

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Миронова Екатерина Дмитриевна

**Оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной
литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью,
основанные на клинико-инструментальных, лабораторных и
иммуноморфологических данных**

14.01.28 - Гастроэнтерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Михаил Алексеевич

Москва - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА	11
1.1. Эпидемиология и этиопатогенез желчнокаменной болезни	11
1.2. Желчнокаменная болезнь и ее ассоциация с метаболическим синдромом и его компонентами.....	14
1.3. Роль <i>Helicobacter pylori</i> в патогенезе желчнокаменной болезни и ее факторов риска	23
1.4. Взаимосвязь между развитием желчных конкрементов и нарушениями моторики желчного пузыря и кишечника.....	30
1.5. Современные направления в лечении желчнокаменной болезни.....	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	41
2.2. Методы исследования	43
2.2.1. Методы лабораторного исследования	45
2.2.2. Инструментальные методы исследования	46
2.2.3. Морфометрические и иммуногистохимические методы исследования	47
2.3. Статистическая обработка полученных результатов исследования.....	49
2.4. Лечение.....	52
Глава 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И НОРМОХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ	53
3.1. Клинические и лабораторные особенности течения заболевания.....	53
3.2. Результаты инструментального обследования пациентов.....	66
Глава 4. ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ПОМОЩИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И РОЗУВАСТАТИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ	69
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВУЮ КИСЛОТУ НА ОСНОВАНИИ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87

ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) представляет собой одну из наиболее важных медико-социальных проблем, современного общества [4, 27, 127, 212, 266, 332, 333].

Холелитиаз сопровождается снижением качества жизни пациентов [9, 225], развитием различных осложнений, которые могут носить жизнеугрожающий характер, и увеличивающейся частотой хирургических вмешательств, что приводит к значительной финансовой нагрузке на мировую систему здравоохранения [273].

В связи с этим возникает необходимость изучения новых этиопатогенетических и прогностических факторов, которые дадут возможность уменьшить частоту развития ЖКБ и/или прогнозировать возможность медикаментозного литолиза. Полученные данные позволят верифицировать конкременты в желчном пузыре на ранних стадиях, включая доклиническую, и предотвратить не только прогрессирование заболевания, но и развитие различных осложнений, включая панкреатит, холецистит, присоединение вторичных инфекций [20, 26, 225, 286] и онкологических заболеваний органов пищеварительной системы [17, 26].

В последнее десятилетие все больше накапливается данных о новых механизмах этиопатогенеза ЖКБ. Так, многочисленные исследования свидетельствуют о том, что гиперхолестеринемия (ГХ) и изменение продукции печеночного холестерина являются важными факторами формирования желчных конкрементов. Ранее проведенные исследования продемонстрировали влияние метаболических нарушений на развитие ЖКБ и ее дальнейшее прогрессирование [31, 37, 55, 98, 119, 122, 268].

Также была подтверждена ассоциация между инфицированием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и ЖКБ в анамнезе [87, 220, 362, 393].

При этом все больше данных свидетельствуют о значимой роли холестерина на различных этапах развития бактериальной инфекции [174, 179, 248, 316, 375].

С другой стороны, на камнеобразование влияет снижение моторно-эвакуаторной функции кишечника [118, 123, 126, 162, 345, 377] и желчного пузыря [101, 117, 118], которые могут быть связаны с уменьшением продукции мотилина.

На сегодняшний день актуальной проблемой является разработка новых эффективных методов лечения ЖКБ, которые могли бы воздействовать на различные этиопатогенетические факторы. Одним из наиболее перспективных методов, который требует изучения, является использование комбинации урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и розувастатина у пациентов с ЖКБ с ГХ и наличием инфекции *H. pylori*.

Степень разработанности темы

Тема гепатобилиарных заболеваний является одной из важнейших в гастроэнтерологии. Достаточно большая часть научных исследований, отражающих данную проблему, посвящена изучению факторов риска развития ЖКБ и разработке современных методов лечения. Также, недостаточно изучено влияние эндокринных клеток в слизистой оболочке желудка, продуцирующих мотилин (М-клеток), на формирование желчных конкрементов и эффективность литолиза.

Настоящее исследование посвящено сравнительной оценке эффективности литолитической комбинированной терапии УДХК с розувастатином у пациентов с ЖКБ и ГХ и монотерапии УДХК у лиц ЖКБ с наличием ГХ и без нее. Произведен анализ результатов антихеликобактерной терапии 1-й линии у лиц с ЖКБ, получающих различную комбинацию компонентов литолитической терапии.

В работе была изучена роль эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин, на камнеобразование и эффективность литолитической терапии. Особый интерес, для современной гастроэнтерологии, представляет разработка методов прогнозирования эффективности литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ, которые были предложены в данной работе.

Цель исследования – оптимизация и прогнозирование эффективности медикаментозной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью

на основе клинико-инструментальных, лабораторных и иммуноморфологических данных.

Задачи исследования

1. Дополнить основные клинические, лабораторные и иммуноморфологические особенности желчнокаменной болезни у лиц с гиперхолестеринемией и без нее.

2. Определить роль эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин, в возникновении и течении желчнокаменной болезни.

3. Оценить результаты лекарственной литотрипсии у пациентов с желчнокаменной болезнью с гиперхолестеринемией, при применении урсодезоксихолевой кислоты в комбинации с розувастатином и ее влияние на эффективность эрадикационной терапии первой линии при наличии инфекции *H.pylori*.

4. Определить основные факторы, влияющие на результаты литолитической терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией при применении урсодезоксихолевой кислоты.

5. Разработать математическую модель прогнозирования эффективности литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью.

Научная новизна

Впервые дана оценка роли эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении и течении желчнокаменной болезни у лиц без гиперхолестеринемии и при ее наличии, а также их роль в прогнозировании исходов литолитической терапии.

Определена эффективность проведения литолитической терапии при использовании комбинации урсодезоксихолевой кислоты с розувастатином у больных с желчнокаменной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией и при наличии инфекции *H.pylori*.

Разработана математическая модель прогнозирования результатов консервативной литолитической терапии урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с желчнокаменной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные в результате исследования, могут быть использованы для разработки рекомендаций по первичной профилактике желчнокаменной болезни.

Определена роль эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в прогнозировании возникновения желчнокаменной болезни, а также в оценке эффективности последующей литолитической терапии.

Доказана эффективность комбинации урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией в качестве литолитической терапии и ее способность повышать качество эрадикации при наличии *H.pylori*.

Разработанная математическая модель, основанная на современных методах статистического анализа, дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность консервативной литолитической терапии у пациентов с конкрементами желчного пузыря менее 10 мм в диаметре и гиперхолестеринемией при использовании урсодезоксихолевой кислоты.

Методология и методы исследования

Исследование было выполнено на кафедре поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). На исследование получено разрешение Локального этического комитета (Выписка из протокола № 34-20 от 09.12.2020).

Основным методологическим направлением данной научной работы является системный подход в связи с многоаспектностью изучаемых задач. Диссертационное исследование было выполнено в два этапа. На первом этапе испытуемые всех групп были обследованы по единому плану, который позволил изучить клинико-anamnestические, инструментальные, лабораторные и иммуноморфологические особенности заболевания. На втором этапе пациентам с ЖКБ была предложена та или иная схема литолитической терапии. На конечном этапе был прове-

ден статистический анализ, позволяющий на основе установленных закономерностей сформулировать выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. На развитие конкрементов в желчном пузыре, наряду с профессиональной деятельностью, низкой физической активностью и нерациональным питанием, метаболическим синдром и его компонентами, влияет уменьшение числа эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин.

2. У больных с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией использование комбинации препаратов урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина повышает эффективность литолитической терапии на 30% по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой. Включение в терапию первой линии розувастатина повышает эффективность эрадикационной терапии.

3. У пациентов с желчнокаменной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией на эффективность литолитической терапии при использовании урсодезоксихолевой кислоты влияют концентрация общего холестерина, количество М-клеток в слизистой оболочке желудка, продуцирующих мотилин, индекс массы тела и количество компонентов метаболического синдрома. Разработанная математическая модель, дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать терапевтический эффект литолитической терапии у данной группы больных.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора состоит в сборе и обработке материала, получении исходных данных, разработке алгоритма проведения исследования, выполнении статистических расчетов. Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается достаточно большим объемом исследованного материала, использованием адекватных

методов исследования, применением современных и информативных методов математикой обработки данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Методы и результаты исследования внедрены в лечебный процесс клинко-диагностического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) и терапевтических отделений ГБУЗ Диагностического центра №5 Департамента здравоохранения города Москвы. Отдельные фрагменты работы используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Апробация диссертационного материала

Работа апробирована на совместном заседании кафедр: поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференциях:

- 1) I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийская конференция молодых терапевтов (г. Москва, 2017 год);
- 2) XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (г. Москва, 2017 год);
- 3) IV Всероссийская с международным участием студенческая научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образований» (г. Рязань, 2018 год);
- 4) XXIV Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (г. Москва, 2018 год);
- 5) Конкурс молодых терапевтов на VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2019 год);

б) Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2020 год);

7) XVI Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (г. Москва, 2020 год).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 14 работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (из них 3 статьи индексируемые в Scopus и 1 – Web of Science), 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конгрессов и конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют паспорту научной специальности 14.01.28 – Гастроэнтерология (п.п. № 7, № 12).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 149 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 11 рисунками. Список литературы содержит 396 источника, из них 37 отечественных и 359 иностранных авторов.

Глава 1. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

1.1. Эпидемиология и этиопатогенез желчнокаменной болезни

ЖКБ является одним из самых распространенных заболеваний в современном мире, которое встречается у 10–20% населения развитых стран [4, 27, 127, 212, 266, 332, 333].

Среди взрослого населения г. Москвы конкременты в желчном пузыре были обнаружены у 37,6% [9].

В последние годы встречаемость конкрементов в желчном пузыре стремительно увеличивается, почти в 2 раза примерно каждые 10 лет в связи с изменениями условий жизни, рациона питания, широкого использования ультразвуковой (УЗИ) диагностики, растущей популярности медицинского обслуживания и других факторов [4, 252].

Высокая распространенность холестериновых желчных камней [4, 27, 127, 212, 266, 332, 333], наблюдающийся рост числа больных детского и подросткового возраста, выявление новых звеньев этиопатогенеза и чрезмерные затраты здравоохранения на лечение больных с холелитиазом определяют особую актуальность данной проблемы.

Холецистэктомия (ХЭ) является одним из наиболее часто выполняемых хирургических вмешательств. Только в США число ХЭ превышает 700 тыс. в год [78, 260, 273, 333].

В связи с этим ЖКБ оказывает ощутимую финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Например, в США ежегодная стоимость хирургического лечения пациентов с ЖКБ оценивается в 6,5 млрд долл. [273].

К сожалению, камненосительство может повлиять на качество жизни пациента, в связи с возникновением боли в верхней части живота, мучительной тошнотой, рвотой и ощущением тяжести в правом подреберье после еды [9, 225].

Больные с холелитиазом предрасположены к возникновению ряда осложнений, которые могут носить жизнеугрожающий характер. Так, пациенты с ЖКБ подвержены:

- 1) развитию холецистита,
- 2) развитию панкреатита,
- 3) присоединению вторичных инфекций [20, 26, 225, 286],
- 4) формированию опухоли органов, анатомически тесно связанных с желчным пузырем:

– некардиальный рак желудка,

- гепатоцеллюлярная карцинома,
- холангиокарцинома,
- рак поджелудочной железы и ампулы фатерова соска,

- 5) манифестации новообразований нижележащих отделов желудочно-

кишечного тракта:

- карциноид тонкой кишки,
- колоректальный рак [17, 26].

Настораживает тот факт, что среди населения растет распространённость острого холецистита. В США только с 2006 по 2014 гг. количество поступлений в отделения неотложной помощи по поводу ЖКБ и холецистита выросло на 34% [278, 279].

При этом следует подчеркнуть, что наличие конкрементов в желчном пузыре связано:

- 1) с высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

- 2) с высоким риском смертности от онкологических заболеваний [310, 392],

- 3) с повышенным риском развития хронических заболеваний, таких как:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС),
- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП),
- сахарный диабет (СД),
- артериальная гипертензия (АГ) [98, 140, 195, 286].

Многочисленные исследования указывают на существование сложных этиопатогенетических путей, связывающих возникновение камней в желчном пузыре с изменением системного гомеостаза и вовлечением в патологический процесс нескольких наиболее важных органов человека [13, 16, 98, 117, 118].

Критическими факторами, способствующими образованию холестериновых желчных камней, являются

- 1) нарушение моторики желчного пузыря,
- 2) гиперсекреция и накопление муцина в просвете желчного пузыря с продолжающимся локальным иммуноопосредованным воспалением, с быстрым фазовым переходом холестерина из перенасыщенной печеночной желчи и осаждением твердых холестериновых кристаллов [8, 16, 83, 101, 117, 118].

Дополнительные факторы камнеобразования включают:

- женский пол,
- полиморфизм генов,
- повышенную абсорбцию желчного и пищевого холестерина,
- вялую кишечную моторику,
- качественные, количественные или топографические изменения кишечной микробиоты,
- инфицирование *H. pylori*,
- потребление высококалорийной пищи,
- низкую физическую активность
- метаболические нарушения [16, 117, 118, 190, 255, 362, 372].

Сложные и изменчивые взаимодействия патогенных факторов, способствующих развитию ЖКБ, требуют всестороннего обсуждения для выработки оптимальной тактики ведения больного. Вместе с тем следует подчеркнуть, что многие патогенетические особенности возникновения ЖКБ могут носить управляемый характер и подвергаться обратному развитию.

Исходя из вышесказанного, ЖКБ является, по существу, одним из проявлений системного патологического процесса, который требует более детального изучения

и может регулироваться как терапевтическими, так и хирургическими методами, приводящими к снижению прямых и косвенных затрат на здравоохранение.

1.2. Желчнокаменная болезнь и ее ассоциация с метаболическим синдромом и его компонентами

Опубликовано достаточно большое количество научных работ, в которых была доказана положительная ассоциация между камненосительством и наличием метаболических нарушений [31, 37, 55, 98, 119, 122, 268].

В свою очередь, метаболический синдром (МС) несет серьезную финансовую нагрузку на систему здравоохранения цивилизованного мира, так как является глобальной проблемой современности. Согласно последним данным, МС встречается более чем у четверти жителей развитых стран [1, 106], что, несомненно, увеличивает заболеваемость ЖКБ.

Некоторые ученые предлагают рассматривать ЖКБ как один из компонентов МС [7, 24], поскольку ассоциация между холелитиазом и МС имеет обширную доказательную базу и была подтверждена в многочисленных научных исследованиях [31, 37, 55, 98, 119, 122, 268].

Важно отметить, что на формирование желчных конкрементов влияет степень выраженности метаболических нарушений, поскольку риск развития ЖКБ положительно коррелирует с количеством компонентов МС [18, 98, 108].

Метаболические нарушения влияют на манифестацию заболевания, увеличение диаметра камней и увеличивают риск формирования осложненного течения холелитиаза [18, 19, 67].

Среди пациентов с ЖКБ с клиническими проявлениями заболевания в 2 раза чаще верифицируют МС и его компоненты, по сравнению с больными, которые не имеют жалоб [19, 47, 67].

Как правило, у пациентов с осложненным течением заболевания:

- констатируется более выраженное ожирение,
- констатируется нарушение углеводного обмена,

– чаще встречается АГ.

При этом низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и высокий уровень триглицеридов (ТГ) в плазме крови оказывают значимое влияние на формирование болевого синдрома [19].

У лиц с МС отмечается наличие постоянного хронического системного воспаления, с накоплением медиаторов воспаления, таких как

- фактор некроза опухоли- α (TNF- α),
- интерлейкин-6 (IL-6),
- IL-8,
- хемокины из семейства СХС,
- С-реактивный белок (СРБ),

чем в контрольных группах с одинаковыми показателями по возрасту и полу [238, 243, 247, 257, 386].

Эти же вышеуказанные показатели, как правило, ассоциируются с камнеобразованием в желчном пузыре, поскольку окислительный стресс и воздействие свободных радикалов на стенку желчного пузыря сопровождают холелитиаз [16, 143, 186, 199, 229, 244].

Не остается сомнений, что нарушения в метаболическом гомеостазе носят системный характер и влияют на развитие различных органных патологий, которые необходимо рассматривать в контексте единого синдрома. На сегодняшний день исследователи рассматривают МС как сложное полиорганное заболевание, затрагивающее все виды обмена веществ и сопровождающееся:

- нарушениями углеводного обмена,
- триглицеридемией,
- снижением уровня ХС ЛПВП,
- повышением артериального давления (АД),
- избыточной массой тела [48].

До сих пор не был установлен единый патогенетический механизм, который мог бы объединить патофизиологию МС, однако многочисленные исследования

показывают, что ожирение и резистентность к инсулину могут играть центральную роль в патогенезе МС [13, 41, 70].

В ряде исследований приводятся данные, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) и объема талии (ОТ), ведет к развитию ЖКБ и нарастанию числа и выраженности остальных факторов МС [13, 70, 118, 190, 228].

Появляется все больше данных, которые свидетельствуют о том, что именно абдоминальное ожирение является более важным фактором риска образования камней и иных метаболических заболеваний, чем общее ожирение [55, 309, 347].

Ранее проведенные исследования по результатам компьютерной томографии показали, что простое измерение ОТ является лучшим антропометрическим коррелятом количества висцеральной жировой ткани [114, 217, 287].

В то же время нарушения углеводного обмена широко распространены среди пациентов с холелитиазом и способствуют более быстрому процессу камнеобразования в желчном пузыре [237, 364, 369].

При ожирении увеличивается всасывание желчных кислот (ЖК) в кишечнике вследствие повышенной экспрессии натрийзависимого желчного транспортера (ASBT) в апикальных мембранах (BBM) кишечного эпителия. Чтобы приспособиться к результирующему усилению ассимиляции ЖК, фарнезоидный X рецептор (FXR) также увеличивает экспрессию белка, связывающего ЖК (IBABP) и переносчик растворенных веществ (OST α) в клетки ворсин базолатеральной мембраны (BLM) во время ожирения [83, 324, 337].

В то же время повышение уровня ЖК в кишечнике ведет к повышенному всасыванию пищевых жиров [83, 96, 122, 142].

Таким образом, измененный гомеостаз ЖК у лиц с ожирением, вероятно, способствует формированию ГХ, одного из основных факторов риска ЖКБ [28, 32, 36, 83].

Процессы, происходящие в адипоцитах, у пациентов с избыточной массой тела оказывают системное влияние на механизмы, вовлеченные в метаболический гомеостаз. По мере прогрессирования ожирения происходит увеличение массы

жировой ткани, которая ведет к развитию местных патологических процессов, таких как:

- гибель адипоцитов,
- гипоксия,
- механическое напряжение,

способных инициировать хроническое воспаление низкой степени, с накоплением провоспалительных макрофагов и других иммунных клеток в жировой ткани, среди которых:

- TNF- α ,
- моноцитарный хемотаксический протеин-1,
- IL-6,
- IL-8,
- IL-1 β [13, 80].

Воспалительные реакции в жировой ткани могут повлиять на углеводный обмен [13, 80, 84, 89, 349, 370].

Так, например, TNF- α :

- 1) изменяет чувствительность к инсулину,
- 2) уменьшает экспрессию глюкозо-4-переносчика [180].

Также у пациентов с тяжелым ожирением отмечается значительное снижение активности НК-клеток по сравнению с подобранными по возрасту и полу лиц без избыточной массы тела [69, 270] и подавление продукции адипонектина, важного жирового соединения, обладающего противовоспалительными свойствами [3, 13, 84].

В конечном итоге развитие местного и системного воспаления приводит к накоплению липидов, формированию и прогрессированию системой резистентности к инсулину [13, 80, 84, 89, 154, 387].

Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину являются ключевыми факторами, влияющими:

- а) на увеличение продукции печеночного холестерина,
- б) на образование желчных камней,

в) на формирование СД, что обеспечивает дальнейшее прогрессирование ожирения, и являются звеньями цепи одного патогенетического механизма [13, 55, 117, 118, 190, 289].

Так, в нескольких исследованиях, среди испытуемых без СД распространенность ЖКБ возрастала по мере увеличения степени инсулинемии [157, 192].

Уже сформированная резистентность к инсулину положительно коррелировала с проявлениями холелитиаза среди лиц даже без СД, независимо от наличия ожирения [91].

У пациентов с СД и ожирением регистрируется снижение моторной функции желчного пузыря, обусловленное денервацией, вызванной:

- висцеральной нейропатией,
- снижением чувствительности желчного пузыря к холецистокинину,
- и/или уменьшением количества рецепторов холецистокинина на стенке желчного пузыря [10, 12, 137, 276].

Помимо этого, пациенты с СД, как правило, страдают более тяжелыми инфекционными заболеваниями с фатальными осложнениями по сравнению с населением в целом, что также утяжеляет течение ЖКБ. С другой стороны, инсулин играет критическую роль в регуляции метаболизма глюкозы, липидов и энергетического обмена во многих органах и тканях, таких как печень, жировая ткань, мышцы, сердце и пищеварительный тракт [13, 37, 55, 246, 288, 289].

Пациенты, имеющие высокую толерантность к глюкозе, подвержены к активации нескольких литогенных путей, которые могут усиливать образование желчных камней.

Так, резистентность к инсулину продуцирует активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (HMG-CoA) [261, 335] и увеличивает продукцию холестерина [155, 288], с формированием ГХ и последующим перенасыщением желчи холестерином [62, 101, 117, 118, 381].

Инсулинорезистентность модулирует экспрессию ABCG5 и ABCG8 генов, участвующих в экспрессии переносчиков холестерина (регулирующие секрецию желчного холестерина) и нарушает регуляцию белка O1 (FOXO1) [73, 212, 298],

который обеспечивает протекание многих важных метаболических процессов в печени, жировой ткани и гипоталамусе [163, 216].

Изменение продукции FOXO1 влияет на продукцию аполипопротеина С-III (ApoC3), что приводит к его неограниченной экспрессии [56] и нарушению метаболизма ТГ.

Также повышение концентрации ТГ ассоциировано:

- 1) с развитием ЖКБ,
- 2) с формированием клинических проявлений заболевания,
- 3) с угнетением моторики желчного пузыря [19, 324],
- 4) с активацией лейкоцитов, стимулирующих прогрессирование окислительного стресса [50].

В печени резистентность к инсулину влияет на уровень и активность сенсора ЖК, а именно на ядерный FXR [254], который участвует в важнейших путях метаболизма холестерина и ЖК.

FXR также усиливает печеночную экспрессию генов ABCG5 и ABCG8, активируя другую мишень для ЖК, печеночный X-рецептор (LXR) [83, 353].

LXR является литогенным фактором, активация которого ведет к дисрегуляции нескольких транспортеров печени, которые обеспечивают продукцию холестерина, фосфолипидов и желчных солей [83, 129, 249, 254, 258, 353].

У 89% пациентов с МС отмечается снижение показателей ХС ЛПВП в плазме крови [106], которое также может быть связано с развитием инсулинорезистентности [184].

Уменьшение уровня ХС ЛПВП ведет к изменению показателей остальных фракций липидов, в частности – к увеличению ГХ, поскольку ХС ЛПВП занимают одну из наиважнейших функций в механизме формирования ЖК и участвуют в транспортировке излишек холестерина обратно в печень [291].

В свою очередь, нарушение метаболизма липидов, в том числе ГХ [28, 32, 36, 83], является важным фактором риска образования желчных камней, что доказывают выявленные патологические изменения в генах, влияющих на липидный метаболизм [62, 118, 381].

Интересен тот факт, что имеют общие этиологические точки приложения:

- формирование конкрементов,
- увеличение массы тела,
- дислипидемия,
- СД.

Так, холелитиаз тесно сопряжен с основными факторами, влияющими на развитие ожирения:

- 1) с нарушениями липидного и углеводного обменов,
- 2) с высоким потреблением жирных кислот, трансжиров, углеводов, гемового железа,
- 3) с низкой физической активностью [117, 119, 288, 302, 348, 372].

Более того, пищевой холестерин, который ежедневно всасывается через тонкий кишечник, является первым основным источником стерола в организме.

В то же время соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки:

- 1) нормализуют показатели веса и АД,
- 2) снижают концентрацию общего холестерина, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ТГ,
- 3) повышают чувствительность тканей к инсулину [90, 104, 105, 277, 357, 384],

и тем самым уменьшают риск развития ряда заболеваний, таких как:

- МС,
- ЖКБ,
- АГ,
- СД,
- ИБС.

Физическая активность может улучшать циркуляцию ЖК и их плеiotропные функции вследствие нормализации моторики желудочно-кишечного тракта и перистальтики [280]. Эти данные подтверждают, что образ жизни является одним из главнейших факторов, который может отвечать за начало развития метаболических нарушений и ЖКБ.

Пациенты с МС подвержены развитию НАЖБП [2, 52, 135, 250], в то время как жировая инфильтрация ассоциирована с образованием конкрементов в желчном пузыре [46, 198, 227, 299, 309, 314].

Заболеваемость НАЖБП постоянно увеличивается, распространенность параллельно с ожирением и СД, хотя не до конца ясно, является ли жировой гепатоз причиной или следствием нарушения метаболического статуса. Ученые сходятся во мнении, что основной причиной взаимосвязи между НАЖБП и ЖКБ является наличие общих метаболических нарушений в анамнезе [5, 58, 195, 198, 309, 385].

Оценка распространённости метаболически обусловленных сопутствующих заболеваний у пациентов с НАЖБП показала взаимосвязь:

- с ожирением (51%),
- с СД 2-го типа (22,5%),
- с дислипидемией (69%),
- с АГ (39,3%) [385].

Известно, что толщина висцерального жира положительно коррелирует с тяжестью НАЖБП [197, 242], которая определяется как накопление ТГ в гепатоцитах с последующими патофизиологическими изменениями гепатобилиарных процессов, которые оказывают прямое влияние на развитие конкрементов в желчном пузыре. Так, накопление ТГ в печени тесно связано:

- 1) со снижением клиренса печеночного инсулина;
- 2) с возникновением системной гиперинсулинемии, которая
 - а) оказывает большое влияние на метаболизм глюкозы в организме,
 - б) может быть важным патогенетическим этапом в развитии СД 2-го типа [232].

Известно, что степень жировой инфильтрации печени является независимым предиктором развития ЖКБ [195, 198], а основной механизм, запускающий процесс нарушения метаболизма ЖК, заключен именно в печени [5, 14, 73, 254].

Камни в желчном пузыре ассоциированы с увеличением экспрессии FXR и LXR, что ведет к нарушению метаболических процессов, обеспечивающих формирование НАЖБП [44, 129, 249, 254, 258, 353].

Также известно, что дисбаланс в составе ЖК у лиц с жировым гепатозом способствует:

- развитию ГХ,
- дисбалансу остальных фракций липидов,
- повышению уровня холестерина в желчи,
- гипергликемии,
- формированию резистентности к инсулину [5, 117, 156, 249].

Отложения жирных кислот в печени ухудшают чувствительность печеночного инсулина, вероятно, побуждая протеинкиназу С-ε (PKCε) фосфорилировать и инактивировать рецептор инсулина [281].

Важно отметить, что инсулинорезистентность и СД в комбинации с высокой концентрацией ТГ, ХС и ХС ЛПНП и повышенным содержанием жирных кислот в плазме являются основными факторами риска развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – наиболее тяжелой формы НАЖБП [92, 262, 328, 354, 356].

У пациентов с холелитиазом в анамнезе значительно увеличивается риск развития ССЗ [128].

Желчные камни сами по себе не могут быть причиной развития ССЗ, и отмеченная ассоциация отражает влияние общих факторов риска, включая:

- возраст,
- пол,
- ожирение,
- нарушения обмена липидов и глюкозы [103, 313, 361, 366].

Как известно, патогенез ЖКБ характеризуется высоким уровнем окислительного стресса и воспаления в слизистой оболочке желчного пузыря [143, 186, 199, 229, 244], которые могут способствовать развитию атеросклероза или васкулопатии и повышению уровня АД [134].

Точно также и атеросклероз характеризуется воспалением, вызванным окислительным стрессом [271].

В патогенезе обеих патологий важную роль играют пептиды.

Например, низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в плазме могут привести к развитию как ЖКБ, так и ИБС [352].

В то же время аномально высокие уровни общего гомоцистеина (tHcy) в плазме, прооксиданта, вовлечены как в атеросклеротический процесс, так и холелитиаз [86, 244].

Исследователи отмечают, что у пациентов с АГ, как правило, отмечаются:

- активация симпатической нервной системы,
- угнетение моторной функции кишечника,
- развитие запоров [149].

В результате отмечается пролонгирование времени транзита каловых масс по кишечнику с последующим увеличением реабсорбции холестерина в кишечнике [116, 126].

Также ЖКБ связана с развитием дисбиоза микробиоты в кишечнике и желчевыводящих путях, [83, 127, 255, 256, 365], который увеличивает риск ССЗ, в том числе АГ, за счет производных сигнальных молекул [340].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что существует сложный патогенетический механизм, объединяющий в себе развитие МС и его компонентов, сопровождающийся нарушениями обмена холестерина, ЖК и формированием конкрементов в желчном пузыре.

1.3. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе желчнокаменной болезни и ее факторов риска

H. pylori является грамотрицательным, спиралевидным, подвижным микроорганизмом, которым заражены две трети населения мира [35, 145, 167].

H. pylori, как правило, колонизирует СОЖ, где под влиянием бактериальной инвазии развивается ряд заболеваний, включая:

- язву двенадцатиперстной кишки,
- хронический гастрит,
- неходжкинскую лимфому желудка,

– аденокарциному желудка.

Однако все большее число исследователей сообщает об обнаружении *H. pylori* вне желудка и о развитии заболеваний, потенциально связанных с данной инфекцией, в том числе с ЖКБ.

В 1996 году *H. pylori* была впервые верифицирована на слизистой желчного пузыря у пациентов с ЖКБ и было предположено наличие взаимосвязи между бактерией и образованием желчных камней [187].

В дальнейшем у лиц с холелитазом *H. pylori* был обнаружен не только в образцах желчного пузыря [115, 253, 300, 394], но и в желчных камнях [38, 330, 331], желчи [21, 300] и печени [64].

Предположительно, существуют два возможных пути, при помощи которых инфекция может колонизировать гепатобилиарную систему:

- 1) восходящий путь из двенадцатиперстной кишки или
- 2) через портальную венозную систему [21].

Ассоциация между *H. pylori* и камнеобразованием была подтверждена в четырех крупных мета-анализах [87, 220, 362, 393], и было установлено, что данная бактерия влияет на патофизиологию образования камней желчного пузыря и их осложнений [21, 130].

Существует ряд потенциальных факторов, которые могут отвечать за влияние бактерии на развитие ЖКБ.

H. pylori может воздействовать на организм при помощи факторов вирулентности, антигенов и белков, к которым относят:

- СаgА,
- уреазу,
- Тір-α,
- ген вакуолизированного цитотоксина А (VacА),
- белок, активирующий нейтрофилы (*H. pylori*-NAP)
- белки теплового шока [82, 219, 224, 329, 380].

Было обнаружено, что белок CagA *H. pylori* имеет гомологию с аминопептидазой и поэтому способен повышать риск образования желчных камней [75, 133].

Приводятся данные, что производимая микроорганизмом уреаза способствует осаждению кальция, что также может инициировать развитие ЖКБ [72].

Кроме того, гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, влияет на выработку кишечных гормонов и воспалительных цитокинов. Под воздействием *H. pylori* происходит ряд иммунологических процессов, которые включают в себя активацию нейтрофилов, моноцитов и дендритных клеток, в результате чего:

1) повышается уровень воспалительных цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа (СРБ, IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12, IL-17, и IL-18 и TNF- α) [30, 57, 253, 296, 321, 391];

2) снижается содержание адипонектина [61].

Формирование хронической воспалительной среды способствует прогрессированию метаболических нарушений [13, 82, 84] с развитием конкрементов в желчном пузыре и увеличением числа осложнений [143, 186, 199, 229, 244].

Ряд авторов приводят данные, что *H. pylori* является одним из основных факторов, влияющим на формирование МС и развитие холелитиаза [34, 82, 97, 99, 173].

Так, у *H. pylori*-положительных пациентов чаще, чем у пациентов без инфекции *H. pylori*, встречаются:

- НАЖБП [40, 43, 193];
- повышенное АД [378];
- увеличение ИМТ;
- висцеральное ожирение [66, 336, 379, 382];
- СД;
- инсулинорезистентность;
- повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [100, 169, 177, 283, 358, 396];

– более высокие концентрации общего холестерина, ХС ЛПНП, липопротеина (а), апо-В, ТГ;

– более низкие уровни ХС ЛПВП и апоА-1 в крови [82, 306, 315].

При этом успешное проведение эрадикационной терапии сопровождается значительным улучшением липидного и углеводного обменов, а именно:

– увеличением ХС ЛПВП, апо-А1 и апоАII;

– уменьшением концентрации ХС ЛПНП, общего холестерина, HbA1c, индекса инсулинорезистентности;

– нивелированием проявлений стеатоза печени [40, 121, 144, 182, 306];

– снижением уровня провоспалительных цитокинов [144, 182].

Известно, что *H. pylori* может влиять:

1) на изменение продукции грелина и лептина – гормонов, отвечающих за метаболический контроль;

2) на энергетический баланс;

3) на формирование аппетита.

Так, грелин вырабатывается в желудке и стимулирует прием пищи, в то время как лептин имеет противоположный эффект.

Приводятся данные о более низком уровне лептина [295] и грелина в сыворотке крови у *H. pylori*-положительных пациентов [241, 267].

При этом снижение лептина может быть связано с чрезмерным приемом пищи, а уменьшение количества продуцируемого грелина, вероятно, является физиологической адаптацией к положительному энергетическому балансу, связанному с ожирением [350], и требует дополнительного изучения.

Инфицирование больных, имеющих ожирение в анамнезе, вероятно, усугубляет имеющиеся иммунологические нарушения [66, 80], которые в дальнейшем суммируются с воспалительной реакцией, обусловленной *H. pylori* [30, 57, 253, 296, 321, 391].

Все это может повысить риск инфицирования и способствовать более активному размножению бактерий у лиц с избыточной массой тела.

Нарушения в метаболизме глюкозы:

- 1) вызывают изменение состава слизи в желудке [235];
- 2) пагубно влияют на моторную функцию пищеварительного тракта [10, 12, 137, 276];
- 3) снижают эффективность эрадикационной терапии [168],

Это, несомненно, приводит к прогрессированию колонизации желудка.

H. pylori способствует индуцированию резистентности к инсулину в печени с помощью сигнального пути c-Jun/miR-203/SOCS3 [395].

В то же время под влиянием иммунного ответа, вызванного инфекцией *H. pylori*, происходит:

- 1) формирование резистентности к инсулину;
- 2) развитие СД;
- 3) развитие дислипидемии [120, 159, 175, 370].

Хроническая инфекция *H. pylori* может сдвигать липидный профиль в сторону атерогенного направления посредством действия провоспалительных цитокинов, таких как:

- интерлейкины IL-1 и IL-6,
- интерферон-альфа (INF- α),
- TNF- α .

Эти цитокины способны воздействовать на метаболизм липидов различными способами, в том числе:

- 1) активируя липопротеин липазы жировой ткани,
- 2) стимулируя синтез жирных кислот в печени,
- 3) воздействуя на липолиз [82, 306, 315].

Важно отметить, что активность *H. pylori* напрямую связана с повышенным уровнем холестерина, так же, как течение ЖКБ часто сопровождается ГХ. Холестерин является важным компонентом, который *H. pylori* получает из организма хозяина и использует для укрепления своей мембраны, что:

- 1) предотвращает фагоцитоз,
- 2) обеспечивает сборку и функционирование жизненно важных факторов вирулентности [297].

H. pylori является ауксотрофным организмом для холестерина, поскольку у него отсутствуют гены, необходимые для его синтеза [53, 63, 343].

Ученые выяснили, что благодаря еще неизвестному механизму *H. pylori*:

1) способна распознавать богатые холестерином области в эпителиальной ткани хозяина и перемещаться к ним, после чего извлекает холестерин из клеток хозяина, особенно с липидными рафтами;

2) использует холестерин слизистой желудка или диетический холестерин [248, 360].

Глюкозилирование холестерина под действием холестерин- α -глюкозилтрансферазы, которая кодируется геном *hp0421*, с образованием трех холестерилгликозидов:

- 1) холестерил- α -D-глюкопиранозида,
- 2) холестерил-6-O-тетрадеcanoил- α -D-глюкопиранозида,
- 3) холестерил-6-O-фосфатидил- α -D-глюкопиранозида,

интегрирует эти стерины в собственную мембрану [160, 165, 176, 375], так как до 25% состава липидной мембраны *H. pylori* составляют данные соединения [165].

Важно отметить, что α -глюкозилирование холестерина также необходимо для функционирования секретной системы IV типа в инфицированных клетках [360].

Холестерин дает бактерии ряд преимуществ во время процесса заражения, поскольку:

1) повышает гидрофобность клеточной поверхности,
2) уменьшает число отрицательных зарядов на клеточной поверхности, мембранную текучесть или

3) изменяет метаболизм липополисахаридов [164, 297],

тем самым

– укрепляет бактериальную мембрану,

– способствует развитию устойчивости к токсичным соединениям хозяина

[297, 317, 318].

Сформированная прочная жесткая мембрана используется бактерией для стыковки с иглоподобным устройством, которое затем может вводить токсин *H. pylori* CagA в цитоплазму клеток хозяина [206].

Также было показано, что рапы липидов, которые содержат клеточный холестерин, применяются микроорганизмом для связывания и проникновения VacA [141, 203, 275].

Холестерин для *H. pylori*:

- обеспечивает более успешную колонизацию,
- обеспечивает уклонение от врожденного иммунитета,
- предотвращает фагоцитоз макрофагами,
- активирует инвариантные природные Т-клетки-киллеры,
- обеспечивает транслокацию
- обеспечивает устойчивость к антибиотикам [174, 179, 248, 316, 375],

что вызывает трудности при применении эрадикационной терапии [248].

Таким образом, с учетом высокой распространенности дислипидемии, в частности ГХ, у пациентов с ЖКБ, мы предлагаем рассмотреть возможность применения липидокорректирующих препаратов в качестве одного из компонентов эрадикационной терапии, поскольку нормализация различных фракций липидов благотворно влияет на подавление бактериального роста [161].

Вышеизложенные данные свидетельствуют о сложных патогенетических связях между инфицированием *H. pylori* и развитием конкрементов в желчном пузыре.

Ассоциация между *H. pylori* и ЖКБ [87, 220, 393] связана с прямым воздействием бактерии на патогенез камнеобразования и на развитие метаболических нарушений, основных факторов, влияющих на развитие ЖКБ.

Эрадикацию необходимо рассматривать как профилактирующее мероприятие, нацеленное на предотвращение ЖКБ и ее основных факторов риска – метаболических нарушений.

Также необходимо:

- 1) более детальное изучение взаимосвязи между ГХ у пациентов с ЖКБ и инфицированием *H. pylori*;
- 2) рассмотрение эффективности эрадикационной терапии у пациентов с ГХ и ЖКБ с использованием препаратов, снижающих уровень холестерина.

1.4. Взаимосвязь между развитием желчных конкрементов и нарушениями моторики желчного пузыря и кишечника

Нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и кишечного тракта является одним из основных факторов, оказывающих влияние на развитие желчных конкрементов.

Длительный застой желчи в желчном пузыре, ассоциированный с низкой эвакуаторной активностью органа, создает благоприятные условия для кристаллизации и агрегации холестерина в макроскопические желчные камни, обеспечивая дальнейший рост конкрементов до значительных размеров [101, 117, 118].

В то же время снижение перистальтики кишечника приводит к длительному транзиту химуса, что может:

- 1) усиливать литогенный процесс путем чрезмерного производства вторичных ЖК, особенно вторичной гидрофобной дезоксихолевой кислоты;
- 2) увеличивать долю абсорбированных жирных кислот и кишечного холестерина [118, 123, 126, 162, 345, 377].

С другой стороны, увеличение времени транзита по кишечнику приводит к изменениям в составе кишечной микробиоты [185], что может внести вклад в развитие метаболических нарушений, изменяя циркуляцию ЖК и способствуя развитию ЖКБ [83, 255, 256, 365, 373].

Кишечные микроорганизмы проникают в печень через воротную вену. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника, особенно на фоне избыточного бактериального роста, способствует переносу бактерий в печень и желчный пузырь, в присутствии в крови липополисахаридов. Эти вещества, в частности, патоген-ассоциированные молекулярные структуры (РАМР), взаимодействуют с рецеп-

торами, лежащими не только на воспалительных клетках, но и на других типах клеток, таких как звездчатые клетки печени и эндотелиальные клетки [202, 308].

В дальнейшем, кишечная микробиота:

- 1) химически модифицирует холестерин и ЖК,
- 2) регулирует их обмен,
- 3) изменяет состав пула ЖК [83, 94, 188, 233, 255, 256].

Опосредованная микробиотой биотрансформация пула ЖК регулирует их передачу сигналов, влияя на активацию рецепторов ЖК, таких как рецептор FXR, который регулирует метаболизм желчи, глюкозы и липидов [83, 94, 139].

Каждый фактор, изменяющий энтерогепатическую циркуляцию, приводит к образованию камней в желчном пузыре [83].

Кроме того, некоторые виды кишечных бактерий могут:

- 1) вызывать хроническое воспаление и опосредованную реактивными формами кислорода генотоксичность
- 2) или секретировать ДНК-повреждающие токсины, что также увеличивает образование желчных камней [138].

В настоящее время возникает настоятельная необходимость более детального изучения влияния концентрации эндокринных клеток в СОЖ, продуцирующих мотилин (М-клеток), на развитие ЖКБ, поскольку данный гормон является одним из основных желудочно-кишечных пептидов [54, 196].

Как известно, основная функция мотилина заключается в усилении активности III фазы (регулярный и высокоамплитудный период сокращения) межпищеварительно-мигрирующего двигательного комплекса, вызванной в желудке в состоянии натощак [54, 339].

При этом клетками-мишенями мотилина являются:

- толстая кишка,
- тонкая кишка,
- желудок,
- нижний сфинктер пищевода,
- желчный пузырь [54, 107].

Натошак моторная активность желчного пузыря находится под строгим контролем мотилина [234, 265, 285].

Гормон стимулирует сокращение гладких мышц желчного пузыря и сфинктера Одди, тем самым усиливает выделение желчи [71, 181, 259, 301, 338, 390].

Нарушение секреции мотилина может привести к неполному опорожнению желчного пузыря и дисфункции сфинктера Одди, что, несомненно, может повлиять на формирование желчных [6, 390].

В то же время мотилин оказывает стимулирующее влияние на моторику тонкого и толстого кишечника [65, 213, 251, 322, 374], а уменьшение его продукции ведет к снижению перистальтики кишечника с последующим увеличением времени кишечного транзита [126, 389].

Таким образом, снижение моторики желчного пузыря и кишечника, обусловленное аномальной продукцией мотилина, оказывает значительное влияние на камнеобразование. Снижение выработки мотилина может повлиять как на моторику самого желчного пузыря, так и опосредованно, увеличивая время транзита содержимого кишечника, влияя на энтерогепатическую циркуляцию холестерина, состав ЖК и изменяя кишечную микробиоту. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение этих взаимосвязей, для дальнейших разработок методов, направленных на нормализацию моторики желчного пузыря и кишечника, а также состава желчи у данной категории пациентов.

1.5. Современные направления в лечении желчнокаменной болезни

Выбор метода лечения ЖКБ зависит:

- 1) от наличия симптомов,
- 2) от типа желчного камня,
- 3) от расположения желчного камня

На сегодняшний день ХЭ является наиболее часто применяемым вариантом лечения при симптоматическом течении ЖКБ [25, 111, 127, 272].

Показания к лапароскопическому доступу к желчному пузырю и желчным протокам включают

- симптоматическую ЖКБ,
- острый холецистит,
- осложнения, связанные с нахождением камней в желчных протоках, включая панкреатит, с небольшим количеством относительных или абсолютных противопоказаний [11, 272].

Тщательная идентификация «истинных» пациентов с симптомами ЖКБ обязательна перед операцией, поскольку вмешательство не показано пациентам с бессимптомным течением болезни или с неспецифическими симптомами [127].

В различных исследованиях распространенность осложненной ЖКБ колеблется от 5% до 15% среди населения [11, 19, 68, 132, 303].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что 31% больных с холелитиазом хотя бы раз испытывали болевой синдром в области проекции желчного пузыря [19]. При этом около 20% из них в дальнейшем будут испытывать рецидивирующие боли, связанные с желчными конкрементами [11, 132, 344].

Хотя данная операция имеет низкий хирургический риск и является наиболее распространенным плановым хирургическим вмешательством на брюшной полости [11, 25, 111, 127, 272], возможно развитие ряда осложнений в виде постхолецистэктомического синдрома [11, 15, 33].

Постхолецистэктомический синдром может беспокоить пациентов даже после «успешной ХЭ», и данная категория лиц нуждается в тщательном повторном исследовании. Сообщается, что частота возникновения данного синдрома достигает 10–15% у пациентов, переживших ХЭ [11, 45, 209–211, 319, 371].

Проявления синдрома постхолецистэктомии часто бывают небилиарными, такими как:

- язвенная болезнь желудка,
- *H. pylori* ассоциированный гастрит,
- гастроэзофагеальный рефлюкс,
- заболевания поджелудочной железы,

- заболевания печени,
- синдром раздраженного кишечника,
- хроническая диарея,
- ИБС,
- развитие раневой инфекции
- развитие внутрибрюшного сепсиса [15, 33, 49, 319, 320, 367].

В ряде случаев причинами неполной резекции желчного пузыря являются:

- плохая визуализация во время лапароскопической хирургии,
- выраженный воспалительный процесс
- плотные спайки в острой фазе заболевания,
- чрезмерное кровотечение [49, 236, 355].

Все это ведет к развитию именно билиарных осложнений, таких как

- холангит;
- синдром Мирizzi;
- травма желчного пузыря с формированием стриктуры желчевыводящих путей;
- дисфункция сфинктера Одди;
- окклюзионные камни, оставленные в культе пузырного протока [49, 74, 76, 307, 320, 355].

При синдроме постхолецистэктомии пациентам с клиническими симптомами и остаточным камнем в частично удаленном желчном пузыре необходима повторная операция для нивелирования болевого синдрома, что создает дополнительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения [236, 344].

Не стоит забывать о возможности возникновения сложных ситуаций во время выполнения хирургического вмешательства [11, 49, 307], которые могут потребовать от хирурга перехода на открытую ХЭ.

К сожалению, среди пациентов, переживших ХЭ, встречаются и летальные исходы [49, 74, 320].

Важно отметить, что появляются новые данные, свидетельствующие о том, что ХЭ может привести к чрезмерному риску развития у пациента МС и связанных с ним осложнений, включая:

- дислипидемию,
- НАЖБП,
- гипергликемию
- ССЗ [31, 59, 95, 299, 312, 383].

Таким образом, несмотря на то, что ХЭ является методом выбора лечения осложненных камней, медикаментозный литолиз с помощью ЖК является привлекательным альтернативным терапевтическим вариантом лечения больных с бессимптомным течением заболевания [11]. У этих пациентов можно рассмотреть возможность проведения орального литолиза, если он отвечает общепринятым в настоящее время стандартным критериям растворения желчных камней:

- желчные камни диаметром ≤ 15 мм,
- бессимптомные/слабо симптоматические пациенты,
- открытый пузырный проток,
- рентгенопрозрачный рентгеновский снимок на брюшной полости,
- функционирующие желчный пузырь и желчевыводящие пути [11, 171, 282].

Важно, что пациенты с бессимптомным камненосительством рассматриваются как потенциальные кандидаты на медикаментозную литолитическую терапию, учитывая длительную продолжительность жизни и повышенную частоту появления камней в желчном пузыре среди молодых людей, что увеличивает вероятность развития осложнений в течение жизни.

УДХК – представляет собой 3α , 7β -дигидрокси- 5β -холан-24-оиновую кислоту, обладающую гидрофильными свойствами, которая широко применяется при лечении гепатобилиарных заболеваний, в том числе для медикаментозного растворения камней в желчном пузыре [171, 240, 245, 269, 282, 346].

Степень полного растворения конкрементов, при приеме УДХК, достигает более 30% в различных исследованиях [131, 240, 245].

Мета-анализ литолитической терапии показал, что полное растворение произошло у 37,3% пациентов, когда УДХК давали в дозах, превышающих 7 мг/кг в день в течение более 6 месяцев [245].

В другом исследовании, пациентам которым была назначена УДХК в дозировке 15 мг/кг в день в течении 9 месяцев, удалось достичь полного растворения конкрементов более чем у 50%, и у 31% при этом отмечалось значительное уменьшение диаметра камней [269].

В норме, концентрация данной кислоты составляет около 3% от общего количества ЖК [166].

При приеме медикаментозного препарата УДХК меняет индекс гидрофобности пула ЖК за счет вытеснения вторичных, токсичных ЖК [110], тем самым оказывая благотворное влияние, ингибируя гидрофобные ЖК, индуцированные стимуляцией окислительных процессов в макрофагах [230].

Лечение УДХК корректирует аномалии желчи у пациентов с ЖКБ, что демонстрирует:

- снижение общего и везикулярного холестерина,
- снижение образования кристаллов холестерина,
- нормализация вязкости желчи [29, 136, 183, 311].

УДХК уменьшает насыщение желчи холестерином путем ингибирования кишечной реабсорбции холестерина и снижением его секреции в желчь [109, 153, 264, 294, 334, 359].

Снижая избыток холестерина и «нейтрализуя» гидрофобные ЖК, УДХК восстанавливает баланс между агрессивными факторами желчи и защитными механизмами желчного пузыря [152].

Терапия данным препаратом способствует значительному снижению перекисного окисления липидов в желчи, что подтверждается концентрацией желчного и малонового диальдегида.

Кроме того, отмечается снижение активности секреции и концентрации муцина в желчи [178].

УДХК восстанавливает нормальное сокращение мышечных клеток желчного пузыря за счет:

- снижения содержания холестерина в плазматических мембранах,
- снижения уровня H₂O₂-перекисного окисления липидов,
- снижения липидоподобных факторов, активирующих тромбоциты,
- повышения активности простогландина E₂ (PGE₂) и каталазы [152].

Регулярный прием УДХК также:

- 1) положительно влияет на моторику желудка;
- 2) сокращает время транзита химуса по кишечнику у пациентов с ЖКБ [109, 151, 152, 201].

УДХК:

- способна уменьшать метаболические нарушения, обладая кардиопротективным эффектом [239],
- участвует в снижении печеночных ферментов, глюкозы и гиперинсулинемии,
- участвует в нивелировании НАЖБП [290, 351, 376].

Помимо этого, УДХК:

- ингибирует продукцию TNF- α в сыворотке крови и в эндоплазматической сети;
- повышает чувствительность печеночного инсулина [81, 200].

Ряд исследователей рассматривает применение УДХК в целях онкопрофилактики.

Так, подтверждена способность УДХК предотвращать развитие рака пищеварительной системы [39, 88, 191, 194, 223, 226]. Это связано с цитопротекторным действием через:

- индукцию апоптоза клеток [147],
- регулирование окислительных эффектов [85, 222]
- регулирование и противовоспалительных эффектов [368].

УДХК:

1) увеличивает экспрессию мРНК и белка каспазы-3, каспазы-8 и каспазы-9 в клетках HSC-3;

2) подавляет NF-κB-зависимую транскрипцию [60, 274, 293, 326];
что также свидетельствует о противоопухолевом эффекте УДХК.

В последнее время все чаще обсуждается вопрос о целесообразности совместного использования статинов и УДХК в качестве литолитической терапии.

Статины – ингибиторы HMG-CoA редуктазы активно применяются в качестве липидокорректирующих препаратов, которые всасываются перорально, экстрагируются при первом прохождении через печень, где они оказывают свое основное действие и выводятся почти исключительно с желчью. В клинических испытаниях с участием как здоровых добровольцев, так и пациентов с ГХ длительное применение статинов приводило:

1) к значительному снижению общего сывороточного холестерина и концентрации холестерина ЛПНП, ТГ;

2) к повышению уровня ХС ЛПВП, что уменьшало вероятность образования камней в желчном пузыре [215, 263, 269, 292].

Большое количество наблюдений доказывает влияние статинов на литогенность желчи в результате:

– снижения концентрации холестерина в ней [124, 269, 284, 342, 359],
– участия в предотвращении образования холестериновых желчных камней [42, 304, 341];

– способствования их лизису [93, 269, 305, 325, 342].

Результаты ряда исследователей свидетельствуют о том, что терапия УДХК в комбинации со статинами более эффективна, чем монотерапия УДХК [23, 214, 269, 342, 359].

Так, у пациентов, получающих комбинированную терапию ловастатином и УДХК, был зафиксирован более выраженный литолитический эффект. У 56% респондентов было отмечено полное растворение желчных конкрементов, тогда как монотерапия ловастатином или УДХК вызывала полное растворение желчных камней только у 28% [305].

В другом исследовании были отобраны больные с конкрементами в желчном пузыре не более 10 мм в диаметре. Через 9 месяцев применения комбинации статином и УДХК у порядка 73,7% испытуемых был зафиксирован лизис камней, среди принимавших – только УДХК у 52,6% [269].

Учитывая растущую резистентность бактерий к антибиотикам [189, 204], статины можно рассматривать в качестве одного из компонентов эрадикационной терапии *H. pylori* [23, 269].

Ранее были отмечены:

- 1) потенциальные антибактериальные свойства статинов;
- 2) синергетическая активность статинов с антибиотиками [23, 51, 158, 231, 323].

Статины:

– снижают риск инфекции *H. pylori*, уменьшая нагрузку инфекцией в макрофагах [221],

– обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами [79, 125, 158, 388].

Холестерин играет решающую роль в инвазии и вирулентности клеток *H. pylori* [297, 317, 318].

Истощение клеточного холестерина в клетках при приеме статинов ослабляет *CagA*-индуцированный патогенез [170, 206, 207], способствует аутофагии [102], которая благотворно влияет на иммунную систему, направленную на защиту организма от вторжения патогенов [113, 208, 218].

Ранее было установлено, что добавление статина к стандартной тройной эрадикационной терапии повышает ее эффективность по сравнению с не принимающими розувастатин (95% против 80%), что доказывает аддитивное адьювантное действие розувастатина на эрадикацию *H. pylori* [269].

Похожие результаты были получены в другом исследовании, с использованием симвастатина [161].

Важно отметить, что ингибиторы HMG-CoA редуктазы рассматриваются как онкопротекторы.

Так, в исследовании, проведенным М. R. Graaf, было установлено снижение распространенности онкозаболевания на 20% среди лиц, принимающих статины, которое увеличилось с увеличением продолжительности их использования [148].

В результате ингибирования фермента HMG-CoA редуктазы происходит истощение мевалоната, который рассматривается как предшественник холестерина. Мевалонат также является предшественником фарнезильных и геранилгеранильных фрагментов, которые необходимы для активации различных внутриклеточных белков [146].

Мевалонат влияет на продукцию белков и сигнальные каскады (Ras, MEK, трансдуцин γ , Rap1 и Cdc42, mTOR, BCL-2 и Rho киназы) [172, 205, 327, 363], которые играют важную роль в прогрессировании канцерогенеза [77].

Антинеопластический эффект статинов также связан с иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью и с ингибированием ангиогенеза [112, 125].

Таким образом, в настоящее время существует большое количество убедительных доказательств, свидетельствующих о необходимости более активного использования медикаментозного перорального литолиза среди пациентов с ЖКБ. С учетом большой распространённости МС, ГХ и Н. pylori у данного контингента необходим поиск комбинаций препаратов, которые смогли бы одновременно воздействовать на данные заболевания. В связи с этим сохраняется необходимость в изучении влияния комбинации УДХК и розувастатина на эффективность литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ, а также в изучении влияния статинов на качество эрадикационной терапии у пациентов с ЖКБ.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Набор пациентов проводился на базе Университетской клинической больницы № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ».

В исследование были включены пациенты с конкрементами в желчном пузыре диаметром 10 мм и менее, без клинических проявлений ЖКБ.

Всего в исследование было включено 122 пациента от 40 до 65 лет.

У 82 из них была диагностирована ГХ.

Больные были рандомизированы на 3 группы (Рисунок 1):

1) в первую группу вошли 42 пациента с ЖКБ и ГХ, принимающие УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в сутки;

2) вторую группу составили 40 пациентов с ЖКБ и ГХ, получавшие УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в комбинации с розувастатином 20 мг в сутки;

3) в третью группу было включено 40 человек с ЖКБ без ГХ, которые получали УДХК из расчета 15 мг на 1 кг веса.

Длительность литолитической терапии составила 12 месяцев.

Группа сравнения представлена 30 практически здоровыми добровольцами.

Все группы обследованных были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии включения:

– больные от 40 до 65 лет с диаметром конкрементов в желчном пузыре до 10 мм;

– все сопутствующие заболевания находились в фазе ремиссии или стойкой компенсации;

– при обзорной рентгенографии органов брюшной полости конкременты в желчном пузыре не давали тень;

– при УЗИ органов брюшной полости желчный пузырь полностью сохранял свою функцию, был заполнен камнями не более чем на треть;

– общий желчный проток был свободен от камней.

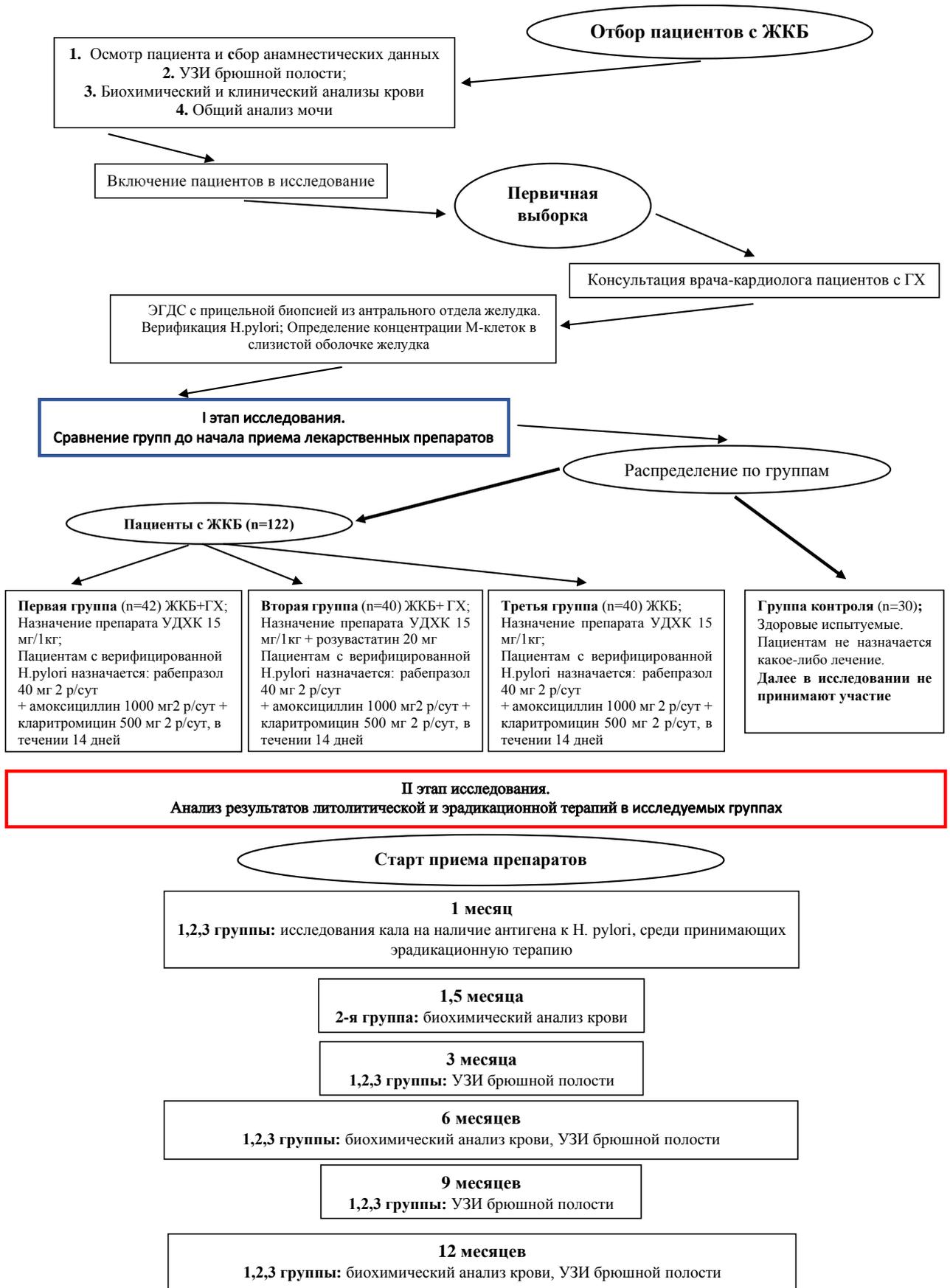


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии невключения:

- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- отключенный желчный пузырь;
- карцинома желчного пузыря;
- камни диаметром более 10 мм;
- ВИЧ инфекция;
- наличие гепатита В и С;
- туберкулез;
- язвенная болезнь желудка;
- цирроз печени в стадии сосудистой и паренхиматозной декомпенсации и/или выраженной активности;
- воспалительные заболевания кишечника;
- тяжелые нарушения функций почек;
- семейная ГХ;
- беременность и иные сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения;
- онкологические заболевания.

Все пациенты с ЖКБ, основываясь на принципах информированного добровольного согласия, были ознакомлены с целью и задачей настоящего исследования. Их решение было закреплено подписанием бланка-формы информированного согласия на участие в проведении данной работы.

Исследование в рамках диссертационной работы было одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 34-20 от 09.12.2020)

2.2. Методы исследования

Формализованный протокол на каждого пациента, включенного в исследование, базировался на следующих данных:

- номер амбулаторной карты;
- паспортные данные;
- анамнестические и клинические параметры;
- лабораторные, инструментальные и иммуноморфологические показатели.

Все пациенты с ГХ были консультированы врачом-кардиологом для определения целесообразности назначения розувастатина, на основании клинических рекомендаций 2018 года по управлению холестерина в плазме крови [150].

При сборе анамнеза испытуемых проводилась оценка следующих параметров:

- 1) основные жалобы;
- 2) отягощенная наследственность по ЖКБ;
- 3) приверженность к употреблению спиртных напитков;
- 4) курение;
- 5) констатация нерационального питания:
 - избыточное потребление пищи, жиров, углеводов,
 - потребление поваренной соли более 5 граммов в сутки (досаливание приготовленной пищи, частое включение в рацион соленостей, консервов, колбасных изделий);
 - недостаточное потребление фруктов и овощей (менее 400 граммов или менее 4–6 порций в сутки);
- 6) выявление низкой физической активности (ходьба в умеренном или быстром темпе менее 30 минут в день);
- 7) тип профессиональной деятельности (умственный или физический);
- 8) семейное положение.

Изучались характер и выраженность основных клинических проявлений ЖКБ:

- диспепсические расстройства,
- провоцирующие факторы.

Всем пациентам проводился общеклинический осмотр, включая пальпацию, аускультацию и перкуссию. Осмотр, направленный на выявление клинических признаков МС:

- 1) измерение роста,

- 2) измерение веса,
- 3) расчет ИМТ (по формуле; масса (кг) / рост² (метр)),
- 4) измерение ОТ.

Верификация МС осуществлялась на основании критериев IIS (2009 г.) (Таблица 1) [48].

Таблица 1 – Критерии МС IIS 2009 г.

1	ОТ > 94 см (муж), > 80 см (жен)	Любые 3 из перечислен- ных
2	Артериальное давление САД > 130 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст. *	
3	ТГ > 1,7 ммоль/л **	
4	ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л (муж), < 1,3 ммоль/л (жен)**	
5	Глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л ***	
<p><i>Примечание.</i> * – или лечение ранее диагностированной АГ; ** – или специфическое лечение этой аномалии; *** – или ранее диагностированный СД 2-го типа</p>		

При объективном осмотре пациента пристальное внимание уделяли

- а) внешнему виду,
- б) цвету слизистых оболочек,
- в) цвету кожных покровов.

При пальпации и перкуссии живота концентрировали внимание на наличие болевого синдрома в области проекции желчного пузыря (симптомы Кера, Мерфи, Ортнера, Мюсси –Георгиевского).

2.2.1. Методы лабораторного исследования

Для решения поставленных задач проводилось комплексное лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи.

На стадии отбора респондентов, в плазме крови были определены:

- уровень СРБ,
- уровень щелочной фосфатазы (ЩФ),
- уровень общего билирубина,
- уровень глюкозы,
- наличие HbV,
- наличие HCV.

До лечения, спустя 6 и 12 месяцев терапии определяли:

- 1) общий холестерин (ОХ),
- 1) ХС ЛПНП,
- 2) ХС ЛПВП,
- 3) ТГ,
- 4) аспарагиновая трансаминаза (АСАТ),
- 5) аланиновая трансаминаза (АЛАТ)
- 6) креатинфосфокиназа (КФК).

Во 2-й группе через 2 недели после начала терапии проводился контроль АЛАТ, АСАТ и КФК сыворотки крови. Содержание ОХ определяли экспресс-анализатором «Easy Touch» ежемесячно.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Инструментальная диагностика пациентов с ЖКБ с клиническим синдромом диспепсии включала в себя УЗИ органов брюшной полости и эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС).

Динамическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось аппаратом компании «TOSHIBA» на начальном этапе и затем каждые 3 месяца до года.

ЭГДС выполнялась перед началом терапии аппаратом фирмы «Olympus-G-401» с последующей прицельной биопсией СОЖ из антрального отдела желудка (забор двух биоптатов).

2.2.3. Морфометрические и иммуногистохимические методы исследования

Верификация инфекции *H. pylori* базировалась на данных гистиобактериоскопии с помощью изучения мазков отпечатков со слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенных по Романовскому – Гимзе.

Гистиобактериоскопию дополняли полимеразной цепной реакцией (ПЦР) из биоптатов антрального отдела желудка.

Для индикации *H. pylori* использовали ПЦР-тест-системы «АмплиСенс – *Helicobacter pylori*-520» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва). Праймеры данной тест-системы видоспецифичны – детектируют фрагмент гена 16S рНК.

При выявлении *H. pylori* применялась трехкомпонентная схема эрадикационной терапии:

- 1) рабепразол 40 мг 2 раза в сутки +
- 2) амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки +
- 3) кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность эрадикационной терапии составила 14 дней.

Для оценки результатов эрадикации *H. pylori* все больные обследованы повторно через 4 недели после проведения эрадикационной терапии при помощи исследования кала на наличие антигена к *H. pylori*, при помощи тест-полосок «РЭД *Helicobacter pylori*», Россия.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в отделе клеточной биологии и патологии в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАН под руководством д. м. н. профессора И. М. Кветного.

Материал для гистологического исследования забирали прицельно при ЭГДС из слизистой оболочки из антрального отдела желудка.

Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma).

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к мотилину (1 : 100, Novocastra).

В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышинные иммуноглобулины.

Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra).

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол.

Имуногистохимическая идентификация нейроэндокринных клеток СОЖ на гистологических срезах осуществлялась иммунопероксидазным методом по следующей схеме:

1) гистологические срезы вначале прогревали в термостате при 56 °С в течение 10 мин; затем депарафинировали через ксилол, этанол;

2) эндогенную пероксидазу блокировали 3%-м раствором перекиси водорода в течение 10 мин;

3) полученные таким образом срезы промывали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ, рН 7,2) с добавлением 0,25%-го тритона X-100 (Sigma) 3 раза по 5 мин;

4) на срезы наносили первые антитела (против выявляемого гормона – см. выше) и помещали их во влажную камеру с последующим помещением в термостат при температуре 40 °С на 18 ч;

б) после инкубации с первыми антителами срезы промывали ФСБ не менее 3 раз продолжительностью по 5 мин), и наносили вторые биотинилированные антитела к иммуноглобулинам животного – донора первых антител (Novocastra) и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре;

7) полученные таким образом срезы промывали ФСБ (3 раза по 5 мин) и наносили авидин-пероксидазный комплекс с инкубацией согласно протоколу набора Vectastain;

8) срезы промывали ФСБ (3 раза по 5 мин), маркерный фермент (пероксидазу) проявляли в инкубационной смеси с диаминобензидином и перекисью водорода в течение 10 мин (DAB liquid substrate dropper system, Sigma);

9) препараты промывали сначала ФСБ (3 раза по 5 мин), затем дистиллированной водой (3 раза по 5 мин), далее последовательно обезвоживали в спиртах, просветляли в ксилоле и заключали в Entellan (Sigma).

Иммуногистохимический анализ осуществлялся с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon.

Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение $\times 320$: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$, фильтр $\times 0,8$) регистрировались цифровой цветной видеокамерой (Nikon), вмонтированной в тубус микроскопа и передавались в компьютер Pentium-4.

Число клеток подсчитывалось в 5 полях зрения при указанном увеличении и цифровые данные пересчитывались на 1 мм^2 с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов исследования

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel.

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 23, StstSoft Statistica 10 и табличного редактора Excel 7.0 for Windows.

В случае анализа количественных показателей, полученные данные, исходя из принадлежности к определенной группе пациентов, объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет по стандартным формулам:

- 1) средних арифметических величин (M),
- 2) стандартных отклонений (σ),
- 3) 95%-х доверительных интервалов (95% CI).

Каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет соответствия ее распределения закону нормального распределения, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка.

В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между средними величинами служили методы параметрического анализа (t-критерий Стьюдента для связанных (парных) и несвязанных выборок, однофакторный дисперсионный анализ и дисперсионный анализ для повторных измерений).

В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовались методы непараметрического анализа:

- критерий Краскела – Уолиса,
- U-критерий Манна – Уитни,
- критерии Фридмана и Уилкоксона для связанных выборок.

Данные, представленные в номинальной шкале, сравнивались при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона.

В случае если в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера Р.

При помощи метода дискриминантного анализа были выявлены показатели, влияющие на достижения того или иного эффекта литолитической терапии, а также построены классификационные функции, позволяющие спрогнозировать результат терапии:

- 1 – достигнут полный литолиз конкрементов;
- 2 – отмечается уменьшение диаметра конкрементов;
- 3 – отсутствие литолитического эффекта.

На начальном этапе, в результате процедуры прямого пошагового отбора были отобраны наиболее информативные признаки, разделяющие подгруппы пациентов.

Статистическая значимость различий средних значений дискриминантной функции определялась при помощи коэффициента λ Уилкса.

Далее были вычислены

- 1) значения канонической функции для групповых центроидов,
- 2) структурные коэффициенты канонической функции,
- 3) стандартизированные коэффициенты канонической дискриминантной функции.

С их помощью:

- был оценен вклад каждой переменной в значение функции;
- определены наиболее сильно влияющие признаки, разделяющие подгруппы.

После были вычислены коэффициенты классифицирующей функции. На основании полученных данных были построены классификационные функции f для каждой подгруппы, которые представлялись в виде уравнений (1).

$$f = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n, \quad (1)$$

где a_0 – константа;

$a_1 \dots a_n$ – классифицирующие коэффициенты;

$x_1 \dots x_n$ – независимые переменные (значения факторных признаков).

При этом объект относится к подгруппе с наибольшим значением f .

Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, использовалась матрица классификации.

Эффективность модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений.

2.4. Лечение

Пациенты первой и третьей групп получали УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки, во второй группе лечение проводилось комбинацией УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и розовастатином 20 мг в сутки.

При обнаружении хеликобактерной инфекции дополнительно проводилась эрадикационная терапия:

- 1) рабепразол 40 мг 2 раза в сутки +
- 2) амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки +
- 3) кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность эрадикационной терапии составила 14 дней.

Глава 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И НОРМОХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

3.1. Клинические и лабораторные особенности течения заболевания

В исследовании принимало участие 122 пациента с ЖКБ, среди которых у 82 была верифицирована ГХ, а также группа из 30 практически здоровых людей. Все испытуемые были обследованы по единой программе обследований, которая включала:

- 1) анамнестический анализ,
- 2) клинико-инструментальный анализ,
- 3) лабораторный анализ,
- 4) морфологический анализ.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту. Их различия по данному признаку не носили статистически значимый характер ($p > 0,05$) (Таблица 2).

Также анализ продемонстрировал однородность в группах по половому составу ($p > 0,05$) (Таблица 3). Таким образом, группы больных с ЖКБ и группа здоровых соответствовали поставленным целям и задачам исследования.

Таблица 2 – Сопоставление обследованных пациентов по возрасту

	<i>Больные с ЖКБ</i>						<i>Группа здоровых (n = 30)</i>	
	<i>Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)</i>		<i>Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)</i>		<i>Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)</i>			
<i>Средний возраст</i>	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>
	55,07±7,94	52,60– 57,55	55,62±5,92	53,73– 57,52	54,10±8,03	51,53– 56,67	54,6±5,19	52,69– 56,57

Таблица 3 – Сопоставление по половому признаку в группах

		Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
		Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + ро- зувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол	Мужской	8	19	7	17,5	8	20	6	20
	Женский	34	81	33	82,5	32	80	24	80

Следует отметить, что ЖКБ существенно чаще встречалась среди женщин (Таблица 3). Так, женщины составили:

- 1) в первой группе 81%,
- 2) во второй – 82,5%,
- 3) в третьей – 80%.

В исследовании была проведена оценка основных анамнестических данных обследуемого контингента пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных с ЖКБ с ГХ и без по анамнестическим данным

	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + ро- зувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Находятся в браке	34	80,9	33	82,5	32	80	25	83,3
Не женаты, не замужем	8	19	7	17,5	8	20	5	16,7
Профессиональная де- ятельность, связанная с физическим трудом	2	4,7*	3	7,5**	4	10****	10	33,3

Продолжение таблицы 4

	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + ро- зувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Профессиональная деятельность, связанная с умственным трудом	40	95,3*	37	92,5**	36	90***	20	66,7
<i>Примечание.</i> * – $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых; ** – $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых; *** – $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых								

Согласно полученным данным, группы больных с ЖКБ по изучаемым анамнестическим данным были сопоставимы ($p > 0,05$).

Пациенты всех групп были преимущественно в браке.

При сравнении групп с больными с ЖКБ и группой здоровых установлено статистически значимое различие только по типу профессиональной деятельности. Так, в группе здоровых физическим трудом занималось 33,3% испытуемых, в то время как в первой группе – 4,7%, во второй – 7,5% и в третьей – 10% ($p < 0,05$).

У всех участников исследования была проведена оценка поведенческих факторов, таких как:

- 1) курение,
- 2) злоупотребление алкоголем,
- 3) нерациональное питание
- 4) низкая физическая активность (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение частоты поведенческих факторов у исследуемых с ЖКБ в зависимости от наличия или отсутствия ГХ

	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Курение	14	33,4	13	32,5	14	35	10	33,4
Злоупотребление алкоголем	1	2,3	1	2,5	1	2,5	–	–
Нерациональное питание	30	71,4*	29	72,5**	22	55***	7	23,3
Низкая физическая активность	35	83,3*	33	82,5**	29	72,5***	12	40

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых;
 ** – $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых;
 *** – $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых

Все группы были сопоставимы по количеству курящих и злоупотребляющих спиртными напитками ($p > 0,05$).

При оценке распространенности нерационального питания и низкой физической активности среди групп с больными ЖКБ была зафиксирована тенденция к большей распространенности данных факторов у пациентов первой и второй групп, по сравнению с пациентами третьей группы без ГХ ($p > 0,05$).

Также при сопоставлении распространенности нерационального питания и низкой физической активности между группами с больными с ЖКБ и группой здоровых были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Была проведена оценка наследственной отягощенности по ЖКБ среди всех участников исследования (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов по наследственной отягощенности

	Заболевающие ЖКБ (n = 122)		Группа здоровых (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов с наследственной отягощенностью по ЖКБ	57	46,7	8	26,6

Анализ наследственной отягощенности по ЖКБ показал статистически значимое различие при сравнении пациентов заболевающих ЖКБ с группой здоровых респондентов. Так, среди пациентов с ЖКБ у 46,7% определялась отягощенная наследственность по ЖКБ, в то время как среди здоровых лиц – только у 26,6% ($p < 0,05$).

Далее была проведена оценка основных жалоб пациентов (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура основных жалоб пациентов с ЖКБ

Жалоба	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + ро- зувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Изжога	6	14,2	6	15	5	12,5	2	6,7
Отрыжка	12	28,5*	11	27,5**	10	25***	1	3,3
Тяжесть в эпига- стральной области и правом подреберье после приема жирной, жареной и острой пи- щи	15	35,7^	13	32,5^^	5	12,5	–	–
Метеоризм	12	28,5*	12	30**	10	25***	2	6,7

Продолжение таблицы 7

Жалоба	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Горечь во рту	7	16,6	6	15	4	10	1	3,3
Запор	11	26,2*	11	27,5**	5	12,5	2	6,6
Диарея	4	9,5	3	7,5	4	10	–	–

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых;
 ** – $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых;
 *** – $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых;
 ^ – $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами;
 ^^ – $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группами

Анализ клинических проявлений позволил прийти к заключению, что имеющаяся симптоматика, в основном, соответствует имеющейся сопутствующей патологии, не имеющей отношения к калькулезному холециститу. Анализ клинической картины заболевания в группах с больными с ЖКБ не выявил статистически значимых различий между первой и второй группами ($p > 0,05$).

При оценке жалобы «тяжесть в правом подреберье и в эпигастральной области после приема жирной, жареной и острой пищи» при сравнении первой и второй групп с третьей было зафиксировано статистически значимое различие ($p < 0,05$). Также отмечалась статистически незначимая тенденция, к большей распространённости запоров, горечи во рту и метеоризма среди пациентов с ЖКБ и ГХ, по сравнению с пациентами с ЖКБ без ГХ ($p > 0,05$). При этом наличие изжоги подтвердили примерно одинаковое количество испытуемых в каждой из групп с больными с ЖКБ ($p > 0,05$). При сопоставлении групп с больными с ЖКБ с группой здоровых, были установлены статистически значимые различия по жалобам на отрыжку и метеоризм ($p < 0,05$), а так же статистически незначимые – изжога и горечь

во рту ($p > 0,05$). Среди пациентов с ЖКБ с ГХ значительно чаще встречалась жалоба на запор, по сравнению со здоровыми пациентами ($p < 0,05$). Важно отметить, что ни один представитель группы здоровых не предъявлял жалобы на «тяжесть и боль в правом подреберье после приема жирной пищи».

В работе были учтены сопутствующие заболевания пациентов всех групп (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение групп по основным сопутствующим заболеваниям у пациентов с ЖКБ

Заболевание	Больные с ЖКБ						Группа здоровых ($n = 30$)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; $n = 42$)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + ро- зувастатин; $n = 40$)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; $n = 40$)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГЭРБ	12	28,5	11	27,5	7	17,5	–	–
НАЖБП	27	64,2 [^]	27	67,5 ^{^^}	16	40	–	–
ИБС (стенокардия напряжения, I и II функциональные классы)	26	61,9 [^]	25	62,5 ^{^^}	13	32,5	–	–
АГ	29	69	29	72,5	25	62,5	–	–
СД 2-го типа	14	33,3	13	32,5	8	20	–	–
Ожирение / избыточ- ная масса тела	31	73,8*	31	77,5**	24***	60	3	10

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых;

** – $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых;

*** – $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых;

[^] – $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами;

^{^^} – $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группами

Среди сопутствующих заболеваний во всех группах с пациентами с ЖКБ преобладали:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ),
- НАЖБ,
- ИБС (стенокардия напряжения, I и II функциональные классы),
- АГ,
- ожирение/избыточная масса тела,
- СД 2-го типа.

Между первой и второй группами не было зафиксировано статистически значимых различий ($p > 0,05$).

При сравнении первой и второй групп с третьей группой, у пациентов с ГХ в анамнезе наблюдалась тенденция к большей распространенности:

- ГЭРБ,
- НАЖБ,
- АГ,
- СД 2-го типа,
- ожирения/избыточной массы тела.

При этом статистически значимое различие установлено по параметрам НАЖБП и ИБС (стенокардия напряжения, I и II функциональные классы) ($p < 0,05$).

Важным фактором риска развития конкрементов в желчном пузыре считается МС и частота встречаемости отдельных его компонентов. Таким образом, представлялось целесообразным определить распространенность МС и его критериев среди респондентов (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение распространенности компонентов МС у пациентов с ЖКБ по критериям МС IIS 2009 г.

Заболевание	Больные с ЖКБ						Группа здоровых (n = 30)	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОТ > 94 см (муж), > 80 см (жен)	29	69*	29	72,5**	26	65***	3	10
Артериальное давление САД > 130 мм рт. ст. и > ДАД 85 мм рт. ст. ¹	29	69	29	72,5	25	62,5	–	–
ТГ > 1,7 ммоль/л ²	25	59,5^	24	60^^	8	20	–	–
ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л (муж) и < 1,3 ммоль/л (жен) ²	14	33,3^	12	30^^	4	10	–	–
Глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л ³	22	52,3	22	55	17	42,5	–	–
МС – наличие любых трех из вышеперечисленных компонентов	25	59,5^	23	57,5^^	13	32,5	–	–

Примечание. ¹ или наличие ранее диагностированной АГ;

² или специфическое лечение этой аномалии;

³ или ранее диагностированный СД 2-го типа;

* – p < 0,05 между 1-й группой и группой здоровых;

** – p < 0,05 между 2-й группой и группой здоровых;

*** – p < 0,05 между 3-й группой и группой здоровых;

^ – p < 0,05 между 1-й и 3-й группами;

^^ – p < 0,05 между 2-й и 3-й группами

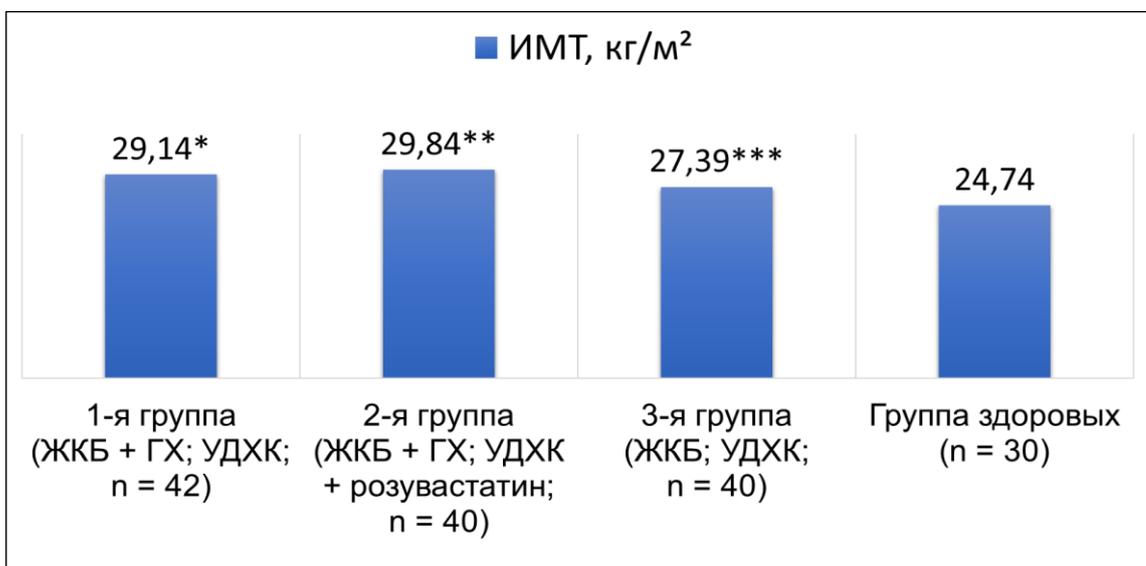
Во всех группах с больными с ЖКБ встречался МС и его компоненты. При сравнении распространенности МС и его компонентов в первой и второй группах не было обнаружено статистических различий ($p > 0,05$).

При сопоставлении полученных данных среди пациентов первой и второй групп наблюдалась статистически незначимая тенденция к большей встречаемости САД > 130 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст. или наличие ранее диагностированной АГ, глюкозы натощак $> 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный СД 2-го типа ($p > 0,05$) по сравнению с пациентами третьей группы. При этом статистически значимыми были различия по критериям ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л (муж) и $< 1,3$ ммоль/л (жен), ТГ $> 1,7$ ммоль/л и по наличию МС (наличие > 3 компонентов МС) ($p < 0,05$).

В группе здоровых не было каких-либо метаболических нарушений и только у 3-х испытуемых было зафиксировано ОТ > 94 см (муж), > 80 см (жен).

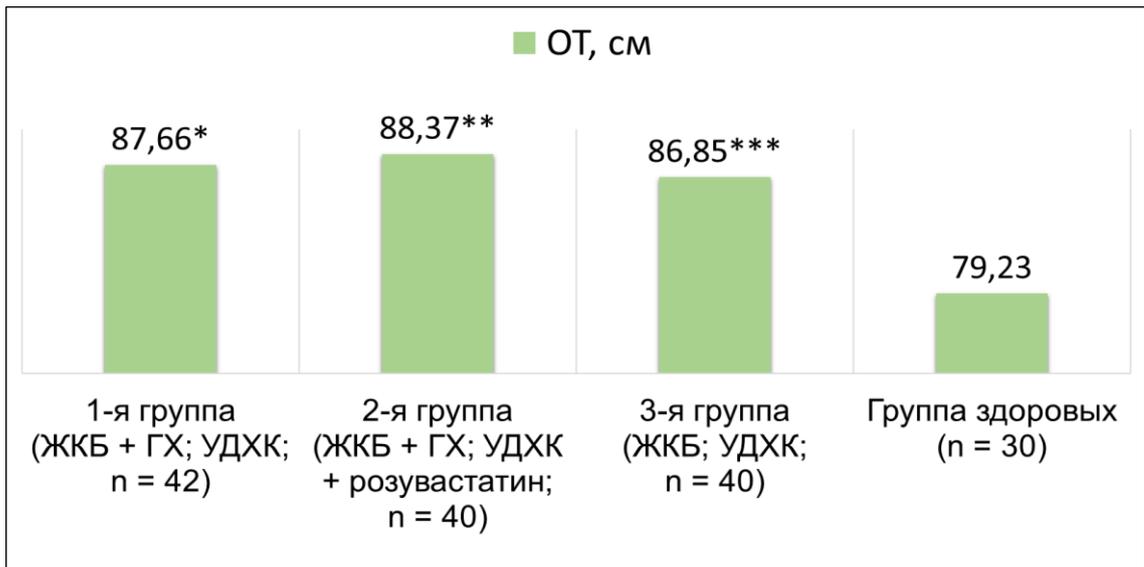
При сопоставлении групп с больными с ЖКБ и группой здоровых по критерию ОТ > 94 см (муж), > 80 см (жен) была обнаружена статистически значимая связь ($p < 0,05$). На основании вышеизложенного избыточную массу тела у 3-х добровольцев с полным правом можно отнести к метаболически здоровому ожирению [22].

В исследовании был проведен сравнительный анализ антропометрических показателей испытуемых (Рисунок 2 и 3).



Примечание. * $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых;
 ** $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых;
 *** $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых

Рисунок 2 – Сравнение ИМТ в исследуемых группах



Примечание. * $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых;
 ** $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых;
 *** $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых

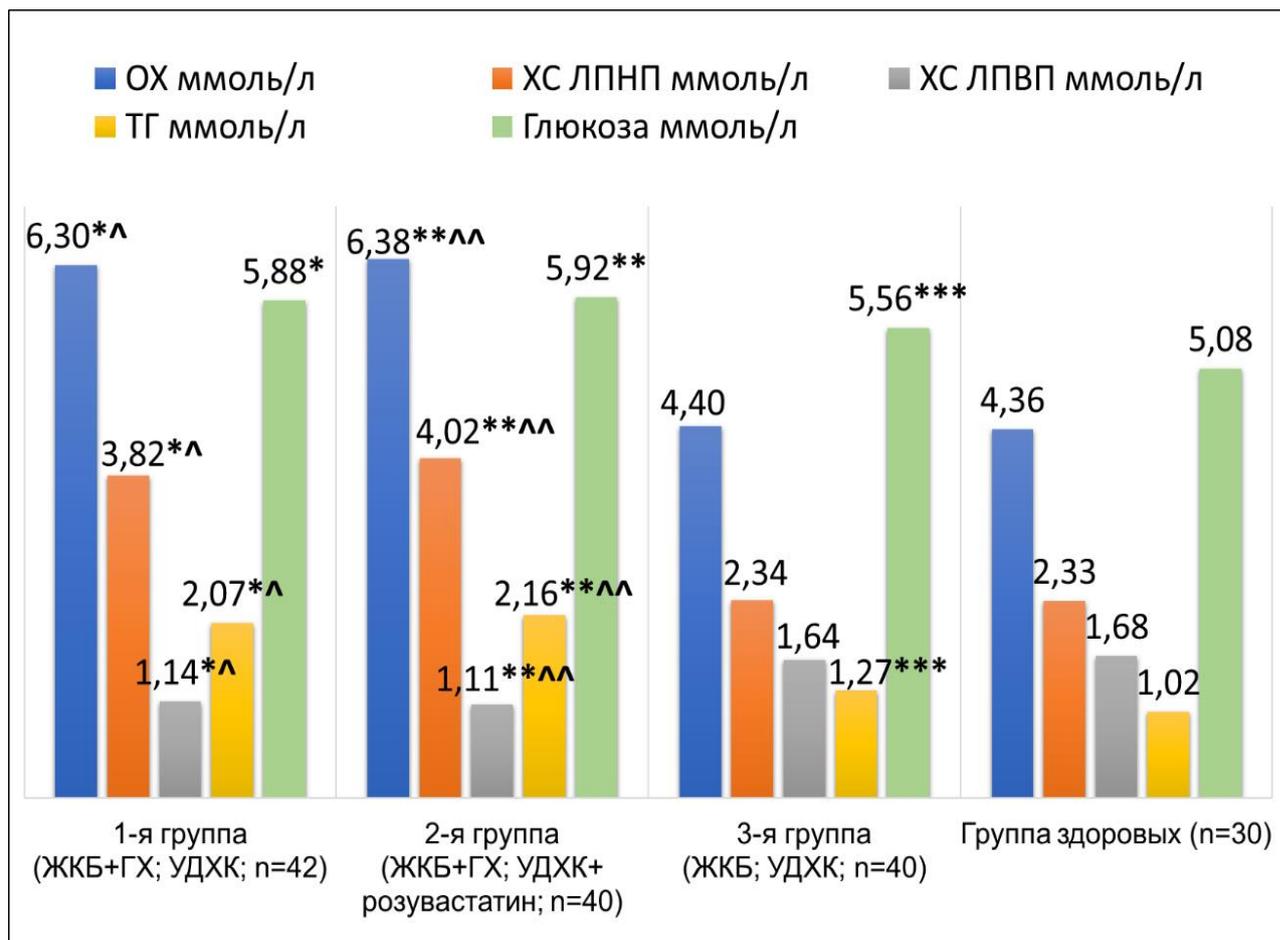
Рисунок 3 – Сравнение ОТ в исследуемых группах

Анализ межгрупповых различий показал, что группы были статистически различимы по показателям ИМТ и ОТ ($p < 0,05$).

При этом у пациентов с ЖКБ с ГХ отмечались более высокие показатели ИМТ и ОТ по сравнению с пациентами с ЖКБ без ГХ ($p > 0,05$).

Сравнение групп с больными с ЖКБ и группой здоровых лиц, продемонстрировало статистически значимые различия по показателям ИМТ и ОТ ($p < 0,05$).

Далее была проведена оценка липидного спектра, содержания глюкозы и печеночных показателей у исследуемых группах (Рисунок 4 и таблица 10).



Примечание. * $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых;

** $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых;

*** $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых;

^ $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами;

^^ $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группами

Рисунок 4 – Сравнение показателей липидограммы и глюкозы у больных с ЖКБ

Были установлены статистически значимые межгрупповые различия по показателям:

- ОХ,
- ХС ЛПНП,
- ХС ЛПВП,
- ТГ,

– глюкоза ($p < 0,05$).

При сопоставлении первой и второй групп, с ЖКБ и ГХ с представителями третьей группы с ЖКБ без ГХ, были обнаружены различия в липидном спектре.

У представителей первой и второй групп ОХ, ХС ЛПНП, ТГ были выше, а ХС ЛПВП ниже, чем в третьей группе ($p < 0,05$).

Важно отметить, что при сравнении первой и второй групп с третьей не было выявлено значимых различий по уровню глюкозы ($p > 0,05$).

В ходе анализа были констатированы достоверные различия в содержании липидов и глюкозы при сравнении пациентов с ЖКБ и ГХ с группой здоровых испытуемых. Так, у испытуемых первой и второй групп содержание глюкозы, ОХ, ХС ЛПНП, ТГ в плазме крови были выше, а ХС ЛПВП ниже, по сравнению с показателями здоровых участников исследования ($p < 0,05$).

Интересные результаты были получены при сравнении пациентов третьей группы и группы здоровых. У пациентов с ЖКБ без ГХ статистически значимо был выше уровень глюкозы и ТГ в плазме крови при сопоставлении с группой здоровых ($p < 0,05$).

В ходе исследования было проведено изучение содержания печеночных трансаминаз (АСАТ и АЛАТ) в плазме крови во всех группах обследованных (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение содержания АЛАТ и АСАТ в плазме крови у больных с ЖКБ

	<i>Больные с ЖКБ</i>						<i>Группа здоровых (n = 30)</i>	
	<i>Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)</i>		<i>Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)</i>		<i>Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)</i>			
	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>	<i>M±σ</i>	<i>95%-й CI</i>
<i>АСАТ, ммоль/л</i>	26,03±6,28	24,07– 27,99	27,75±7,65	25,30– 30,20	26,41±4,18	25,07– 27,74	25,74±2,49	24,81– 26,67

Продолжение таблицы 10

	<i>Больные с ЖКБ</i>						<i>Группа здоровых (n = 30)</i>	
	<i>Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)</i>		<i>Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + розувастатин; n = 40)</i>		<i>Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)</i>			
	<i>М±σ</i>	<i>95%-й СІ</i>	<i>М±σ</i>	<i>95%-й СІ</i>	<i>М±σ</i>	<i>95%-й СІ</i>	<i>М±σ</i>	<i>95%-й СІ</i>
<i>АЛАТ, ммоль/л</i>	22,31±6,88	20,17– 24,46	25,56±10,77	22,12– 29,01	22,11±7,81	19,61– 24,61	22,59±3,71	21,20– 24,44

Проведенный статистический анализ не показал значимых различий между группами по показателям печеночных трансаминаз ($p > 0,05$).

Сравнение групп между собой не дало статистически значимых изменений как в группах с больными с ЖКБ, так и при их сопоставлении с группой здоровых ($p > 0,05$).

3.2. Результаты инструментального обследования пациентов

Принимая во внимание существующую взаимосвязь между *H. pylori* и камнеобразованием в желчном пузыре, было целесообразным исследовать распространенность данной инфекции в исследуемых группах (Таблица 11).

Анализ не показал статистически значимых различий при сравнении распространенности *H. pylori* в первой и второй группах ($p > 0,05$). При сопоставлении распространения инфекции в группах с больными с ЖКБ и группе здоровых, было обнаружено статистически значимое различие между пациентами первой и второй групп с представителями группы здоровых ($p < 0,05$). Сравнение пациентов первой и второй групп с третьей группой показало, что у лиц с ЖКБ без ГХ *H. pylori* встречается реже, по сравнению с лицами с ГХ ($p > 0,05$).

Таблица 11 – Анализ взаимосвязи наличия хеликобактерной инфекции у пациентов с ЖКБ с ГХ и без нее

	<i>Больные с ЖКБ</i>						<i>Группа здоровых (n = 30)</i>	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + ро- зувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие <i>H. pylori</i>	28	66,6*	27	67,5**	23	57,5	13	43,3

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых;
** – $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых

Одним из изучаемых параметров, который может влиять на развитие ЖКБ, являлась количественная характеристика М-клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин (Таблица 12).

Таблица 12 – Анализ взаимосвязи количества М-клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка у пациентов с ЖКБ и ГХ и без

	<i>Больные с ЖКБ</i>						<i>Группа здоровых (n = 30)</i>	
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК; n = 42)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; УДХК + ро- зувастатин; n = 40)		Третья группа (ЖКБ; УДХК; n = 40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
М-клетки СОЖ, на 1 мм ²	0,78±0,12*^	0,74– 0,81	0,77±0,1**^^	0,73–0,8	0,84±0,1***	0,81– 0,87	0,95±0,1	0,91– 0,99

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1-й группой и группой здоровых; ** – $p < 0,05$ между 2-й группой и группой здоровых; *** – $p < 0,05$ между 3-й группой и группой здоровых;
^ – $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами; ^^ – $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группами

Были установлены статистически значимые различия между группами по показателю количество М-клеток СОЖ ($p < 0,05$).

Количество М-клеток в первой и второй группах не различалось ($p > 0,05$).

Сравнение пациентов первой и второй групп с третьей группой показало, что у лиц с ЖКБ без ГХ количество М-клеток СОЖ достоверно больше ($p < 0,05$).

При этом в группе здоровых пациентов количество М-клеток было самым большим и статистически различалось со всеми группами с больными с ЖКБ ($p < 0,05$).

Глава 4. ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ПОМОЩИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И РОЗУВАСТАТИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

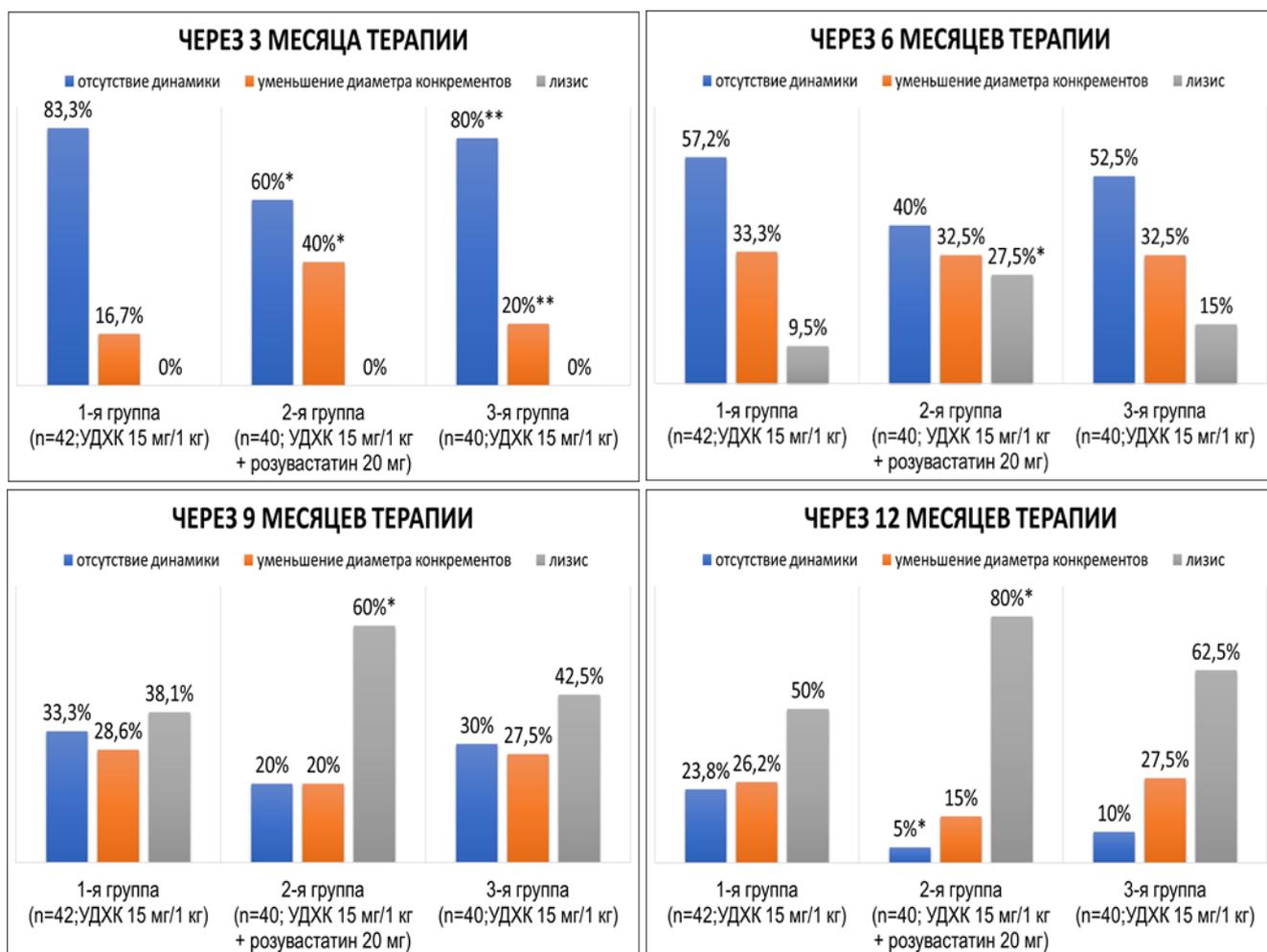
В работе было проведено сравнение эффективности литолитической терапии у пациентов с ЖКБ с ГХ на фоне терапии УДХК и при использовании комбинированной терапии УДХК с розувастатином. Для выполнения поставленных задач, были сформированы 3 группы пациентов с конкрементами в желчном пузыре диаметром 10 мм и менее. В первую и вторую группы вошли пациенты с ГХ, в третью – без нарушений липидного профиля. В дальнейшем пациентам первой и третьей групп была назначена УДХК в дозировке 15 мг / 1 кг веса, а во второй группе была использована комбинация УДХК в суточной дозе 15 мг / 1 кг веса с розувастатином в дозировке 20 мг в сутки.

На старте терапии выполнялась диагностика *H. pylori* и в случае ее верификации, во всех группах проводилась трехкомпонентная эрадикационная терапия в следующей комбинации: рабепразол 40 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность эрадикационной терапии составила 14 дней. Для оценки результатов эрадикации *H. pylori* все больные обследованы повторно через 4 недели после проведения эрадикационной терапии при помощи исследования кала на наличие антигена к *H. pylori*.

Согласно полученным результатам, через три месяца после начала терапии во второй группе с ЖКБ и ГХ, у 40% больных отмечалось уменьшение диаметра желчных камней (Рисунок 5). Наименьшее количество лиц с зарегистрированным уменьшением диаметра конкрементов под влиянием проводимой терапии было зафиксировано в первой группе – 16,7%. При этом через три месяца лечения ни в одной из групп не было пациентов с полным литолизом камней.

Через шесть месяцев от начала проводимой терапии, во второй группе было отмечено наибольшее число пациентов с полным литолизом конкрементов. В данной группе у 27,5% было зафиксировано полное растворение конкрементов, в

то время как в первой и третьей группах соответственно: у 9,5% и 15%. Оценка эффективности литолитической терапии через девять месяцев приема препаратов показала, что во второй группе у 60% пациентов произошло полное растворение камней, в первой – у 38,1% и в третьей – у 42,5%.



Примечание. * – $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами;

** – $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группами

Рисунок 5 – Динамики литолитической терапии в исследуемых группах

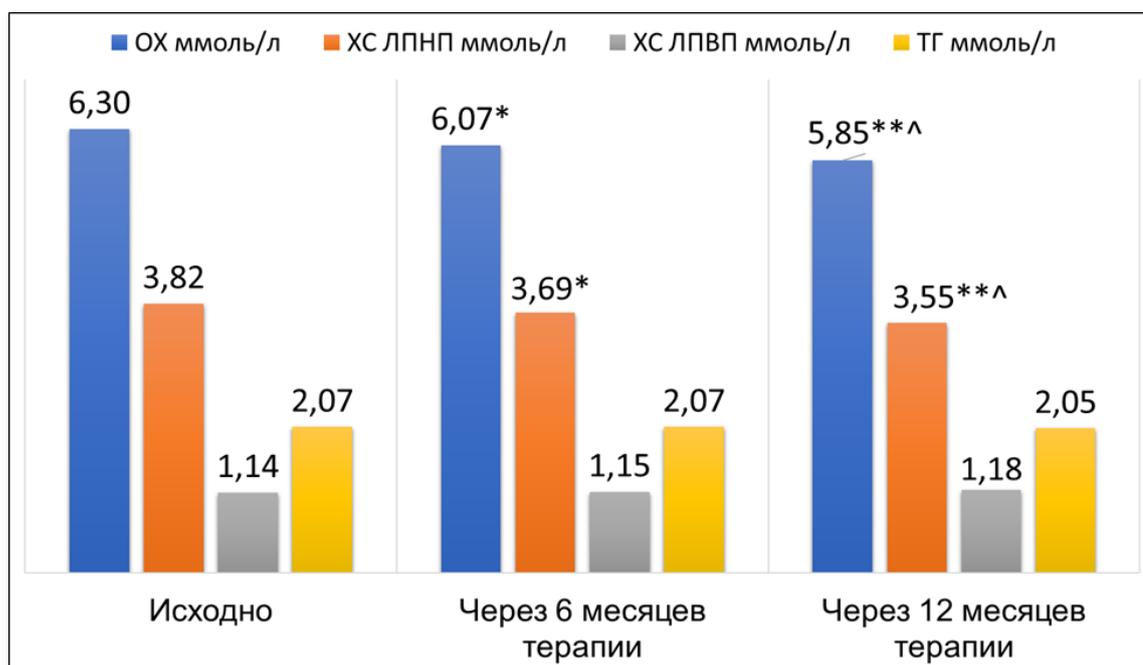
В конце исследования, после двенадцати месяцев приема назначенных препаратов, наилучший результат был достигнут во второй группе, которая принимала комбинацию УДХК и розувастатина. Так, у 80% респондентов данной группы отмечался полный лизис камней, у 15% регистрировалось уменьшение диаметра и только у 5% отсутствовала динамика. В третьей группе лизис произошел у 62,5% пациентов, уменьшение размера камней – у 27,5% и отсутствие динамики у 10%.

Самые низкие результаты литолитической терапии были получены в первой группе. Полный лизис конкрементов был достигнут только у 50% испытуемых, уменьшение диаметра камней – у 26,2% и отсутствие литолитического эффекта – у 23,8% пациентов.

Таким образом, применение комбинации УДХК и розувастатина в качестве литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ наиболее эффективна, по сравнению с монотерапией УДХК. Также ГХ у пациентов с ЖКБ отрицательно влияет на результаты литолитической терапии.

Одной из задач настоящего исследования, был анализ и оценка динамики липидного профиля у исследуемых групп.

Проведенный анализ повторных измерений показал статистически значимые изменения в показателях ОХ и ХС ЛПНП по окончании 12-месячной терапии ($p < 0,05$), среди пациентов с ЖКБ и ГХ, принимающих УДХК (Рисунок 6).



Примечание. * – $p < 0,05$ между показателями до лечения и через 6 месяцев;

** – $p < 0,05$ между показателями через 6 месяцев и через 12 месяцев;

^ – $p < 0,05$ между показателями до лечения и через 12 месяцев

Рисунок 6 – Динамика липидного профиля на протяжении литолитической терапии препаратом УДХК у пациентов первой группы с ЖКБ и ГХ

Через 6 месяцев терапии у пациентов значительно снизился уровень ОХ и ХС ЛПНП, по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Также было зафиксировано снижение содержания ОХ и ХС ЛПНП ($p < 0,05$) в промежутках между 6 и 12 месяцами терапии. При этом не было зафиксировано значительного снижения уровня ТГ и увеличения ХС ЛПВП ($p > 0,05$).

По окончании литолитической терапии в первой группе не было достигнуто целевых значений. Через двенадцать месяцев терапии ОХ снизился на 7,14% и ХС ЛПНП – на 7,06%, а также отмечалось повышение ХС ЛПВП – на 3,5%. (Рисунок 7).

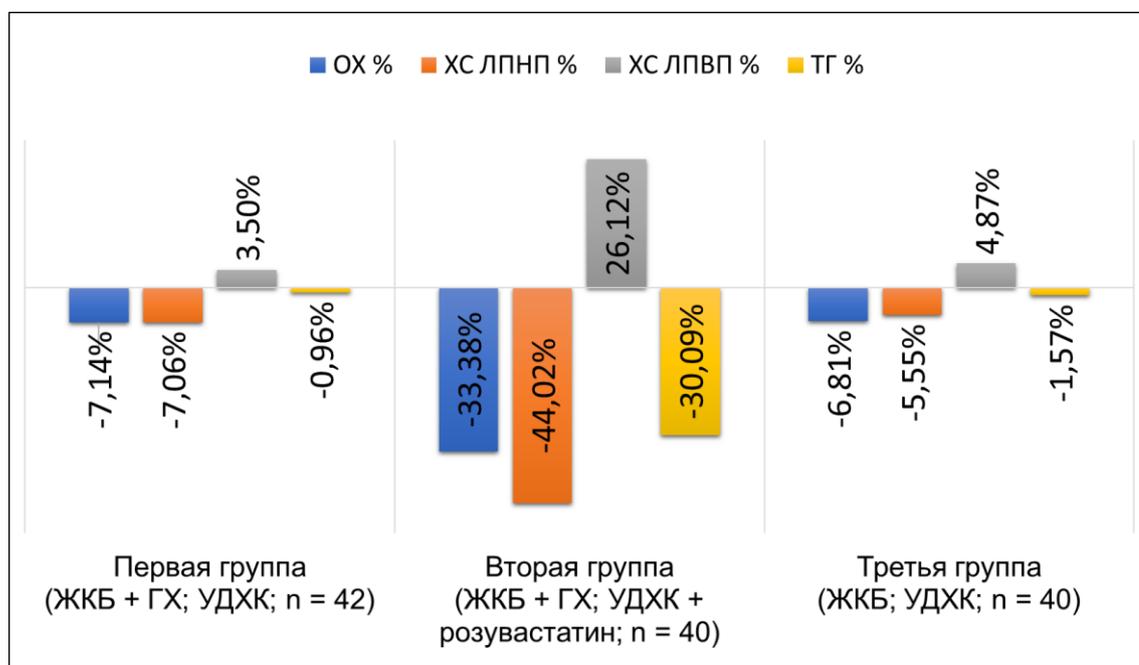
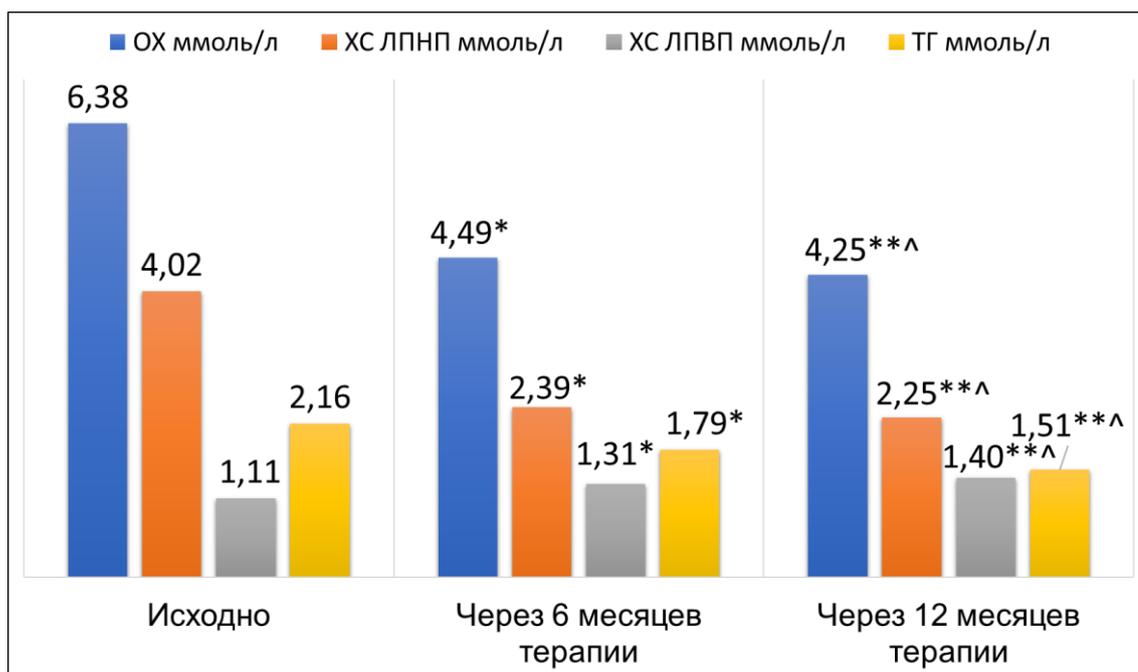


Рисунок 7 – Сравнение изменений показателей липидограммы между исходными значениями и значениями по окончании терапии

Анализ повторных измерений продемонстрировал достоверные изменения всех показателей липидограммы по окончании 12-месячной терапии ($p < 0,05$), среди пациентов с ЖКБ и ГХ, принимающих УДХК и розувастатин (Рисунок 8).



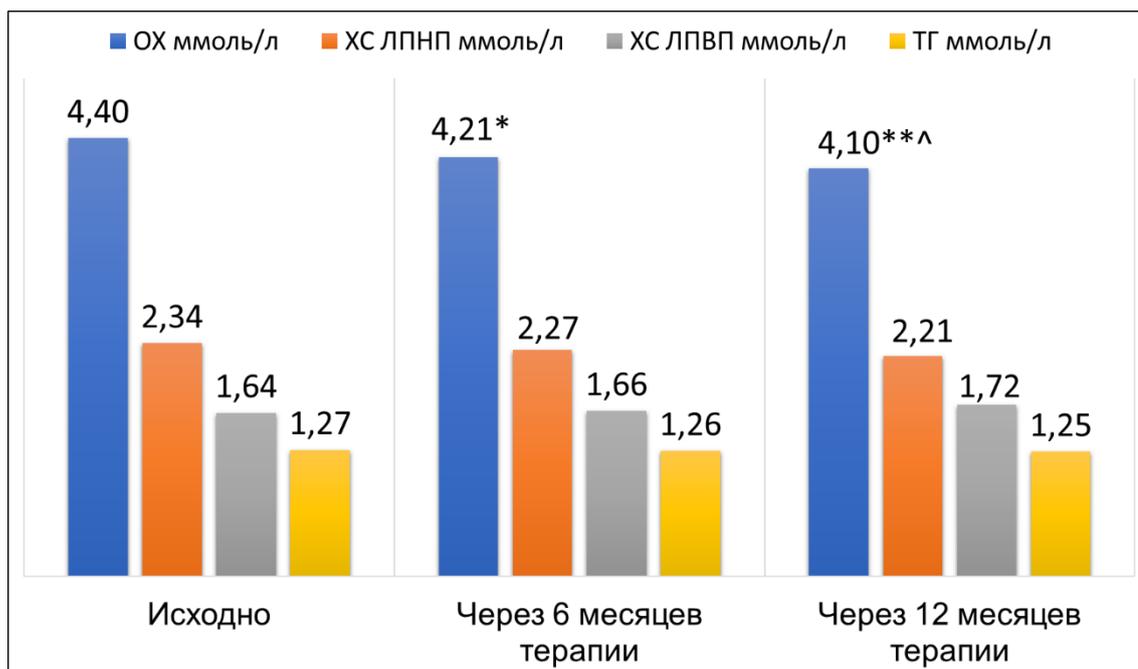
Примечание. * – $p < 0,05$ между показателями до лечения и через 6 месяцев;
 ** – $p < 0,05$ между показателями через 6 месяцев и через 12 месяцев;
 ^ – $p < 0,05$ между показателями до лечения и через 12 месяцев

Рисунок 8 – Динамика липидного профиля на протяжении литолитической терапии в составе УДХК и розувастатина у пациентов второй группы с ЖКБ и ГХ

Во второй группе уже через шесть месяцев отмечался положительный липидокорректирующий эффект с достижением целевых значений: снижение ОХ на 29,62%, ХС ЛПНП – на 40,54%, ТГ – на 17,12%, а также увеличение уровня ХС ЛПВП на 18,01% по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

В конечном итоге через двенадцать месяцев терапии было зафиксировано снижение уровня ОХ на 33,38%, ХС ЛПНП – на 44,02%, ТГ – на 30,09% и повышение ХС ЛПВП на 26,12% ($p < 0,05$) (Рисунок 7).

Результаты анализа повторных измерений свидетельствует о наличии значимых различий в показателе ОХ ($p = 0,05$) до начала лечения и через 12 месяцев лечения, среди пациентов с ЖКБ без ГХ, принимающих УДХК (Рисунок 9).



Примечание. * – $p < 0,05$ между показателями до лечения и через 6 месяцев;

** – $p < 0,05$ между показателями через 6 месяцев и через 12 месяцев;

^ – $p = 0,05$ между показателями до лечения и через 12 месяцев

Рисунок 9 – Динамика липидного профиля на протяжении литолитической терапии препаратом УДХК у пациентов третьей группы с ЖКБ

Через 6 месяцев терапии у данного контингента пациентов значительно снизился уровень ОХ по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Было зафиксировано снижение содержания ОХ ($p < 0,05$) между 6 и 12 месяцами терапии. При этом не было зафиксировано достоверных изменений в содержании ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП ($p > 0,05$)

В третьей группе, через двенадцать месяцев терапии УДХК, было выявлено снижение ОХ на 6,81% и ХС ЛПНП на 5,55%, ТГ на 1,57%, а также повышение ХС ЛПВП на 4,87%. (Рисунок 7).

В работе произведена оценка выявленных различий в липидограмме между группами в течении всего периода лечения (Таблица 13).

Таблица 13 – Матрица взаимосвязей между группами по показателям липидограммы в динамике

<i>Показатель липидограммы</i>	<i>(1) – (2)</i>	<i>(1) – (3)</i>	<i>(2) – (3)</i>
ОХ до начала терапии	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ОХ через 6 мес. терапии	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ОХ через 12 мес. терапии	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
ХС ЛПНП до начала терапии	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ХС ЛПНП через 6 мес. терапии	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
ХС ЛПНП через 12 мес. терапии	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
ХС ЛПВП до начала терапии	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ХС ЛПВП через 6 мес. терапии	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ХС ЛПВП через 12 мес. терапии	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ТГ до начала терапии	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ТГ через 6 мес. терапии	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ТГ через 12 мес. терапии	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
<i>Примечание.</i> (1) – первая группа (ЖКБ + ГХ; n = 42); (2) – вторая группа (ЖКБ + ГХ; n = 40); (3) – третья группа (ЖКБ; n = 40)			

Уже через шесть месяцев терапии, ранее неразличимые по показателям ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП первая и вторая группы, в которые были включены пациенты с ЖКБ и ГХ, стали статистически различаться ($p < 0,05$). Через год проведенной терапии, в данных группах все изучаемые показатели продемонстрировали достоверные различия ($p < 0,05$).

Заслуживает внимания тот факт, что через шесть месяцев терапии, вторая группа, получающая розувастатин, не имела достоверных различий с третьей группой без ГХ по показателю ХС ЛПНП ($p > 0,05$), а через двенадцать месяцев по показателям ОХ, ХС ЛПНП и ТГ ($p > 0,05$). При этом сравнение первой и третьей групп не продемонстрировало изменений всех показателей липидного спектра между группами ($p < 0,05$).

Таким образом, среди пациентов с ЖКБ и ГХ наиболее эффективным гиполипидемическим эффектом обладает комбинация УДХК и розувастатина, по сравнению с монотерапией препаратом УДХК. При этом нет различий в гиполипидемической эффективности при применении УДХК у пациентов первой группы с ЖКБ с ГХ и третьей группы с ЖКБ без ГХ.

Всем пациентам, у которых была верифицирована инфекция *H. pylori*, была проведена трехкомпонентная эрадикационная терапия (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты эрадикации *H. pylori* в исследуемых группах

	<i>Группы с больными с ЖКБ</i>					
	Первая группа (ЖКБ + ГХ; наличие <i>H.pylori</i> n = 28)		Вторая группа (ЖКБ + ГХ; наличие <i>H.pylori</i> n = 27)		Третья группа (ЖКБ; наличие <i>H.pylori</i> n = 23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эрадикация <i>H.pylori</i> была достигнута	22	78,5	26	96,2*	20	86,9
<i>Примечание.</i> * $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами						

Проведенный анализ показал, что наибольший процент пациентов, достигших эрадикации *H. pylori*, был во 2-й группе (96,2%), а наименьший – в 1-й (78,5%), при этом различия между данными группами являются статистически значимыми ($p < 0,05$). В третьей группе процент эрадикации *H. pylori* составил 86,9%.

Таким образом, применение комбинации УДХК и розувастатина в качестве литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ, способствует более эффективной эрадикационной терапии, по сравнению с монотерапией УДХК. Полученные данные дают возможность высказать мнение, что ГХ у пациентов с ЖКБ отрицательно влияет на эффективность эрадикационной терапии у больных с инфекцией *H. pylori*.

Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВУЮ КИСЛОТУ НА ОСНОВАНИИ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА

Под наблюдением находилось 42 пациента с конкрементами в желчном пузыре размером 10 мм (и менее) и ГХ в анамнезе. Всем пациентам была назначена медикаментозная пероральная литотрипсия, направленная на растворение конкрементов в желчном пузыре препаратом УДХК в суточной дозировке 15 мг на 1 кг (веса). Длительность терапии составила 12 месяцев. Поскольку «золотым стандартом» и основным верифицирующим методом ЖКБ остается УЗИ брюшной полости, было проведено наблюдение за пациентами в динамике при помощи выполнения данного метода диагностики (Рисунок 10). На момент окончания терапии, через 12 мес., у 50% пациентов был зарегистрирован полный литолиз конкрементов в желчном пузыре, у 26,2% была отмечена положительная динамика и у 23,8% отсутствие динамики.

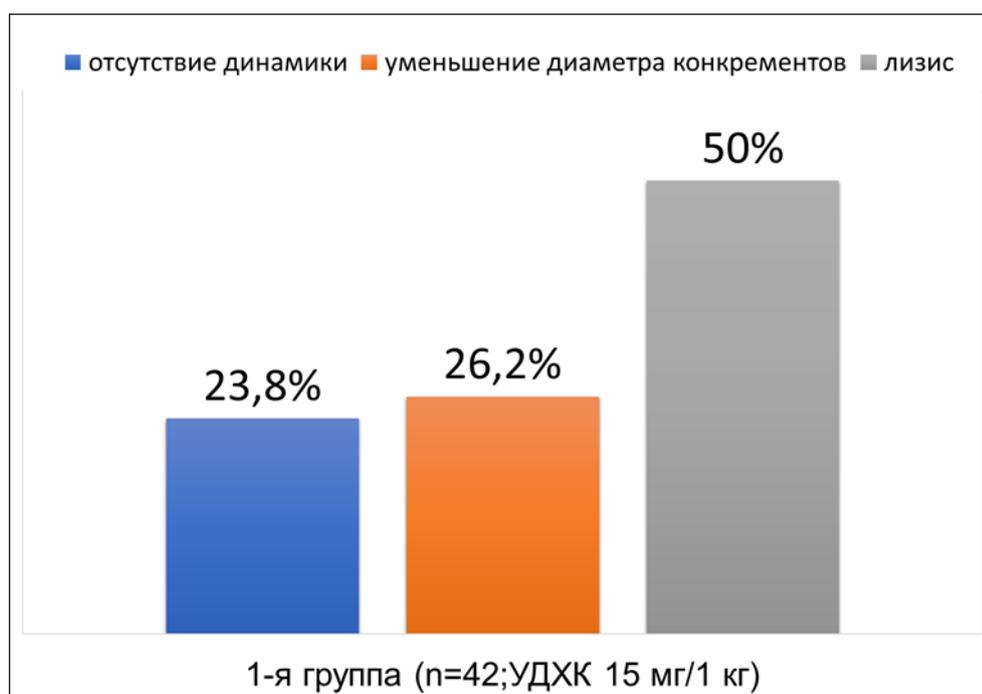


Рисунок 10 – Результаты литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ, принимающих УДХК через 12 месяцев терапии

На основе дискриминантного анализа была предпринята попытка выявления наиболее информативных показателей, влияющих на достижение той или иной степени литотрипсии конкрементов в желчном пузыре у пациентов с ЖКБ и ГХ через 12 месяцев терапии. Для прогнозирования эффективности литолитической терапии при приеме УДХК были построены классификационные дискриминантные функции для каждой подгруппы – для пациентов, у которых был достигнут полный литолиз конкрементов, и отмечалось уменьшение диаметра конкрементов, и для тех, у кого отсутствовал литолитический эффект. В качестве зависимой переменной в первой модели использовался показатель, принимающий, соответственно, три значения:

- 1 – достигнут полный литолиз конкрементов,
- 2 – отмечается уменьшение диаметра конкрементов (независимо от степени выраженности),
- 3 – отсутствие литолитического эффекта.

В число независимых количественных переменных вошли параметры, которые позволили бы достоверно типизировать пациентов по созданным подгруппам, а именно: возраст, ОТ, ИМТ, уровни КФК, ЩФ, общего билирубина, АСАТ, АЛАТ, ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы, количество М-клеток СОЖ, а также количество компонентов МС по JIS 2009.

В результате процедуры прямого пошагового отбора наиболее информативных признаков при критическом значении статистики $F_{кр}$ -включения = 3,84 и критическом значении толерантности $T = 0,01$, в оптимальное множество были включены 4 дискриминантных переменных из 15 (Таблица 15).

Значение общей статистики λ Уилкса = 0,04, значение F-критерия (8,72) = 34,50, при $p < 0,0001$, что позволяет сделать вывод о наличии высоко значимой дискриминации между группами и отвергнуть гипотезу о равенстве групповых средних для различных классов пациентов, разделенных по результату литолитической терапии, т. е. исходное деление на классы статистически значимо.

Таблица 15 – Результаты анализа дискриминантных функций с пошаговым методом включения переменных прогнозирования исхода литолитической терапии, через 12 месяцев у пациентов с ЖКБ и ГХ

Шаг	Введено	λ Уилкса				
		Статистика	Точное F			
			статистика	ст. св. 1	ст. св. 2	p
1	ОХ, ммоль/л	0,20	76,94	2	39	< 0,05
2	М – клетки СОЖ, на 1 мм ²	0,14	30,28	4	76	< 0,05
3	ИМТ, кг/м ²	0,05	40,04	6	74	< 0,05
4	Количество компонентов МС по критериям JIS 2009	0,04	34,50	8	72	< 0,05

Далее нами были определены переменные, оказывающие наибольшее влияние на различие между подгруппами. Для анализа использовались две стандартизированные канонические дискриминантные функции.

Данные Таблицы 16 свидетельствуют о том, что

- 1) 1-я функция объясняет 96,1% изменчивости ($p < 0,05$),
- 2) 2-я функция объясняет 3,9% изменчивости ($p < 0,05$).

Таблица 16 – Результаты пошагового отбора для канонических функций

Функция	Собственное значение	% дисперсии	Каноническая корреляция	λ Уилкса	X^2	Ст. св.	p
1	13,94	96,1	0,96	0,04	118,16	8	< 0,05
2	0,56	3,9	0,60	0,63	16,75	3	< 0,05

В Таблице 17 приведены координаты центроидов для изучаемых подгрупп. Они позволяют интерпретировать канонические функции относительно их роли в дифференциации подгрупп.

Таблица 17 – Значения канонической функции для групповых центроидов

<i>Подгруппы</i>	<i>Функция 1</i>	<i>Функция 2</i>
Достигнут полный литолиз конкрементов	-3,42	-0,22
Уменьшение диаметра конкрементов	1,94	1,14
Отсутствие литолитического эффекта	5,05	-0,80

В 1-й функции на положительном полюсе расположен центроид для подгруппы «отсутствие литолитического эффекта», на отрицательном – центроид для подгруппы «достигнут полный литолиз конкрементов».

То есть, чем больше значение этой функции, тем выше вероятность принадлежности субъекта к подгруппе «отсутствие литолитического эффекта»; чем ниже значение функции, тем выше вероятность принадлежности субъекта к подгруппе «достигнут полный литолиз конкрементов».

Во 2-й функции наибольшее значение имеет центроид подгруппы «уменьшение диаметра конкрементов».

С учетом низкой дискриминирующей способности 2-й функции, она будет использована как вспомогательная функция.

На Рисунке 11 представлено графическое изображение расположения подгрупп в пространстве.

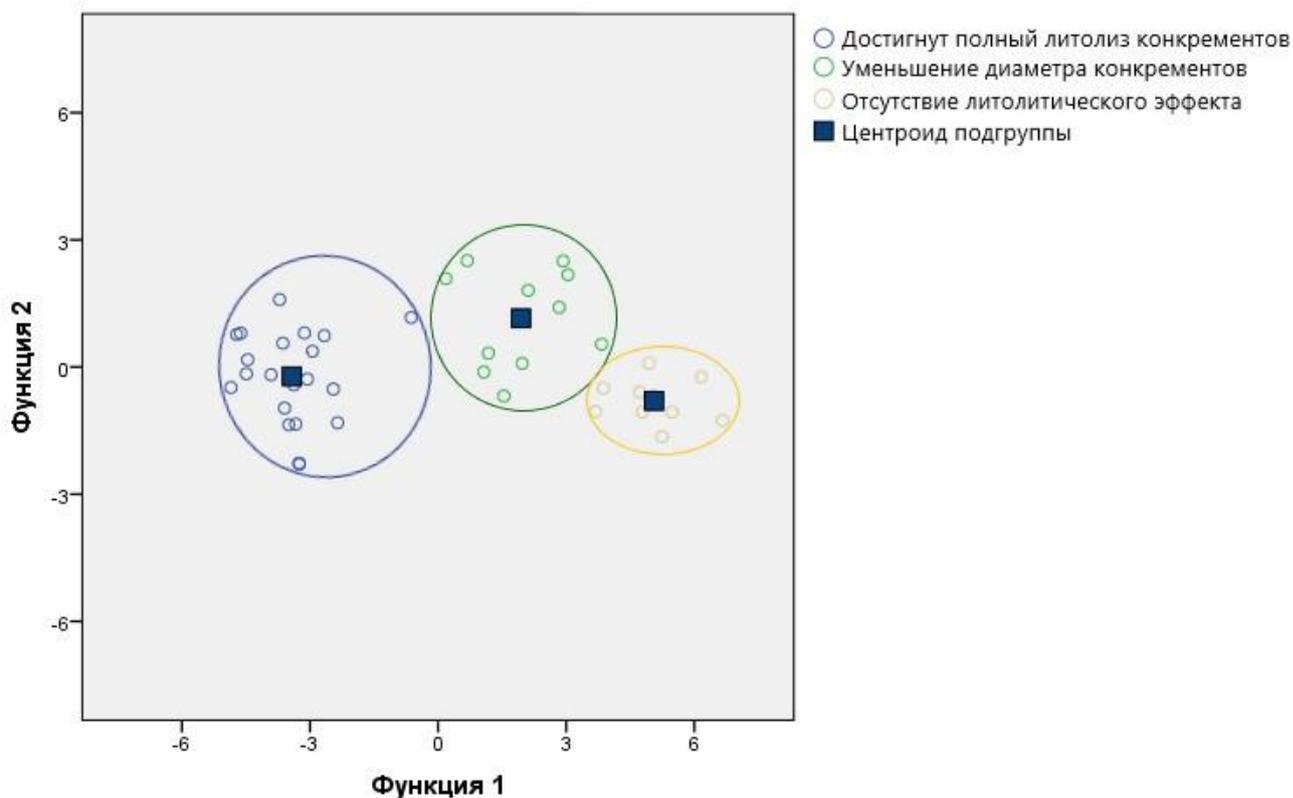


Рисунок 11 – Диаграмма рассеяния. Канонические функции

В Таблице 18 отражены структурные коэффициенты, которые отражают корреляцию переменных с функциями.

Таблица 18 – Структурные коэффициенты канонической функции

<i>Признак</i>	<i>Функция 1</i>	<i>Функция 2</i>
ОХ, ммоль/л	0,52	-0,43
М – клетки СОЖ, на 1 мм ²	-0,31	0,07
ИМТ, кг/м ²	0,06	0,24
Количество компонентов МС по критериям JIS 2009	0,01	0,58

Анализ структурных коэффициентов показал, что наибольший вклад в 1-ю функцию оказывают показатели ОХ и количества М-клеток СОЖ. Структурные коэффициенты 1-й функции свидетельствуют о том, что чем выше показатель количества М-клеток СОЖ и ниже значения ОХ, тем меньшее значение приобретает

каноническая функция, т. е. тем выше вероятность принадлежности субъекта к подгруппе «достигнут полный литолиз конкрементов». И наоборот, чем ниже показатель количества М-клеток СОЖ и выше значения ОХ, тем большее значение приобретает каноническая функция, т. е. тем выше вероятность принадлежности субъекта к подгруппе «отсутствие литолитического эффекта».

На 2-ю функцию в большей степени оказывает влияние показатели ИМТ и количество компонентов МС по JIS 2009. По мере увеличения данных показателей повышается вероятность попадания субъекта в подгруппу «уменьшение диаметра конкрементов».

Для оценки относительного вклада каждой переменной в значения дискриминантных функций были вычислены стандартизованные дискриминантные коэффициенты (Таблица 19).

Таблица 19 – Коэффициенты стандартизованной канонической дискриминантной функции

<i>Признак</i>	<i>Функция 1</i>	<i>Функция 2</i>
ОХ, ммоль/л	0,51	-0,76
М – клетки СОЖ, на 1 мм ²	-1,93	-1,02
ИМТ, кг/м ²	1,79	1,008
Количество компонентов МС по критериям JIS 2009	-0,11	0,86

Согласно полученным данным, наиболее значимыми переменными по абсолютной величине являются: количественная характеристика М-клеток СОЖ и ИМТ (для обеих функций).

Таким образом, при помощи пошагового дискриминантного анализа удалось выявить переменные, влияющие на эффективность литолитической терапии при помощи УДХК среди пациентов с конкрементами менее 10 мм и ГХ, к которым относятся ОХ, количество М-клеток СОЖ, ИМТ и количество компонентов

МС по критериям JIS 2009. На основании значений центроидов канонических функций и структурных коэффициентов было установлено, что при большем количестве М-клеток СОЖ и более низком показателе ОХ повышается вероятность достижения полного литолиза конкрементов. По мере уменьшения количества М-клеток СОЖ, увеличения значений ОХ повышается вероятность уменьшения диаметра конкрементов и отсутствия литолитического эффекта. Анализ стандартизированных коэффициентов показал, что наиболее сильно влияющими переменными на эффективность литолитической терапии являются количество М-клеток СОЖ и ИМТ.

На втором этапе дискриминантного анализа нами были построены классификационные функции для каждой подгруппы. В Таблице 20 представлены коэффициенты классифицирующих функций.

Таблица 20 – Коэффициенты функции классификации

	<i>(1) Литолиз конкрементов достигнут</i>	<i>(2) Уменьшение диаметра конкрементов</i>	<i>(3) Отсутствие литолитического эффекта</i>
ОХ (x_1)	279,08	289,93	309,48
М – клетки СОЖ, на 1 мм ² (x_2)	541,81	398,73	349,78
ИМТ, кг/м ² (x_3)	-5,57	-3,87	-3,32
Количество компонентов МС по JIS 2009 (x_4)	-14,02	-13,51	-15,34
Константа	-982,61	-987,59	-1094,07

Для отнесения больного в одну из трех групп необходимо рассчитать значения каждой классификационной функций с использованием конкретных значений каждой из трех переменных:

1) литолиз конкрементов достигнут:

$$f = -982,61 + 279,08 x_1 + 541,81 x_2 - 5,57 x_3 - 14,02 x_4, \quad (2)$$

2) уменьшение диаметра конкрементов:

$$f = -987,59 + 289,93 x_1 + 398,73 x_2 - 3,87 x_3 - 13,51 x_4, \quad (3)$$

3) отсутствие литолитического эффекта:

$$f = -1094,07 + 309,48 x_1 + 349,78 x_2 - 3,32 x_3 - 15,34 x_4, \quad (4)$$

где x_1 – ОХ, ммоль/л;

x_2 – М клетки СОЖ, на 1 мм²;

x_3 – ИМТ, кг/м²;

x_4 – количество компонентов МС по JIS 2009.

При математическом расчете указанных показателей полученное классифицированное значение (f) будет максимальным для того уравнения, которое описывает группу, в которую входит данный пациент.

Согласно проведенному анализу, прогнозируемая принадлежность пациента к 1-й подгруппе по результатам анализа составляет 95,2%, ко 2-й – 90,9% и к 3-й – 100% (Таблица 21).

Таблица 21 – Матрица классификации прогнозов исхода из результатов литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ

		<i>Предсказанная принадлежность к подгруппе</i>			<i>Всего</i>
		(1) Литолиз конкрементов достигнут	(2) Уменьшение диаметра конкрементов	(3) Отсутствие литолитического эффекта	
Кол-во	(1)	20	1	0	21
	(2)	0	10	1	11
	(3)	0	0	10	10

Продолжение таблицы 21

		<i>Предсказанная принадлежность к подгруппе</i>			<i>Всего</i>
		(1) Литолиз конкрементов достигнут	(2) Уменьшение диаметра конкрементов	(3) Отсутствие литолитического эффекта	
%	(1)	95,2	4,8	0	100
	(2)	0	90,9	9,1	100
	(3)	0	0	100	100
<i>Примечание. 95,2% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно</i>					

Применение указанных формул в практической деятельности врача терапевта или гастроэнтеролога позволит с точностью до 95,2% спрогнозировать эффективность литотрипсии препаратом УДХК у пациентов с ГХ и конкрементами в желчном пузыре менее 10 мм.

Одной из реализуемых задач, было изучение роли функциональной морфологии эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин, на эффективность литолитической терапии препаратом УДХК у пациентов с конкрементами в желчном пузыре до 10 мм (Таблица 22).

Было обнаружено значимое различие количества М-клеток в СОЖ между пациентами с различным терапевтическим эффектом ($p < 0,05$). Согласно полученным результатам, у пациентов со сниженным количеством М-клеток СОЖ отмечается отсутствие литолитического эффекта. При большем количестве М-клеток СОЖ установлено уменьшение диаметра конкрементов и достижение полного литолиза камней у лиц с наибольшим количеством М-клеток СОЖ. При этом, отмечалось статистически значимое различие содержания мотилинпродуцирующих клеток у пациентов с полным литолизом, по сравнению с лицами, у которых наблюдалось уменьшение диаметра камней ($p < 0,05$) или отсутствовал эффект от проводимой терапии ($p < 0,05$).

Таблица 22 – Концентрация клеток, продуцирующих мотилин, в слизистой оболочке желудка в зависимости от результата литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ препаратом УДХК

	(1) Достигнут полный лизис конкрементов		(2) Уменьшение диаметра конкрементов		(3) Отсутствие литолитического эффекта		p
	M±σ	95%-й CI	M±σ	95%-й CI	M±σ	95%-й CI	
M – клетки СОЖ, на 1 мм ²	0,86±0,06	0,83–0,89	0,73±0,09 *	0,67–0,80	0,64±0,09** ^	0,57–0,71	< 0,05
<p><i>Примечание.</i> * – < 0,05 между подгруппой 1 и 2; ** – < 0,05 между подгруппой 1 и 3; ^ – < 0,05 между подгруппой 2 и 3</p>							

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЖКБ по своей распространённости [4, 27, 127, 212, 266, 332, 333], росту числа осложнений в последние годы, заканчивающихся хирургическим вмешательством [78, 260, 273, 333] с нередким развитием онкологических процессов в органах, анатомически тесно связанных с билиарным трактом [17, 26], является одной из наиболее серьезных проблем современной системы здравоохранения. В течение последнего десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении этиопатогенеза камнеобразования и установлении основных факторов, оказывающих значительное влияние на формирование конкрементов.

Метаболические нарушения, включая и МС, по праву считаются одним из ключевых факторов, влияющих на развитие ЖКБ [31, 37, 55, 98, 119, 122, 268], так как ассоциированы с системным воздействием на процесс камнеобразования. Данную патологию необходимо рассматривать в качестве единого патологического процесса, поскольку он имеет общий триггер, способствующий началу развития метаболических полиорганных нарушений:

- образ жизни, сопровождающийся потреблением несбалансированной пищи,
- низкую физическую активность,
- избыточную массу тела [190, 372].

При пролонгации данных факторов увеличивается вероятность развития

- моторно-эвакуаторной дисфункции пищеварительного тракта,
- АГ,
- НЖБП,
- СД,
- дислипидемии,

Это приводит к формированию порочного круга.

Таким образом, изучение анамнеза и клинической картины, сопутствующих заболеваний и образа жизни пациента даст возможность улучшить раннюю диа-

гностику ЖКБ и обеспечить своевременное применение ранних лечебных и профилактических мероприятий.

Исследователи все чаще используют УДХК в качестве основного препарата для медикаментозного растворения желчных камней [171, 240, 245, 269, 282, 346].

Изучение факторов, оказывающих влияние на эффективность литолиза, может помочь оценить перспективы данного метода терапии у конкретного пациента. Однако, учитывая высокую распространённость дислипидемии, в том числе ГХ, у пациентов с ЖКБ, необходимо исследование использования комбинации УДХК совместно с розувастатином, препаратом, обладающим липидокорректирующими свойствами.

Важно отметить что, пациенты с ЖКБ более подвержены инфицированию *H. pylori* [87, 220, 362, 393]. Возможно, это связано с высокой распространённостью ГХ среди пациентов с холелитиазом, поскольку холестерин является важнейшим элементом, необходимым для колонизации микроорганизмов, их защиты от антибиотиков и иммунитета хозяина [174, 179, 248, 316, 375].

Бактерии могут воздействовать напрямую на процесс камнеобразования при помощи факторов вирулентности как небелковой, так и белковой природы [82, 219, 224, 329, 380] или же опосредованно, в качестве общего аутопатогенного фактора [30, 57, 253, 296, 321, 391].

С другой стороны, один из ключевых факторов, оказывающим влияние на развитие ЖКБ, связан со снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и кишечника. Длительный застой желчи в пузыре способствует кристаллизации и агрегации холестерина в конкременты [101, 117, 118], а сниженная перистальтики кишечника увеличивает время прохождения химуса по нему, которое сопровождается чрезмерным производством вторичных ЖК, увеличением доли абсорбированных жирных кислот и кишечного холестерина [118, 123, 126, 162, 345, 377], а также нарушением состава микробиоты [185].

Известно, что моторика пищеварительной трубки регулируется кишечным гормоном мотилином, продуцируемым М-клетками СОЖ [54, 107].

Гормон стимулирует моторику желчного пузыря, сфинктера Одди и кишечника [71, 181, 259, 301, 338, 390].

Изучение ассоциации между количеством М-клеток СОЖ с течением ЖКБ и эффективностью ее лечения, поможет установить роль мотилина в патогенезе холелитиаза и его лечения.

При этом до сих пор остается актуальным вопрос о комплексном лечении пациентов с ЖКБ с ГХ и инфицированных инфекцией *H. pylori*. Одновременное применение УДХК, розувастатина и стандартной эрадикационной терапии у данного контингента может быть эффективной комбинацией, которая способна нивелировать отдельные проявления ассоциированной патологии и увеличить вероятность успешного медикаментозного литолиза.

Все изложенное обусловило цель исследования – дополнить основные этиопатогенетические механизмы возникновения желчнокаменной болезни и оптимизировать тактику консервативной терапии больных с данной патологией.

Всего в исследование было включено 122 пациента с ЖКБ с конкрементами не более 10 мм в диаметре, у 82 из них была диагностирована ГХ.

Больные были рандомизированы на 3 группы:

1) в первую группу вошли 42 пациента с ЖКБ и ГХ, которым была назначена УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в сутки;

2) вторую группу составили 40 пациентов с ЖКБ и ГХ, получавшие УДХК в дозе 15 мг на 1 кг веса в комбинации с розувастатином 20 мг в сутки;

3) в третью группу было включено 40 человек с ЖКБ без ГХ, которые получали УДХК из расчета 15 мг. на 1 кг веса.

Длительность литолитической терапии составила 12 месяцев.

Группу сравнения составили 30 практически здоровых человека.

Во всех группах больных в случае верификации *H. pylori* использовалась трехкомпонентная схема эрадикационной терапии: рабепразол 40 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность эрадикационной терапии составила 14 дней.

Для достижения поставленной цели был применен комплекс методов исследования, включающий:

- клинико-anamнестические данные,
- определение общего анализа крови,
- общий анализ мочи,
- общеклинический осмотр,
- измерение роста, веса, ИМТ, ОТ.

Всем пациентам до лечения, спустя 6 и 12 месяцев терапии определяли:

- ОХ,
- ХС ЛПНП,
- ХС ЛПВП,
- ТГ,
- АСАТ,
- АЛАТ
- КФК в сыворотке крови.

Во 2-й группе через 2 недели после начала терапии

1) исследовались уровни

- АЛАТ,
- АСАТ,
- КФК в сыворотке крови;

2) проводился ежемесячный контроль ОХ экспресс-анализатором «Easy Touch».

Пациенты с ГХ были консультированы врачом-кардиологом для определения целесообразности назначения розувастатина на основании клинических рекомендаций.

Верификация МС осуществлялась на основании критериев JIS (2009 г.) [48].

Всем пациентам перед началом терапии, через 3, 6, 9 и 12 мес. выполнялось УЗИ органов брюшной полости аппаратом компании «TOSHIBA».

На старте терапии проводилась ЭГДС аппаратом фирмы «Olympus-G-401» с последующей прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела

желудка и последующим гистобактериоскопическим исследованием с целью верификации *H. pylori* и иммуногистохимическим анализом биоптатов с прицельным исследованием М-клеток, продуцирующих мотилин.

Для оценки результатов эрадикации *H. pylori* все больные обследованы повторно через 4 недели после проведения эрадикационной терапии при помощи исследования кала на наличие антигена к *H. pylori* при помощи тест-полосок «РЭД Helicobacter pylori», Россия.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных Таблицах Excel.

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 23, StatSoft Statistica 10 и табличного редактора Excel 7.0 for Windows.

При обработке материала определялись: средние значения, стандартные отклонения, доверительный интервал.

В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между средними величинами служили методы параметрического анализа (t-критерий Стьюдента для связанных (парных) и несвязанных выборок, однофакторный дисперсионный анализ и дисперсионный анализ для повторных измерений).

В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовались методы непараметрического анализа (критерий Краскела – Уолиса, U-критерий Манна – Уитни, критерии Фридмана и Уилкоксона для связанных выборок).

Данные, представленные в номинальной шкале, сравнивались при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона.

В случае если в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера Р.

При помощи метода дискриминантного анализа были выявлены показатели, влияющие на достижение того или иного эффекта литолитической терапии, а также построены классификационные функции, позволяющие спрогнозировать результат терапии: 1 – достигнут полный литолиз конкрементов; 2 – отмечается уменьшение диаметра конкрементов; 3 – отсутствие литолитического эффекта.

После были вычислены коэффициенты классифицирующей функции. При этом объект относится к подгруппе с наибольшим значением f .

Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, использовалась матрица классификации. Эффективность модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений.

Проведенный анализ показал, что все группы были сопоставимы по возрасту и однородны по половому признаку.

При этом среди лиц с ЖКБ были преимущественно женщины, и большинство из них состояли в браке.

Результаты исследования свидетельствуют о влиянии профессиональной деятельности, физической активности и питания на процесс образования желчных камней.

Так, группы пациентов с ЖКБ были связаны с умственной профессиональной деятельностью, приверженностью к нерациональному питанию и низкой физической активности по сравнению с группой здоровых ($p < 0,05$).

При этом испытуемые первой и второй групп были более привержены к нерациональному питанию и низкой физической активности по сравнению с пациентами с ЖКБ без ГХ ($p > 0,05$).

Заслуживает внимание тот факт, что в группах не было отмечено высокое распространение курения и приверженности к употреблению алкогольных напитков, а также их влияния на развитие холелитиаза ($p > 0,05$).

Изучение наследственного фактора показало, что у пациентов с ЖКБ значительно чаще встречается наследственная отягощенность по ЖКБ, 46,7% против 26,6% соответственно ($p < 0,05$).

Основные жалобы пациентов были представлены как типичными для данной патологии, так и симптомами, встречающихся соответственно данным возрастным категориям.

Представители групп с ЖКБ чаще, по сравнению с испытуемыми группы контроля, жаловались:

- на отрыжку ($p < 0,05$),
- на метеоризм ($p < 0,05$),
- на изжогу ($p > 0,05$),
- на горечь во рту ($p > 0,05$).

У пациентов первой и второй групп, по сравнению с группой с ЖКБ без ГХ, были более распространены жалобы

- на тяжесть в правом подреберье после приема жирной пищи ($p < 0,05$),
- на метеоризм ($p > 0,05$),
- на горечь во рту ($p > 0,05$)
- на запор ($p > 0,05$).

При этом ни один представитель группы контроля не жаловался на «тяжесть и боль в правом подреберье после приема жирной пищи» и диарею.

Необходимо уделить особое внимание тенденции к большей распространенности запоров среди болеющих с ЖКБ и ГХ по сравнению с лицами с ЖКБ без ГХ (первая гр. 26,2%; вторая гр. 27,5%; третья гр. 12,5%) ($p > 0,05$) и группой контроля (6,6%) ($p < 0,05$).

При этом у пациентов с ЖКБ без ГХ чаще встречался запор по сравнению с группой здоровых ($p > 0,05$).

Данная закономерность, может быть, связана с одной из основных ролей снижения моторной функции кишечника в патогенезе ЖКБ и формирования ГХ.

Также эта ассоциация подтверждается различием исследуемых групп по количеству М-клеток СОЖ ($p < 0,05$).

В группах с больными с ЖКБ количество М-клеток в СОЖ было достоверно меньше, чем в группе здоровых пациентов ($p < 0,05$).

В то же время у больных с ЖКБ и ГХ были более низкие показатели количества М-клеток по сравнению с пациентами с ЖКБ без ГХ и группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

Эти данные свидетельствуют о влиянии снижения количества М-клеток СОЖ, продуцирующих мотилин, на развитие ЖКБ и на формирование ГХ.

Среди пациентов с ЖКБ чаще встречались

- ГЭРБ,
- НАЖБП,
- ИБС (стенокардия напряжения, I и II функциональные классы),
- АГ,
- СД 2-го типа,
- ожирение / избыточная масса тела.

У пациентов с ЖКБ и ГХ чаще, по сравнению с пациентами с ЖКБ без ГХ, определились

- НАЖБП ($p < 0,05$),
- ИБС ($p < 0,05$),
- ГЭРБ ($p > 0,05$),
- АГ ($p > 0,05$),
- СД 2-го типа ($p > 0,05$),
- ожирение / избыточная масса тела ($p > 0,05$).

Среди группы здоровых испытуемых было обнаружено 3 пациента с ожирением / избыточной массой тела, которые имели статистическое различие с каждой из групп с больными с ЖКБ ($p < 0,05$).

В исследовании было установлено влияние МС и его компонентов на развитие холелитиаза, а также ГХ.

Пациенты с ЖКБ и ГХ чаще заболевают МС ($p < 0,05$) и его проявлениями по сравнению с лицами с ЖКБ без ГХ. Так, у представителей первой и второй групп чаще встречались:

- ТГ $> 1,7$ ммоль ($p < 0,05$),
- ХС-ЛПВП < 1 ммоль/л (муж) и $< 1,3$ ммоль/л (жен) ($p < 0,05$),

- ОТ > 94 см (муж) и > 80 см (жен) ($p > 0,05$),
- САД > 130 мм рт. ст., ДАД > 85 мм рт. ст. или наличие ранее диагностированной АГ ($p > 0,05$),
- глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД 2-го типа ($p > 0,05$).

В группе здоровых лиц не было выявлено каких-либо нарушений метаболического гомеостаза, и только у 3 пациентов было зафиксировано ОТ > 94 см (муж), ОТ > 80 см (жен), которое статистически различалось с каждой из групп с ЖКБ ($p < 0,05$).

Важно отметить, что обнаруженное ожирение/избыточная масса тела и ОТ > 94 см (муж), ОТ > 80 см (жен), у одних и тех же пациентов группы здоровых испытуемых, не имеющих иных метаболических нарушений, дает основание предполагать о наличии у данных пациентов метаболически здорового ожирения [22].

В исследовании была доказана роль избыточной массы тела и висцерального ожирения на развитие ЖКБ. Группы были различимы по значениям ИМТ и ОТ ($p < 0,05$)

Так у представителей групп с больными с ЖКБ показатели ИМТ и ОТ были достоверно выше по сравнению с группой здоровых ($p < 0,05$), а у больных с ГХ данные показатели демонстрировали еще большие значения по сравнению с пациентами без ГХ ($p > 0,05$).

В данном исследовании было установлено влияние высоких значений ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы и более низких значений ХС ЛПВП на процесс камнеобразования и ГХ ($p < 0,05$).

У пациентов с ЖКБ без ГХ были более высокие уровни ТГ и глюкозы, по сравнению со здоровыми испытуемыми ($p < 0,05$), что дает основание предполагать статистически значимое влияние нарушений углеводного обмена и гиперлипидемии на начало развития процесса камнеобразования.

В представленной работе было продемонстрировано, что течение ЖКБ у больных с ГХ сопровождается изменениями показателей всех фракций липидов и

выраженной дислипидемией ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ЖКБ без ГХ, а так же группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

При этом следует подчеркнуть, что уровень глюкозы у лиц с ГХ был выше, по сравнению с пациентами с ЖКБ без ГХ ($p > 0,05$) и группой контроля ($p < 0,05$).

В исследуемых нами группах не было установлено различий по показателям печеночных трансаминаз.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что пациенты с ГХ более подвержены инфицированию *H. pylori*.

Так, *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка чаще выявлялась у лиц с ЖКБ и ГХ, по сравнению с группой здоровых ($p < 0,05$) и с ЖКБ без ГХ ($p > 0,05$).

Помимо этого, *H. pylori* может быть одним из факторов, влияющих на развитие ЖКБ, поскольку пациенты с ЖКБ без ГХ чаще были инфицированы по сравнению с группой здоровых испытуемых, хотя различия не носили статистически значимого характера ($p > 0,05$).

Исследование различных комбинаций терапии показало, что применение комбинации УДХК 15 мг / 1 кг и розувастатина 20 мг у пациентов с ЖКБ и ГХ значительно эффективнее монотерапии УДХК 15 мг / 1 кг в качестве литолитической и липидокорректирующей терапии.

Через 12 месяцев терапии, у 80% пациентов, принимавших УДХК и розувастатин, был достигнут полный лизис камней и отмечалась нормализация всех целевых показателей липидограммы (ОХ -33,38%; ХС ЛПНП -44,02%; ХС ЛПВП +26,12%; ТГ -30,09%), в то время как только у 50% принимающих монотерапию УДХК был достигнут литолиз конкрементов и несмотря на снижение ОХ на 7,14% и ХС ЛПНП на 7,06%, так и не было достигнуто целевых значений липидов крови.

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов с ЖКБ и ГХ наиболее эффективным гиполипидемическим эффектом обладает комбинация УДХК и розувастатина, по сравнению с монотерапией препаратом УДХК.

При этом нет различий в гиполипидемической эффективности при применении УДХК у пациентов первой группы с ЖКБ с ГХ и третьей группы с ЖКБ без ГХ.

Уже через шесть месяцев терапии ранее неразличимые первая и вторая группы стали статистически различаться по показателям ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП ($p < 0,05$). Через год, к моменту окончания литолитической терапии, в данных группах все изучаемые показатели демонстрируют достоверные различия ($p < 0,05$).

Важно отметить, что уже через шесть месяцев терапии, вторая группа, получающая розувастатин, не имела достоверных различий с третьей группой без ГХ по показателю ХС ЛПНП ($p > 0,05$), а через двенадцать месяцев – по показателям ОХ, ХС ЛПНП и ТГ ($p > 0,05$).

При этом сравнение первой и третьей групп не продемонстрировало изменений всех показателей липидного спектра между группами ($p < 0,05$).

Важно отметить, что проведенное исследование дает основание высказать мнение о том, что ГХ снижает эффективность литолитической терапии, поскольку среди пациентов с ЖКБ и ГХ, принимающих УДХК в течении 12 месяцев, полное растворение конкрементов было достигнуто у 50%, в то время как при применении УДХК среди больных с ЖКБ без ГХ нивелирование камнеобразования зарегистрировано у 62,5%.

С другой стороны, включение розувастатина в качестве одного из компонентов эрадикационной терапии повышает эрадикационный эффект.

Так, при применении стандартной тройной эрадикационной терапии совместно с УДХК и розувастатином, успешная эрадикация *H. pylori* была достигнута у 96,2%, в то время как при использовании УДХК и стандартной эрадикационной терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ эрадикация не превышала 78,5% ($p < 0,05$) и у пациентов с ЖКБ без ГХ у 86,9% ($p > 0,05$).

Также полученные данные дают основание предполагать, что ГХ снижает эффективность эрадикационной терапии. Так, при применении УДХК совместно с эрадикационной терапией у пациентов с ЖКБ и ГХ эрадикация достигнута у 78,5%, в группе с ЖКБ без ГХ у 86,9% ($p > 0,05$).

При помощи дискриминантного анализа было установлено, что на эффективность терапии (достигнут полный литолиз конкрементов, отмечается уменьшение диаметра конкрементов и отсутствие литолитического эффекта) среди пациентов с ЖКБ и ГХ при помощи УДХК оказывают:

- 1) уровень ОХ;
- 2) количество М-клеток СОЖ,
- 3) ИМТ
- 4) количество компонентов МС по JIS 2009.

На основании значений центроидов канонических функций и структурных коэффициентов было установлено, что при большем количестве М-клеток СОЖ и более низких показателях ОХ повышается вероятность достижения полного литолиза конкрементов.

По мере прогрессирования снижения количества М-клеток СОЖ, увеличения значений ОХ повышается вероятность принадлежности субъекта к подгруппам «уменьшения диаметра конкрементов» и «отсутствие литолитического эффекта». Анализ стандартизированных коэффициентов показал, что наиболее сильно влияющими переменными на эффективность литолитической терапии являются

- 1) количество М-клеток СОЖ,
- 2) ИМТ.

Также были разработаны классификационные функции для каждого исхода литолитической терапии у пациентов с ЖКБ и ГХ при помощи УДХК, применение которых в практической деятельности врача терапевта или гастроэнтеролога позволит с точностью до 95,2% спрогнозировать эффективность литотрипсии препаратом УДХК у пациентов с ГХ и конкрементами в желчном пузыре менее 10 мм.

Одной из задач настоящего исследования было более детальное изучение влияния количества М-клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка на эффективность терапии.

Так, исследование количества М-клеток СОЖ показало значительную разницу в количестве М-клеток в зависимости от терапевтического эффекта ($p <$

0,05). Наибольшее число мотилинпродуцирующих клеток было среди больных с полным литолизом камней, а наименьшее – среди лиц с отсутствием эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Камнеобразование в желчном пузыре ассоциируется с профессиональной деятельностью, низкой физической активностью, нерациональным питанием, уменьшением числа эндокринных клеток в слизистой оболочке желудка, секретирующих мотилин, метаболическим синдромом и его компонентами такими как увеличение объема талии, повышение артериального давления, дислипидемия и повышение уровня глюкозы в сыворотке крови.

2. Уменьшение числа эндокринных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, носит более выраженный характер у лиц с гиперхолестеринемией.

3. Комбинация урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина более эффективна в качестве литолитической и липидокорректирующей терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью с гиперхолестеринемией, по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой.

4. Включение в схему эрадикации инфекции *H.pylori* розувастатина способствует повышению качества проведения антихеликобактерной терапии.

5. Эффективность литолитической терапии при применении урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией зависит от концентрации общего холестерина, количества М-клеток слизистой оболочки желудка, продуцирующих мотилин, индекса массы тела и количества компонентов метаболического синдрома.

6. Разработанная математическая модель дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность литотрипсии препаратом урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с гиперхолестеринемией и конкрементами в желчном пузыре менее 10 мм.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленные факторы риска развития желчнокаменной болезни, такие как профессиональная деятельность, низкая физическая активность, нерациональное питание, снижение количества клеток, продуцирующих мотилин, метаболический синдромом и его компоненты: увеличение объема талии, повышение артериального давления, дислипидемия и повышение уровней глюкозы в сыворотке крови, могут быть использованы для разработки превентивных мер, с целью снижения высоких показателей распространенности холелитиаза.

2. Для пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией целесообразно использовать комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и розувастатина, повышающую эффективность литолитической терапии и качество эрадикации *H. pylori*.

3. Применение разработанной математической модели дает возможность с точностью до 95,2% прогнозировать эффективность литолитической терапии у пациентов с конкрементами желчного пузыря менее 10 мм в диаметре и гиперхолестеринемией при использовании урсодезоксихолевой кислоты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛАТ – аланиновая трансаминаза

АСАТ – аспарагиновая трансаминаза

ГХ – гиперхолестеринемия

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КФК – креатинфосфокиназа

М-клетки – эндокринные клетки в слизистой оболочке желудка, продуцирующие мотилин

МС – метаболический синдром

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

ОТ – объем талии

ОХ - общий холестерин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСБ - фосфатно-солевой буфер

ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности
ХЭ – холецистэктомия
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
Апо – аполипопротеин
ASBT – натрийзависимый желчный транспортера
BBM – апикальная мембрана кишечного эпителия
BLM – базолатеральная мембраны кишечного эпителия
FOXO1 – белок O1
FXR – фарнезоидный X рецептор
H. pylori – Helicobacter pylori
H. pylori-NAP – белок активирующий нейтрофилы
HbA1c – гликозилированный гемоглобин
HMG-CoA – гидроксид-3-метилглутарил-кофермент редуктазы А
IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
IL – интерлейкин
INF – интерферон
LXR – печеночный X-рецептор
OST α – переносчик растворенных веществ
PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные структуры
PGE2 – простогландин E2
PKC ϵ – протеинкиназа C- ϵ
tHcy – гомоцистеин
TNF- α – фактор некроза опухоли- α
VacA – ген вакуолизирующего цитотоксина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллозода, С.М. Некоторые аспекты эпидемиологии и этиопатогенеза метаболического синдрома // Вестник авиценны. – 2020. – Том 22. – № 4. – С. 580–594.
2. Балуюкова, Е.В., Успенский, Ю.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Поликлиника. – 2014. – Том 14. – № 2. – С. 45–48.
3. Васильева, Л.Б., Артемьева, М.С., Ма, И., Кондратов, К.А., Анопова, А.Д., Неймарк, А.Е., и др. Влияние ожирения, нарушения углеводного обмена и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в различных депо жировой ткани // Артериальная гипертензия. – 2019. – Том 25. – № 5. – С. 568–576.
4. Вахрушев, Я.М., Кудрина, Е.А., Горбунов, А.Ю. Эпидемиология желчнокаменной болезни в удмуртской республике // Здоровье, демография, экология финно–угорских народов. – 2015. – № 1. – С. 43–46.
5. 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. – Том 91. – № 2. – С. 48–51.
6. Граушкина, Е. В., Козлова, И. В., Федоров, В. Э. Морфометрический анализ некоторых компонентов диффузной эндокринной системы эзофагогастродуоденальной зоны в различные сроки после холецистэктомии // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2009. – Том 5. – № 3. – С. 342–347.
7. Григорьева, И.Н. Желчнокаменная болезнь: еще один компонент метаболического синдрома? // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 92–93.
8. Дорофеева, С.Г., Конопля, Е.Н., Мансимова, О.В., Шелухина, А.Н., Анюшонков, О.С. Желчнокаменная болезнь: современные представления об этиологии и патогенезе // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2020. – Том 2. – С. 21–25.

9. Дорофеевков, Е.М. Распространенность и особенности клинической картины желчно-каменной болезни у населения Москвы // Диссертация кандидата медицинских наук 14.00.05. – 2006. – С. 130.

10. Жукова, Е.В., Куницына, М.А., Кашкина, Е.И., Семикина, Т.М. Формирование атипичной клинической картины хронического холецистита у больных сахарным диабетом второго типа при наличии автономной диабетической нейропатии // Трудный пациент. – 2018. – Том 16. – № 3. – С. 37–40.

11. Ивашкин, В.Т., Маев, И.В., Баранская, Е.К., Охлобыстин, А.В., Шульпекова, Ю.О., Трухманов, А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Том 26. – № 3. – С. 64–80.

12. Куницына, М.А., Жукова, Е.В., Кашкина, Е.И. Изменение структуры билиарного сладжа и состояния моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря при наличии сахарного диабета 2-го типа // Медицинский альманах. – 2016. – Том 45. – № 5. – С. 235–237.

13. Лавренова, Е.А., Драпкина, О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Том 17. – № 1. – С. 48–55.

14. Миннуллина, З.Ш., Кияшко, С.В., Рыжкова, О.В., Сайфутдинов, Р.Г. Содержание жёлчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Том 96. – № 3. – С. 354–358.

15. Митушева, Э.И., Сайфутдинов, Р.Г., Шаймарданов, Р.Ш., Бадретдинова, А.Р., Сайфутдинова, Т.В. Гепатопанкреатобилиарная система после холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Том 121. – № 9. – С. 19–23.

16. Никитин, И.Г., Волнухин, А.В. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Том 4. – № 5. – С. 290–296.

17. Осадчук, М.А., Свистунов, А.А., Миронова, Е.Д., Васильева, И.Н., Киреева, Н.В. Болезни билиарного тракта в контексте ассоциации с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы // Терапевтический архив. – 2019. – Том 91. – № 12. – С. 98–104.

18. Осадчук, М.А., Киреева, Н.В., Васильева, И.Н., Миронова, Е.Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клиничко–инструментальные и лабораторные данные // Терапия. – 2019. – Том 29. – № 3. – (5). С. 55–59.

19. Осадчук, М.А., Миронова, Е.Д., Балашов, Д.В., Осадчук, М.М. Течение желчнокаменной болезни у лиц с метаболическими нарушениями // Consilium Medicum. – 2019. – Том 21. – № 8. – С. 74–77.

20. Подолужный, В.И. Осложнения желчнокаменной болезни // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Том 2. – № 1. – С. 102–114.

21. Поздеев, О.К., Поздеева, А.О., Валеева, Ю.В., Сайфутдинов, Р.Г. Хеликобактеры в заболеваниях гепатобилиарной системы человека // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 188.

22. Романцова, Т.И., Островская, Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клинической медицины. – 2015. – Том 1. – № 1. – С. 75–86.

23. Свистунов, А.А., Осадчук, М.А., Осадчук, М.А., Киреева, Н.В. Перспективы клинического применения статинов в гастроэнтерологии // Клиническая медицина. – 2016. – Том 94. – № 3. – С. 172–177.

24. Свистунов, А.А., Осадчук, М.А., Киреева, Н.В., Осадчук, А.М. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Том 3. – № 15. – С. 3–8.

25. Скворцов, В.В., Халилова, У.А. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Том 157. – № 9. – С. 142–150.

26. Сухарев, В.Ф. Осложнения желчнокаменной болезни (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / В. Ф. Сухарев, Ю.Н. Ульянов, Э.Г. Цвет-

ков, А.В. Краденов, В.И. Иванов, А.М. Попов, Ю.Н. Соколов. – СПб: ООО «Фирма Стикс», – 2018. – 24 с.

27. Трифонова, Э.В., Рыжкова, О.В., Сайфутдинов, Р.Г. Распространенность желчнокаменной болезни среди нефтянников ОАО «Татнефть» // Практическая медицина. – 2011. – Том 51. – № 3–2. – С. 9–13.

28. Трифонова, Э.В., Сайфутдинов, Р.Г. Липидный спектр крови у больных желчекаменной болезнью // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 1. – С. 21–25.

29. Трифонова, Э.В., Сайфутдинова, Т.В., Сайфутдинов, Р.Г. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на уровень липидов крови у больных желчекаменной болезнью // Практическая Медицина. – 2014. – Том 77. – № 1. – С. 128–129.

30. Успенский, Ю.П., Горбачева, И.А., Суворов, А.Н., Галагудза, М.М., Барышникова, Н.В., Богданова, С.А. Иммунологические изменения при инвазии *helicobacter pylori*: перспективы создания вакцин // Трансляционная медицина. – 2018. – Том 5. – № 6. – С. 31–40.

31. Успенский, Ю.П., Иванов, С.В., Вовк, А.В., Кошечев, А.В., Ганбарова, Х.И. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии // Лечащий Врач. – 2019. – № 8. – С. 32.

32. Успенский, Ю.П., Фоминых, Ю.А., Наджафова, К.Н., Кошечев, А.В., Султанова, Ф.М. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни // University Therapeutic Journal. – 2019. – Том 1. – № 1. – С. 59–71.

33. Успенский, Ю.П., Фоминых, Ю.А., Наджафова, К.Н., Вовк, А.В., Кизимова, О.А. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии // University Therapeutic Journal. – 2020. – Том 2. – № 1. – С. 23–29.

34. Успенский, Ю.П., Барышникова, Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* и метаболические нарушения: усть ли связь? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Том 143. – № 7. – С. 107–114.

35. Успенский, Ю.П., Барышникова, Н.В., Смирнова, А.С. *Helicobacter Pylori*: анализ распространенности в популяции // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Том 39. – № 2. – С. 82–88.
36. Успенский, Ю.П., Фоминых, Ю.А., Наджафова, К.Н. Липидный обмен у лиц с желчнокаменной болезнью // *University Therapeutic Journal*. – 2020. – Том 2. – № 1. – С. 74–75.
37. Фоминых, Ю.А., Успенский, Ю.П., Соусова, Я.В., Гулунов, З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы // *University Therapeutic Journal*. – 2019. – Том 1. – № 1. – С. 84–101.
38. Abayli, B., Colakoglu, S., Serin, M., Erdogan, S., Isiksal, Y.F., Tuncer, I., et al. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 39. – № 2. – P. 134–137.
39. Abdel-Latif, M.M., Inoue, H., Reynolds, J.V. Opposing effects of bile acids deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on signal transduction pathways in oesophageal cancer cells // *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. – 2016. – Vol. 25. – № 5. – P. 368–379.
40. Abdel-Razik, A., Mousa, N., Shabana, W., Refaey, M., Elhelaly, R., Elzebery, R., et al. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease: A new enigma? // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23. – № 6. – P. e12537.
41. Abdullah, A., Peeters, A., de Courten, M., Stoelwinder, J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 89. – № 3. – P. 309–319.
42. Abedin, M.Z., Narins, S.C., Park, E.H., Smith, P.R., Kirkwood, K.S. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2002. – Vol. 47. – № 10. – P. 2192–2210.
43. Abo-Amer, Y.E., Sabal, A., Ahmed, R., Hasan, N.F.E., Refaie, R., Mostafa, S.M., et al. Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in a Developing Country: A Cross-Sectional Study // *Diabetes*,

Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2020. – Vol. 13. – P. 619–625.

44. Aguilar–Olivos, N.E., Carrillo–Córdova, D., Oria–Hernández, J., Sánchez–Valle, V., Ponciano–Rodríguez, G., Ramírez–Jaramillo, M., et al. The nuclear receptor FXR, but not LXR, up–regulates bile acid transporter expression in non–alcoholic fatty liver disease // *Annals of Hepatology*. – 2015. – Vol. 14. – № 4. – P. 487–493.

45. Ahmad, D.S., Faulx, A. Management of Postcholecystectomy Biliary Complications: A Narrative Review // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115. – № 8. – P. 1191–1198.

46. Ahmed, F., Baloch, Q., Memon, Z.A., Ali, I. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2017. – Vol. 17. – P. 7–13.

47. Ahmed, M.J., Mahmood, R., Rana, R.S., Pirzada, M.T., Haider, J., Siddiqui, S.S., Alam S.N. Metabolic Syndrome: An Indicator of Complicated Gall Stone Disease? // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10. – № 11. – P. e3659.

48. Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – № 16. – P. 1640–1645.

49. Alexander, H.C., Bartlett, A.S., Wells, C.I., Hannam, J.A., Moore, M.R., Poole, G.H., Merry, A.F. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review // *HPB*. – 2018. – Vol. 20. – № 9. – P. 786–794.

50. Alipour, A., van Oostrom, A.J., Izraeljan, A., Verseyden, C., Collins, J.M., Frayn, K.N., et al. Leukocyte activation by triglyceride–rich lipoproteins // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28. – № 4. – P. 792–797.

51. Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Al-Buhadily, A.K. Rosuvastatin as forthcoming antibiotic or as adjuvant additive agent: In vitro novel antibacterial study // *Journal of Laboratory Physicians*. – 2018. – Vol. 10. – № 3. – P. 271–275.

52. Allen, A.M., Therneau, T.M., Larson, J.J., Coward, A., Somers, V.K., Kamath, P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year–community study // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2018. – Vol. 67. – № 5. – P. 1726–1736.

53. Alm, R.A., Ling, L.S., Moir, D.T., King, B.L., Brown, E.D., Doig, P.C., et al. Genomic–sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* // *Nature*. – 1999. – Vol. 397. – № 6715. – P. 176–180.

54. Al-Missri, M.Z. *Physiology, Motilin*. / M.Z. Al-Missri, I. Jialal. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

55. Almobarak, A.O., Jervase, A., Fadl, A.A., Garelnabi, N.I.A., Hakem, S.A., Hussein, T.M., et al. The prevalence of diabetes and metabolic syndrome and associated risk factors in Sudanese individuals with gallstones: a cross sectional survey // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 5. – P. 14.

56. Altomonte, J., Cong, L., Harbaran, S., Richter, A., Xu, J., Meseck, M., Dong, H.H. Foxo1 mediates insulin action on apoC–III and triglyceride metabolism // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol. 114. – № 10. – P. 1493–1503.

57. Altun, E., Yildiz, A., Cevik, C., Turan, G. The role of high sensitive C–reactive protein and histopathological evaluation in chronic gastritis patients with or without *Helicobacter pylori* infection // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2019. – Vol. 37. – № 3. – P. e201900310.

58. Alwis, N.M.W., de Day, C.P. Non–alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 48 Suppl 1. – P. S104–112.

59. Amigo, L., Husche, C., Zanlungo, S., Lütjohann, D., Arrese, M., Miquel, J.F., et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very–low–density lipoproteins production in mice // *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2011. – Vol. – 31 – № 1. – P. 52–64.

60. Andersson, Y., Juell, S., Fodstad, Ø. Downregulation of the antiapoptotic MCL-1 protein and apoptosis in MA-11 breast cancer cells induced by an anti-epidermal growth factor receptor-Pseudomonas exotoxin a immunotoxin // *International Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 112. – № 3. – P. 475–483.

61. Ando, T., Ishikawa, T., Takagi, T., Imamoto, E., Kishimoto, E., Okajima, A., et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on circulating adiponectin in humans // *Helicobacter*. – 2013. – Vol. 18. – № 2. – P. 158–164.

62. Andreotti, G., Chen, J., Gao, Y.T., Rashid, A., Chen, B.E., Rosenberg, P., et al. Polymorphisms of genes in the lipid metabolism pathway and risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case-control study in Shanghai, China // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2008. – Vol. 17. – № 3. – P. 525–534.

63. Ansorg, R., Müller, K.D., von Recklinghausen, G., Nalik, H.P. Cholesterol binding of Helicobacter pylori // *Zentralblatt Fur Bakteriologie: International Journal of Medical Microbiology*. – 1992. – Vol. 276. – № 3. – P. 323–329.

64. Apostolov, E., Al-Soud, W.A., Nilsson, I., Kornilovska, I., Usenko, V., Lyzogubov, V., et al. Helicobacter pylori and other Helicobacter species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 40. – № 1. – P. 96–102.

65. Apu, A.S., Mondal, A., Kitazawa, T., Takemi, S., Sakai, T., Sakata, I. Molecular cloning of motilin and mechanism of motilin-induced gastrointestinal motility in Japanese quail // *General and Comparative Endocrinology*. – 2016. – Vol. 233. – P. 53–62.

66. Arslan, E., Atilgan, H., Yavaşoğlu, I. The prevalence of Helicobacter pylori in obese subjects // *European Journal of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 20 – № 7. – P. 695–697.

67. Ata, N., Kucukazman, M., Yavuz, B., Bulus, H., Dal, K., Ertugrul, D.T., et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease // *Canadian*

Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie. – 2011. – Vol. 25. – № 5. – P. 274–276.

68. Attili, A.F., De Santis, A., Capri, R., Repice, A.M., Maselli, S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 1995. – Vol. 21. – № 3. – P. 655–660.

69. Bähr, I., Spielmann, J., Quandt, D., Kielstein, H. Obesity–Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 245.

70. Barber, T.M., Kyrou, I., Randevara, H.S., Weickert, M.O. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 546.

71. Behar, J., Biancani, P. Effects and mechanisms of action of motilin on the cat sphincter of Oddi // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 95. – № 4. – P. 1099–1105.

72. Belzer, C., Kusters, J.G., Kuipers, E.J., van Vliet, A.H.M. Urease induced calcium precipitation by *Helicobacter* species may initiate gallstone formation // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – № 11. – P. 1678–1679.

73. Biddinger, S.B., Haas, J.T., Yu, B.B., Bezy, O., Jing, E., Zhang, W., et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones // *Nature Medicine*. – 2008. – Vol. 14. – № 7. – P. 778–782.

74. Booij, K.A., de Reuver, P.R., Yap, K., van Dieren, S., van Delden, O.M., Rauws, E.A., Gouma, D.J. Morbidity and mortality after minor bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy // *Endoscopy*. – 2015. – Vol. 47. – № 1. – P. 40–46.

75. Boonyanugomol, W, Chomvarin, C, Sripana, B, Chau-In, S, Pugkhem, A, Namwat, W, et al. Molecular analysis of *Helicobacter pylori* virulent–associated genes in hepatobiliary patients // *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. – 2012. – Vol. 14. – № 11. – P. 754–763.

76. Borz–Baba, C., Levy, D.A., Cohen, M.E. Post–Cholecystectomy Mirizzi Syndrome: A Case Report and Review of the Literature // *The American Journal of Case Reports*. – 2019. – Vol. 20. P. 1290–1298.

77. Bos, J.L. ras oncogenes in human cancer: a review // *Cancer Research*. – 1989. – Vol. 49. – № 17. – P. 4682–4689.
78. Brunt, L.M., Deziel, D.J., Telem, D.A., Strasberg, S.M., Aggarwal, R., Asbun, H., et al. Safe Cholecystectomy Multi–society Practice Guideline and State of the Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 272. – № 1. – P. 3.
79. Bu, D., Griffin, G., Lichtman, A.H. Mechanisms for the anti–inflammatory effects of statins // *Current Opinion in Lipidology*. – 2011. – Vol. 22. – № 3. – P. 165–170.
80. Burhans, M.S., Hagman, D.K., Kuzma, J.N., Schmidt, K.A., Kratz, M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus // *Comprehensive Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 1–58.
81. Buryova, H., Chalupsky, K., Zbodakova, O., Kanchev, I., Jirouskova, M., Gregor, M., Sedlacek, R. Liver protective effect of ursodeoxycholic acid includes regulation of ADAM17 activity // *BMC Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 13. – № 1. – P. 155.
82. Buzás, G.M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. – 2014. – Vol. 20. – № 18. – P. 5226.
83. Cai, J.–S., Chen, J.–H. The Mechanism of Enterohepatic Circulation in the Formation of Gallstone Disease // *The Journal of Membrane Biology*. – 2014. – Vol. 547. – № 11. – P. 1067–1082.
84. Calle, M.C., Fernandez, M.L. Inflammation and type 2 diabetes // *Diabetes & Metabolism*. – 2012. – Vol. 38. – № 3. – P. 183–191.
85. Cao, A., Wang, L., Chen, X., Guo, H., Chu, S., Zhang, X., Peng, W. Ursodeoxycholic Acid Ameliorated Diabetic Nephropathy by Attenuating Hyperglycemia–Mediated Oxidative Stress // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. – 2016. – Vol. 39. – № 8. – P. 1300–1308.

86. Cavalca, V., Cighetti, G., Bamonti, F., Loaldi, A., Bortone, L., Novembrino C., et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease // *Clinical Chemistry*. – 2001. – Vol. 47. – № 5. – P. 887–892.
87. Cen, L., Pan, J., Zhou, B., Yu, C., Li, Y., Chen, W., Shen, Z. Helicobacter Pylori infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23. – № 1.
88. Centuori, S.M., Martinez, J.D. Differential regulation of EGFR–MAPK signaling by deoxycholic acid (DCA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) in colon cancer // *Digestive diseases and sciences*. – 2014. – Vol. 59. – № 10. – P. 2367–2380.
89. Chait, A., Hartigh, L.J. den Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 22.
90. Chang, C–M., Chiu, T.H.T., Chang, C–C., Lin, M–N., Lin, C–L. Plant–Based Diet, Cholesterol, and Risk of Gallstone Disease: A Prospective Study // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 2. – P. 335.
91. Chang, Y., Sung, E., Ryu, S., Park, Y.W., Jang, Y.M., Park, M. Insulin Resistance is Associated with Gallstones Even in Non–obese, Non–diabetic Korean Men // *Journal of Korean Medical Science*. – 2008. – Vol. 23. – № 4. – P. 644–650.
92. Chao, H.W., Chao, S.W., Lin, H., Ku, H.C., Cheng, C.F. Homeostasis of Glucose and Lipid in Non–Alcoholic Fatty Liver Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 2. – P. 298.
93. Chapman, B.A., Burt, M.J., Chisholm, R.J., Allan, R.B., Yeo, K.H., Ross, A.G. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1998. – Vol. 43. – № 2. – P. 349–353.
94. Chávez–Talavera, O., Tailleux, A., Lefebvre, P., Staels, B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – № 7. – P. 1679–1694.e3.
95. Chavez–Tapia, N.C., Kinney–Novelo, I.M., Sifuentes–Rentería, S.E., Torres–Zavala, M., Castro–Gastelum, G., Sánchez–Lara, K., et al. Association between chole-

cystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease // *Annals of Hepatology*. – 2012. – Vol. 11. – № 1. – P. 85–89.

96. Chen, L., McNulty, J., Anderson, D, Liu, Y., Nystrom, C., Bullard, S., et al. Cholestyramine reverses hyperglycemia and enhances glucose-stimulated glucagon-like peptide 1 release in Zucker diabetic fatty rats // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2010. – Vol. 334. – № 1. – P. 164–170.

97. Chen, L.W., Chien, C.Y., Yang, K.J., Kuo, S.F., Chen, C.H., Chien, R.N. Helicobacter pylori Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. e0128671.

98. Chen, L.Y., Qiao, Q.H., Zhang, S.C., Chen, Y.H., Chao, GQ., Fang, L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. – 2012. – Vol. 18. – № 31. – P. 4215–4220.

99. Chen, T.P., Hung, H.F., Chen, M.K., Lai, H.H., Hsu, W.F., Huang, K.C., Yang, K.C. Helicobacter Pylori Infection is Positively Associated with Metabolic Syndrome in Taiwanese Adults: a Cross-Sectional Study // *Helicobacter*. – 2015. – Vol. 20. – № 3. – P. 184–191.

100. Chen, Y., Blaser, M.J. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 205. – № 8. – P. 1195–1202.

101. Chen, Y., Kong, J., Wu, S. Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder // *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. – 2015. – Vol. 95. – № 2. – P. 124–131.

102. Cheng, J., Ohsaki, Y., Tauchi-Sato, K., Fujita, A., Fujimoto, T. Cholesterol depletion induces autophagy // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2006. – Vol. 351. – № 1. – P. 246–252.

103. Chilton, R. J. Pathophysiology of coronary heart disease: a brief review // *The Journal of the American Osteopathic Association*. – 2004. – Vol. 104. – № 9 Suppl 7. – P. S5–8.

104. Chiu, T.H.T., Pan, W.H., Lin, M.N., Lin, C.L. Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study // *Nutrition & Diabetes*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 12.
105. Chiu, Y.F., Hsu, C.C., Chiu, T.H., Lee, C.Y., Liu, T.T., Tsao, C.K., et al. Cross-sectional and longitudinal comparisons of metabolic profiles between vegetarian and non-vegetarian subjects: a matched cohort study // *The British Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 114. – № 8. – P. 1313–1320.
106. Chowdhury, M.Z.I., Anik, A.M., Farhana, Z., Bristi, P.D., Abu Al Mamun, B.M., Uddin, M.J., et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies // *BMC Public Health*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 308.
107. Christofides, N.D., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Borberg, C., Gillmer, M.D. Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy. // *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. – 1982. – Vol. 285. – № 6353. – P. 1453–1454.
108. Cojocaru, C., Pandele, G. I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease // *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*. – 2010. – Vol. 114. – № 3. – P. 677–682.
109. Colecchia, A., Mazzella, G., Sandri, L., Azzaroli, F., Magliuolo, M., Simoni, P., et al. Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12. – № 33. – P. 5336–5343.
110. Combes, B., Carithers, R.L. Jr., Maddrey, W.C., Munoz, S., Garcia-Tsao, G., Bonner, G.F., et al. Biliary bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 1999. – Vol. 29. – № 6. – P. 1649–1654.
111. Csikesz, N.G., Singla, A., Murphy, M.M., Tseng, J.F., Shah, S.A. Surgeon volume metrics in laparoscopic cholecystectomy // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – Vol. 55. – № 8. – P. 2398–2405.

112. Demierre, M.F., Higgins, P.D., Gruber, S.B., Hawk, E., Lippman, S.M. Statins and cancer prevention // *Nature Reviews. Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – № 12. – P. 930–942.

113. Deretic, V., Saitoh, T., Akira, S. Autophagy in infection, inflammation and immunity // *Nature Reviews. Immunology.* – 2013. – Vol. 13. – № 10. – P. 722–737.

114. Després, J.P., Lemieux, I., Prud'homme, D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients // *BMJ (Clinical research ed.).* – 2001. – Vol. 322. – № 7288. – P. 716–720.

115. Chen, D.F., Hu, L., Yi, P., Liu, W.W., Fang, D.C., Cao, H. H pylori exist in the gallbladder mucosa of patients with chronic cholecystitis. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 13. – № 10. – P. 1608–1611.

116. Di Ciaula, A., Molina–Molina, E., Bonfrate, L., Wang, D.Q., Dumitrascu, D.L., Portincasa, P. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystectomized patients // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2019. – Vol. 49. – № 3. – P. e13066.

117. Di Ciaula, A., Portincasa, P. Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones // *F1000Research.* – 2018. – Vol. 7. – P. F1000.

118. Di Ciaula, A., Wang, D. Q.–H., Portincasa, P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease // *Current Opinion in Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 34. – № 2. – P. 71–80.

119. Di Ciaula, A., Wang, D. Q.–H., Portincasa, P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* – 2019. – Vol. 13. – № 2. – P. 157–171.

120. Diomedì, M., Stanzione, P., Sallustio, F., Leone, G., Renna, A., Misaggi, G., et al. Cytotoxin–associated Gene–A–positive *Helicobacter pylori* strains infection increases the risk of recurrent atherosclerotic stroke // *Helicobacter.* – 2008. – Vol. 13. – № 6. – P. 525–531.

121. Dogan, Z., Sarikaya, M., Ergul, B., Filik, L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose lev-

els: a prospective study // *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia.* – 2015. – Vol. 159. – № 2. – P. 242–245.

122. Domínguez–Reyes, T., Astudillo–López, C.C., Salgado–Goytia, L., Muñoz–Valle, J.F., Salgado–Bernabé, A.B., Guzmán–Guzmán, I.P., et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects // *Lipids in Health and Disease.* – 2015. – Vol. 14. – P. 106.

123. Dowling, R.H. Review: pathogenesis of gallstones // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2000. – Vol. 14 Suppl 2. – P. 39–47.

124. Duane, W.C., Hunninghake, D.B., Freeman, M.L., Pooler, P.A., Schlasner, L.A., Gebhard, R.L. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG- CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile // *Hepatology.* – 1988. – Vol. 8. – № 5. – P. 1147–1150.

125. Dulak, J., Józkwicz, A. Anti–angiogenic and anti–inflammatory effects of statins: relevance to anti–cancer therapy // *Current Cancer Drug Targets.* – 2005. – Vol. 5. – № 8. – P. 579–594.

126. van Erpecum, K.J., van Berge Henegouwen, G.P. Intestinal aspects of cholesterol gallstone formation // *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* – 2003. – Vol. 35 Suppl 3. – P. S8–11.

127. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 65. – № 1. – P. 146–181.

128. Fairfield, C.J., Wigmore, S.J., Harrison, E.M. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease // *Scientific Reports.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 5830.

129. Fang, S., Suh, J.M., Reilly, S.M., Yu, E., Osborn, O., Lackey, D., et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance // *Nature Medicine.* – 2015. – Vol. 21. – № 2. – P. 159–165.

130. Fatemi, S.M., Doosti, A., Shokri, D., Ghorbani–Dalini, S., Molazadeh, M., Tavakoli, H., et al. Is There a Correlation between Helicobacter Pylori and Enterohepatic Helicobacter Species and Gallstone Cholecystitis? // Middle East Journal of Digestive Diseases. – 2018. – Vol. 10. – № 1. – P. 24–30.

131. Feldman, M. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease – 2 Volume Set / M. Feldman, L. Friedman, L. Brandt. – 11th Ed. – NY: Elsevier, 2020. – 2488 p.

132. Festi, D., Reggiani, M.L., Attili, A.F., Loria, P., Pazzi, P., Scaioli, E., et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population–based cohort study // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 25. – № 4. – P. 719–724.

133. Figura, N., Cetta, F., Angelico, M., Montalto, G., Cetta, D., Pacenti, L., et al. Most Helicobacter pylori–infected patients have specific antibodies, and some also have H. pylori antigens and genomic material in bile: is it a risk factor for gallstone formation? // Digestive Diseases and Sciences. – 1998. – Vol. 43. – № 4. – P. 854–862.

134. Fiorito, G., Vlaanderen, J., Polidoro, S., Gulliver, J., Galassi, C., Ranzi, A., et al. Oxidative stress and inflammation mediate the effect of air pollution on cardiovascular and cerebrovascular disease: A prospective study in nonsmokers // Environmental and Molecular Mutagenesis. – 2018. – Vol. 59. – № 3. – P. 234–246.

135. Firneisz, G. Non–alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – № 27. – P. 9072–9089.

136. Fischer, S., Müller, I., Zündt, B.Z., Jüngst, C., Meyer, G., Jüngst, D. Ursodeoxycholic acid decreases viscosity and sedimentable fractions of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2004. – Vol. 16. – № 3. – P. 305–311.

137. Fraquelli, M., Pagliarulo, M., Colucci, A., Paggi, S., Conte, D. Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease // Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2003. – Vol. 35 Suppl 3. – P. S12–16.

138. Fremont–Rahl, J.J., Ge, Z., Umana, C., Whary, M.T., Taylor, N.S., Muthupalani, S., et al. An Analysis of the Role of the Indigenous Microbiota in Cholesterol Gallstone Pathogenesis // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – P. e70657.

139. Gadaleta, R.M., van Erpecum, K.J., Oldenburg, B., Willemsen, E.C., Renooij, W., Murzilli, S., et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – № 4. – P. 463–472.

140. Garruti, G., Wang, D.Q., Di Ciaula, A., Portincasa, P. Cholecystectomy: a way forward and back to metabolic syndrome? // *Laboratory Investigation*. – 2018. – Vol. 98. – № 1. – P. 4–6.

141. Gauthier, N.C., Ricci, V., Gounon, P., Doye, A., Tauc, M., Poujeol, P., Boquet, P. Glycosylphosphatidylinositol–anchored proteins and actin cytoskeleton modulate chloride transport by channels formed by the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin VacA in HeLa cells // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – № 10. – P. 9481–9489.

142. Ge, H., Zhang, J., Gong, Y., Gupte, J., Ye, J., Weiszmann, J., et al. Fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) deficiency improves insulin resistance and glucose metabolism under diet–induced obesity conditions // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – Vol. 289. – № 44. – P. 30470–30480.

143. Geetha, A. Evidence for oxidative stress in the gall bladder mucosa of gall stone patients // *Journal of biochemistry, molecular biology, and biophysics: JBMBB: the official journal of the Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB)*. – 2002. – Vol. 6. – № 6. – P. 427–432.

144. Gen, R., Demir, M., Ataseven, H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low–grade inflammation // *Southern Medical Journal*. – 2010. – Vol. 103. – № 3. – P. 190–196.

145. Goh, K.L., Chan, W.K., Shiota, S., Yamaoka, Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications // *Helicobacter*. – 2011. – Vol. 16 Suppl 1. – P. 1–9.

146. Goldstein, J.L., Brown, M.S. Regulation of the mevalonate pathway // *Nature*. – 1990. – Vol. 343. – № 6257. – P. 425–430.

147. Goossens J.–F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 203. – P. 107396.

148. Graaf, M.R., Beiderbeck, A.B., Egberts, A.C., Richel, D.J., Guchelaar, H.J. The risk of cancer in users of statins // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 12. – P. 2388–2394.

149. Greenwood, B., Tremblay, L., Davison, J.S. Sympathetic control of motility, fluid transport, and transmural potential difference in the rabbit ileum // *The American Journal of Physiology*. – 1987. – Vol. 253. – № 6 Pt 1. – P. G726–729.

150. Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., Beam, C., Birtcher, K.K., Blumenthal, R.S., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 24. – P. 3168–3209.

151. Guarino, M.P., Carotti, S., Sarzano, M., Alloni, R., Vanni, M., Grosso, M., et al. Short-term ursodeoxycholic acid treatment improves gallbladder bile turnover in gallstone patients: a randomized trial // *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. – 2005. – Vol. 17. – № 5. – P. 680–686.

152. Guarino, M.P., Cong, P., Cicala, M., Alloni, R., Carotti, S., Behar, J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – № 6. – P. 815–820.

153. Guarino, M.P., Cocca, S., Altomare, A., Emerenziani, S., Cicala, M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2013. – Vol. 19. – № 31. – P. 5029–5034.

154. Gutierrez, D.A., Puglisi, M.J., Hasty, A.H. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia // *Current Diabetes Reports*. – 2009. – Vol. 9. – № 1. – P. 26–32.
155. Gylling, H., Hallikainen, M., Pihlajamäki, J., Simonen, P., Kuusisto, J., Laakso, M., Miettinen, T.A. Insulin sensitivity regulates cholesterol metabolism to a greater extent than obesity: lessons from the METSIM Study // *Journal of Lipid Research*. – 2010. – Vol. 51. – № 8. – P. 2422–2427.
156. Haeusler, R.A., Astiarraga, B., Camastra, S., Accili, D., Ferrannini, E. Human Insulin Resistance Is Associated With Increased Plasma Levels of 12 α -Hydroxylated Bile Acids // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62. – № 12. – P. 4184–4191.
157. Haffner, S.M., Diehl, A.K., Mitchell, B.D., Stern, M.P., Hazuda, H.P. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *American Journal of Epidemiology*. – 1990. – Vol. 132. – № 2. – P. 327–335.
158. Hakamada-Taguchi, R., Uehara, Y., Kuribayashi, K., Numabe, A., Saito, K., Negoro, H., et al. Inhibition of Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Reductase Reduces Th1 Development and Promotes Th2 Development // *Circulation Research*. – 2003. – Vol. 93. – № 10. – P. 948–956.
159. Hamed, S.A., Amine, N.F., Galal, G.M., Helal, S.R., Tag El-Din, L.M., Shawky, O.A., et al. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*. – 2008. – Vol. 17. – № 2. – P. 86–94.
160. Haque, M., Hirai, Y., Yokota, K., Mori, N., Jahan, I., Ito, H., et al. Lipid profile of *Helicobacter* spp.: presence of cholesteryl glucoside as a characteristic feature // *Journal of Bacteriology*. – 1996. – Vol. 178. – № 7. – P. 2065–2070.
161. Hassan, A.M., Shawky, M.A.E., Mohammed, A.Q., Haridy, M.A., Eid, K.A. Simvastatin improves the eradication rate of *Helicobacter pylori*: upper Egypt experience // *Infection and Drug Resistance*. – 2019. – Vol. 12. – P. 1529–1534.

162. Heaton, K.W. Review article: epidemiology of gall–bladder disease—role of intestinal transit // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2000. – Vol. 14 Suppl 2. – P. 9–13.

163. Henriques, V., Machado, S., Link, W., Ferreira, B.I. Monitoring the Transcriptional Activity of FOXO Transcription Factors by Analyzing their Target Genes // *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.). – 2019. – Vol. 1890. – P. 103–113.

164. Hildebrandt, E., McGee, D.J. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide modification, Lewis antigen expression, and gastric colonization are cholesterol–dependent // *BMC microbiology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 258.

165. Hirai, Y., Haque, M., Yoshida, T., Yokota, K., Yasuda, T., Oguma, K. Unique cholesteryl glucosides in *Helicobacter pylori*: composition and structural analysis // *Journal of Bacteriology*. – 1995. – Vol. 177. – № 18. – P. 5327–5333.

166. Hofmann, A.F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*. – 1994. – Vol. 204. – P. 1–15.

167. Hooi, J.K.Y., Lai, W.Y., Ng, W.K., Suen, M.M.Y., Underwood, F.E., Tanyingoh, D., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta–Analysis // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153. – № 2. – P. 420–429.

168. Horikawa, C., Kodama, S., Fujihara, K., Hirasawa, R., Yachi, Y., Suzuki, A., et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta–analysis // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 106. – № 1. – P. 81–87.

169. Hsieh, M.C., Wang, S.S., Hsieh, Y.T., Kuo, F.C., Soon, M.S., Wu, D.C. *Helicobacter pylori* infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 43. – № 9. – P. 949–956.

170. Hutton, M.L., Kaparakis–Liaskos, M., Turner, L., Cardona, A., Kwok, T., Ferrero, R.L. *Helicobacter pylori* exploits cholesterol–rich microdomains for induction of NF–kappaB–dependent responses and peptidoglycan delivery in epithelial cells // *Infection and Immunity*. – 2010. – Vol. 78. – № 11. – P. 4523–4531.

171. Hyun, J.J., Lee, H.S., Kim, C.D., Dong, S.H., Lee, S.O., Ryu, J.K., et al. Efficacy of Magnesium Trihydrate of Ursodeoxycholic Acid and Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution: A Prospective Multicenter Trial // *Gut and Liver*. – 2015. – Vol. 9. – № 4. – P. 547–555.

172. Iizuka–Ohashi, M., Watanabe, M., Sukeno, M., Morita, M., Hoang, N.T.H., Kuchimaru, T., et al. Blockage of the mevalonate pathway overcomes the apoptotic resistance to MEK inhibitors with suppressing the activation of Akt in cancer cells // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – № 28. – P. 19597–19612.

173. Işıktaş Sayılar, E., Çelik, B., Dumlu, Ş. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome // *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 26. – № 6. – P. 468–473.

174. Ito, Y., Vela, J.L., Matsumura, F., Hoshino, H., Tyznik, A., Lee, H., et al. *Helicobacter pylori* cholesteryl α -glucosides contribute to its pathogenicity and immune response by natural killer T cells // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 12. – P. e78191.

175. Jackson, L., Britton, J., Lewis, S.A., McKeever, T.M., Atherton, J., Fullerton, D., Fogarty, A.W. A population-based epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection and its association with systemic inflammation // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14. – № 5. – P. 108–113.

176. Jan, H.M., Chen, Y.C., Yang, T.C., Ong, L.L., Chang, C.C., Muthusamy, S., et al. Cholesteryl α -D-glucoside 6-acyltransferase enhances the adhesion of *Helicobacter pylori* to gastric epithelium // *Communications Biology*. – 2020. – Vol. 3. – № 1. – P. 120

177. Jeon, C.Y., Haan, M.N., Cheng, C., Clayton, E.R., Mayeda, E.R., Miller, J.W., Aiello, A.E. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. – № 3. – P. 520–525.

178. Jüngst, C., Sreejayan, N., Zündt, B., Müller, I., Spelsberg, F.W., Hüttl, T.P., et al. Ursodeoxycholic acid reduces lipid peroxidation and mucin secretagogue activity in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – Vol. 38. – № 9. – P. 634–639.

179. Kadkhodaei, S., Siavoshi, F., Akbari Noghabi, K. Mucoid and coccoid *Helicobacter pylori* with fast growth and antibiotic resistance // *Helicobacter*. – 2020. – Vol. 25. – № 2. – P. e12678.

180. Kain, V., Kapadia, B., Viswakarma, N., Seshadri, S., Prajapati, B., Jena, P.K., et al. Co-activator binding protein PIMT mediates TNF- α induced insulin resistance in skeletal muscle via the transcriptional down-regulation of MEF2A and GLUT4 // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P.15197.

181. Kamerling, I.M., Van Haarst, A.D., De Kam, M.L., Cohen, A.F., Masclee, A.A., Burggraaf, J. Gallbladder volume as a biomarker for the motilin effect in healthy volunteers and patients with functional dyspepsia // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2004. – Vol. 19. – № 7. – P. 797–804.

182. Kanbay, M., Gür, G., Yücel, M., Yilmaz, U., Boyacioğlu, S. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2005. – Vol. 50. – № 7. – P. 1228–1231.

183. Kano, M., Shoda, J., Irimura, T., Ueda, T., Iwasaki, R., Urasaki, T., et al. Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and mucin genes in gallbladders and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 1998. – Vol. 28. – № 2. – P. 302–313.

184. Karhapää, P., Malkki, M., Laakso, M. Isolated low HDL cholesterol. An insulin-resistant state // *Diabetes*. – 1994. – Vol. 43. – № 3. – P. 411–417.

185. Kashyap, P.C., Marcobal, A., Ursell, L.K., Larauche, M., Duboc, H., Earle, K.A., et al. Complex Interactions Among Diet, Gastrointestinal Transit, and Gut Microbiota in Humanized Mice // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – № 5. – P. 967–977.

186. Kasprzak, A., Szmyt, M., Malkowski, W., Przybyszewska, W., Helak-Łapaj, C., Seraszek-Jaros, A., et al. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6, and TNF- α) in gallbladder mucosa: comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis // *Folia Morphologica*. – 2015. – Vol. 74. – № 1. – P. 65–72.

187. Kawaguchi, M., Saito, T., Ohno, H., Midorikawa, S., Sanji, T., Handa, Y., et al. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa // *Journal of Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 31. – № 2. – P. 294–298.
188. 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 // *Environmental Microbiology Reports*. – 2015. – Vol. 7. – № 6. – P. 874–880.
189. Khademi, F., Sahebkar, A. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on the *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Iran (2010–2020) // *Microbial Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 26. – № 10. – P. 1186–1194
190. Kiani, Q., Farooqui, F., Khan, M.S., Khan, A.Z., Nauman Tariq, M., Akhtar, A. Association of Body Mass Index and Diet with Symptomatic Gall Stone Disease: A Case–Control Study // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – № 3. – P. e7188.
191. Kim, E.K., Cho, J.H., Kim, E., Kim, Y.J. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem–like cell growth // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 7. – P. e0181183.
192. Kim, J.M., Lee, H.L., Moon, W., Koh, D.H., Lee, O.Y., Yoon, B.C., et al. Association between insulin, insulin resistance, and gallstone disease in Korean general population // *The Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*. – 2007. – Vol. 50. – № 3. – P. 183–187.
193. Kim, T.J., Sinn, D.H., Min, Y.W., Son, H.J., Kim, J.J., Chang, Y., et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 52. – № 11. – P. 1201–1210.
194. Kim, Y.J., Jeong, S.H., Kim, E.K., Kim, E.J., Cho, J.H. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial–mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells // *Oncology Reports*. – 2017. – Vol. 38. – № 6. – P. 3632–3638.
195. Kim, Y.–K., Kwon, O.–S., Her, K. H. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – № 27. – P. e16018.

196. Kitazawa, T., Kaiya, H. Regulation of Gastrointestinal Motility by Motilin and Ghrelin in Vertebrates // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 278.
197. Koda, M., Kawakami, M., Murawaki, Y., Senda, M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies // *Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 42. – № 11. – P. 897–903.
198. Koller, T., Kollerova, J., Hlavaty, T., Huorka, M., Payer, J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47. – № 2. – P. 197–203.
199. Koshiol, J., Gao, Y.T., Corbel, A., Kemp, T.J., Shen, M.C, Hildesheim, A., et al. Circulating Inflammatory Proteins and Gallbladder Cancer: Potential for Risk Stratification to Improve Prioritization for Cholecystectomy in High-Risk Regions // *Cancer epidemiology*. – 2018. – Vol. 54. – P. 25–30.
200. Kotb, M.A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2012. – Vol. 13. – № 7. – P. 8882–8914.
201. Kruis, W., Haddad, A., Phillips, S. F. Chenodeoxycholic and Ursodeoxycholic Acids Alter Motility and Fluid Transit in the Canine Ileum // *Digestion*. – 1986. – Vol. 34. – № 3. – P. 185–195.
202. Kumar, H., Kawai, T., Akira, S. Pathogen recognition by the innate immune system // *International Reviews of Immunology*. – 2011. – Vol. 30. – № 1. – P. 16–34.
203. Kuo, C.–H., Wang, W.–C. Binding and internalization of *Helicobacter pylori* VacA via cellular lipid rafts in epithelial cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2003. – Vol. 303. – № 2. – P. 640–644.
204. Kuo, Y.T., Liou, J.M., El–Omar, E.M., Wu, J.Y., Leow, A.H.R., Goh, K.L., et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia–Pacific region: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 2. – № 10. – P. 707–715.
205. Laezza, C., Malfitano, A.M., Proto, M.C., Esposito, I., Gazzero, P., Formisano, P., et al. Inhibition of 3–hydroxy–3–methylglutaryl–coenzyme A reductase activity and of Ras farnesylation mediate antitumor effects of anandamide in human

breast cancer cells // *Endocrine-Related Cancer*. – 2010. – Vol. 17. – № 2. – P. 495–503.

206. Lai, C.H., Chang, Y.C., Du, S.Y., Wang, H.J., Kuo, C.H., Fang, S.H. Cholesterol depletion reduces *Helicobacter pylori* CagA translocation and CagA-induced responses in AGS cells // *Infection and Immunity*. – 2008. – Vol. 76. – № 7. – P. 3293–3303.

207. Lai, C.H., Wang, H.J., Chang, Y.C., Hsieh, W.C., Lin, H.J., Tang, C.H., et al. *Helicobacter pylori* CagA-mediated IL-8 induction in gastric epithelial cells is cholesterol-dependent and requires the C-terminal tyrosine phosphorylation-containing domain // *FEMS microbiology letters*. – 2011. – Vol. 323. – № 2. – P. 155–163.

208. Lai, C.K., Su, J.C., Lin, Y.H., Chang, C.S., Feng, C.L., Lin, H.J., et al. Involvement of cholesterol in *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin-induced pathogenesis // *Future Microbiology*. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P. 489–501.

209. Lamberts, M.P., Lugtenberg, M., Rovers, M.M., Roukema, A.J., Drenth, J.P., Westert, G.P., van Laarhoven, C.J. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness // *Surgical Endoscopy*. – 2013. – Vol. 27. – № 3. – P. 709–718.

210. Lamberts, M.P., Den Oudsten, B.L., Keus, F., De Vries, J., van Laarhoven, C.J., Westert, G.P., et al. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study // *Surgical Endoscopy*. – 2014. – Vol. 28. – № 12. – P. 3443–3450.

211. Lamberts, M.P., Den Oudsten, B.L., Gerritsen, J.J., Roukema, J.A., Westert, G.P., Drenth, J.P., van Laarhoven, C.J. Prospective multicentre cohort study of patient-reported outcomes after cholecystectomy for uncomplicated symptomatic cholelithiasis // *The British Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 102. – № 11. – P. 1402–1409.

212. Lammert, F., Gurusamy, K., Ko, C.W., Miquel, J.F., Méndez-Sánchez, N., Portincasa, P., et al. Gallstones // *Nature Reviews. Disease Primers*. 2016. (2). P. 16024.

213. Lang, I. M., Sarna, S. K., Condon, R. E. Myoelectric and contractile effects of motilin on dog small intestine in vivo // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1986. – Vol. 31. – № 10. – P. 1062–1072.
214. Lanzarotto, F., Panarotto, B., Sorbara, R., Panteghini, M., Pagani, F., Sosta, S., Lanzini, A. Effect of long term simvastatin administration as an adjunct to ursodeoxycholic acid: evidence for a synergistic effect on biliary bile acid composition but not on serum lipids in humans // *Gut*. – 1999. – Vol. 44. – № 4. – P. 552–556.
215. Law, M.R., Wald, N.J., Rudnicka, A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2003. – Vol. 326. – № 7404. – P. 1423.
216. Lee, S.X., Heine, M., Schlein, C., Ramakrishnan, R., Liu, J., Belnavis, G., et al. FoxO transcription factors are required for hepatic HDL cholesterol clearance // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 128. – № 4. – P. 1615–1626.
217. Lemieux, S., Prud'homme, D., Tremblay, A., Bouchard, C., Després, J.P. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 1996. – Vol. 20. – № 7. – P. 618–624.
218. Levine, B., Mizushima, N., Virgin, H. W. Autophagy in immunity and inflammation // *Nature*. – 2011. – Vol. 469. – № 7330. – P. 323–335.
219. Li, C., Huang, P., Wong, K., Xu, Y., Tan, L., Chen, H., et al. Coptisine-induced inhibition of *Helicobacter pylori*: elucidation of specific mechanisms by probing urease active site and its maturation process // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 33. – № 1. – P. 1362–1375.
220. Li, L., Tan, J., Liu, L., Li, J., Chen, G., Chen, M., et al. Association between *H. pylori* infection and health Outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. e031951.
221. Liao, W.C., Huang, M.Z., Wang, M.L., Lin, C.J., Lu, T.L., Lo, H.R., et al. Statin decreases *helicobacter pylori* burden in macrophages by promoting autophagy // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2017. – Vol. 6. – P. 203.

222. Lim, S.C., Choi, J.E., Kang, H.S., Han, S.I. Ursodeoxycholic acid switches oxaliplatin–induced necrosis to apoptosis by inhibiting reactive oxygen species production and activating p53–caspase 8 pathway in HepG2 hepatocellular carcinoma // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 126. – № 7. – P. 1582–1595.
223. Lim, S.–C., Han, S.I. Ursodeoxycholic acid effectively kills drug–resistant gastric cancer cells through induction of autophagic death // *Oncology Reports*. – 2015. – Vol. 34. – № 3. – P. 1261–1268.
224. Lin, A.S., Dooyema, S.D.R., Frick–Cheng, A.E., Harvey, M.L., Suarez, G., Loh, J.T., et al. Bacterial Energetic Requirements for *Helicobacter pylori* Cag Type IV Secretion System–Dependent Alterations in Gastric Epithelial Cells // *Infection and Immunity*. – 2020. – Vol. 88. – № 2. – P. e00790–19.
225. Littlefield, A., Lenahan, C. Cholelithiasis: Presentation and Management // *Journal of Midwifery & Women’s Health*. – 2019. – Vol. 64. – № 3. – P. 289–297.
226. Liu, H., Xu H.W., Zhang, Y.Z., Huang, Y., Han, G.Q., Liang, T.J., et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenografts in mice // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2015. – Vol. 21. – № 36. – P. 10367–10374.
227. Liu, J., Lin, H., Zhang, C., Wang, L., Wu, S., Zhang, D., et al. Non–alcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population // *BMC Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 213.
228. Liu, T., Wang, W., Ji, Y., Wang, Y., Liu, X., Cao, L., Liu, S. Association between different combination of measures for obesity and new–onset gallstone disease // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13. – № 5. – P. e0196457.
229. Liu, Z., Kemp, T.J., Gao, Y.T., Corbel, A., McGee, E.E., Wang, B., et al. Association of circulating inflammation proteins and gallstone disease // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 33. – № 11. – P. 1920–1924.
230. Ljubuncic, P., Fuhrman, B., Oiknine, J., Aviram, M., Bomzon, A. Effect of deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on lipid peroxidation in cultured macrophages // *Gut*. – 1996. – Vol. 39. – № 3. – P. 475–478.

231. Lobato, L.S., Rosa, P.S., Ferreira Jda, S., Neumann Ada, S., da Silva, M.G., do Nascimento, D.C., et al. Statins increase rifampin mycobactericidal effect // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 58. – № 10. – P. 5766–5774.
232. London, A., Lundsgaard, A.M., Kiens, B., Bojsen-Møller, K.N. The Role of Hepatic Fat Accumulation in Glucose and Insulin Homeostasis–Dysregulation by the Liver // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 3. – P. 390.
233. Long, S.L., Gahan, C.G.M., Joyce, S.A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2017. – Vol. 56. – P. 54–65.
234. Luiking, Y.C., Peeters, T.L., Stolk, M.F., Nieuwenhuijs, V.B., Portincasa, P., Depoortere, I., et al. Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans // *Gut*. – 1998. – Vol. 42. – № 6. – P. 830–835.
235. de Luis, D.A., de la Calle, H., Roy, G., de Argila, C.M., Valdezate, S., Canton, R., Boixeda, D. Helicobacter pylori infection and insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 1998. – Vol. 39. – № 2. – P. 143–146.
236. Lum, Y.W., House, M.G., Hayanga, A.J., Schweitzer, M. Postcholecystectomy syndrome in the laparoscopic era // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. Part A*. – 2006. – Vol. 16. – № 5. – P. 482–485.
237. Lv, J., Yu, C., Guo, Y., Bian, Z., Yang, L., Chen, Y., et al. Gallstone Disease and the Risk of Type 2 Diabetes // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 15853.
238. Lv, Y., Hou, X., Ti, Y., Bu, P. Associations of CXCL16/CXCR6 with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome // *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. – 2013. – Vol. 32. – № 5. – P. 849–854.
239. Ma, J., Nakajima, T., Iida, H., Iwasawa, K., Terasawa, K., Oonuma, H., et al. Inhibitory effects of ursodeoxycholic acid on the induction of nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells // *European Journal of Pharmacology*. – 2003. – Vol. 464. – № 2–3. – P. 79–86.
240. Makino, I., Shinozaki, K., Yoshino, K., Nakagawa, S. Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid // *Nihon Shoka-*

kibyō Gakkai Zasshi = The Japanese Journal of Gastro-Enterology. – 1975. – Vol. 72. – № 6. – P. 690–702.

241. Mantero, P., Matus, G.S., Corti, R.E., Cabanne, A.M., Zerbetto de Palma, G.G., Marchesi Olid, L., et al. Helicobacter pylori and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin // World Journal of Gastroenterology. – 2018. – Vol. 27. – № 3. – P. 397–407.

242. Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – № 8. – P. 1844–1850.

243. Marques, P., Collado, A., Martínez-Hervás, S., Domingo, E., Benito, E., Piqueras, L., et al. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8. – № 5. – P. 708.

244. Maurer, K.J., Carey, M.C., Fox, J.G. Roles of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – № 2. – P. 425–440.

245. May, G.R., Sutherland, L.R., Shaffer, E.A. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 1993. – Vol. 7. – № 2. – P. 139–148.

246. Mayer-Davis, E.J., D'Agostino, R. Jr., Karter, A.J., Haffner, S.M., Rewers, M.J., Saad, M., Bergman, R.N. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – № 9. – P. 669–674.

247. Mazidi, M., Toth, P.P., Banach, M. C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults // Angiology. – 2018. – Vol. 69. – № 5. – P. 438–442.

248. McGee, D.J., George, A.E., Trainor, E.A., Horton, K.E., Hildebrandt, E., Testerman, T.L. Cholesterol enhances Helicobacter pylori resistance to antibiotics and

LL-37 // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55. – № 6. – P. 2897–2904.

249. McGlone, E.R., Bloom, S.R. Bile acids and the metabolic syndrome // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2019. – Vol. 56. – № 3. – P. 326–337.

250. Milić, S., Lulić, D., Štimac, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20. – № 28. – P. 9330–9337.

251. Miller, P., Trudel, L., St-Pierre, S., Takanashi, H., Poitras, P. Neural and muscular receptors for motilin in the rabbit colon // *Peptides*. – 2000. – Vol. 21. – № 2. – P. 283–287.

252. Min, Y., Yu, G. Epidemiologic study of gallstone in Chinese minority groups // *Zhongguo Chuji Weishengbaojian*. – 2009. – № 23. – P. 80–81.

253. Mishra, R.R., Tewari, M., Shukla, H.S. Association of *Helicobacter pylori* infection with inflammatory cytokine expression in patients with gallbladder cancer // *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 32. – № 4. – P. 232–235.

254. Modica, S., Gadaleta, R.M., Moschetta, A. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm // *Nuclear Receptor Signaling*. – 2010. – Vol. 8. – P. e005.

255. Molinero, N., Ruiz, L., Sánchez, B., Margolles, A., Delgado, S. Intestinal Bacteria Interplay With Bile and Cholesterol Metabolism: Implications on Host Physiology // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 185.

256. Molinero, N., Ruiz, L., Milani, C., Gutiérrez-Díaz, I., Sánchez, B., Mangifesta, M., et al. The human gallbladder microbiome is related to the physiological state and the biliary metabolic profile // *Microbiome*. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 100.

257. Monteiro, R., Azevedo, I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 289645.

258. Moschetta, A., Bookout, A.L., Mangelsdorf, D.J. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model // *Nature Medicine*. – 2004. – Vol. 10. – № 12. – P. 1352–1358.

259. Muller, E.L., Grace, P.A., Conter, R.L., Roslyn, J.J., Pitt, H.A. Influence of motilin and cholecystokinin on sphincter of Oddi and duodenal mobility // *The American Journal of Physiology*. – 1987. – Vol. 253. – № 5 Pt 1. – P. G679–683.

260. National Institute for Health and Care Excellence. Costing statement: Gallstone disease Implementing the NICE guideline on gallstone disease. – 2014. – P. 1–9.

261. Nepokroeff, C.M., Lakshmanan, M.R., Ness, G.C., Dugan, R.E., Porter, J.W. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP and hydrocortisone // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 1974. – Vol. 160. – № 2. – P. 387–396.

262. Neuschwander-Tetri, B.A., Caldwell, S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37 – № 5. – P. 1202–1219.

263. Nicholls, S.J., Tuzcu, E.M., Sipahi, I., Grasso, A.W., Schoenhagen, P., Hu, T., et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – № 5. – P. 499–508.

264. Nilsell, K., Angelin, B., Leijd, B., Einarsson, K. Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid secretion in humans. Evidence for different modes of action on bile acid synthesis // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 85. – № 6. – P. 1248–1256.

265. Nilsson, B.I., Svenberg, T., Tollström, T., Hellström, P.M., Samuelson, K., Schnell, P.O. Relationship between interdigestive gallbladder emptying, plasma motilin and migrating motor complex in man // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1990. – Vol. 139. – № 1. – P. 55–61.

266. Nimanya, S., Ocen, W., Makobore, P., Bua, E., Ssekitooleko, B., Oyania, F. Prevalence and risk factors of gallstone disease in patients undergoing ultrasonography at Mulago hospital, Uganda // *African Health Sciences*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 383–391.

267. Nweneka, C.V., Prentice, A.M. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels – a systematic review // *BMC gastroenterology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 7.

268. Osadchuk, M., Svistunov, A., Mironova, E., Korzhenkov, N., Trushin, M. Gallstone disease among polyclinic staff: its development risks in different professional groups // *Amazonia Investiga*. – 2019. – Vol. 8. – № 23. – P. 244–251.

269. Osadchuk, M.A., Mironova, E.D., Vasileva, I.N., Korzhenkov, N.P., Achkasov, E.E., Gulyaev, P.V., et al. Oral medical dissolution of gallstones in patients with gallstone disease // *La Prensa Médica Argentina*. – 2019. – Vol. 105. – № 1. – P. 34–40.

270. O'Shea, D., Hogan, A.E. Dysregulation of Natural Killer Cells in Obesity // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 573.

271. Otani, H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2011. – Vol. 15. – № 7. – P. 1911–1926.

272. Overby, D.W., Apelgren, K.N., Richardson, W., Fanelli, R. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery // *Surgical Endoscopy*. – 2010. – Vol. 24. – № 10. – P. 2368–2386.

273. Pak, M., Lindseth, G. Risk Factors for Cholelithiasis // *Gastroenterology Nursing: The Official Journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*. – 2016. – Vol. 39. – № 4. – P. 297–309.

274. Pang, L., Zhao, X., Liu, W., Deng, J., Tan, X., Qiu, L. Anticancer Effect of Ursodeoxycholic Acid in Human Oral Squamous Carcinoma HSC-3 Cells through the Caspases // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – № 5. – P. 3200–3218.

275. Patel, H.K., Willhite, D.C., Patel, R.M., Ye, D., Williams, C.L., Torres, E.M., et al. Plasma membrane cholesterol modulates cellular vacuolation induced by the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin // *Infection and Immunity*. – 2002. – Vol. 70. – № 8. – P. 4112–4123.

276. Pazzi, P., Scagliarini, R., Gamberini, S., Pezzoli, A. Review article: gallbladder motor function in diabetes mellitus // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2000. – Vol. 14 Suppl 2. – P. 62–65.

277. Pedersen, L.R., Olsen, R.H., Anholm, C., Astrup, A., Eugen-Olsen, J., Fenger, M., et al. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in over-

weight patients with coronary artery disease: a randomized trial // *Cardiovascular Diabetology*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 127.

278. Peery, A.F., Crockett, S.D., Barritt, A.S., Dellon, E.S., Eluri, S., Gangarosa, L.M., et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – № 7. – P. 1731–1741.e3.

279. Peery, A.F., Crockett, S.D., Murphy, C.C., Lund, J.L., Dellon, E.S., Williams, J.L., et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018 // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156. – № 1. – P. 254–272.e11.

280. Peters, H.P., De Vries, W.R., Vanberge–Henegouwen, G.P., Akkermans, L.M. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – № 3. – P. 435–439.

281. Petersen, M.C., Madiraju, A.K., Gassaway, B.M., Marcel, M., Nasiri, A.R., Butrico, G., et al. Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid–induced hepatic insulin resistance // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2016. – Vol. 126. – № 11. – P. 4361–4371.

282. Petroni, M.L., Jazrawi, R.P., Pazzi, P., Lanzini, A., Zuin, M., Pigozzi, M.G., et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. The British–Italian Gallstone Study group // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – Vol. 15. – № 1. – P. 123–128.

283. Polyzos, S.A., Kountouras, J., Zavos, C., Deretzi, G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review // *Helicobacter*. – 2011. – Vol. 16. – № 2. – P. 79–88.

284. Porsch–Ozçürümez, M., Hardt, P.D., Schnell–Kretschmer, H., von Bergmann, K., Darui, C., Nonhoff, J., et al. Effects of fluvastatin on biliary lipids in subjects with an elevated cholesterol saturation index // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2001. – Vol. 56. – № 12. – P. 873–879.

285. Portincasa, P., Peeters, T.L., van Berge–Henegouwen, G.P., van Solinge, W.W., Palasciano, G., van Erpecum, K.J. Acute intraduodenal bile salt depletion leads

to strong gallbladder contraction, altered antroduodenal motility and high plasma motilin levels in humans // *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. – 2000. – Vol. 12. – № 5. – P. 421–430.

286. Portincasa, P., Moschetta, A., Palasciano, G. Cholesterol gallstone disease // *Lancet (London, England)*. – 2006. – Vol. 368. – № 9531. – P. 230–239.

287. Pouliot, M.C., Després, J.P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // *The American Journal of Cardiology*. – 1994. – Vol. 73. – № 7. – P. 460–468.

288. Premkumar, M., Sable, T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence // *Rural and Remote Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 2186.

289. Rader, D.J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus // *The American Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 120. – № 3 Suppl 1. – P. S12–18.

290. Ratziu, V., de Ledinghen, V., Oberti, F., Mathurin, P., Wartelle-Bladou, C., Renou, C., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – № 5. – P. 1011–1019.

291. Robins, S.J., Fasulo, J.M. High density lipoproteins, but not other lipoproteins, provide a vehicle for sterol transport to bile // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol. 99. – № 3. – P. 380–384.

292. Rogers, S.L., Magliano, D.J., Levison, D.B., Webb, K., Clarke, P.J., Grobler, M.P., Liew, D. A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized controlled trials of atorvastatin and simvastatin // *Clinical Therapeutics*. – 2007. – Vol. 29. – № 2. – P. 242–252.

293. Rolo, A.P., Palmeira, C.M., Holy, J.M., Wallace, K.B. Role of mitochondrial dysfunction in combined bile acid-induced cytotoxicity: The switch between apoptosis and necrosis // *Toxicological Sciences*. – 2004. – Vol. 79. – № 1. – P. 196–204.

294. Roma, M.G., Toledo, F.D., Boaglio, A.C., Basiglio, C.L., Crocenzi, F.A., Sánchez Pozzi, E.J. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clinical Science* (London, England: 1979). – 2011. – Vol. 121. – № 12. – P. 523–544.
295. Roper, J., Francois, F., Shue, P.L., Mourad, M.S., Pei, Z., Olivares de Perez, A.Z., et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – № 6. – P. 2350–2357.
296. Rossi, A.F., Cadamuro, A.C., Biselli-Périco, J.M., Leite, K.R., Severino, F.E., Reis, P.P., et al. Interaction between inflammatory mediators and miRNAs in *Helicobacter pylori* infection // *Cellular Microbiology*. – 2016. – Vol. 18. – № 10. – P. 1444–1458.
297. Rubin, E.J., Trent, M. S. Colonize, evade, flourish // *Gut Microbes*. – 2013. – Vol. 4. – № 6. – P. 439–453.
298. Rudkowska, I., Jones, P.J.H. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease // *Nutrition Reviews*. – 2008. – Vol. 66. – № 6. – P. 343–348.
299. Ruhl, C.E., Everhart, J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108. – № 6. – P. 952–958.
300. Sabbaghian, M.S., Ranaudo, J., Zeng, L., Alongi, A.P., Perez-Perez, G., Shamamian, P. Identification of *Helicobacter* spp. in bile and gallbladder tissue of patients with symptomatic gallbladder disease // *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. – 2010. – Vol. 12. – № 2. – P. 129–133.
301. Saccone, G.T., Liu, Y.F., Thune, A., Harvey, J.R., Baker, R.A., Toouli, J. Erythromycin and motilin stimulate sphincter of Oddi motility and inhibit trans-sphincteric flow in the Australian possum // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 1992. – Vol. 346. – № 6. – P. 701–706.
302. Sachdeva, S., Khan, Z., Ansari, M.A., Khalique, N., Anees, A. Lifestyle and Gallstone Disease: Scope for Primary Prevention // *Indian Journal of Community Medi-*

cine : Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine. – 2011. – Vol. 36. – № 4. – P. 263–267.

303. Sakorafas, G.H., Milingos, D., Peros, G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2007. – Vol. 52. – № 5. – P. 1313–1325.

304. Saunders, K.D., Cates, J.A., Abedin, M.Z., Rege, S., Festekdjian, S.F., Howard, W., Roslyn, J.J. Lovastatin inhibits gallstone formation in the cholesterol-fed prairie dog // *Annals of Surgery*. – 1991. – Vol. 214. – № 2. – P. 149–154.

305. Saunders, K.D., Cates, J.A., Abedin, M.Z., Roslyn, J.J. Lovastatin and gallstone dissolution: a preliminary study // *Surgery*. – 1993. – Vol. 113. – № 1. – P. 28–35.

306. Scharnagl, H., Kist, M., Grawitz, A.B., Koenig, W., Wieland, H., März, W. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol // *The American Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 93. – № 2. – P. 219–220.

307. Schofer, J. M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2010. – Vol. 39. – № 4. – P. 406–410.

308. Seki, E., Brenner, D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2008. – Vol. 48. – № 1. – P. 322–335.

309. Sepehrimanesh, M., Niknam, R., Ejtehad, F., Fattahi, M.R., Safarpour, A. Association Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome with Gallstone Disease, South Iran: A Population-Based Study // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1449–1458.

310. Shabanzadeh, D.M., Sørensen, L.T., Jørgensen, T. Gallstone disease and mortality: a cohort study // *International Journal of Public Health*. – 2017. – Vol. 62. – № 3. – P. 353–360.

311. Sharma, B.C., Agarwal, D.K., Dhiman, R.K., Baijal, S.S., Choudhuri, G., Saraswat, V.A. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115. – № 1. – P. 124–128.

312. Shen, C., Wu, X., Xu, C., Yu, C., Chen, P., Li, Y. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population // *PloS One*. – 2014. – Vol. – 9. – № 2. – P. e88189.
313. Shen, H.C., Hu, Y.C., Chen, Y.F., Tung, T.H. Prevalence and Associated Metabolic Factors of Gallstone Disease in the Elderly Agricultural and Fishing Population of Taiwan // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 876918.
314. Shen, S.S., Gong, J.J., Wang, X.W., Chen, L., Qin, S., Huang, L.F., et al. Promotional effect of nonalcoholic fatty liver disease on Gallstone disease: A systematic review and meta-analysis // *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 28. – № 1. – P. 31–39.
315. Shimamoto, T., Yamamichi, N., Gondo, K., Takahashi, Y., Takeuchi, C., Wada, R., et al. The association of *Helicobacter pylori* infection with serum lipid profiles: An evaluation based on a combination of meta-analysis and a propensity score-based observational approach // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – № 6. – P. e0234433.
316. Shimamura, M. Immunological functions of steryl glycosides // *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*. – 2012. – Vol. 60. – № 5. – P. 351–359.
317. Shimomura, H., Hosoda, K., Hayashi, S., Yokota, K., Oguma, K., Hirai, Y. Steroids mediate resistance to the bactericidal effect of phosphatidylcholines against *Helicobacter pylori* // *FEMS microbiology letters*. – 2009. – Vol. 301. – № 1. – P. 84–94.
318. Shimomura, H., Hosoda, K., McGee, D.J., Hayashi, S., Yokota, K., Hirai, Y. Detoxification of 7-dehydrocholesterol fatal to *Helicobacter pylori* is a novel role of cholesterol glucosylation // *Journal of Bacteriology*. – 2013. – Vol. 195. – № 2. – P. 359–367.
319. Shirah, B.H., Shirah, H.A., Zafar, S.H., Albeladi, K.B. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome // *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2018. – Vol. 22. – № 1. – P. 52–57.

320. Sicklick, J.K., Camp, M.S., Lillemoe, K.D., Melton, G.B., Yeo, C.J., Campbell K.A., et al. Surgical Management of Bile Duct Injuries Sustained During Laparoscopic Cholecystectomy // *Annals of Surgery*. – 2005. – Vol. 241. – № 5. – P. 786–795.
321. Siregar, G.A., Halim, S., Sitepu, V. R. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels in *Helicobacter pylori* infection and their association with degree of gastritis // *Acta Medica Indonesiana*. – 2015. – Vol. 47. – № 2. – P. 120–126.
322. Sjölund, K., Ekman, R., Wierup, N. Covariation of plasma ghrelin and motilin in irritable bowel syndrome // *Peptides*. – 2010. – Vol. 31. – № 6. – P. 1109–1112.
323. Skerry, C., Pinn, M.L., Bruiners, N., Pine, R., Gennaro, M.L., Karakousis, P.C. Simvastatin increases the in vivo activity of the first-line tuberculosis regimen // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 69. – № 9. – P. 2453–2457.
324. Smelt, A.H.M. Triglycerides and gallstone formation // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 411. – № 21–22. – P. 1625–1631.
325. Smit, J.W., van Erpecum, K.J., Stolk, M.F., Geerdink, R.A., Cluysenaer, O.J., Erkelens, D.W., van Berge Henegouwen, G.P. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103. – № 3. – P. 1068–1070.
326. Sola, S., Ma, X., Castro, R.E., Kren, B.T., Steer, C.J., Rodrigues, C.M. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor β 1-induced apoptosis of rat hepatocytes // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – № 49. – P. 48831–48838.
327. Spampanato, C., De Maria, S., Sarnataro, M., Giordano, E., Zanfardino, M., Baiano, S., et al. Simvastatin inhibits cancer cell growth by inducing apoptosis correlated to activation of Bax and down-regulation of BCL-2 gene expression // *International Journal of Oncology*. – 2012. – Vol. 40. – № 4. – P. 935–941.
328. Stefan, N., Häring, H.-U., Cusi, K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 313–324.

329. Šterbenc, A., Jarc, E., Poljak, M., Homan, M. *Helicobacter pylori* virulence genes // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25. – № 33. – P. 4870.
330. Stewart, L., Oesterle, A.L., Erdan, I., Griffiss, J.M., Way, L.W. Pathogenesis of pigment gallstones in Western societies: the central role of bacteria // *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. – 2002. – Vol. 6. – № 6. – P. 891–903; discussion 903–904.
331. Stewart, L., Griffiss, J.M., Jarvis, G.A., Way, L.W. Biliary bacterial factors determine the path of gallstone formation // *American Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 192. – № 5. – P. 598–603.
332. Stinton, L.M., Myers, R.P., Shaffer, E.A. Epidemiology of gallstones // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 39. – № 2. – P. 157–169, vii.
333. Stinton, L.M., Shaffer, E.A. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer // *Gut Liver*. – 2012. – Vol. 6. – № 2. – P. 172–187.
334. Stokes, C.S., Glud, L.L., Casper, M., Lammert, F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2014. – Vol. 12. – № 7. – P. 1090–1100.e2; quiz e61.
335. Storer, G.B., Topping, D.L., Trimble, R.P. Direct stimulation by glucose and insulin of glycogen synthesis in perfused rat liver // *FEBS letters*. – 1981. – Vol. 136. – № 1. – P. 135–137.
336. Suki, M., Leibovici Weissman, Y., Boltin, D., Itskoviz, D., Tsadok Perets, T., Comaneshter, D., et al. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with an increased BMI, irrespective of socioeconomic status and other confounders: a cohort study // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 30. – № 2. – P. 143–148.
337. Sundaram, S., Palaniappan, B., Nepal, N., Chaffins, S., Sundaram, U., Arthur, S. Mechanism of Dyslipidemia in Obesity—Unique Regulation of Ileal Villus Cell Brush Border Membrane Sodium–Bile Acid Cotransport // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – № 10. – P. 1197.

338. Svenberg, T., Christofides, N.D., Fitzpatrick, M.L., Areola–Ortiz, F., Bloom, S.R., Welbourn, R.B. Interdigestive biliary output in man: relationship to fluctuations in plasma motilin and effect of atropine. // *Gut*. – 1982. – Vol. 23. – № 12. – P. 1024–1028.
339. Tack, J, Deloose, E, Ang, D, Scarpellini, E, Vanuytsel, T, Van Oudenhove, L., et al. Motilin–induced gastric contractions signal hunger in man // *Gut*. – 2016. – Vol. 65. – № 2. – P. 214–224.
340. Tang, W.H.W., Kitai, T., Hazen, S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120. – № 7. – P. 1183–1196.
341. Tazuma, S., Hatsushika, S., Aihara, N., Sagawa, H., Yamashita, G., Sasaki, M., et al. Inhibitory effects of pravastatin, a competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, on cholesterol gallstone formation in prairie dogs // *Digestion*. – 1992. – Vol. 51. – № 3. – P 179–184.
342. Tazuma, S., Kajiyama, G., Mizuno, T., Yamashita, G., Miura, H., Kajihara, T., et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 26. – № 4. – P. 287–291.
343. Testerman, T.L., McGee, D.J., Mobley, H.L. Helicobacter pylori growth and urease detection in the chemically defined medium Ham’s F–12 nutrient mixture // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2001. – Vol. 39. – № 11. – P. 3842–3850.
344. Thistle, J.L., Cleary, P.A., Lachin, J.M., Tyor, M.P., Hersh, T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study // *Annals of Internal Medicine*. – 1984. – Vol. 101. – № 2. – P. 171–175.
345. Thomas, L.A., Veysey, M.J., Murphy, G.M., Russell–Jones, D., French, G.L., Wass, J.A., Dowling, R.H. Octreotide induced prolongation of colonic transit increases faecal anaerobic bacteria, bile acid metabolising enzymes, and serum deoxycholic acid in patients with acromegaly // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – № 5. – P. 630–635.
346. Tint, G.S., Salen, G., Colalillo, A., Graber, D., Verga, D., Speck, J., Shefer, S. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones // *Annals of Internal Medicine*. – 1982. – Vol. 97. – № 3. – P. 351–356.

347. Tsai, C.J., Leitzmann, M.F., Willett, W.C., Giovannucci, E.L. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 80. – № 1. – P. 38–44.

348. Tsai, C.J., Leitzmann, M.F., Willett, W.C., Giovannucci, E.L. Heme and non-heme iron consumption and risk of gallstone disease in men // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2007. – Vol. 85. – № 2. – P. 518–522.

349. Tsalamandris, S., Antonopoulos, A.S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G.A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives // *European Cardiology Review*. – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. 50–59.

350. Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E., Heiman, M.L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – № 4. – P. 707–709.

351. Tsuchida, T., Shiraishi, M., Ohta, T., Sakai, K., Ishii, S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2012. – Vol. 61. – № 7. – P. 944–953.

352. Twickler, M.T.B., Cramer M.-J.M., Erpecum, K.J. van Insulin-like growth factor-1: a common metabolic pathway in the origin of both gallstones and coronary heart disease // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100. – № 10. – P. 2363–2364.

353. Uppal, H., Zhai, Y., Gangopadhyay, A., Khadem, S., Ren, S., Moser, J.A., Xie, W. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2008. – Vol. 47. – № 4. – P. 1331–1342.

354. Vernon, G., Baranova, A., Younossi, Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 34. – № 3. – P. 274–285.

355. Walsh, R.M., Ponsky, J.L., Dumot, J. Retained gallbladder/cystic duct remnant calculi as a cause of postcholecystectomy pain // *Surgical Endoscopy*. – 2002. – Vol. 16. – № 6. – P. 981–984.

356. Wang, D.Q.–H., Portincasa, P., Neuschwander–Tetri, B.A. Steatosis in the liver // *Comprehensive Physiology*. – 2013. – Vol. 3. – № 4. – P. 1493–1532.

357. Wang, F., Zheng, J., Yang, B., Jiang, J., Fu, Y., Li, D. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta–Analysis of Randomized Controlled Trials // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4. – № 10. – P. e002408.

358. Wang, F., Liu, J., Lv, Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta–analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 45. – № 12. – P. 930–938.

359. Wang, H.H., Portincasa, P., de Bari, O., Liu, K.J., Garruti, G., Neuschwander–Tetri, B.A., Wang, D.Q. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 43. – № 4. – P. 413–426.

360. Wang, H.J., Cheng, W.C., Cheng, H.H., Lai, C.H., Wang, W.C. Helicobacter pylori cholesteryl glucosides interfere with host membrane phase and affect type IV secretion system function during infection in AGS cells // *Molecular Microbiology*. – 2012. – Vol. 83. – № 1. – P. 67–84.

361. Wang, J.Y., Lu, F.H., Sun, Z.J., Wu, J.S., Yang, Y.C., Lee, C.T., Chang, C.J. Gallstone disease associated with increased risk of arterial stiffness in a Taiwanese population // *Journal of Human Hypertension*. – 2017. – Vol. 31. – № 10. – P. 616–619.

362. Wang, L., Chen, J., Jiang, W., Cen, L., Pan, J., Yu, C., et al. The Relationship between Helicobacter pylori Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta–Analysis // *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8886085.

363. Wang, T., Seah, S., Loh, X., Chan, C.W., Hartman, M., Goh, B.C., Lee, S.C. Simvastatin–induced breast cancer cell death and deactivation of PI3K/Akt and

MAPK/ERK signalling are reversed by metabolic products of the mevalonate pathway // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 3. – P. 2532–2544.

364. Wang, W., Li, N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis // *Saudi Medical Journal*. – 2014. – Vol. 35. – № 9. – P. 1005–1012.

365. Wang, Y., Qi, M., Qin, C., Hong, J. Role of the biliary microbiome in gallstone disease // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 12. – № 12. – P. 1193–1205.

366. Wang, Z., Zhao, Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease // *Protein & Cell*. – 2018. – Vol. 9. – № 5. – P. 416–431.

367. Wanjura, V., Sandblom, G. How Do Quality-of-Life and Gastrointestinal Symptoms Differ Between Post-cholecystectomy Patients and the Background Population? // *World Journal of Surgery*. – 2016. – Vol. 40. – № 1. – P. 81–88.

368. Ward, J.B.J., Lajczak, N.K., Kelly, O.B., O'Dwyer, A.M., Giddam, A.K., Ni Gabhann, J., et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon // *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2017. – Vol. 312. – № 6. – P. G550–G558.

369. Weikert, C., Weikert, S., Schulze, M.B., Pischon, T., Fritsche, A., Bergmann, M.M., et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes // *American Journal of Epidemiology*. – 2010. – Vol. 171. – № 4. – P. 447–454.

370. Wellen, K.E., Hotamisligil, G.S. Inflammation, stress, and diabetes // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115. – № 5. – P. 1111–1119.

371. Wennmacker, S., Lamberts, M., Gerritsen, J., Roukema, J.A., Westert, G., Drenth, J., van Laarhoven, C. Consistency of patient-reported outcomes after cholecystectomy and their implications on current surgical practice: a prospective multicenter cohort study // *Surgical Endoscopy*. – 2017. – Vol. 31. – № 1. – P. 215–224.

372. Wirth, J., Song, M., Fung, T.T., Joshi, A.D., Tabung, F.K., Chan, A.T., et al. Diet-quality scores and the risk of symptomatic gallstone disease: a prospective cohort study of male US health professionals // *International Journal of Epidemiology*. – 2018. – Vol. 47. – № 6. – P. 1938–1946.

373. Wu, T., Zhang, Z., Liu, B., Hou, D., Liang, Y., Zhang, J., Shi, P. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study // *BMC genomics*. – 2013. – Vol. 14. – P. 669.

374. Wu, Z., Luo, H., Liang, C. Role and mechanism of motilin in colonic motility disorder // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2012. – Vol. 92. – № 14. – P. 984–988.

375. Wunder, C., Churin, Y., Winau, F., Warnecke, D., Vieth, M., Lindner, B., et al. Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by *Helicobacter pylori* // *Nature Medicine*. – 2006. – Vol. 12. – № 9. – P. 1030–1038.

376. Xiang, Z., Chen, Y.P., Ma, K.F., Ye, Y.F., Zheng, L., Yang, Y.D., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC gastroenterology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 140.

377. Xie, M., Kotecha, V.R., Andrade, J.D., Fox, J.G., Carey, M.C. Augmented cholesterol absorption and sarcolemmal sterol enrichment slow small intestinal transit in mice, contributing to cholesterol cholelithogenesis // *The Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590. – № Pt 8. – P. 1811–1824.

378. Xiong, X., Chen, J., He, M., Wu, T., Yang, H. *Helicobacter pylori* infection and the prevalence of hypertension in Chinese adults: The Dongfeng–Tongji cohort // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2020. – Vol. 22. – № 8. – P. 1389–1395.

379. Xu, C., Yan, M., Sun, Y., Joo, J., Wan, X., Yu, C., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its relation with body mass index in a Chinese population // *Helicobacter*. – 2014. – Vol. 19. – № 6. – P. 437–442.

380. Xu, C., Soyfoo, D.M., Wu, Y., Xu, S. Virulence of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins: an updated review // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 39. – №10. – P. 1821–1830

381. Xu, H.L., Cheng, J.R., Andreotti, G., Gao, Y.T., Rashid, A., Wang, B.S., et al. Cholesterol metabolism gene polymorphisms and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case-control study in Shanghai, China // *Carcinogenesis*. – 2011. – Vol. 32. – № 1. – P. 58–62.

382. Xu, X., Li, W., Qin, L., Yang, W., Yu, G., Wei, Q. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and obesity in Chinese adults: A systematic review with meta-analysis // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 9. – P. e0221076.

383. Yazdankhah Kenary, A., Yaghoobi Notash, A. Jr., Nazari, M., Yaghoobi Notash, A., Borjian, A., Afshin, N., et al. Measuring the rate of weight gain and the influential role of diet in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: a 6-month follow-up study // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. – 2012. – Vol. 63. – № 6. – P. 645–648.

384. Yokoyama, Y., Nishimura, K., Barnard, N.D., Takegami, M., Watanabe, M., Sekikawa, A., et al. Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis // *JAMA internal medicine*. – 2014. – Vol. 174. – № 4. – P. 577–587.

385. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 73–84.

386. Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H.U., Lone, K.P. Serum profile of cytokines and their genetic variants in metabolic syndrome and healthy subjects: a comparative study // *Bioscience Reports*. – 2019. – Vol. 39. – № 2. – P. BSR20181202.

387. Zatterale, F., Longo, M., Naderi, J., Raciti, G.A., Desiderio, A., Miele, C., Beguinot, F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1607

388. Zeiser, R., Maas, K., Youssef, S., Dürr, C., Steinman, L., Negrin, R.S. Regulation of different inflammatory diseases by impacting the mevalonate pathway // *Immunology*. – 2009. – Vol. 127. – № 1. – P. 18–25.

389. Zhang, S., Okuhara, Y., Iijima, M., Takemi, S., Sakata, I., Kaiya, H., et al. Identification of pheasant ghrelin and motilin and their actions on contractility of the isolated gastrointestinal tract // *General and Comparative Endocrinology*. – 2020. – Vol. 285. – P. 113294.

390. Zhang, Z.H., Wu, S.D., Wang, B., Su, Y., Jin, J.Z., Kong, J., Wang, H.L. Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal–biliary reflux, plas-

ma motilin and serum gastrin // *World Journal of Gastroenterology* : WJG. – 2008. – Vol. 14. – № 25. – P. 4077–4081.

391. Zhao, Y.R., Zhou, Y., Lin, G., Hu, W.J., Du, J.M. Association Between IL-17, IL-8 and IL-18 Expression in Peripheral Blood and Helicobacter Pylori Infection in Mongolian Gerbils // *Jundishapur Journal of Microbiology*. – 2015. – Vol. 8. – № 8. – P. e21503.

392. Zheng, Y., Xu, M., Heianza, Y., Ma, W., Wang, T., Sun, D., et al. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 33. – № 11. – P. 1925–1931.

393. Zhou, D., Zhang, Y., Gong, W., Mohamed, S.O., Ogbomo, H., Wang, X., et al. Are Helicobacter pylori and other Helicobacter species infection associated with human biliary lithiasis? A meta-analysis // *PloS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 11. – P. e27390.

394. Zhou, D., Guan, W.B., Wang, J.D., Zhang, Y., Gong, W., Quan, Z.W. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without Helicobacter pylori infection in gallbladder mucosa // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – P. e70265.

395. Zhou, X., Liu, W., Gu, M., Zhou, H., Zhang, G. Helicobacter pylori infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway // *Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 50. – № 10. – P. 1027–1040.

396. Zojaji, H., Ataei, E., Sherafat, S.J., Ghobakhlou, M., Fatemi, S.R. The effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus // *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 36–40.