до чинників, які не тільки сприяють розвитку стеатозу, а й безпосередньо причетний до прогресування патології фіброзу та цирозу [45, 46, 19].

Скрипник Л.М. вивчала вміст ІЛ-6 у жовчі у жінок різного віку хворих на ХНХ і встановила підвищення цього цитокіну [25]. Прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ- β , TNF- α при взаємодії з клітинами-мішенями, призводять до секреції кисневих радикалів, що викликають морфологічні і метаболічні зміни [9].

В міру росту жирової тканини збільшується секреція ФНП- α , а підвищений синтез ТГ в адипоцитах зв'язаний зі збільшеною експресією ФНП- α [38]. З іншого боку встановлено також, що цитокіни адипоцитів, в тому числі лептин, можуть відігравати ключову роль в прогресуванні НАЖХП [7, 17], тому, що TNF- α і деякі інші зумовлюють не тільки пошкодження гепатоцитів, але і розвиток інсулінорезистентності [27, 41].

Важливим є і той факт, що ФНП- α знижує скоротливість гладких м'язів, порушує абсорбцію і секрецію слизової оболонки ЖМ [57, 58], особливо секрецію муцину, що є пронуклеарним фактором. При цьому надмірна секреція муцину розвивається ще до формування жовчних конкрементів.

Таким чином реалізується неспецифічна ланцюгова реакція: секреція цитокінів, включаючи TNF- α , інтерлейкіни – 6, – 8, – 2, – 1 → некроз/апоптоз гепатоцитів → активація стеллатних клітин Іто, TFR- β → стимуляція надлишкового колагеноутворення з розвитком фіброзу, зниження скоротливої здатності ЖМ та гіперсекреція його стінкою му-

цинів, асептичне запалення [52, 59]. Разом з тим недостатньо з'ясованою залишається роль таких цитокінів як ФРФб, ВЕФР.

В подальшому ХНХ проявляється підвищеною секрецією сироваткових білків (переважно альбумінів) у жовч при одночасному зниженні вмісту секреторних імуноглобулінів, збільшенням у 8-10 раз вмісту перекисів ліпідів [5].

Пошкодження слизової оболонки ЖМ, зміна мікрофлори обумовлює появу антибактеріальних антитіл, здатних реагувати з антигенами тканин ЖМ. Деякі дослідники підтверджують наявність аутоімунних реакцій у хворих на хронічні запальні захворювання гепатобіліарної системи [41]. За допомогою реакції зв'язування комплекменту було виявлено антитіла до тканин ЖМ в обстежених хворих, причому частота їх виявлення була вищою при загостренні ХНХ [51]. Проте деякі дослідники вважають, що при тривалому перебігу ХНХ відмічається зменшення концентрації сироваткових імуноглобулінів А і G, особливо при багаторазових рецидивах [22].

Крім того при МС під епітелієм визначаються багаточисельні макрофаги, що містять холестерин і ліпіди. Запальний процес ЖМ може призводити до склерозу [11].

Таким чином, вісцеральний жир, що є ендокринним органом, в якому синтезуються різні адипокіни, зокрема, високі рівні лептину на фоні низького адипонектину, що зв'язано з метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, і стеатоз в органах-мішенях, до яких належить і ЖМ, прозапальні цитокіни здатні викликати дисфункцію органу [17]. Ця послідовність добре прослідковується в печінці [55], а патологічний ланцюг, вірогідно, може мати місце і в ЖМ. З врахуванням тісного анатомо-функціонального взаємозв'язку печінки і ЖМ логічно передбачити, що при МС ці органи вражаються або одночасно, або захворювання печінки, нерідко передують патології ЖМ, хоча такі дослідження й недостатні у доступній літературі, що і визначає перспективи подальших досліджень.

З іншого боку відсутність специфічних симптомів, характерних для ураження ЖМ і печінки на тлі МС, звернення хворих до лікарів з приводу інших проявів МС (підвищення АТ, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету) призводить до пізньої діагностики патології ЖМ, нерідко на стадії ускладнень, що робить програму соціально важливою.

Перспективами подальших досліджень є вивчення характеру клінічного перебігу, патогенетичних ланок і розробка нових ефективних схем комплексної терапії комор бідної патології – ХНХ, метаболічного синдрому і неалкогольної жирової хвороби печінки.

Література

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №3. – С. 124-128.

2. Бабак О.Я. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №4. – С. 8-12.
3. Баблюк Л.А. Клініко-сонографічна характеристика перебігу хронічного некалькульозного холециститу / Л.А. Баблюк // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т.14, №1(53). – С. 6-8.
4. Біловол О.М. Патогенетичні взаємозв'язки метаболічних розладів та вільнорадикального окислення ліпідів при поєднаному перебігу хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби / О.М. Біловол, Л.Р. Боброннікова // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №1. – С. 10-17.
5. Боброннікова Л.Р. Система ПОЛ – АОЗ за коморбідного поєднання хронічного безкам'яного холециститу та гіпертонічної хвороби / Л.Р. Боброннікова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2. – С. 14-16.
6. Боброннікова Л.Р. Стан процесів жовчовиділення у хворих на хронічний безкам'яний холецистит // Л.Р. Боброннікова // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – №3. – С. 57-60.
7. Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №3. – С. 20-27.
8. Взаимосвязь эндогенной интоксикации и избыточной массы тела / Ж. Абылайулы, К.П. Ошакбаев, Б.Н. Кожабекова [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – №11. – С. 53-58.
9. Григоренко Н.В. Стан імунологічного та цитокинового статусу у хворих на хронічний холецистит і цукровий діабет / Н.В. Григоренко // Український терапевтичний журнал. – 2005. – №3. – С. 80-83.
10. Гріднев О.Е. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Е. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №5. – С. 80-83.
11. Дегтярева И.И. Хронический бескаменный холецистит / И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник // Здоров'я України. – 2001. – №7. – С. 19-20.
12. Егорова Е.Г. Печень и метаболический синдром / Е.Г. Егорова, Л.Ю. Ильченко // Гепатология. – 2005. – №4. – С. 28-35.
13. Захарчук О.І. Оксидативний та імунний статус у хворих на хронічні гепатити різного ступеня тяжкості в поєднанні з хронічним холециститом паразитарної етіології / О.І. Захарчук, Г.Д. Коваль, Я.М. Телекі // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т.6, №4. – С. 21-24.
14. Звягинцева Т.Г. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / Т.Г. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №3. – С. 35-43.
15. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. – 2-е изд. перераб. и доп. – Н.: ООО Издательство "Медицинское информационное агенство". – 2011. – 880 с.

16. Ильченко А.А. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) / А.А. Ильченко, Г.М. Долгашева // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – №8. – С. 80-93.
17. Ковальова О.М. Активність адипоцитокінів залежно від наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.М. Ковальова, О.В. Гопцій // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – №1 – С. 62-67.
18. Колесніков В.В. Вплив препаратів есенціальних фосфоліпідів на ферментну ланку системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит сполучений з ожирінням / В.В. Колесніков // Український медичний альманах. – 2007. – №5. – С. 82-88.
19. Кравченко И.О. Значення генетичних чинників для розвитку прогресування стеатозу печінки / И.О. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №4.– С. 107-114.
20. Львова Л.В. Вплив ожиріння на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некаменевий холецистит / Л.В. Львова // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, №4. – С. 96-97.
21. Мищенко Л.А. Метаболический синдром / Л.А. Мищенко // Здоров'я України. – 2007. – №10. – С. 24-25.
22. Нейко Є.М. Хронічний холецистит / Є.М. Нейко, Н.В. Скробач // Архів клінічної медицини. – 2003. – №1(2). – С. 6-14.
23. Пасиешвили Л.М. Особенности реализации процессов свободнорадикального окисления у больных хроническим бескаменным холециститом / Л.М. Пасиешвили // Врачебная практика. – 2005. – №3. – С. 23-27.
24. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите / Н.А. Терехина, М.Ф. Заривчацкий, А.А. Владимиров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №4. – С. 41-43.
25. Скрипник Л.М. Динаміка вмісту протизапального цитокіну ІЛ-6 у хворих на хронічний некалькульозний холецистит жінок різного віку при застосуванні кверцетину / Л.М. Скрипник // Архів клінічної медицини. – 2004. – №1 – С. 62-65.
26. Степанов Ю.М. Основні показники хірургічної допомоги пацієнтам із біліарною патологією на вторинному рівні / Ю.М. Степанов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія. – 2013. – №4, Т.50. – С. 6-12.
27. Ткач С.М. Гастроэнтерологические последствия избыточной массы тела и ожирения / С.М. Ткач, В.Г. Передерий // Здоров'я України. – 2007. – №20/1. – С. 54-55.
28. Фадеенко Г.Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2. – С. 4-10.

29. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, И.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1. – С. 8-13.
30. Харченко Н.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н.В. Харченко, С.В. Анохіна, С.В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1. – С. 36-39.
31. Харченко В.В. Природні біоантиоксиданти та печінка / В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №6. – С. 79-85.
32. Хворостинка В.Н. Нарушение желчеобразования и желчевыделения у больных хроническим бескаменным холециститом с сопутствующей гипотонически-гипокинетической дискинезией желчного пузыря / В.Н. Хворостинка, К.В. Вовк // Український терапевтичний журнал. – 2004. – №4. – С. 38-42.
33. Хронічні захворювання жовчовивідної системи – проблеми лікування / І.І. Гриценко, Ю.М. Степанов, С.В. Косинська [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №1. – С. 49-54.
34. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и его клинические маски: диагностика и дифференциальная диагностика / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – №5. – С. 4-12.
35. Чернова В.М. Функціональні розлади біліарного тракту: клініка, діагностика, підходи до лікування / В.М. Чернова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №1. – С. 113-116.
36. Шульпекова Ю.О. Лекарственные средства, воздействующие на моторику билиарного тракта / Ю.О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – №1. – С. 25-30.
37. Щербиніна М.Б. Біліарна патологія: причини, механізми розвитку, принципи діагностики та лікування / М.Б. Щербиніна // Лікування та діагностика. – 2003. – №3. – С. 25-30.
38. Щербиніна М.Б. Особливості поширеності та захворюваності населення України на холецистит і холангіт / М.Б. Щербиніна, М.І. Бабець // Сімейна медицина. – 2008. – №1. – С. 126-129.
39. Activation of diacylglycerol O-acyltransferase 1 gene results in increased tumor necrosis factor-alpha gene expression in 3T3-L1 adipocytes / T. Hirata, H. Unoki, H. Bujo et al. // FEBS Lett. – 2006. – Vol.18(580). – P. 5117-5121.
40. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, K.D. Lindor // CMA J. – 2005 – Vol.172, №7. – P. 899-905.
41. Adams L.A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo // Postgrad. Med. J. – 2006. – №82. – P. 315-322.
42. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword / B.B. Aggarwal // Nat. rev. immunol. – 2003. – Vol.3, №9. – P. 745.
43. Amarpurkar A. Fatty liver: experience from western India / A. Amarpurkar, T. Ghansar // Annals of hepatology. – 2007. – Vol.6, №1. – P. 37-40.

44. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K.D. Lindor // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2002. – №17. – P. 186-190.
45. Duseja A. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / A. Duseja, N. Chalasani // *Hepatology*. – 2013. – Vol.7, №2. – P. 755-764.
46. Chaturvedi U.C. Tumor necrosis factor & dengue / U.C. Chaturvedi // *Indian J. Med. Res.* – 2006. – №123. – P. 11-14.
47. Chitturi S. TNF- α as therapeutic target in NASH: tried, but not yet proven / S. Chitturi, G.C. Farrell // *J. Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – №22. – P. 634-638.
48. Cholecystosteatosis: an explanation for increased cholecystectomy rates / H.H. Al-Azzawi, A. Nakeeb, R. Saxena [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007 Jul. – Vol.11(7). – P. 835-842.
49. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity / Q. Chen, J. Amaral, P. Bianacani, [et al.] // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol.116. – P. 678-685.
50. Ezetimibe ameliorates cholecystosteatosis / A. Mathur, J.J. Walker, H.H. Al-Azzawi [et al.] // *Surgery*. – 2007. – Vol.142(2). – P. 228-233.
51. Gleason M.M. Excess of membrane cholesterol alters calcium movements, cytosolic calcium levels, and membrane fluidity in arterial smooth muscle cells / M.M. Gleason, M.S. Medow, T.N. Tulenko // *Circ. Res.* – 1991. – Vol.69, №2. – P. 216-227.
52. Grace P.A. Biliary motility / P.A. Grace, G.J. Poston, R.C.N. Williamson // *Gut*. – 1990. – №31. – P. 571-582.
53. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters / J.A. Oben, T. Roskams, S. Yang [et al.] // *Gut*. – 2004. – №53. – P. 438-445.
54. Leptin ameliorates the gallbladder's response to neurotransmitters in congenitally obese mice / J. Philips, K.Q. Tran, M.I. Goldblatt [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol.123. – P. 9.
55. Mishra A. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease / A. Mishra, Z.M. Younossi // *J. of Clin. and Experimental Hepatology*. – 2012. – Vol.2, Is.2. – P. 135-144.
56. Nonalcoholic fatty gallbladder disease: the influence of diet / M.I. Goldblatt, D.A. Swartz-Basile, H.A. Al-Azzawi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol.10. – P. 193-201.
57. Obesity and related parameters of non-alcoholic steatohepatitis / E. Serin, H. Akiz, F. Doran [et al.] // *The turkish journal of gastroenterology*. – 2002. – Vol.13, №2. – P. 71-77.
58. Pazdrak K. TNF alpha suppresses human colonic circular smooth muscle cell contractility by SP1- and NF-kappaB-mediated induction of ICAM-1 / K. Pazdrak, X.Z. Shi, S.K. Sarna // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol.127. – P. 1096-1109.
59. Rege R.V. Inflammatory cytokines alter human gallbladder epithelial cell absorption/secretion / R.V. Rege // *J. Gastrointest. Surg.* – 2000. – Vol.4. – P. 185-192.

60. Stalnikowitz D.K. Liver fibrosis and inflammation. A review / D.K. Stalnikowitz, A.B. Weissbrod // *Annals of hepatology*. – 2003. – Vol.2, №4. – P. 159-163.
61. The epidemiology of fatty liver / S. Bellentani, G. Bedogni, L. Miglioli [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. hepatol.* – 2004. – №16. – P. 1087-1093.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 13.12.2013 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Міщук М.В.,
д.м.н., професором Волошиним О.І. (м. Чернівці)*

THE DEVELOPMENT OF CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS ON A BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME IN VIEW OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER

N. G. Virstyuk, N. R. Senyutovych

*Ivano-Frankivs'k national medical university; 76000, Ivano-Frankivs'k,
Galich str., 2; e-mail: virstyukn@gmail.com*

In the article the relevance of chronic non-calculous cholecystitis CNC and modern aspects of its development in view of the metabolic syndrome and of the functional state of the liver. The problem of chronic non-calculous cholecystitis (CNC) is important in connection with spread of disease, tendency to relapse and chronization of pathologic process, leading to prolonged disability.

CNC often combined with other somatic disorders, including obesity, which carries comorbid character as so as in the basis of their pathogenic mechanisms are a metabolic disorders. Based on the analysis literary sources described impact on the development CNC blood lipid spectrum, biliary dyskinesia, activation of lipid peroxidation, the overproduction of cytokines such as IL-6, IL-8, IL- β , TNF- α , leptin, stimulating the metabolism of connective tissue – the proliferation of fibroblasts, collagen synthesis, activating the process of rebuilding connective tissue. Prospects for further research are specified.

Key words: *chronic non-calculous cholecystitis, metabolic syndrome, functional state of the liver*