

## Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, И.А. Пенкина, Е.В. Сучкова

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

### Резюме

**Цель работы.** Сравнительное изучение особенностей изменений спектра желчных кислот (ЖК) в желчи у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

**Материалы и методы.** В исследование включено 140 пациентов, среди них 50 – с НАЖБП и 90 – с ЖКБ. Диагноз НАЖБП устанавливали на основании ультразвукового исследования печени. Определение эластичности и степени фиброза печени проводилось с использованием методики соноэластографии на аппарате AIXPLORER (Франция). Биопсия печени проводилась с помощью биопсийного пистолета FAST GUN (SteryLab, Италия) с последующим изучением ультратонких срезов в трансмиссионном микроскопе JEM 1200 EXII. Предкаменную стадию ЖКБ устанавливали на основании ультразвукового исследования желчного пузыря и биохимического исследования желчи, при котором оценивали уровень холестерина (ХС), ЖК, холатохолестериновый коэффициент. В крови уровень общего ХС, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы исследованы с помощью анализатора компании Labsystems (Финляндия). Исследование спектра ЖК в желчи проведено путем масс-спектрометрии на аппарате AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

**Результаты и обсуждение.** При биохимическом исследовании крови выявлено увеличение уровней ХС, триглицеридов, маркеров цитолиза и холестаза, наиболее выраженное у больных НАЖБП. Биохимическое исследование желчи показало увеличение содержания ХС, уменьшение общего количества ЖК и холатохолестеринового коэффициента в пузырной и печеночной желчи у больных НАЖБП и ЖКБ. При проведении масс-спектрометрии отмечено снижение общего количества свободных ЖК (холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой) и увеличение содержания конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой, урсodeзоксихолевой), наиболее выраженное у больных НАЖБП.

**Заключение.** Однонаправленные изменения спектра ЖК при НАЖБП и ЖКБ дают основание полагать, что пусковым механизмом в нарушении обмена ЖК является печень. Снижение первичных ЖК, дисбаланс фосфолипидов и ХС нарушают стабилизацию желчи, приводящую при неблагоприятных условиях к образованию камней в желчевыводящих путях.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, желчные кислоты.

*Для цитирования:* Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Пенкина И.А., Сучкова Е.В. Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 48–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105

## Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashovich, I.A. Penkina, E.V. Suchkova

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

**Aim.** Comparative studying of changes in the spectrum of bile acids in bile in patients with nonalcoholic fatty liver disease and cholelithiasis.

**Materials and methods.** 140 patients were included in the survey: 50 – with nonalcoholic fatty liver disease and 90 – with cholelithiasis. The diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease was established on the basis of ultrasound examination of the liver, the elasticity and fibrosis of liver by using the sonoelastography and liver biopsy. The prestone stage of cholelithiasis was established on the basis of ultrasound examination of the gallbladder and biochemical examination of bile. The level of total cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, alkaline phosphatase and gamma glutamyl transpeptidase were studied using the analyzer "Labsystems" (Finland). The spectrum of bile acids in bile is studied by mass spectrometry on AmazonX apparatus (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany).

**Results and discussion.** Biochemical blood test revealed increase of cholesterol, triglycerides, cytolysis markers, and cholestasis, the most pronounced in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Biochemical study of bile showed increase of cholesterol, decrease the total amount of bile acids and cholatecholesterol coefficient in the vesicle and hepatic bile in patients with nonalcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. Mass spectrometry showed decrease the total amount of free bile acids (choloic, chenodeoxycholic, deoxycholic) and increase the content of conjugated bile acids (glycocholic, glycodesoxycholic, taurocholic, taurodeoxycholic, ursodeoxycholic), the most pronounced in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

**Conclusion.** Unidirectional changes in the spectrum of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and cholelithiasis give reason to believe that the trigger mechanism in the disturbance of bile acids metabolism is the liver. Reduction of primary bile acids, imbalance of phospholipids and cholesterol disrupt the stabilization of bile, resulting in unfavorable conditions in the bile ducts to form stones.

*Keywords:* nonalcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, bile acids.

*For citation:* Vakhrushev Ya.M., Lukashovich A.P., Penkina I.A., Suchkova E.V. Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 48–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
ХС – холестерин  
ЩФ – щелочная фосфатаза

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает ведущую позицию среди хронических заболеваний печени, вытеснив поражения вирусной и алкогольной этиологии [1–4]. По данным литературы и результатам наших наблюдений, НАЖБП нередко сопутствует желчнокаменная болезнь (ЖКБ) [5–8]. Так, при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите ЖКБ диагностируется у 18,2 и 31,1% больных, соответственно [9]. В свою очередь, при предкаменной стадии ЖКБ НАЖБП диагностируется в 24,6% случаев, а на стадии сформированных камней – в 39,1% случаев [10]. В связи с этим возникает вопрос: имеют ли НАЖБП и ЖКБ разный патогенез, или ЖКБ является проявлением НАЖБП?

Одним из наиболее чувствительных показателей в оценке функционального состояния печени и билиарного тракта является состояние обмена желчных кислот (ЖК). В последние годы показано важное значение ЖК в желчном камнеобразовании [11]. Тем не менее характер изменений спектра ЖК как при НАЖБП, так и при ЖКБ остается недостаточно изученным.

**Целью** нашей работы явилось сравнительное изучение особенностей изменений спектра ЖК в желчи у больных НАЖБП и ЖКБ.

## Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись возраст 18–60 лет, НАЖБП в стадии стеатоза печени, ЖКБ I (предкаменной) стадии, наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на обследование, критериями исключения – возраст младше 18 и старше 60 лет, фиброз и цирроз печени, острые гепатиты, алкогольные и вирусные поражения печени, онкологические заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации.

В обследовании больных, помимо общеклинических данных, использовались биохимические анализы крови, включающие оценку уровня общего холестерина (ХС) и триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина с помощью анализатора компании Labsystems (Финляндия).

В верификации НАЖБП использовались результаты ультразвукового исследования (увеличение размеров печени, повышение эхогенности, снижение звукопроводности и плотности печени). Определение эластичности и степени фиброза печени проводилось с использованием методики синопластографии на аппарате AIXPLORER (Франция). Биопсия печени проводилась с помощью биопсийного пистолета FAST GUN (Sterylab, Италия) с последующим изучением ультратонких срезов в трансмиссионном микроскопе JEM 1200 EXII. В диагностике предкаменной стадии ЖКБ использовали данные ультразвуковых исследований желчного пузыря (густая неоднородная желчь, замазкообразная желчь или взвесь гиперэхогенных частиц) и биохимического исследования желчи. В желчи, полученной методом многофракционного дуоденального зондирования,

определялась концентрация общего пула ЖК (ориентировочно по холевой кислоте) и ХС с помощью спектрофотометрического метода, после чего высчитывался холатохолестериновый коэффициент для порций «В» и «С» желчи.

Фракции ЖК в желчи определяли на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов в диапазоне  $m/z$  от 100 до 2000. Напряжение на капилляре – 4500 В. В качестве газосущителя использовался азот с температурой 300 °С и расходом 8 л · мин<sup>-1</sup>. Желчь растворяли в дистиллированной воде в концентрации 1:1. Затем 1 мкл раствора доводили водой до объема 1 мл. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

При проведении исследования использовалось руководство ICH по доброкачественной клинической практике. Обследование больных проводилось на основании подписания ими информированного добровольного согласия больного согласно Приказу №390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под №24082).

Расчет необходимого числа наблюдений проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования  $p=0,80$  и выполнен с помощью статистических программных пакетов Statistica 6.1 (Stat Soft Inc., США). Распределение больных на группы проводилось методом типологической выборки. Использовались параметрические (расчет относительных величин, средней и ошибки средней, критерия Стьюдента) статистические методы. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами  $p<0,05$ .

Контрольную группу составили 30 лиц в возрасте 18–60 лет, не имеющих жалоб со стороны гепатобилиарной системы.

## Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов, среди них 50 – с НАЖБП и 90 – с ЖКБ. Среди больных НАЖБП женщин было 36, мужчин – 14, средний возраст составил 50,2±1,1 года. В группе больных ЖКБ женщин было 68, мужчин – 22, средний возраст составил 40,3±2,6 года.

По результатам биохимического исследования крови у большинства обследованных больных выявлено увеличение уровня общего ХС и триглицеридов, а также маркеров холестаза (ЩФ и ГГТ) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Кроме того, при НАЖБП наблюдается существенное увеличение маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) по отношению к контрольной группе и группе больных ЖКБ.

При биохимическом исследовании желчи отмечено уменьшение суммарного количества ЖК в порции «В» желчи (28,49±1,1 ммоль/л,  $p<0,05$  у больных НАЖБП и 22,8±2,2 ммоль/л,  $p<0,05$  у больных ЖКБ), в порции «С» желчи (13,29±0,54 ммоль/л,  $p>0,05$  у больных НАЖБП и 7,0±1,4 ммоль/л,  $p<0,05$  у больных ЖКБ) по сравнению с контрольной группой (54,6±5,4 и 17,4±2,9 ммоль/л, соответственно). Содержание ХС в желчи имело тенденцию

*Сведения об авторах:*

*Вахрушев Яков Максимович* – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

*Пенкина Ирина Александровна* – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

*Сучкова Елена Владимировна* – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

*Контактная информация:*

*Лукашевич Анна Павловна* – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела; тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

**Таблица 1. Результаты биохимических исследований крови**

Показатели	Группа больных НАЖБП (n=50)	Группа больных ЖКБ (n=90)	Контрольная группа (n=30)
Общий ХС, ммоль/л	5,54±0,06***	5,15±0,16	5,13±0,07
Триглицериды, г/л	1,91±0,08***	1,35±0,12	0,88±0,24
АЛТ, ед/л	45,0±3,8***	23,84±2,85	18,63±0,82
АСТ, ед/л	34,2±3,36***	23,63±2,08	23,5±2,31
Общий билирубин, мкмоль/л	14,6±1,2	12,4±1,92	11,61±1,36
ЩФ, ммоль/л	156,0±5,83*	145,63±11,6**	73,64±6,53
ГГТП, ед/л	49,0±8,6*	51,67±4,15**	18,5±0,76

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – достоверные изменения по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные изменения по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ); n – количество наблюдений.

**Таблица 2. Содержание ЖК в желчи у больных НАЖБП и ЖКБ (мг/мл)**

ЖК	Группа больных НАЖБП (n=8)		Группа больных ЖКБ (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	порция «В»	порция «С»	порция «В»	порция «С»	порция «В»	порция «С»
Холевая	0,01±0,01***	0,01±0,01***	0,105±0,03	0,048±0,01**	0,11±0,01	0,08±0,01
Хенодезоксихолевая	0,03±0,02	0,041±0,03	0,035±0,03	0,01±0,01	0,07±0,02	0,03±0,01
Гликохолевая	17,57±3,33**	6,7±1,67**	10,02±2,14**	2,91±1,16**	2,7±0,03	0,18±0,02
Гликодезоксихолевая	40,05±11,05**	10,61±2,39***	19,48±3,91**	4,12±1,41**	3,62±0,04	0,16±0,02
Таурохолевая	6,07±3,5	2,45±1,16	5,13±2,09	1,56±0,95	1,15±0,02	0,08±0,01
Таурodeзоксихолевая	10,7±3,9**	3,5±1,6	9,14±3,02**	2,17±1,04	1,49±0,02	0,09±0,01
Урсodeзоксихолевая	0,14±0,05	0,03±0,02	0,136±0,02	0,035±0,03	0,1±0,01	0,02±0,01
Дезоксихолевая	0,07±0,06**	0,08±0,04	0,11±0,04**	0,07±0,04	0,22±0,02	0,03±0,01

к увеличению у больных обеих групп по сравнению с контрольной группой. При определении холатохолестеринового коэффициента отмечено достоверное его уменьшение в порции «В» желчи ( $0,9 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,05$  у больных НАЖБП и  $4,6 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p < 0,05$  у больных ЖКБ), в порции «С» желчи ( $0,89 \pm 0,13$  ммоль/л,  $p < 0,05$  у больных НАЖБП и  $2,2 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p < 0,05$  у больных ЖКБ) по сравнению с контрольной группой ( $12,1 \pm 3,3$  и  $6,1 \pm 0,8$  ммоль/л, соответственно).

По результатам масс-спектрометрии в целом у большинства обследованных нами больных выявлено уменьшение содержания свободных ЖК (преимущественно холевой) и увеличение содержания конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, таурodeзоксихолевой) в порциях «В» и «С» желчи по сравнению с контрольной группой (табл. 2). При этом снижение содержания холевой кислоты в пузырной и печеночной желчи больных НАЖБП было значительным и достоверно уменьшено в отношении не только контрольной группы, но и больных ЖКБ.

Хенодезоксихолевая кислота имела тенденцию к снижению в порциях «В» желчи у больных обеих групп, а в порциях «С» желчи изменения ее концентрации оказались разнонаправленными: у больных НАЖБП отмечено некоторое увеличение ее содержания, у больных ЖКБ – снижение. Содержание гликохолевой и гликодезоксихолевой кислот у больных НАЖБП в обеих порциях желчи существенно превосходило таковое у контрольной группы и больных ЖКБ, а концентрация таурохолевой и таурodeзоксихолевой кислот имела тенденцию к увеличению у больных НАЖБП в обеих порциях желчи по отношению к контрольной группе и больным ЖКБ. Таким образом, у больных НАЖБП отмечено более существенное снижение содержания свободных ЖК и более значительное увеличение концентрации конъюгированных ЖК по сравнению с контрольной группой и больными ЖКБ. Содержание урсodeзоксихолевой кислоты в порциях «В» и «С» желчи у

больных НАЖБП и ЖКБ имело тенденцию к увеличению по сравнению с контрольной группой. Концентрация дезоксихолевой кислоты в пузырной желчи достоверно ниже у больных НАЖБП и ЖКБ по сравнению с контрольной группой, но это снижение более заметно у больных НАЖБП. В печеночной желчи содержание дезоксихолевой кислоты имело тенденцию к увеличению у больных НАЖБП и ЖКБ по сравнению с контрольной группой.

Известно, что свободные ЖК синтезируются исключительно в печени, соответственно, снижение их концентрации свидетельствует о поражении гепатоцитов. В настоящей работе установлено повышение у больных НАЖБП маркеров холестаза и цитолиза. При холестазе ЖК способны разрушать апикальные мембраны гепатоцитов и повреждать эпителий желчных протоков и, как следствие, повышать в крови содержание ГГТП [12].

Синтез ЖК из ХС происходит в гепатоците и включает 17 различных ферментов, которые располагаются в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и пероксисомах [13]. При жировом гепатозе, независимо от этиологических факторов, происходит повреждение гепатоцитов свободными жирными кислотами, которые, являясь субстратом перекисного окисления липидов, вызывают набухание митохондрий, повреждение лизосом, деструкцию клеточных мембран [14]. Это приводит к резкому снижению синтеза и экскреции ЖК на фоне повышенной секреции ХС. Но необходимо учитывать, что на синтез ЖК влияют не только состояние печени и сами ЖК, которые могут по принципу отрицательной обратной связи способствовать увеличению или уменьшению их содержания, так и ХС, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, инсулин, циркадные ритмы [12, 13, 15]. В поддержании гомеостаза ЖК активно участвует тонкая кишка путем синтеза энтероцитами фактора роста фибробластов-15, который регулирует ряд ферментов, ответственных за синтез ЖК [12].

У обследованных нами больных выявлено увеличение содержания конъюгированных ЖК, более выраженное

у пациентов с НАЖБП, но при этом соблюдалось правильное взаимоотношение глициновых конъюгатов (гликохолевой и гликодезоксихолевой ЖК) к тауриновым (таурохолевой и тауродеззоксихолевой ЖК) 3:1. Степень конъюгации ЖК в определенной мере находится в зависимости и от пищевого рациона, и от кишечной микрофлоры [12, 16].

## Заключение

Определение холатохолестеринового коэффициента, являющегося показателем литогенности желчи, основывается лишь на данных исследования ХС и холевой кислоты. Более полную информацию о нарушениях обмена ЖК при НАЖБП и ЖКБ дает определение состава ЖК в желчи. Так, при масс-спектрометрии желчи выявляется снижение

общего количества свободных ЖК (холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой) и увеличение содержания конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродеззоксихолевой, урсодеззоксихолевой), наиболее выраженное у больных НАЖБП. Односторонние изменения спектра ЖК при НАЖБП и ЖКБ дают основание полагать, что пусковым механизмом в нарушении обмена ЖК является печень. Снижение первичных ЖК, дисбаланс фосфолипидов и ХС нарушают стабилизацию желчи, приводящей при неблагоприятных условиях в желчевыводящих путях (гипотония и аномалии развития желчного пузыря, воспалительные процессы) к образованию камней [17].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48(1):104-12. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.009
- Lewis JR, Mohanty SR. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*. 2010;55:560-78. doi: 10.1007/s10620-009-1081-0
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK, Tsukanov VV, Ushakova TI. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Kolo-proktologii*. 2015;25(6):31-41 (In Russ.)].
- Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. *Терапевтический архив*. 2017;12(2):226-32 [Bueverov AO, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Therapeutic Archive*. 2017;12(2):226-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178912226-232
- Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчекаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения. *Фарматека*. 2018;S3:68-75 [Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, Radchenko VG. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new view on old relationships. *Farmateka*. 2018;S3:68-75 (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s3.68-74
- Garcia-Monzon C, Vargas-Castrillon J, Porrero JL, et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. *Liver Int*. 2015;35(8):1983-91. doi: 10.1111/liv.12813
- Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389-96. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2
- Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Урсодеззоксихолевая кислота снижает риск желчного камнеобразования при жировом гепатозе. *Врач-аспирант*. 2011;4(5):727-31 [Vakhrushev YaM, Suchkova EV. Ursodeoxycholic acid reduces the risk of cholelithogenesis in fatty hepatitis. *Vrach-aspirant*. 2011;4(5):727-31 (In Russ.)].
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016;(9):78-83 [Radchenko VG, Seliverstov PV, Ledentsova SS, Manyakov AV. Non-alcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2016;(9):78-83 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688978-83
- Лукашевич А.П. Особенности нарушений функционального состояния кишечника при желчнокаменной болезни и возможности их коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. Ижевск; 2017. Доступно по ссылке: [http://www.pisma.ru/index.php?option=com\\_mtree&task=att\\_download&link\\_id=181&cf\\_id=24](http://www.pisma.ru/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=181&cf_id=24). Ссылка активна на 14.09.2018 [Lukashevich AP. *Osobennosti narusheniy funktsional'no-*
- go sostoyaniya kishechnika pri zhelchnokamennoy bolezni i vozmozhnosti ikh korrektsii* [Features of violations of the functional state of the intestine in cholelithiasis and the possibility of their correction] [dissertation]. Izhevsk; 2017. Available at: [http://www.pisma.ru/index.php?option=com\\_mtree&task=att\\_download&link\\_id=181&cf\\_id=24](http://www.pisma.ru/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=181&cf_id=24) (In Russ.)].
- Гирса В.Н. Билиарный сладж: клиническое значение и диагностика. *Вестник ВГМУ*. 2013;12(4):19-26 [Girsa VN. Biliary sludge: clinical significance and diagnosis. *Vestnik VGMU*. 2013;12(4):19-26 (In Russ.)].
- Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(4):3-13 [Ilchenko AA. Bile acids in normal and pathology. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2010;(4):3-13 (In Russ.)].
- Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2017;1(2):87-91 [Grinevich VB, Sas EI. Physiological effects of bile acids. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2017;1(2):87-91 (In Russ.)].
- Ефименко Н.В., Ледовская Т.И., Федорова Т.Е., Вахаева З.А., Кайсинова А.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные аспекты этиопатогенеза и лечения. *Вестник Авиценны*. 2017;19(3):393-8 [Efimenko NV, Ledovskaya TI, Fyodorova TE, Vakhaeva ZA, Kaysinova AS. Non-alcoholic fatty liver disease: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *Vestnik Avitsenny*. 2017;19(3):393-8. (In Russ.)]. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-3-393-398
- Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М. О роли гормонов в нарушении функционального состояния тонкой кишки при желчнокаменной болезни. 43-я научная сессия ЦНИИГ «От традиций к инновациям»; Март 2-3, 2017; Москва. Доступно по ссылке: <http://xn--80afhm2algcba7n.xn--p1ai/d/722621/d/teziyagastro17.pdf> [Lukashevich AP, Vakhrushev YM. About the role of hormones in violation of functional state of the small intestine in cholelithiasis. 43-ya nauchnaya sessiya TsNIIG «Ot traditsii k innovatsiyam»; Mart 2-3, 2017; Moskva [The 43<sup>rd</sup> Scientific Session of the Central Research Institute of Research "From traditions to innovations"; March 2-3, 2017; Moscow]. Available at: <http://xn--80afhm2algcba7n.xn--p1ai/d/722621/d/teziyagastro17.pdf> (In Russ.)]. Ссылка активна на 14.09.2018.
- Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю., Пенкина И.А. Интестинальные механизмы в нарушении enteroгепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(2):105-11 [Vakhrushev YM, Lukashevich AP, Gorbunov AYU, Penkina IA. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2017;72(2):105-11 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn807
- Вахрушев Я.М., Петрова Л.И. О механизмах формирования холелитиаза у больных с деформацией желчного пузыря. *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии*. 2003;16-17:24-6 [Vakhrushev YaM, Petrova LI. About mechanisms of formation of cholelithiasis in patients with gallbladder deformity. *Sibirskii Zhurnal Gastroenterologii i Hepatologii*. 2003;16-17:24-6 (In Russ.)].

Поступила 01.10.2018