

DOI: 10.15372/ATER20190205

К ВОПРОСУ ОБ АССОЦИИИ МЕЖДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**И.Н. Григорьева^{1,2}, Ю.И. Рагино¹, Т.И. Романова¹, С.К. Малютина¹**

¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Цель исследования – в рамках эпидемиологического исследования оценить возможную ассоциацию «определенной» ишемической болезни сердца (ИБС) и желчнокаменной болезни (ЖКБ) у женщин в возрасте 25–64 лет и у мужчин в возрасте 35–54 лет, а также возможное влияние на нее некоторых конвенционных факторов риска (индекс массы тела (ИМТ), дислипотеинемия (ДЛП), наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД)) у женщин. Исследование выполнено на материале программы ВОЗ «МОНИКА». Среди неорганизованной популяции городских мужчин ($n = 399$) не обнаружено значимой связи между наличием «определенной» ИБС и ЖКБ: отношение шансов (OR) составило 0,8 при 95%-м доверительном интервале (CI) 0,1–6,4, $p = 0,8$. Среди неорганизованной популяции городских женщин ($n = 870$) установлена прямая ассоциация ЖКБ с «определенной» ИБС (OR = 2,0; 95 % CI 1,1–3,4; $p < 0,05$), которая не зависела от наличия или отсутствия АГ (OR = 1,8; 95 % CI 1,01–3,1; $p < 0,05$), ДЛП (OR = 1,9; 95 % CI 1,1–3,6; $p < 0,05$) или СД II типа (OR = 1,8; 95 % CI 1,03–3,6; $p < 0,05$), но исчезала при включении в анализ возраста (OR = 1,5; 95 % CI 0,9–2,7; $p > 0,05$) и ИМТ (OR = 1,6; 95 % CI 0,9–2,9, $p > 0,05$).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желчнокаменная болезнь, конвенционные факторы риска.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире [1]. Для ССЗ, включая инсульт и ишемическую болезнь сердца (ИБС), идентифицирован ряд факторов риска – возраст, ожирение, сахарный диабет (СД), дислипотеинемия (ДЛП: гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия), недостаточная физическая активность, курение, чрезмерное потребление алкоголя и артериальная гипертензия (АГ) (цит. по

[1]). Эти факторы риска также связаны с повышенным риском желчнокаменной болезни (ЖКБ) [2].

Возможная связь между наличием ИБС и риском обнаружения холестериновых желчных камней обсуждается в литературе много лет [3–10]. А. Koutselini et al. при анализе данных некропсии обнаружили значительное повышение частоты выявления желчных камней у лиц, умерших от ИБС [3]. G.D. Friedman после сум-

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; проф. кафедры терапии Центра постдипломного медицинского образования медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зам. руководителя, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН по научной работе, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Романова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

мирования патолого-анатомических данных, накопленных к 1968 г., пришел к выводу об отсутствии сильной ассоциации между ЖКБ и ИБС [4]. Однако в 1980-х годах появились три исследования, доказавшие увеличение риска развития ИБС среди пациентов с ЖКБ [5–7]. Позднее прямая связь между ЖКБ и ИБС была найдена и в исследовании MISCOL в Италии [8]. Однако не все авторы подтверждают эту ассоциацию [9, 10].

Цель нашего исследования – в рамках эпидемиологического исследования оценить возможную ассоциацию «определенной» ИБС и ЖКБ у женщин в возрасте 25–64 лет и у мужчин в возрасте 35–54 лет, а также возможное влияние на нее некоторых конвенционных факторов риска (индекс массы тела (ИМТ), ДЛП, наличие АГ, СД) у женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на материале программы ВОЗ «МОНИКА» («Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, их определяющих») в 1994–1995 гг. Директор программы в НИИ терапии и профилактической медицины – академик РАН Ю.П. Никитин, ответственный исполнитель – д.м.н., проф. С.К. Малютина. Исследование проводилось в Октябрьском административном районе г. Новосибирска. Репрезентативные выборки включали 831 мужчину и 870 женщин в возрасте 25–64 лет приблизительно поровну в четырех возрастных декадах (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 года).

Для выявления ЖКБ у 870 женщин и 405 мужчин проведено УЗИ желчевыводящих путей. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли по стандартной методике. Нормативы показателей липидов сыворотки крови соответствовали рекомендациям Европейского общества атеросклероза (2016) [11]. Диагноз АГ выставляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (протокол «MONICA», методическое указание Всесоюзного кардиологического научного центра АМН, 1983) – систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. Для выявления «определенной» ИБС заполняли опросник ВОЗ и записывали ЭКГ с оценкой изменений по Миннесотскому коду (протокол «MONICA», методическое указание Всесоюзного кардиологического научного центра АМН, 1983). СД 2 типа выявляли на основании критериев ВОЗ (1985).

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки сред-

него ($M \pm m$), номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Анализ простых связей между параметрическими и непараметрическими переменными проводили с использованием корреляционного анализа по Пирсону (r) и Крамеру (V) соответственно, многомерный анализ связей главных признаков – с помощью множественной пошаговой логистической регрессии. Отношение шансов (OR) с 95%-ми доверительными интервалами (CI) рассчитывали по таблице сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, распространенность ЖКБ в мужской популяции г. Новосибирска в возрасте 35–54 лет составила 4,7 %, после стандартизации по европейской половозрастной структуре эта величина не изменилась. У 28 из 399 обследованных мужчин обнаружена «определенная» ИБС (7,0 %), среди 19 мужчин с ЖКБ выявлен один пациент с «определенной» ИБС (5,3 %; $p > 0,8$). Значимой корреляционной связи между наличием «определенной» ИБС и ЖКБ не установлено (коэффициент Крамера V составил +0,03, $p = 0,48$), что подтверждается и при логистическом регрессионном анализе: OR = 0,8 (95 % CI 0,1–6,4; $p = 0,8$).

Распространенность ЖКБ среди женщин в возрасте 35–54 лет составила 8,3 %, в возрасте 25–64 лет – 10,5 %; стандартизованный по европейской половозрастной структуре показатель составил 10,0 %. Среди 870 обследованных женщин в возрасте 25–64 лет у 113 (13 %) обнаружена «определенная» ИБС, а среди женщин с ЖКБ – у 20 (22,0 %; $p < 0,05$). У женщин 25–64 лет выявлена ассоциация между наличием «определенной» ИБС и ЖКБ: $V = +0,11$, $p < 0,01$. При логистическом регрессионном анализе также подтверждена значимая ассоциация между «определенной» ИБС и ЖКБ: OR = 2,0 (95 % CI 1,1–3,4; $p < 0,05$). В нашем исследовании среди женщин 25–64 лет, больных ЖКБ, распространенность ИБС составляет 22,0 %, тогда как среди женщин без ЖКБ – 11,9 % ($p < 0,01$), OR = 2,1 (95 % CI 1,2–3,5; $p < 0,01$).

Общепризнанным фактором риска ЖКБ является избыточная масса тела [2, 12]. В нашем исследовании ИМТ незначительно различался среди обследованных мужчин с ЖКБ и без нее (соответственно $26,7 \pm 1,0$ и $25,6 \pm 0,2$ кг/м²; $p > 0,05$) и не был ассоциирован с ЖКБ ($r = 0,05$;

$p > 0,1$), что подтверждалось и при однофакторном анализе ($OR = 0,92$; 95 % CI 0,81–1,03; $p > 0,1$). У женщин с ЖКБ ИМТ значимо превышал таковой у женщин без ЖКБ как в возрастной группе 25–64 лет (соответственно $31,2 \pm 0,6$ и $27,4 \pm 0,2$ кг/м², $p < 0,05$), так и 35–54 лет (соответственно $31,7 \pm 0,7$ и $28,7 \pm 0,3$ кг/м²). У женщин 25–64 лет выявлена прямая корреляция между ИМТ и частотой ЖКБ ($r = 0,18$; $p < 0,001$), и, кроме того, ИМТ являлся независимым фактором риска ЖКБ: при многофакторном анализе $OR = 1,09$ (95 % CI 1,06–1,14; $p < 0,001$).

При изучении средних уровней липидов сыворотки крови у мужчин в возрасте 35–54 лет установлено, что у мужчин с ЖКБ содержание ТГ ($1,53 \pm 0,15$ ммоль/л) было значимо больше, чем у мужчин без ЖКБ ($1,19 \pm 0,02$ ммоль/л). У женщин в возрасте 25–64 лет с ЖКБ концентрация липидов сыворотки крови, стандартизованная по возрасту и ИМТ (из-за существенной разницы в средних значениях возраста и ИМТ), практически не превышала таковую у женщин без ЖКБ. В группе женщин с сочетанием ЖКБ и ИБС из всех показателей только уровень ОХС ($222,6 \pm 9,4$ мг/дл) существенно превышал таковой у женщин без ЖКБ и ИБС ($p < 0,05$), хотя содержания ХС ЛПНП ($143,2 \pm 11,2$ мг/дл), ХС ЛПОНП ($21,9 \pm 1,9$ мг/дл) и ТГ ($109,4 \pm 9,6$ мг/дл) было наибольшими, а ХС ЛПВП ($55,4 \pm 2,9$ мг/дл) – наоборот, наименьшим в этих четырех группах (женщины с ЖКБ, с определенной ИБС, с ЖКБ в сочетании с ИБС и женщины без ЖКБ и ИБС), статистической значимости разница не достигла в силу большого разброса показателей [13].

Среди женщин в возрасте 25–64 лет гиперхолестеринемия обнаружена у 49,7 % лиц без ЖКБ и ИБС, у 57,3 % – с ЖКБ ($p > 0,05$), у 75 % – с сочетанием ЖКБ и ИБС ($p < 0,05$ по отношению к первой группе). У женщин без ЖКБ и ИБС выявлено 3,4 % лиц с гипертриглицеридемией, с ЖКБ – 4 % и с сочетанием ЖКБ и ИБС – 6,7 % ($p > 0,05$ во всех случаях) [13]. Таким образом, среди мужчин в возрасте 35–54 лет, так же как и среди женщин в возрасте 25–64 лет, не обнаружено существенной разницы в содержании липидов сыворотки крови между пациентами с ЖКБ, с «определенной» ИБС и при отсутствии ЖКБ и ИБС ($p > 0,05$) [14].

В обследованной нами группе женщин обнаружено 6,7 % лиц с СД II типа, с ЖКБ – 20,0 % ($V = 0,18$; $p < 0,01$; $OR = 5,7$; 95 % CI 2,4–13,3; $p < 0,001$). Среди обследованных женщин было 31,3 % лиц с АГ, а среди женщин с ЖКБ – 41,6 % ($V = 0,11$; $p < 0,05$). Проведение у женщин 25–64 лет многофакторного логисти-

ческого регрессионного анализа, включающего наличие или отсутствие ЖКБ, «определенной» ИБС, СД II типа и АГ, возраст, ИМТ, позволило установить, что ассоциация между наличием «определенной» ИБС и ЖКБ сохраняется при наличии или отсутствии АГ ($OR = 1,8$; 95 % CI 1,01–3,1; $p < 0,05$), ДЛП ($OR = 1,9$; 95 % CI 1,1–3,6; $p < 0,05$) или СД II типа ($OR = 1,8$; 95 % CI 1,03–3,6; $p < 0,05$), но исчезает при включении таких переменных, как возраст ($OR = 1,5$; 95 % CI 0,9–2,7; $p > 0,05$) и ИМТ ($OR = 1,6$; 95 % CI 0,9–2,9; $p > 0,05$) [2, 14].

Ассоциация между ЖКБ и риском ИБС подтверждена как в кросс-секционном [15], так и в проспективных исследованиях азиатских [16, 17] и европейских [18] популяций. По данным N. Mendez-Sanchez et al., у пациентов с ЖКБ так же, как и в нашей работе, наблюдается большая распространенность ИБС (15,96 %), чем у лиц контрольной группы без ЖКБ (4,52 %) ($p < 0,0001$) [15]. Наши результаты согласуются с результатами двух проспективных исследований: в German arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) показано, что в Германии наличие ЖКБ связано с повышением частоты ССЗ, включая инфаркт миокарда (отношение риска (HR) составило 1,24, 95 % CI 1,02–1,50) [18]; по сведениям Национальной статистической базы данных по медицинскому страхованию в Тайване (Taiwan National Health Insurance Research Database – NHIRD), у населения Тайваня при ЖКБ значительно чаще диагностируется ИБС (HR = 1,42; 95 % CI 1,28–1,58) [16].

Значительные ассоциации между ЖКБ и риском ИБС подтверждены в 2016 г. в крупном проспективном исследовании в Китае (China Kadoorie Biobank study), включавшем 199 292 мужчины и 288 081 женщину, которые наблюдались с 2004 по 2013 г., в среднем в течение 7,2 года [17]. Авторы выявили увеличение частоты ИБС на 23 % у пациентов с ЖКБ по сравнению с обследованными лицами без ЖКБ: HR = 1,23 (95 % CI 1,17–1,28). Гендерные различия в показателях риска ИБС, связанном с ЖКБ, были статистически значимыми ($p = 0,009$): риск ИБС у женщин с ЖКБ был выше, чем у мужчин [17].

В метаанализе L.L. Fan et al. среди пациентов с ЖКБ у женщин показан более высокий риск фатальных и нефатальных ССЗ, чем у мужчин [1]. В метаанализе 8 когортных исследований по оценке связи между ЖКБ и ССЗ, опубликованных с 1980 по 2017 г. и включающих около миллиона участников, объединенный относительный риск (RR) для фатальных и нефатальных событий ССЗ, ассоциированный с

ЖКБ (модель случайных эффектов), составляет 1,23 (95 % CI 1,17–1,30), у женщин – 1,24 (95 % CI 1,16–1,32), у мужчин – 1,18 (95 % CI 1,06–1,31) [1]. Метаанализ Y. Zheng et al., включающий 842 553 участника и 51 123 лица с ИБС, выявил ассоциацию между ЖКБ и ИБС: риск ИБС у больных ЖКБ был повышен на 23 % (15–33 %) [19].

В работе С.Е. Ruhl et al., проанализировавших данные Third US National Health and Nutrition Examination Survey, показано, что в общей популяции США как холецистолитиаз, так и холецистэктомия связаны с повышением риска общей смертности на 30 %, а также с повышением риска сердечно-сосудистой смертности на 49 % (HR = 1,4; 95 % CI 1,2–1,7) [20].

Наличие связи между метаболизмом липопротеинов плазмы крови и секрецией литогенной желчи ставит вопрос о взаимосвязи холестеринового холелитиаза и частоты ИБС [14]. М.С. Carey et al. приводят доказательства снижения скорости секреции желчных кислот и лецитина у пациентов с холестериновыми желчными камнями при повышении у них уровня секреции холестерина, что может свидетельствовать об усилении синтеза холестерина и, следовательно, повышать риск ССЗ [21]. Однако серьезные исследования в этой области не проводились, а ограниченные эпидемиологические данные иногда противоречат друг другу [22]. Y. Zheng et al. показали, что связь между ЖКБ и ИБС не зависит от уровня общего холестерина в сыворотке крови [19]. Сопоставление данных о повышении частоты ИБС у мужчин и ЖКБ у женщин может косвенно указывать на наличие обратной ассоциации этих болезней, учитывая, например, протективную роль женских половых гормонов при ИБС и противоположную – при ЖКБ [23]. Однако D.V. Petitti et al. [4] при оценке частоты формирования холестериновых желчных камней у женщин с ИБС пришли к прямо противоположным выводам. По их мнению, а также с точки зрения J.R. Thornton et al., общей основой для одновременного развития ИБС и холестеринового холелитиаза у мужчин и женщин является снижение уровня ХС ЛПВП под воздействием комплекса неблагоприятных факторов, в том числе генетических [4, 22]. Е.А. Vortnichak et al. в исследовании Framingham Heart Study в 1984 г. обнаружили, что у мужчин с ЖКБ повышен риск ИБС (OR = 1,75; 95 % CI 1,13–2,69), в то время как у женщин такой ассоциации не было [6]. Н.И. Serin et al. продемонстрировали прямую связь между ЖКБ и наличием абдоминально-тазовой атероматозной бляшки, которая является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска [24]. Ав-

торы делают вывод, что пациенты с ЖКБ имеют более высокий риск ССЗ.

По нашим данным, средний уровень ХС ЛПВП сыворотки крови у мужчин у женщин, больных ЖКБ и ИБС, был минимальным по сравнению с таковым у мужчин и женщин при отсутствии ЖКБ или ИБС, хотя различия не достигли уровня статистической значимости. К.Ф. Kozarsky et al. обнаружили повышенное количество скэвинджер-рецепторов класса В в гепатоцитах, обратно пропорционально связанное с содержанием ХС ЛПВП в плазме крови и прямо пропорционально – с секрецией ХС в желчь, как у больных с атеросклерозом, так и у лиц с ЖКБ [25].

N. Mendez-Sanchez et al. показали, что при однофакторном логистическом регрессионном анализе наиболее важными факторами риска развития ЖКБ были ИБС, ИМТ ≥ 30 кг/м², окружность талии, высокое АД и индекс НОМА-IR $> 2,5$ [15]. При многофакторном анализе (с учетом возраста, пола и ИМТ) риск развития ЖКБ у пациентов с ИБС был выше (OR 2,84; 95 % CI 1,33–6,07, $p < 0,007$). Авторы пришли к выводу, что пациенты с ИБС имеют повышенный риск развития ЖКБ. В работе J. Lv et al. отмечено статистически значимое влияние наличия АГ на риск ИБС у женщин с ЖКБ частично из-за общих патогенетических механизмов, которые способствуют увеличению риска ИБС [17]. При этом не наблюдалось никакого дополнительного влияния АГ на риск ИБС у мужчин с ЖКБ [17]. Однако в метаанализе Y. Zheng et al. показано, что у пациентов с ЖКБ, у которых не было ожирения, СД или АГ, риск ИБС выше, чем у тех, кто страдал этими заболеваниями [19]. А среди вегетарианцев в Тайване наличие ЖКБ не было ассоциировано ни с нарушениями липидного обмена, ни с низкой физической активностью, ни с СД, ни с ИБС, ни с числом беременностей у женщин-вегетарианок [10]. У мужчин-вегетарианцев выявлена связь ЖКБ с возрастом и уровнем общего билирубина в крови, а у женщин – с возрастом, ИМТ и потреблением алкоголя [10]. Все эти факты обуславливают необходимость дальнейших исследований в этой области.

В последние годы активно обсуждаются альтернативные потенциальные механизмы ассоциации желчнокаменной болезни с ИБС [26, 27]. Например, через призму повреждений микробиоты кишечника: не только с учетом повышенного риска ожирения, атеросклероза и ССЗ при дисбиозе кишечника, но и вследствие значительного нарушения биотрансформации вторичных желчных кислот [26]. В этой связи более пристальное внимание уделяют мужским поло-

вым гормонам, в частности глобулину, связывающему половые гормоны (sex hormone-binding globulin, SHBG), биомаркерам системного воспаления, инсулинорезистентности, содержанию витамина D, генетическим детерминантам [27], например, полиморфизму аполипопротеина E [28], С1-подобного белка I Ниманна–Пика (NPC1L1), транспортера, ответственного за перенос холестерина из кишечника в энтероциты и из желчи в гепатоциты человека [29] и др., учитывая тот факт, что наличие ИБС повышает риск ЖКБ даже у родственников первого поколения в 2,5 раза (RR = 2,5; 95 % CI 1,7–3,9) [30]. Заметим, что по результатам наших исследований частота аллелей и генотипов аполипопротеина E у женщин с ЖКБ и без нее не различалась: уровень полиморфизма гена *APOE* у женщин 25–64 лет с ЖКБ в эпидемиологическом исследовании (частота аллелей E2, E3, E4 составляла 0,127, 0,771, 0,102 соответственно) близок к регистрируемому в женской популяции 25–64 лет г. Новосибирска (частота аллелей E2, E3, E4 соответственно 0,060, 0,818, 0,122) [28].

Д.М. Shabanzadeh считает, что в будущих интервенционных испытаниях, направленных на предотвращение ССЗ путем улучшения состояния желудочно-кишечного тракта, должен проводиться скрининг с целью выявления ЖКБ с помощью сонографии [27]. С другой стороны, необходимы исследования детерминант риска ИБС для разработки более многогранных будущих стратегий профилактики или лечения желчнокаменной болезни.

ВЫВОДЫ

Среди неорганизованной популяции городских мужчин 35–54 лет не обнаружено значимой связи между наличием «определенной» ИБС и ЖКБ.

Среди неорганизованной популяции городских женщин в возрасте 25–64 лет установлена прямая ассоциация ЖКБ с «определенной» ИБС. Такая ассоциация не зависела от наличия или отсутствия АГ, ДЛП или СД II типа, но становилась незначимой при включении в анализ возраста и ИМТ.

Исследование выполнено в рамках выполнения бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (ГЗ № 0324-2018-0001, Пер. № АААА-А17-117112850280-2).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Fan L.L., Chen B.H., Dai Z.J.** The relation between gallstone disease and cardiovascular disease // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 15104.
2. **Григорьева И.Н.** Основные факторы риска желчнокаменной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007. № 6. С. 17–21.
3. **Koutselinis A., Boukis D., Kalapothaki V., Sparros L., Trichopoulos D.** Postmortem study of the prevalence of gallstones in Athens // *Digestion.* 1975. Vol. 13, N 5. P. 304–307.
4. **Friedman G.D.** The relationship between coronary heart disease and gallbladder disease: a critical review // *Ann. Int. Med.* 1968. Vol. 68. P. 222–235.
5. **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 // *N. Engl. J. Med.* 1981. Vol. 23. P. 1396–1398.
6. **Bortnichak E.A., Freeman D.H., Jr., Ostfeld A.M., Castelli W.P., Kannel W.B., Feinleib M., McNamara P.M.** The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in framingham, Massachusetts // *Am. J. Epidemiol.* 1985. Vol. 121. P. 19–30.
7. **Thistle J.L., Cleary P.A., Lachin J.M., Tyor M.P., Hersh T.** The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study // *Ann. Int. Med.* 1984. Vol. 101, N 2. P. 171–175.
8. **Attili A.F., Capocaccia R., Carulli N., Festi D., Roda E., Barbara L., Capocaccia L., Menotti A., Okolicsanyi L., Ricci G., Lalloni L., Mariotti S., Sama C., Scafato E.** Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis // *Hepatology.* 1997. Vol. 26, N 4. P. 809–818.
9. **Khan H.N., Harrison M., Bassett E.E., Bates T.** A 10-year follow-up of a longitudinal study of gallstone prevalence at necropsy in South East England // *Dig Dis. Sci.* 2009. Vol. 54, N 12. P. 2736–2741.
10. **Chen Y.-C., Chiou C., Lin M.-N., Lin C.-L.** The prevalence and risk factors for gallstone disease in Taiwanese vegetarians // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 12. P. e115145.
11. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий // *Рос. кардиол. журн.* 2017. № 5. С. 7–77.
12. **Курилович С.А., Решетников О.В.** Эпидемиология заболеваний органов пищеварения / ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск, 2000. 165 с.
13. **Григорьева И.Н., Тихонов А.В., Малютина С.К., Никитин Ю.П.** Ассоциация желчнокаменной болезни и нарушений липидного обмена (эпидемиологическое исследование) // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2004. № 4, прил. 2. С. 34–35.
14. **Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И.** Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2010. № 4. С. 64–68.
15. **Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponce-Rodriguez G., Ramos M.H., Uribe M.** Strong

- association between gallstones and cardiovascular disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 827–830.
16. Olaiya M.T., Chiou H.Y., Jeng J.S., Lien L.M., Hsieh F.I. Significantly increased risk of cardiovascular disease among patients with gallstone disease: A population-based cohort study // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e76448.
 17. Lv J., Qi L., Yu C., Guo Y., Bian Z., Chen Y., Yang L., Shen J., Wang S., Li M., Liu Y., Zhang L., Chen J., Chen Z., Li L. Gallstone disease and the risk of ischemic heart disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35. P. 2232–2237.
 18. Wirth J., Giuseppe R., Wientzek A., Katzke V.A., Kloss M., Kaaks R., Boeing H., Weikert C. Presence of gallstones and the risk of cardiovascular diseases: The EPIC-Germany cohort study // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015. Vol. 22. P. 326–334.
 19. Zheng Y., Xu M., Li Y., Hruby A., Rimm E.B., Hu F.B., Wirth J., Albert C.M., Rexrode K.M., Manson J.E., Qi L. Gallstones and risk of coronary heart disease: prospective analysis of 270,000 men and women from 3 US cohorts and meta-analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36, N 9. P. 1997–2003.
 20. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the united states // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. P. 508–516.
 21. Carey M.C., Mazer N.A. Biliary lipid secretion in health and in cholesterol gallstone disease // *Hepatology.* 1984. Vol. 4. P. 31S–37S.
 22. Thornton J.R., Heaton K.W., Macfarlane D.G. A relation between high-density-lipoprotein cholesterol and bile cholesterol saturation // *Br. Med. J.* 1981. Vol. 283, N 6303. P. 1352–1354.
 23. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчнокаменной болезни // *Терапевт. арх.* 2005. № 2. С. 49–52.
 24. Serin H.I., Yilmaz Y.K., Turan Y., Arslan E., Erkoç M.F., Dogan A., Celikbilek M. The association between gallstone disease and plaque in the abdominopelvic arteries // *J. Res. Med. Sci.* 2017. Vol. 27, N 22. P. 11.
 25. Kozarsky K.F., Donahee M.H., Rigotti A., Iqbal S.N., Edelman E.R., Krieger M. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and cholesterol levels // *Nature.* 1997. Vol. 387, N 6631. P. 414–417.
 26. Keren N., Konikoff F.M., Paitan Y., Gabay G., Reshef L., Naftali T., Gophna U. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients // *Environ. Microbiol. Rep.* 2015. Vol. 7. P. 874–880.
 27. Shabanzadeh D.M. New determinants for gallstone disease? // *Dan. Med. J.* 2018. Vol. 65, N 2. pii B5438.
 28. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Романова Т.И., Осипенко М.Ф., Егошина М.А., Сединина Е.В., Венжина Ю.Ю., Шахтштейдер Е.В., Куликов И.В., Максимов В.Н., Усов С.А., Мироненко Т.В., Данильчева Т.В., Иванова М.В., Потапова Т.А., Ромашенко А.Г., Малютина С.К., Воевода М.И. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь и панкреатит // *Бюл. СО РАМН.* 2006. Т. 26, № 4. С. 80–87.
 29. Lauridsen B.K., Stender S., Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in NPC1L1 and risk of gallstone disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, N 9. P. 1086.
 30. Cui Y., Li Z., Zhao E., Cui N. Risk factors in patients with hereditary gallstones in Chinese pedigrees // *Med. Princ. Pract.* 2012. Vol. 21, N 5. P. 467–471.

ASSOCIATION BETWEEN CORONARY HEART DISEASE AND GALLSTONE DISEASE
(EPIDEMIOLOGICAL STUDY)

I.N. Grigorieva^{1,2}, Yu.I. Ragino¹, T.I. Romanova¹, S.K. Malyutina¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

²Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

The aim of the study was to evaluate in the epidemiological study the possible association of coronary heart disease (CHD) and gallstone disease (GSD) in women aged 25–64 years and in men aged 35–54 years, and assess the possible impact on it of certain conventional risk factors (body mass index (BMI), dyslipoproteinemia (DLP), the presence of arterial hypertension (AH) and of diabetes mellitus (DM) type 2) in women. In the frame of the WHO “MONICA” programs it was shown, that among the unorganized urban men population ($n = 399$) there was no significant relationship between the presence of «definite» IHD and GSD: OR = 0.8 (95 % CI 0.1–6.4, $p = 0.8$). Among the unorganized urban women population ($n = 870$) a direct association of GSD with a «definite» coronary artery disease was established: OR = 2.0 (95 % CI 1.1–3.4; $p < 0.05$), which did not depend on the presence or absence of AH (OR = 1.8; 95 % CI 1.01–3.1; $p < 0.05$), DLP (OR = 1.9; 95 % CI 1.1–3.6; $p < 0.05$) or DM type 2 (OR = 1.8; 95 % CI 1.03–3.6; $p < 0.05$), but disappeared when age and BMI were included in the analysis (OR = 1.5; 95 % CI 0.9–2.7; $p > 0.05$ and OR = 1.6; 95 % CI 0.9–2.9; $p > 0.05$, respectively).

Keywords: coronary heart disease, gallstone disease, conventional risk factors.

Статья поступила 19 декабря 2018 г.,
принята в печать 14 марта 2019 г.