

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Наджафова Кямаля Низамитдиновна

**Липидный статус и метаболизм желчных кислот у пациентов
с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Фоминых Юлия Александровна

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Современные представления о патогенезе желчнокаменной болезни.....	16
1.2. Некоторые особенности метаболизма липидов и желчных кислот в норме и при желчнокаменной болезни.....	22
1.3. Особенности функционирования организма в условиях отсутствия желчного пузыря и метаболические последствия холецистэктомии.....	33
1.4. Место препаратов урсодезоксихолевой кислоты в ведении пациентов с желчнокаменной болезнью.....	40
1.5. Заключение по итогам анализа литературы.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 . Характеристика пациентов и объем проведенного обследования.....	45
2.2 . Дизайн исследования.....	47
2.3 . Методы исследования.....	52
2.3.1. Клинические методы исследования.....	52
2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	53
2.3.3. Оценка содержания желчных кислот в биологических субстратах.....	56
2.3.4. Методы оценки психологического статуса и качества жизни.....	58
2.4. Методы статистической обработки данных.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
3.1. Описание статистических данных в сформированных группах.....	61
3.1.1. Характеристика пациентов и анамнестические данные.....	61
3.1.2. Особенности клинической картины заболевания и данные объективного обследования.....	65
3.1.3. Лабораторные и инструментальные данные обследования пациентов до холецистэктомии.....	69
3.1.4. Данные хромато-масс-спектрометрии желчных кислот плазмы крови и желчи пациентов.....	76

3.1.5. Психологический статус и качество жизни больных перед плановой лапароскопической холецистэктомией.....	80
3.2. Интерпретация данных, полученных в ходе проспективного наблюдения.....	82
3.2.1. Динамика клинических данных обследованных после холецистэктомии.....	82
3.2.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных после холецистэктомии.....	87
3.2.3. Изменение содержания желчных кислот в плазме крови пациентов после холецистэктомии.....	91
3.2.4. Изменение показателей психологического статуса и качества жизни пациентов после лапароскопической холецистэктомии.....	93
3.2.5. Дифференцированный подход к терапии пациентов группы «Изменения липидного спектра».....	97
3.3. Многомерный статистический анализ полученных данных.....	101
3.3.1. Анализ корреляционных связей между выделенными целевыми переменными и исследуемыми показателями.....	101
3.3.1.1. Корреляционные связи между уровнями желчных кислот плазмы крови и индексом массы тела.....	102
3.3.1.2. Корреляционные связи между уровнями желчных кислот плазмы крови и показателями липидограммы.....	103
3.3.1.3. Корреляционные связи между выраженностью гастроэнтерологических жалоб и уровнями желчных кислот плазмы крови и желчи.....	106
3.3.2. Анализ отношения рисков развития негативных метаболических изменений после холецистэктомии.....	109
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных «болезней благополучия», которые выдающийся ученый и клиницист В.Х. Василенко справедливо назвал «платой за долгую и сытую жизнь». Распространенность холелитиаза демонстрирует постоянный рост и составляет в развитых странах 15%, заболевание является одной из наиболее распространенных причин в структуре госпитализаций по поводу гастроэнтерологических расстройств. По прогнозам ВОЗ при сохранении современных темпов роста к 2050 году желчнокаменной болезнью будет страдать 20% населения [47]. Согласно данным, приведенным в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, в нашей стране холелитиазом страдают 21,7% женщин и 12,5 % мужчин [46, 58]. В случае развития гастроэнтерологических симптомов или осложнений желчнокаменная болезнь представляет для системы здравоохранения серьезное экономическое бремя [48, 64].

Еще в начале 20 века американским хирургом Джоном Дивером были сформулированы факторы риска, получившие название «правило 5f»: женский пол (female), возраст старше 40 лет (forty), ожирение при индексе массы тела более 30 (fat), множественные беременности (fertile), диспепсия с метеоризмом (flatulent) [44, 67]. И если раньше облик заболевания представляла пышнотелая дама в возрасте после 40, рожавшая детей, то в наше время этот облик меняется [59, 81].

В современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности желчнокаменной болезни среди лиц молодого возраста [22, 47]. Растет частота встречаемости холелитиаза и у детей [37, 45, 62, 147]. Официальной статистики по распространенности заболевания в общей популяции

детей России нет. По данным ретроспективного исследования, завершившегося в 2012 году, в США за девятилетний период зарегистрировано увеличение числа холецистэктомий у детей по поводу негемолитических (холестериновых) желчных камней на 216% [147]. Также наблюдается изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин. Если ранее соотношение женщин и мужчин составляло 5-6:1, то теперь оно составляет 2-3:1 [47, 67]. Вероятнее всего, на это влияют образ жизни современного человека, особенности питания, пищевые предпочтения, низкая физическая активность, экология, лекарственные препараты, изменения кишечного микробиома и много другое [38, 59]. Факторы риска и патогенез заболевания довольно хорошо изучены. Однако некоторые аспекты метаболизма при желчнокаменной болезни по-прежнему вызывают дискуссии и требуют дальнейшего изучения [16, 47]. Так, метаболические последствия холецистэктомии активно обсуждаются последнее десятилетие. Пациенты, перенесшие холецистэктомию, чаще страдают ожирением, нарушениями углеводного и липидного обмена, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени [18, 49, 93, 117, 118, 120, 141, 158, 159, 186, 221, 245, 246]. Механизмы формирования этих расстройств представляют научный интерес.

Степень разработанности темы исследования

Единого мнения о роли липидов в патогенезе желчнокаменной болезни нет, данные исследований довольно противоречивы. Учитывая преобладание холестериновых камней, целесообразна оценка липидного спектра крови в момент формирования желчных камней, потому как после этого времени связь дислипидемии и камнеобразования может быть стертой. В настоящее время нет четких показателей липидов сыворотки крови, определяющих риск развития начальной стадии желчнокаменной болезни, т.е. формирования билиарного сладжа [24, 59].

Также продолжается дискуссия о роли разных желчных кислот в патогенезе желчнокаменной болезни. Нет единой точки зрения о влиянии избытка или недостатка отдельных желчных кислот на процесс камнеобразования. Недостаточно изучены уровни желчных кислот в сыворотке крови при хронической форме холецистита, поскольку основная масса имеющихся работ ориентирована на острое течение. Крайне мало данных об уровнях желчных кислот в желчи в норме и при патологии [44, 47]. Нет данных о связи отдельных желчных кислот с явлениями билиарной диспепсии.

Представляет интерес и то, как изменяются в организме уровни желчных кислот после оперативного лечения и что в большей степени влияет на развитие липидных расстройств у пациентов, перенесших холецистэктомию.

Цель исследования

Изучить липидный состав крови и содержание желчных кислот в различных биосубстратах (плазма крови, желчь) у пациентов с желчнокаменной болезнью, влияние на них холецистэктомии.

Задачи исследования

1. Оценить особенности клинических проявлений, качество жизни и состояние психологического статуса у больных желчнокаменной болезнью в динамике до и после холецистэктомии.
2. Определить липидный статус у больных желчнокаменной болезнью, оценить влияние на него холецистэктомии в ходе проспективного наблюдения.

3. Определить содержание желчных кислот в различных биосубстратах (желчь, плазма крови) у больных желчнокаменной болезнью, оценить влияние холецистэктомии на содержание желчных кислот в плазме крови в ходе проспективного наблюдения.

4. Определить комплексное влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на клинические данные, липидный состав крови и качество жизни пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, по результатам проспективного наблюдения.

Научная новизна

В результате проведенного исследования нами впервые:

- Изучено количественное содержание желчных кислот в крови и в пузырной желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью.
- Уточнен характер зависимости между содержанием желчных кислот в крови и в желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью;
- Комплексно изучены связи между уровнями липидов и желчных кислот в крови пациентов с желчнокаменной болезнью;
- Выявлено влияние холецистэктомии на содержание в крови липидов и желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы определяется тем, что впервые получены данные об абсолютных значениях уровней желчных кислот в плазме крови и в желчи пациентов с желчнокаменной болезнью. Выявлены особенности изменений массы тела, показателей липидного профиля и желчных кислот крови у пациентов после перенесенной холецистэктомии.

Практическая значимость определяется тем, что получена возможность прогнозирования нарушений липидного спектра по исходным показателям липидограммы, а также по снижению уровня хенодезоксихолевой кислоты в плазме крови. Это позволит персонализировать подход к пациентам, перенесшим холецистэктомию, проводить своевременную профилактику формирования атерогенного профиля плазмы крови в группах риска и при необходимости раннюю коррекцию нарушений липидного спектра, которые, в свою очередь ассоциированы с каскадом метаболических расстройств.

Методология и методы исследования

Исследование одобрено решением Локального Этического комитета при СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» на заседании № 126 от 26.11.2020, а также решением Локального Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №07 /05 от 16.12.2021.

Аналитическое исследование состоит из двух частей: ретроспективной и проспективной части. Ретроспективная часть была начата в рамках выполнения общей научной работы кружка студенческого научного общества при кафедре факультетской терапии имени проф. В.А.Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. В анализ для оценки гендерного, возрастного состава, наличия сопутствующих заболеваний, частоты развития осложнений после лапароскопической холецистэктомии были включены истории болезней пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию в течение 2019-2020 гг. в СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы».

Проспективная часть исследования заключалась в наблюдении за пациентами, которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомию. Пациенты

были разделены на 2 группы наблюдения: «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра». Все пациенты при выписке на амбулаторное лечение получали диетические рекомендации. Половина пациентов из группы «Изменения липидного спектра» в течение 3 месяцев после холецистэктомии получала препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозировке 10 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема.

Обследование пациентов проводилось перед выполнением плановой лапароскопической холецистэктомии, а также через 3 и 12 месяцев после вмешательства, и включало следующие методы:

- Анкетирование при помощи специально разработанного оригинального опросника, сбор жалоб, данных анамнеза жизни и анамнеза заболевания.
- Психологическое обследование пациентов с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
- Исследование качества жизни с помощью шкалы оценки выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), а также с помощью опросника 36-Item Short Form Survey (SF-36).
- Объективное обследование.
- Лабораторные исследования крови: клинический анализ крови; биохимический анализ крови: аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, амилаза, глюкоза; липидограмма: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности.
- Хромато-масс-спектрометрия плазмы крови для оценки содержания желчных кислот.
- Хромато-масс-спектрометрия желчи, эвакуированной из желчного пузыря в ходе выполнения холецистэктомии, для оценки содержания желчных кислот.
- Копрограмма.

•Инструментальные методы: рентгенография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с желчнокаменной болезнью имеют место метаболические расстройства, приводящие к дисхолии: в частности, нарушения липидного спектра крови, дисбаланс желчных кислот в крови, либо сочетание указанных расстройств.

2. У больных желчнокаменной болезнью с выраженной клинической симптоматикой заболевания холецистэктомия улучшает качество жизни и состояние психологического статуса. У части пациентов имеющиеся жалобы сохраняются после холецистэктомии, что может быть обусловлено наличием функциональных расстройств системы пищеварения. У пациентов с бессимптомным камненосительством после холецистэктомии могут впервые появиться гастроэнтерологические жалобы, сопровождающиеся ухудшением состояния психологического статуса и качества жизни.

3. Холецистэктомия у пациентов с желчнокаменной болезнью может способствовать повышению массы тела, негативно влиять на липидный спектр крови. Формирование нарушений липидного спектра крови после холецистэктомии происходит на фоне определенных изменений метаболизма желчных кислот.

4. Прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты уменьшает выраженность гастроэнтерологических жалоб и оказывает положительное влияние на качество жизни и липидный состав крови и пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, применение валидных опросников и шкал, разрешённых в нашей стране методов обследования пациентов, а также актуальных методик статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов исследования. Основные положения научно-исследовательской работы были приняты без критических замечаний и опубликованы в ряде реферируемых научных изданий. Также результаты проведённого исследования были представлены в качестве докладов на научно-практических конференциях:

- Устное выступление на IX Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты проблемы». Тема: «Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью». 26/11/2019 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на X юбилейном Российском конгрессе «Метаболический синдром: онко - и кардиопревенция, современная терапия и реабилитация». Тема: «Дислипидемия как точка пересечения метаболического синдрома и желчнокаменной болезни». 10/12/2020 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на V Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны!». Тема: «Особенности липидного обмена у пациентов с желчнокаменной болезнью». 27/05/2021 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на IV Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Особенности липидного обмена и метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью». 29/10/ 2021 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на XI Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19». Тема: «Дислипидемия как точка пересечения метаболического синдрома и желчнокаменной болезни». 10/12/2021(Санкт-Петербург).

- Устное выступление на 72-ой Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции Российского научного медицинского общества терапевтов. Тема: «Донозологическая терапия гастроэнтерологических кластеров метаболического синдрома: плейотропные эффекты препаратов урсодезоскихолевой кислоты». 15/04/2021 (Красноярск).
- Устное выступление на VI Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Нарушения липидного спектра у больных желчнокаменной болезнью». 17/05/2022 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на VI Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны!». Тема: «Липидный обмен и метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью». 2/06/2022 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на V Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Липидный обмен и метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию: результаты оригинального исследования». 28/10/2022 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на XI Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты и связь с инфекцией COVID-19». Тема: «Изменения липидного спектра крови у пациентов с метаболическим синдромом и холелитиазом». 9/12/2022 (Санкт-Петербург).
- Устное выступление на VII Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике». Тема: «Желчные кислоты при желчнокаменной болезни до и после холецистэктомии: результаты оригинального исследования». 16/05/2023 (Санкт-Петербург).

Результаты проведенного исследования и основные положения диссертации внедрены в практическую работу гастроэнтерологических отделений Клинического госпиталя ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской области и СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы». Основные положения и результаты

проведенной диссертационной работы используются в учебном процессе при обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов, лекционном материале кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ СПбГМУ МЗ РФ, а также при обучении слушателей курса «Гастроэнтерология» факультета последипломного образования кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ.

Личный вклад

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Автором самостоятельно осуществлен набор исследуемой группы пациентов, проанализированы клиничко-anamnestические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов исходно и в проспективных точках наблюдения. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сформулированы научные выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно:

п.11 – Заболевания печени и билиарной системы;

п.18 – Изучение фундаментальных механизмов энергетического обмена, молекулярных механизмов ассимиляции макро- (белки, жиры, углеводы, пищевые волокна), микронутриентов (витамины, макро- и микроэлементы) и биологически активных веществ в норме и при различной патологии.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано в соавторстве 9 научных работ, среди которых 2 индексируются в международных базах данных (Scopus, Web of Science), 4 научные статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в других журналах, 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста научно-исследовательской работы, разделы которой включают введение, обзор литературы по рассматриваемой в диссертационном исследовании теме, описание материалов и используемых методов исследования, полученные результаты и их обсуждение, заключение, выводы и сформулированные практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, а также список сокращений и условных обозначений, список литературы. Графические данные представлены в виде 40 таблиц и 24 рисунков. Список литературы включает 249 литературных источников, среди которых 84 принадлежат отечественным и 165 – зарубежным авторам.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о патогенезе желчнокаменной болезни

Механизмы формирования холелитиаза изучаются достаточно давно. Современная парадигма патогенеза подразумевает выделение основных и дополнительных факторов, приводящих к образованию желчных камней [84]. К основным факторам относятся: ускоренная кристаллизация холестерина в перенасыщенной холестерином желчи, накопление холестерина в стенке или полости желчного пузыря; нарушения в обмене апобелка, ответственного за транспорт холестерина в клетку; гипофункция желчного пузыря с длительным застоем желчи; гиперсекреция слизи на фоне воспаления в стенках желчевыводящих путей; дислипидемия [44]. Дополнительные факторы включают: полиморфизмы различных генов, повышенную секрецию печеночного холестерина, повышенную абсорбцию холестерина, замедленную перистальтику кишечника, качественные и количественные изменения микробиоты кишечника [42].

При холелитиазе определенно нарушается обмен холестерина, страдают механизмы его синтеза, превращения и утилизации. Конкременты формируются в желчи, перенасыщенной холестерином, и состоят из агрегированных твердых кристаллов холестерина, которые более не способны сольбилизоваться мицеллами и везикулами. При этом в патологический процесс вовлекаются АТФ-связывающие кассетные переносчики холестерина (ABC)G5/G8, которые обеспечивают его транспорт из гепатоцитов в желчные протоки и из энтероцитов в просвет кишечника. Кроме этого вовлекаются некоторые гормоны (эстрогены, инсулин, тиреоидные), ядерные рецепторы и факторы, управляющие энтерогепатической циркуляцией [61].

В условиях постоянной повышенной секреции холестерина в желчь, отмечается жировая инфильтрация стенки желчного пузыря. В результате этого снижается

его сократительная способность, что способствует повышению концентрации желчи, формированию застоя и развитию асептического воспаления в стенке желчного пузыря. Данные патологические процессы позволяют рассматривать желчные пути как орган-мишень при атерогенной дислипидемии и говорить о ЖКБ не как о самостоятельном заболевании, а как о системном проявлении нарушенного метаболизма холестерина [59].

Действительно, нарушения липидного обмена ассоциированы с развитием атеросклероза, ожирения, ЖКБ, холестероза желчного пузыря, стеатогепатоза, липогенной панкреатопатии, сахарного диабета 2 типа, липогенной нефропатии, поликистоза яичников, кохлеарных вестибулопатий и многих других заболеваний [49, 55, 146]. Перечисленные заболевания объединяет то, что главным органом-мишенью при их развитии является печень. Как справедливо сформулировал профессор Л.Б. Лазебник: «Атеросклероз – болезнь гепатоцита!» [34, 49]. И потому неудивительно, что патогенез холестериновых желчных камней ассоциирован с частыми метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа и метаболический синдромом, в призме которого ЖКБ все чаще стала рассматриваться в качестве неканонического кластера [4, 7].

Резистентность к инсулину, в свою очередь, производит одновременно несколько литогенных эффектов: повышает активность синтеза холестерина ферментом гидроксил-метил-глутарилкофермент А редуктазой; модулирует экспрессию генов переносчиков холестерина ABCG5/G8; нарушает регуляцию фактора транскрипции печени, который модулирует гомеостаз холестерина и обратный транспорт холестерина в печень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [114].

Процесс концентрирования желчи включает работу ряда эпителиальных систем переноса ионов и воды, которые запускают апикальный транспорт хлорида натрия и пассивное осмотическое поглощение воды эпителиальными клетками желчного пузыря. В результате печеночная желчь концентрируется слизистой оболочкой желчного пузыря в 10 раз, так что уровень желчных кислот (ЖК) в желчном

пузыре может достигать 275 ммоль/л. Концентрации холестерина и фосфатидилхолина в желчи тоже растут, но не в такой степени, как ЖК. Исследование тканей человека показало, что в течение 5 часов эпителий желчного пузыря поглощает 23% холестерина, 32% фосфатидилхолина, и только 9% ЖК [166]. По мере концентрирования желчи содержание холестерина возрастает, но молярный процент холестерина, все же, значительно снижается. Такое избирательное поглощение липидов клетками эпителия желчного пузыря можно рассматривать как механизм защиты от камнеобразования. В то же время адсорбционная функция желчного пузыря может способствовать образованию конкрементов, поскольку моногидрат холестерина гораздо легче кристаллизуется из концентрированной желчи [236]. Это объясняет тот факт, что холестериновые камни чаще обнаруживают в желчном пузыре, чем в желчных протоках.

Важным фактором риска ЖКБ является наследственная предрасположенность. Описано около 50 генов, играющих ту или иную роль в патогенезе камнеобразования. В семьях с предрасположенностью по материнской линии эта патология встречается гораздо чаще, чем по отцовской [17, 44]. Однако простого существования предрасполагающих генетических факторов недостаточно для образования холестериновых желчных камней. И это подтверждается исследованиями на парах близнецов, в которых генетические факторы оказали влияние только у 25-30% субъектов с симптомными желчными камнями [156]. Действительно, гены обеспечивают повышенный риск образования желчных камней, но все же, решающую роль в развитии ЖКБ будут иметь характер питания, образ жизни, физическая активность и некоторые другие факторы [5].

Риск развития желчных камней повышается при избыточном потреблении калорий с пищей, низком содержании пищевых волокон, потреблении рафинированного сахара, высоком потреблении фруктозы и жиров и низком потреблении витамина С. В то время как потребление оливкового масла, ω -3 жирных кислот, высокое потребление мононенасыщенных жиров и клетчатки, овощей, добавление к рациону витамина С снижают риски камнеобразования. В большой французской когорте высокая приверженность средиземноморской

диете ассоциировалась со значительно более низким риском холецистэктомии [136]. Физическая активность также, безусловно, положительно влияет на метаболизм и снижает риск развития холелитиаза.

У женщин по сравнению с мужчинами распространенность ЖКБ в разы выше ввиду влияния эстрогенов на метаболизм холестерина [14]. Эстрогены повышают синтез холестерина и снижают образование из него ЖК в результате повышения активности рецепторов эстрогена 1 и рецептора 30, связанного с G-белком. Данные метаанализа также подтверждают положительную связь между потреблением экзогенного эстрогена и повышением риска ЖКБ [7, 30, 237].

Существуют также гипотезы, согласно которым некоторые проявления ЖКБ носят иммунологический характер и могут рассматриваться как холангиопатии иммунной этиологии. При данном подходе камнеобразование может трактоваться как нормальная защитная реакция организма в ответ на инфицирование желчных путей, направленная на разрушение питательной базы для колоний экзогенов, а также на предотвращение распространения инфекции вверх по желчным путям и инфицирования интрапеченочных желчных протоков. Отмечается и особое значение билиарной микробиоты как фактора развития, так и предотвращения холангиопатий различной этиологии [59].

Развитие ЖКБ связывают с еще одним фактором, а именно – с генетически детерминированным уровнем липопротеина А. Увеличение в крови его концентрации выше нормальных значений (25 мг/дл) приводит к большему сродству липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) к тканям, и липидные частицы в желчи становятся более агрегабельными. Это способствует камнеобразованию [49, 77].

Не следует пренебрегать и потенциальным влиянием кишечной микробиоты на патогенез холестериновой ЖКБ [89, 204]. Кишечные бактериальные сообщества у пациентов с желчными камнями демонстрируют повышенный пул протеобактерий и уменьшение родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira* и *Roseburia* [167, 228]. Слепая кишка пациентов с ЖКБ содержит повышенное количество грамположительных анаэробных бактерий с большей активностью 7 α -

дегидроксилирования, что приводит к повышению концентрации гидрофобной литогенной вторичной дезоксихолевой кислоты (ДХК) [239].

Повышенные концентрации вторичных ЖК также могут быть ассоциированы с обогащенным содержанием *Oscillospira*, отрицательно коррелирующим с образованием первичных ЖК [173]. Противоположная тенденция существует для типа *Bacteroidetes* [191]. Сообщается также о снижении количества и разнообразия микробиоты, а также о более низких уровнях *Firmicutes* и уменьшении соотношения типа *Firmicutes* к *Bacteroidetes* у мышей, получавших литогенную диету и сформировавших желчные камни [170].

Желчный пузырь сам по себе способен утилизировать избыточный холестерин из организма в виде кристаллов. В этом процессе участвуют облигатные гетеродимеры ABCG5/G8, которые экспрессируются на канальцевой мембране гепатоцитов, и экскретируют холестерин в желчные каналы. Холестерин желчи вместе с экзогенным холестерином поглощается энтероцитами, пересекая пограничную мембрану кишечной щетки энтероцитов при помощи переносчиков: Niemann-Pick C1-like (NPC1L1), кластера дифференцировки 36, скевинджер-рецептор класса В типа I и ABC A1 [243]. Генетические полиморфизмы генов, кодирующих эти транспортеры, могут способствовать формированию нарушений хрупкого баланса между секрецией и всасыванием холестерина, что также приводит к образованию камней в желчном пузыре.

Крупное исследование продемонстрировало, что генетические вариации ABCG5/G8, связанные со снижением уровня ЛПНП в плазме крови, снижают риск инфаркта миокарда, но повышают риск симптомной ЖКБ. Кодированный вариант rs11887534 (D19H) в ABCG8 связан с более эффективным транспортом холестерина в желчь. Следует отметить, что, несмотря на наличие полиморфизма D19H, пациенты с желчными камнями имеют значительно более низкую абсорбцию холестерина и повышенный или нормальный синтез холестерина *de novo* [157]. Эта своеобразная метаболическая особенность может предшествовать камнеобразованию в группах риска.

В эксперименте на животных образование холестерина желчных камней предотвращалось применением эзетимиба, селективного ингибитора кишечного NPC1L1. Механизм действия препарата подразумевает снижение количества всасываемого холестерина, достигающего печени через энтерогепатический кровоток и, в свою очередь, снижение насыщения желчи холестерином [201].

В ряде исследований изучалась роль нарушений моторики желчного пузыря, а именно – увеличения объема желчного пузыря натощак и более медленного постпрандиального опорожнения, в качестве одного из основных факторов риска образования холестерина желчных камней. Действительно, застой желчи в просвете желчного пузыря обеспечивает время для кристаллизации избыточного билиарного холестерина и роста желчных камней. Ослабление моторики желчного пузыря также предрасполагает к рецидиву желчных камней после успешной экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии или перорального литолиза [208].

Но изменения сократимости желчного пузыря могут оказаться вторичными, как следствие прямого токсического воздействия неэтерифицированного билиарного холестерина на гладкомышечные плазматические мембраны желчного пузыря. Данный патологический процесс ассоциирован с миграцией внутрипросветного холестерина в собственную мышечную пластинку желчного пузыря, ингибированием потенциалов действия и токов Ca^{2+} , снижением плотности рецепторов холецистокинина-1R на гладкой мускулатуре и сигнально-трансдукционном разъединением с этими рецепторами [139].

Следует отметить, что и системные факторы играют роль в модуляции тощачковой и постпрандиальной моторики желчного пузыря. Кроме того, существуют полиморфизмы гена холецистокинина-1R, которые тоже могут быть связаны с образованием желчных камней у человека. Резистентность к инсулину также связана с дефектной моторикой желчного пузыря у худых, у лиц без диабета и без ЖКБ [233]. Нарушения моторики желчного пузыря описаны у женщин с синдромом поликистозных яичников, состоянием, часто ассоциированным с резистентностью к инсулину [134]. Интересно, что

антидиабетический препарат метформин уменьшает выраженность нарушений моторики желчного пузыря, и длительную терапию этим препаратом связывают со снижением риска образования камней в желчном пузыре у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [182].

Также у пациентов с ЖКБ описаны дефекты внутренней иннервации желчного пузыря с выраженным уменьшением числа нейронов, кишечных глиальных клеток, тучных клеток и интерстициальных клеток Кахаля. Эти изменения приводят не только к нарушению постпрандиальных сокращений, но и к дефектной межпрандиальной релаксации [139].

Считается, что изменение экспрессии муцина в желчном пузыре также вовлечено в патогенез камнеобразования. Генетическое исследование показало, что полиморфизмы генов, кодирующих выработку муцина, также могут влиять на предрасположенность к ЖКБ. А таких генов уже идентифицировано более 20 [122].

1.2. Некоторые особенности метаболизма липидов и желчных кислот в норме и при желчнокаменной болезни

Для лучшего понимания нарушений процессов метаболизма при ЖКБ, следует рассмотреть пути обмена холестерина и ЖК в норме. Холестерин может поступать в гепатоциты в виде ЛПНП, ЛПВП и остатков хиломикронов. Холестерин, поглощенный таким образом, а также синтезированный в печени из ацетата при участии фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, совместно обеспечивают суммарный внутрипеченочный холестериновый пул [139].

Секреция липидов в желчь требует различных АВС на каналикулярной мембране гепатоцитов: это гетеродимер АВСG5/G8 для холестерина, АВСВ11 для ЖК и АВСВ4 для фосфатидилхолина [110]. На каналикулярной мембране

гепатоцитов человека находится NPC1L1, который и отвечает за обратный захват холестерина из желчи обратно в гепатоциты.

Некоторые исследователи не выявляют изменений в липидном профиле сыворотки крови у больных с ЖКБ, однако гораздо чаще у пациентов с ранней физико-химической стадией ЖКБ обнаруживается выраженная дислипидемия, характеризующаяся, как правило, гиперхиломикронемией, гипер- β -липопротеинемией, гипо- α -холестеринемией и гипертриглицеридемией [49, 120, 129, 158, 247]. Повышение фоновых уровней липопротеиновых частиц может быть обусловлено исходно высоким содержанием их предшественников – липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Усиление преобразования ЛПОНП в ЛПНП может развиваться при снижении активности фермента липопротеинлипазы при наличии инсулинорезистентности и сохранении активности печеночной триглицеридлипазы [49, 70].

Также возможно нарушение элиминации из крови липопротеиновых частиц в результате снижения функции или уменьшение числа рецепторов к ЛПНП на мембранах клеток печени. Помимо этого, гиперхолестеринемия может развиваться и при снижении скорости окисления холестерина в ЖК [49]. Известно, что прием статинов значительно снижал риск холецистэктомии у женщин в США [59, 219]. По данным швейцарских исследователей длительный прием статинов также значительно снижал риск повторного образования желчных камней после оперативного лечения [59, 220].

С другой стороны заболевания гепатобилиарной системы и сами влияют на липидный спектр крови. Дисбаланс в липидном метаболизме ассоциирован с нарушениями в системе энтерогепатической циркуляции, а также снижением активности клеток Купфера, что приводит к формированию внутрипеченочного холестаза [49, 188, 206]. При хронических холециститах возрастает число циклов энтерогепатической циркуляции ЖК, что приводит к усилению катаболизма ЛПВП в печени и уменьшению содержания ЛПВП в сыворотке крови. Увеличение концентрации ЖК в клетках печени приводит к уменьшению количества апоВ/Е рецепторов для ЛПНП на базолатеральной мембране

гепатоцитов, и как следствие, повышению в крови уровня ЛПНП. Поэтому некоторые авторы полагают, что при ЖКБ уровни холестерина и ЖК в сыворотке крови и в желчи пациентов изменяются реципрокно [49, 202].

Процессы формирования литогенной желчи при дислипидемии и без нее могут различаться. У лиц без нарушений липидного обмена желчь перенасыщается холестерином вследствие уменьшения размера пула ЖК, что оказывается недостаточным для поддержания холестерина в растворенном состоянии. При нарушениях липидного обмена происходит повышение экскреции холестерина в желчь и выпадение в осадок кристаллов моногидрата холестерина, что создает основу для формирования билиарного сладжа и конкрементов [44, 71].

Формирование липопротеинового профиля сыворотки крови в свою очередь зависит от системы аполипопротеинов. Аполипопротеины и рецепторы к ним контролируют уровень липидов плазмы и косвенно – скорость синтеза холестерина в печени [44, 123]. Функционально важным аполипопротеином, входящим в состав всех классов липопротеидов, является аполипопротеин E, роль которого в формировании ЖКБ не подвергается сомнению. Согласно литературным данным, при ЖКБ у взрослых в 20 % случаев выявляется фенотип E4/E3. Аллель E4 сопряжена с гиперхолестеринемией и предрасполагает к развитию атеросклероза. При изучении ассоциации генов-кандидатов с ЖКБ, ученые продолжают выявлять гены, участвующие в гомеостазе холестерина [44, 59].

Холестерин, ЖК и фосфолипиды секретируются в билиарные каналы, и объединяются в типичные носители холестерина, то есть простые и смешанные мицеллы, малые однослойные и большие многослойные везикулы, которые непосредственно вступают в процесс пищеварения [195, 202].

Жиры нерастворимы в воде и могут подвергаться действию растворимых в воде липаз только на границе раздела вода/жир [72, 150, 187, 199]. И поэтому действию ферментов предшествует эмульгирование жиров под действием солей ЖК. Затем ЖК вместе с продуктами гидролиза липидов и жирорастворимыми витаминами всасываются и поступают с кровотоком в печень, а из печени секретируются в

желчный пузырь и вновь участвуют в эмульгировании жиров в кишечнике [72, 74, 151]. Такой механизм позволяет максимально эффективно использовать ЖК. Рассмотрим его подробнее, поскольку изменения данного процесса вовлечены в патогенез развития метаболических расстройств в постхолецистэктомическом периоде.

Реабсорбция ЖК происходит преимущественно в подвздошной кишке, предварительно ЖК подвергаются деконъюгации под действием кишечной микробиоты [72]. Приблизительно 95% ЖК реабсорбируется через подвздошную кишку с помощью илеального натрий-зависимого транспортера ЖК. Реабсорбированные из кишечника ЖК, проходят с портальным кровотоком обратно в печень с помощью котранспортирующего полипептида таурохолата натрия. Так и осуществляется процесс энтерогепатической циркуляции ЖК [72, 135, 171].

Впервые энтерогепатическую циркуляцию ЖК постулировал Moritz Schiff еще в 1870г. Однако молекулярные механизмы этого процесса оставались неясными до относительно недавнего времени, пока не были обнаружены переносчики ЖК. Давно известно, что при физиологических значениях pH конъюгированные ЖК ионизируются и становятся непроницаемыми для клеточных мембран [137, 197]. Следовательно, для их транспортировки через эпителиальные клетки требуются специальные мембранотранспортные белки. Один такой белок облегчает поглощение ЖК синусоидальной мембраной гепатоцита, а второй – экспортирует ЖК в желчные каналцы. В подвздошной кишке этот трансэпителиальный транспорт опосредуется апикальным натрий-зависимым транспортером ЖК (ASBT) на апикальной мембране и гетеродимером транспортера органических растворенных веществ (OSTa/β) на базолатеральной мембране соответственно [39, 200]. ЖК влияют на синтез холестерина, при этом скорость синтеза холестерина в тонкой кишке зависит от концентрации ЖК в просвете кишечника [47, 196].

Интерес к роли ЖК в организме человека постоянно растет. Обусловлено это тем, что они вовлечены во многие физиологические процессы, нарушение которых способствует формированию широкого спектра гепатобилиарных и

кишечных расстройств [26, 47, 231]. Однако ЖК долго оставались малоизученными из-за методических трудностей количественного определения. Совершенствование методов исследования позволило получить новые сведения о ЖК, их метаболизме, энтерогепатической циркуляции, содержании в крови, тканях, желчи [47].

Организм человека синтезирует только две первичные ЖК: холевую кислоту и хенодезоксихолевую (ХДХК) [30]. Они синтезируются из холестерина примерно по 500 мг в день. Для процесса первичного синтеза ЖК требуется, по меньшей мере, 17 ферментов, которые расположены в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, пероксисомах и цитозоле [138]. Печень – единственный орган, который содержит все ферменты, необходимые для биосинтеза ЖК. Существуют два параллельных пути, по которым происходит синтез ЖК: классический (нейтральный) путь, на который приходится до 70% синтеза ЖК, и альтернативный (кислотный) путь, который в физиологических условиях остается второстепенным [103, 194].

Под действием бактериальных гидролаз первичные ЖК превращаются во вторичные ЖК (литохолевую, ДХК, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) и др.) [76, 144, 164, 174, 180]. Холевая, ХДХК и ее бактериальный метаболит – ДХК, являются основными видами ЖК у человека. В совокупности эти три ЖК и их конъюгированные формы составляют более 90% ЖК. ДХК и литохолевую кислоту синтезируют бактерии кишечника [15, 21] посредством 7 β -дегидроксилирования ХДХК и холевой соответственно. Аналогичным образом, УДХК вырабатывается кишечными бактериями из ХДХК путем 7-ОН-эпимеризации [149, 229]. Широко известно, что УДХК также синтезируется в гепатоцитах некоторых видов медведей. Третичные ЖК являются результатом модификации вторичных ЖК кишечной микрофлорой или гепатоцитами [47, 76, 113, 209].

Суммарное содержание ЖК примерно составляет: холевая – 35%, ХДХК – 35%, ДХК – 25%, УДХК – 4%, литохолевая – 1%. В физиологических условиях свободные ЖК не встречаются и секретируются преимущественно в виде

конъюгатов с глицином или таурином. При этом образуются гликохолевая, таурохолевая, а также гликохенодезоксихолевая и таурохенодезоксихолевая кислоты [47].

Именно ЖК ответственны за выполнение всех функций желчи, включающих элиминацию свободного и этерифицированного холестерина, гидрофобных метаболитов с молекулярной массой 300-500 Да, таких как билирубин и порфирины. Кроме того, ЖК способствуют выведению многих ксенобиотиков, лекарственных соединений и тяжелых металлов [47, 185, 191, 224].

Анализ литературы, включавший 13 исследований из 11 стран, показал, что чаще всего в желчи пациентов с ЖКБ уровни ЖК и фосфолипидов значительно снижены, а уровни холестерина не изменены [213].

Наряду с участием во всасывании жиров ЖК являются лигандами для фарнезоидного X рецептора (FXR), который экспрессируется на клетках кишечника, а также гепатоцитах и адипоцитах [72, 102, 183].

FXR был обнаружен в 1999г. в ядрах энтероцитов подвздошной кишки. Впоследствии выяснилось, что связывание ЖК с этим рецептором стимулирует экспрессию гена фактора роста фибробластов 19 (FGF19), который, действуя на гепатоциты, репрессирует синтез ЖК, глюконеогенез, и активирует синтез белков и гликогена [47, 172]. После этого открытия было показано, что ЖК активируют и другие ядерные рецепторы: рецептор прегнана X (PXR), рецептор витамина D, Takeda-рецепторы, ассоциированные с G-белком 5 (TGR5), мускариновый рецептор 2, сфингозин1-фосфатный рецептор 2 (S1PR2), клеточные сигнальные пути (с-Jun N-концевая киназа, протеинкиназа B) и внеклеточные регулируемые протеинкиназы [28, 98, 106, 163, 176, 215]. Эти рецепторы сейчас активно изучаются и в будущем могут представлять собой интересные терапевтические мишени.

Ядерный рецептор FXR является основным фактором транскрипции, который в основном экспрессируется в печени, кишечнике, жировой ткани и поджелудочной железе [131]. В печени передача сигналов ЖК на FXR влияет на регуляцию пероксисомного пролифераторактивируемого рецептора альфа (PPAR α) [203],

который усиливает липолиз и уменьшает липогенез. В результате уровень ЛПОНП в крови снижается [162]. FXR подавляет липогенез в печени за счет снижения экспрессии транскрипционного фактора SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c) – это регулируемый стеролами белок, связывающийся с ДНК [72].

Активация FXR уменьшает образование белка – ингибитора липопротеинлипазы (апо СIII), и увеличивает образование белка – активатора липопротеинлипазы (апоСII), а также белков, ответственных за захват гепатоцитами ЛПОНП и их остаточных частиц из кровотока. Все это приводит к снижению концентрации триглицеридов в крови. Кроме того, активация FXR сопровождается снижением использования холестерина для образования ЖК, что приводит к увеличению его концентрации в гепатоцитах, блокируя образование рецепторов к ЛПНП и увеличивая образование рецепторов к ЛПВП. Также происходит усиленное образование сквенджер-рецепторов и снижение образование апо AI – основного белка ЛПВП [72].

Многочисленные работы последних лет выявили ключевое значение нарушений функций FXR при ожирении, сердечно-сосудистой патологии, неалкогольной жировой болезни печени, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа [47, 99, 100, 108, 143, 180, 216, 242]. Известно, что деконъюгированные ЖК являются более сильными агонистами FXR, чем конъюгированные. Среди ЖК, доминирующих в тканях человека, самым сильным агонистом FXR является ХДХК, далее следуют ДХК, литохолевая и холевая кислоты [52, 72, 132, 198].

Известно также, что ЖК взаимодействуют с рецепторами TGR5 [72, 131]. TGR5 с высокой степенью интенсивности экспрессируются в желчном пузыре, эпителии желчевыводящих путей, белых и бурых адипоцитах, скелетных мышцах, кишечнике, почках, плаценте и в головном мозге [47, 176]. При активации этих рецепторов в клетках бурой жировой ткани и скелетных мышцах повышается расход энергии посредством индукции экспрессии рецептора тиреоидных гормонов [72], в частности, передача сигналов на TGR5 приводит к активации

йодтирониндейодиназы II типа, которая способствует превращению неактивного тироксина в активный трийодтиронин – ключевой регулятор расхода энергии. TGR5 также способствует «бурению» и белой жировой ткани [72, 232, 238]. Литохолевая кислота является самым сильным эндогенным активатором TGR5, за ней следуют ДХК, ХДХК и холевая кислота [131].

PXR представляет собой еще один ядерный рецептор, который высоко экспрессируется в печени и кишечнике. Активация PXR способствует транскрипции детоксицирующих ферментов, таких как цитохром P450 3A4(CYP3A4), что является важнейшей функцией печени и кишечника [218]. В 2001г. было показано, что ЖК, особенно наиболее гепатотоксичная литохолевая ЖК, активирует PXR, способствуя экспрессии CYP3A4, который, в свою очередь, метаболизирует и обезвреживает токсичные ЖК [86].

Рецептор витамина D экспрессируется во многих тканях, включая энтероциты, остеобласты и почечные клетки. В 2002г. этот рецептор был идентифицирован как ядерный рецептор, который активируется вторичной литохолевой ЖК. Так же, как в случае с PXR, литохолевая кислота способствует транскрипции ферментов CYP3A, которые метаболизируют ЖК и другие токсины.

Исследования, проведенные в лаборатории Hylemon, показали, что конъюгированные ЖК активируют рецептор S1PR2 [97], оказывая прямое влияние на печеночный метаболизм ЖК, глюкозы и липидов. Большинство исследований S1PR2 было проведено на гепатоцитах, однако данный рецептор также высоко экспрессируется в кишечнике и холангиоцитах. Было показано, что активация рецептора S1PR2 опосредует индуцированную ЖК пролиферацию холангиоцитов. Точная роль S1PR2 в кишечнике пока только изучается. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что передача сигналов на S1PR2 усиливает пролиферацию кишечного эпителия и занимает важное место в поддержании эпителиального барьера. Роль ЖК в этих процессах все еще остается неясной [114, 145, 223].

У здоровых людей концентрация ЖК в крови весьма низкая и меняется в микромолярном диапазоне в зависимости от фазы пищеварения, возраста, пола,

физиологического статуса [47, 107]. При развитии холестаза независимо от его происхождения уровни ЖК в крови резко возрастают, в этих случаях токсические свойства ЖК проявляют себя в полной мере [47, 81, 127, 148]. Концентрация ЖК в гепатоцитах здоровых людей в 100-1000 раз ниже, чем в желчи. Трудности распознавания их побуждают искать более надежные и достаточно информативные методы их диагностики [47].

Разнообразие ЖК является ключом к их различным физиологическим ролям, поэтому исторически возникла необходимость разработки способов идентификации и количественной оценки отдельных ЖК. Однако разработка чувствительных и точных аналитических методов оказалась сложной задачей из-за химических различий ЖК, широкого спектра их биологических концентраций (10^6) в средах и тканях организма.

Существует несколько методов, использующих различные платформы для выделения, обнаружения и количественного определения ЖК. Это такие методы как ферментный анализ, твердофазный иммуноферментный анализ, тонкослойная хроматография, газовая хроматография, а также разновидности жидкостной хроматографии – высокоэффективная и сверхкритическая. В последнее время появилось несколько высокочувствительных методов, требующих использования высокопроизводительных платформ, включая газовую хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией, масс-спектрометрию с жидкостной хроматографией, масс-спектрометрию сверхкритической жидкостной хроматографией и ядерную магнитно-резонансную спектроскопию [91, 178].

Хроматографические методы зависят от селективного сродства мигрирующих компонентов в неподвижной и подвижной фазе, что обеспечивает хорошее разделение для очистки отдельной ЖК от сложного биологического субстрата. Выбор хроматографической системы зависит от типа анализируемой ЖК, а также от типа молекул, присутствующих в субстрате [101]. Определение ЖК в биосубстратах методом хроматографии совмещенной с масс-спектрометрией является высокоинформативным. Полученные данные можно использовать для дифференциации различной патологии печени и желчевыделительной системы, а

также для изучения клиренса ЖК в нагрузочных пробах. При ЖКБ точное определение содержания ЖК приобретает особое значение, особенно для оценки эффективности литолитической терапии и профилактики камнеобразования [47].

В своем недавнем исследовании L. Wu et al. определяли профиль ЖК в плазме крови у пациентов с холецистолитиазом и доброкачественными полипами желчного пузыря, сравнивая уровни ЖК с показателями здоровых лиц в контрольной группе. Всего было обследовано 330 человек (292 больных холецистолитиазом, 25 – с полипами желчного пузыря и 13 здоровых лиц). ЖК количественно определяли с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. По полученным результатам холецистолитиаз и полипы желчного пузыря оказались ассоциированы с повышением уровней вторичных ЖК в плазме крови, в то время как уровни первичных ЖК были ниже, чем у здоровых людей в контрольной группе. Уровни УДХК отрицательно коррелировали с количеством лейкоцитов и процентным содержанием нейтрофилов в крови, что, по мнению авторов, указывает на противовоспалительный эффект УДХК [241].

З.Ш. Минуллина и соавт. определяли содержание неконъюгированных ЖК в сыворотке крови здоровых людей методом газожидкостной хроматографии. По их данным концентрация холевой кислоты составила $2,85 \pm 0,008$ мг/мл, ХДХК – $2,79 \pm 0,01$ мг/мл, литохолевой – $3,09 \pm 0,009$ мг/мл, ДХК – $1,33 \pm 0,01$ мг/мл, УДХК – $0,3 \pm 0,005$ мг/мл, суммарно – $10,36 \pm 0,03$ мг/мл [47, 65].

Исследования, проводимые в отделе патологии желчных путей Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, показали, что у пациентов с холестериновым холецистолитиазом в 42,9% выявляется холестероз желчного пузыря. Частое обнаружение конкрементов с высоким содержанием холестерина у пациентов с холестерозом желчного пузыря обосновывает единый механизм развития этой патологии [47, 78], в то время как механизмы формирования пигментного холецистолитиаза кардинально отличаются. Исследователи определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии спектр желчных кислот (УДХК, холевой, ХДК, ДХК, литохолевой) в операционной желчи при различных типах холелитиаза. Группу

больных с холестерин-ассоциированной патологией желчного пузыря составили 15 больных с холестериновыми камнями, 6 больных полипозносетчатой формой холестероза желчного пузыря, 15 – с холестериновыми камнями в сочетании с сетчатой формой холестероза желчного пузыря. Контрольную группу составили 6 пациентов, оперированных по поводу аденоматозных и фиброзно-аденоматозных полипов желчного пузыря при отсутствии конкрементов. Во всех группах с холестерин-ассоциированной патологией желчного пузыря отмечено достоверное повышение уровня холестерина и фосфолипидов и снижение уровня ЖК. Вследствие этого индекс насыщения желчи холестерином у больных указанных групп был также достоверно выше, чем в группе с пигментными камнями. Значения указанного показателя в группе с пигментными камнями и в группе контроля были сопоставимы по своему значению [9, 47].

Что касается состава желчи, данные о количественном содержании отдельных ЖК в желчи весьма малочисленны. Референсных значений содержания для различных ЖК в желчи пока не существует. Есть единичные литературные данные о содержании отдельных ЖК в желчи человека. Так, S. Perwaiz et al. определили содержание ЖК в желчи 6 пациентов методом жидкостной хроматографии с электрораспылительной тандемной масс-спектрометрией. Авторы указали полученные абсолютные значения для холевой, ДХК, ХДХК, УДХК и их суммарное содержание [230].

Ю.Л. Тонких и В.В. Цуканов изучали спектр ЖК желчи, полученной при дуоденальном зондировании. Анализ спектра холатов желчи методом газожидкостной хроматографии был проведен у 164 европеоидов и 152 эвенков. У европеоидов с ЖКБ было выявлено более низкое содержание первичных ЖК и более высокое – вторичных, в сравнении с таковыми у пациентов без патологии. При этом у европеоидов с ЖКБ наблюдалась достоверно более высокая концентрация ДХК и более низкая – ХДХК в сравнении с таковой у здоровых лиц. У эвенков определялось умеренное увеличение содержания ДХК при холелитиазе, а снижение содержания холевой кислоты и ХДХК носило характер тенденции [47, 69].

В.Н. Клименко и соавт. исследовали образцы желчи на содержание ЖК с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. У больных ЖКБ имело место увеличение содержания конъюгированных форм ЖК: гликохолевой кислоты – в 2 раза, таурохолевой кислоты – в 1,57 раза по сравнению с практически здоровыми лицами. Соотношение содержания таурохолевой и гликохолевой кислот (0,95 против 1,27), а также гликохенодезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот (1,11 против 1,58) достоверно меньше у пациентов с ЖКБ, чем у практически здоровых лиц. У каждого второго больного ЖКБ не обнаруживалась в желчи УДХК [47, 56].

Я.М. Вахрушев и соавт. изучали содержание ЖК методом масс-спектрометрии в желчи больных неалкогольной жировой болезнью печени и пациентов с ЖКБ. Авторами было зарегистрировано однонаправленное изменение спектра ЖК при обоих видах патологии: снижение общего количества свободных ЖК (холевой, ДХК, ХДХК) и увеличение содержания конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой, УДХК), наиболее выраженное у больных с неалкогольной жировой болезнью печени [11,47].

Литературные данные о содержании отдельных ЖК и их соотношении в плазме крови и в желчи пациентов с ЖКБ у разных авторов значительно разнятся. Данных об абсолютном содержании различных ЖК в желчи крайне мало. Нет информации и о содержании ЖК в плазме крови после холецистэктомии.

1.3. Особенности функционирования организма в условиях отсутствия желчного пузыря и метаболические последствия холецистэктомии

Есть разные методы лечения ЖКБ, но ни один из них не является радикальным. Одним из наиболее распространенных и эффективных методов лечения ЖКБ является операция по удалению желчного пузыря, которую стали выполнять с конца XIX века [2, 25, 48]. Поскольку распространенность ЖКБ постоянно растет, возрастает и число холецистэктомий. В результате совершенствования

хирургических технологий в 90-е гг. XX века лапароскопическая холецистэктомия глубоко внедрилась в рутинную хирургическую практику, в том числе благодаря низкой частоте осложнений и благоприятным результатам вмешательства в послеоперационном периоде [73, 48, 119, 168, 211]. Удельный вес лапароскопической холецистэктомии в хирургическом лечении ЖКБ составляет 65,8% [54, 66].

В случаях наличия симптомов холецистэктомия приводит к их купированию в 53,0-81,5% случаев, уменьшению явлений диспепсии и болевого синдрома – в 56 и 72% случаев соответственно [15, 48, 210]. Однако, несмотря на значительный опыт выполнения, хирургическое лечение далеко не всегда приводит к полному излечению [79], и более 40% пациентов не отмечают облегчения симптомов после вмешательства [23, 40, 46]. Кроме того у 80% пациентов наблюдается бессимптомное течение ЖКБ. У таких пациентов часто жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта появляются впервые именно после выполнения холецистэктомии [1, 23, 40].

Примерно в половине случаев боль и диспепсия после холецистэктомии связаны с развитием органических заболеваний. К частым органическим причинам относят развитие холедохолитиаза, рубцовых стриктур терминального отдела холедоха, хронического рецидивирующего панкреатита, болезней большого дуоденального сосочка, дивертикулов двенадцатиперстной кишки [19, 48, 75, 128]. Также известно, что после холецистэктомии билиарнозависимый вторичный панкреатит и заболевания органов гастродуоденальной зоны со временем прогрессируют, начинают доминировать в клинической картине, и ошибочно расцениваются как последствия оперативного вмешательства [48, 210].

Вторая половина случаев боли и диспепсии после холецистэктомии приходится на функциональные причины, включая дисфункцию сфинктера Одди и функциональные нарушения моторики кишечника [48, 121, 175]. Абдоминальная боль у больных с дисфункцией сфинктера Одди возникает в ответ на быстрое увеличение внутрипротокового давления и растяжение стенки желчевыводящих путей. Боль часто не имеет четкой локализации и носит приступообразный

разлитой характер [48, 87, 235]. Функциональные расстройства, причиняя большие неудобства пациенту, как правило, не несут угрозу для жизни больного, поэтому диагностике и лечению этих заболеваний, в отличие от органической патологии, в стационарах по понятным причинам уделяется значительно меньше внимания, времени и ресурсов [48].

Удаление желчного пузыря лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, поэтому в большинстве случаев не может считаться окончательным этапом лечения [44].

Надо сказать, что желчный пузырь долгое время незаслуженно считался просто резервуаром для желчи. Данные современной литературы позволяют раскрыть его истинную роль в организме человека. Функция желчного пузыря заключается не только в том, чтобы обеспечить "пищеварительную силу", но и в том, чтобы сбалансировать метаболический стресс, резкие колебания уровня глюкозы и липидов, вызванные приемом пищи. Желчный пузырь – по сути, физиологический пейсмейкер, который управляет потоком ЖК и работает в качестве контролера совместно с ключевыми путями регуляции обмена веществ [207].

Желчный пузырь опорожняется на 20-30% с интервалом 1-2 часа во время периодов голодания и на 70-80% после приема пищи. Такая периодика между сокращениями и расслаблениями желчного пузыря играет важную роль в модуляции потока ЖК, которые, как отмечалось выше, отвечают за регуляцию их обмена, метаболизма триглицеридов и холестерина в организме. Именно синхронизация между приемом пищи и потоком желчи обеспечивает гармоничный ритм активации рецепторов ЖК и, таким образом, поддерживает метаболический гомеостаз.

Концентрация ЖК в просвете двенадцатиперстной кишки повышается примерно через 5-20 минут после приема пищи. Соответственно уровни циркулирующих ЖК в цикле энтерогепатической циркуляции достигают максимума примерно через 20-50 минут после приема пищи [205]. Получается,

что ЖК достигают тонкого кишечника и печени, пока большая часть желудочного химуса все еще находится в желудке [155]. Таким образом, паттерн ЖК в норме демонстрирует очевидные циркадные ритмы [124].

В естественной среде млекопитающих не так просто предсказать время кормления. Следовательно, в таких органах, как кишечник и печень, экспрессия белков, связанных с метаболизмом, должна быстро меняться для достижения эффективного усвоения пищи, сохраняя при этом метаболический гомостаз в условиях колебания доступности источников питания. Постпрандиальный пик потока желчи наряду с универсальной экспрессией рецепторов ЖК подтверждают данные о том, что данные соединения могут действовать как молекулярные часы, синхронизирующие метаболический ответ на поступление питательных веществ [122].

После холецистэктомии печеночная желчь непрерывно секретруется в просвет двенадцатиперстной кишки, и интрадуоденальный поток ЖК демонстрирует плоскую, а не волнистую кривую. При этом возникают более выраженные всплески уровней липидов и глюкозы в крови, поскольку организм пациентов, перенесших холецистэктомию, не способен быстро сбалансировать резкие колебания их уровней, вызванные приемом пищи [116].

Эта точка зрения также подтверждается филогенией. Согласно обзору С.К. Oldham-Ott et al., наличие или отсутствие желчного пузыря в основном зависит от ритма кормления животного. Особи, которые едят почти непрерывно, такие как голуби, олени и крысы, не обладают желчным пузырем, в то время как плотоядные животные (за исключением китов), принимающие пищу периодически, неизменно имеют желчный пузырь [199].

Относительно недавно выяснилось, что желчный пузырь является основным местом экспрессии FGF19 в пищеварительной системе человека [152, 126]. Высвобождение его возможно также при активации FXR в подвздошной кишке [225]. Однако уровни экспрессии мРНК FGF19 в эпителиальных клетках желчного пузыря человека оказались примерно в 250 раз выше по сравнению с таковыми в дистальном отделе подвздошной кишки [183].

FGF19 благоприятно влияет на липидный обмен, уровни глюкозы и расход энергии. Этот фактор участвует в экспрессии генов, регулирующих синтез и поглощение липидов, тем самым защищая организм от накопления триглицеридов и холестерина в печени [27]. Интересно, что уровень FGF19 в сыворотке крови также ежедневно колеблется с очевидными пиками, происходящими через 90-120 минут после постпрандиального повышения уровня ЖК в сыворотке крови [142]. Есть данные исследований, демонстрирующих снижение концентрации FGF19 в сыворотке крови пациентов после холецистэктомии [140].

Известно также, что эпителиальный и гладкомышечный слои желчного пузыря экспрессируют упомянутый ранее мембраносвязанный рецептор ЖК TGR5 гораздо интенсивнее, чем любая другая ткань организма [227]. Следовательно, холецистэктомия может привести к заметному подавлению TGR5-зависимой метаболической сигнализации, исходящей от желчного пузыря, с последующим системным воздействием на гомеостаз [95].

Желчный пузырь сам способен активно менять состав желчи. Обнаружено, что гены, кодирующие основные транспортеры абсорбции ЖК, такие как ASBT, белок, транспортер Osta/ β , экспрессируются в эпителии желчного пузыря мышей [130]. G.S. Corradini et al. изучали *in vitro* препараты человеческого желчного пузыря и показали, что его эпителий поглощает 9% ЖК в течение 5 часов [226].

Более того, способность желчного пузыря поглощать ЖК была продемонстрирована следующим образом: при введении флуоресцентной ЖК в желчный пузырь после перевязки пузырного протока флуоресцентная ЖК определялась в желчных канальцах печени [139]. Эти результаты дают убедительные доказательства того, что желчный пузырь является важным участком на пути шунтирования ЖК, который может свести к минимуму выработку вторичных ЖК, доставляя часть пула ЖК непосредственно в печень в обход кишечной микробиоты.

Конечно, абсолютное количество холестерина, выделяемого в желчь, определяет печень. Но желчный пузырь может изменять физические формы

холестерина и влиять на его последующее всасывание в кишечнике. Секрция желчного холестерина является наиболее важным путем выведения избытка холестерина из организма. В желчи холестерин присутствует в виде смеси мицелл (в составе холестерин, фосфолипиды и ЖК), везикул (в составе холестерин, фосфолипиды и минимальное количество ЖК) и мономеров, находящихся в динамическом равновесии [112]. После попадания в желчный пузырь печеночная желчь все больше концентрируется слизистой оболочкой органа. При этом холестерин и фосфолипиды подвергаются транспортировке из везикул в мицеллы, что приводит к высокому соотношению холестерина к фосфолипидам в остаточных везикулах. Повышенная концентрация желчи и высокое содержание везикулярного холестерина являются важными факторами, способствующими образованию моногидрата холестерина. Образование кристаллов холестерина обычно рассматривается как ранняя фаза развития холестериновой ЖКБ. Однако твердые кристаллы холестерина могут быть обнаружены в двенадцатиперстной кишке и у здоровых людей, эти кристаллы практически не всасываются в тонком кишечнике, выводя с калом излишки холестерина. Холецистэктомия лишает организм и этого механизма.

После холецистэктомии меняется характер поступления ЖК, приводя к нарушениям обмена липидов и глюкозы. Пул ЖК циркулирует быстрее, подвергая энтерогепатические органы и, в конечном счете, периферические ткани, более интенсивному воздействию потока ЖК во время периодов голодания. Это может оказывать значимое влияние на организм, поскольку ЖК могут действовать как гормональные сигналы, взаимодействуя с целым рядом энтерогепатических и периферических рецепторов-мишеней [153].

В ходе нескольких исследований выявлено, что холецистэктомия приводит к повышению доли вторичных ЖК [178, 248, 249]. Ускоренная рециркуляция ЖК после удаления желчного пузыря приводит к увеличению воздействия ЖК на кишечную микробиоту и к повышению доли вторичных ЖК в общем пуле за счет превращения первичных ЖК во вторичные кишечными микроорганизмами [154, 160]. Следовательно, желчный пузырь играет защитную роль, изолируя пул ЖК и

уменьшая количество вторичных ЖК, вырабатываемых кишечной микробиотой. Некоторые вторичные ЖК в высоких концентрациях могут вызвать воспаление печени, апоптоз и некроз печеночных клеток [111, 184, 240].

Последние годы широкую распространенность приобретает точка зрения, согласно которой, холецистэктомия сама по себе может вызывать развитие неблагоприятных метаболических последствий, таких как дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени и гипергликемия. И данные мировой литературы подтверждают, что у пациентов, перенесших холецистэктомию, имеют место более высокие показатели холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, индексов массы тела и резистентности к инсулину, более низкий уровень ЛПВП [18, 49, 93, 117, 118, 120, 141, 158, 159, 186, 221, 245, 246]. Но есть исследования, продемонстрировавшие улучшение показателей липидного спектра после холецистэктомии, так, к примеру, М.А. Дудченко и соавт. описали статистически значимое снижение уровня атерогенных липидов уже через неделю после холецистэктомии [29].

Предполагалось, что причиной увеличения веса после операции является повышение потребления жиров. После удаления желчного пузыря пациенты часто перестают соблюдать диету, не ограничивают употребление жирной пищи, в результате чего возможно повышение потребления калорий и развитие нарушений липидного и углеводного обмена [49]. Однако это предположение не может объяснить того, что у пациентов, которые находились на диете с низким содержанием жиров после операции, также наблюдалось увеличение среднего индекса массы тела на 2 кг/м^2 [88].

Крупное исследование NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), включавшее 12232 участника из США, продемонстрировало более высокую распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени среди пациентов, перенесших холецистэктомию (48,4%), по сравнению с пациентами с камнями в желчном пузыре (34,4%) или без ЖКБ (17,9%) [214].

Shen C. et al. проанализировали данные 5672 пациентов и обнаружили, что распространенность метаболического синдрома среди пациентов с ЖКБ без

холецистэктомии составила 53,2%, а среди пациентов, перенесших холецистэктомию – 63,5% [23, 94]. О связи между метаболическим синдромом и ЖКБ впервые сообщили Mendez-Sanchez et al. еще в 2005г. [190]. Позже их выводы были подтверждены еще двумя крупными исследованиями [169, 189].

У пациентов после перенесенной холецистэктомии повышается число циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции ЖК. В результате в организме больше образуется и накапливается в клетках печени гидрофобная гепатотоксичная ДХК, повышается вероятность возникновения холестаза и формирования морфологических изменений в печени [35, 49].

После удаления желчного пузыря происходит нарушение баланса путей сигналинга, связанного с обменом ЖК, и меняется соотношение первичных и вторичных ЖК [49, 181]. В регуляции данных процессов участвуют FXR, который выполняет функцию индуктора экспрессии транспортеров, участвующих в выведении ЖК из гепатоцитов и энтероцитов, стимулируя процесс энтерогепатической циркуляции ЖК [177]. Изменяется также воздействие на TGR5 и FGF19 [49]. Нарушаются пути регуляции липидного обмена и процессы функционирования ряда рецепторов, работа которых подробно описана в предыдущем разделе. Таким образом, после холецистэктомии возникает целый каскад метаболических сдвигов, обусловленных различными факторами.

1.4. Место препаратов урсодезоксихолевой кислоты в ведении пациентов с желчнокаменной болезнью

Пациентам с ЖКБ необходимо соблюдать диету и поддерживать достаточный уровень регулярной физической активности. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЖКБ подчеркивается, что рациональное питание и поддержание нормальной массы тела помогают предотвратить развитие острого холецистита. Питание должно быть частым и дробным, а рацион – умеренной калорийности, обогащенный

пищевыми волокнами и злаками. Рекомендуется избегать жареных блюд, копченостей, выпечки и пищи, богатой простыми углеводами. [58].

Важное место в лечении пациентов с ЖКБ занимают препараты УДХК, это единственные препараты, разрешенные для перорального литолиза в нашей стране. Клиническая эффективность терапии препаратами УДХК отмечена при наличии рентгенонегативных желчных камней размером менее 15 мм при условии сохранения функции желчного пузыря. При приеме УДХК в дозе 10 мг/кг в день в течение 1 года растворение камней происходит примерно у 60% пациентов [58]. Литолитический эффект УДХК осуществляется за счет увеличения удельного веса ЖК в желчи и образования жидких кристаллов с молекулами холестерина, что предупреждает образование конкрементов и способствует их растворению. Активация Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы приводит к стимуляции экзоцитоза в клетках печени, что приводит к уменьшению концентрации гидрофобных ЖК. При индукции бикарбонатного холереза усиливается элиминация гидрофобных ЖК в просвет кишечника [6, 43, 46].

В организме человека УДХК участвует в многочисленных процессах: регуляции транскрипции транспортных белков; передаче сигналов везикулярного экзоцитоза и интеграции белков-переносчиков в мембраны гепатоцитов [46, 244]; модуляции апикальной секреции гепатоцитов посредством влияния на фосфорилирование/дефосфорилирование транспортных белков; влияет на проницаемость митохондриальной мембран; подавляет освобождение митохондриального цитохрома С [14, 46, 165]; оказывает антиапоптотическое действие; модулирует клеточный иммунитет, воздействуя на aberrантную экспрессию молекул HLA класса I на гепатоцитах; влияет на секрецию цитокинов моноцитами [46, 85, 222]; встраивается в фосфолипиды мембран, защищая от эмульгирующего действия гидрофобных ЖК [51]; встраивается в состав мицелл в желчи; уменьшает содержание активаторов фиброгенеза и подавляет перисинусоидальное коллагенообразование; угнетает активность звездчатых клеток; ингибирует Na^+ - K^+ -АТФазу и другие мембранные транспортеры [46].

Кроме холеретического, литолитического, а также цитопротективного, гепатопротективного, мембраностабилизирующего эффекта УДХК обладает целым рядом других эффектов. Такими как антифибротический, антиапоптотический, антиоксидантный, гиполипидемический, а также антихолестатический, иммуномодулирующий, антипролиферативный, противовоспалительный, дезинтоксикационный [46, 58, 83, 161, 181, 217].

Под руководством академика РАН профессора Ивашкина В.Т. реализована Международная мультицентровая неинтервенционная наблюдательная Программа УСПЕХ (Урсосан как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени), которая продемонстрировала, что применение УДХК при неалкогольной жировой болезни печени приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами [12].

Основным методом хирургического лечения ЖКБ остается холецистэктомия. Бесспорно, правильное ведение пациентов, перенесших холецистэктомию, имеет большую клиническую и социальную значимость. Ведь в выполнение оперативного вмешательства вкладывается большой труд хирургов, а при сохраняющихся или появившихся вновь гастроэнтерологических жалобах в отдаленном периоде качество жизни пациентов даже после успешной операции может оказаться низким [46]. Закономерно возникает вопрос о возможности их медикаментозной коррекции у данной категории больных. С этой точки зрения важное место в ведении пациентов, перенесших холецистэктомию, заслуженно отводится препаратам УДХК [12, 18]. Их применение оправдано еще и потому, что нарушения химического состава желчи после холецистэктомии сохраняются, и это становится причиной формирования микролитов в протоках, холедохолитиаза, папиллита, стеноза дистального отдела холедоха и рецидивирующего панкреатита [3, 46].

Кроме того, УДХК значительно уменьшает проявления «билиарной диспепсии». Эта особенность действия препарата имеет большую клиническую значимость для пациентов, перенесших холецистэктомию, поскольку диспепсия у таких больных выражена порой довольно ярко [33, 46]. В условиях отсутствия желчного пузыря асинхронное с приемом пищи поступление ЖК в тонкую кишку, может вызывать хологенную диарею. УДХК по своим свойствам в сравнении с другими ЖК максимально гидрофильна и минимально липофильна [63]. Это позволяет ей конкурентно замещать токсичные ЖК при всасывании в тонкой кишке в процессе энтерогепатической циркуляции, а также при встраивании в клеточные мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и энтероцитов. Таким образом, УДХК предотвращает токсический эффект липофильных ЖК [46, 53, 57].

Таким образом, применение препаратов УДХК у пациентов в постхолецистэктомическом периоде является патогенетическим обоснованным, позволяет избавить пациентов от боли и диспепсии в послеоперационном периоде, снижает риск отдаленных последствий холецистэктомии, благоприятно влияет на липидный спектр крови [46, 212, 234].

1.5. Заключение по итогам анализа литературы

Несмотря на успехи медицины, проблема ЖКБ не теряет своей актуальности, распространенность заболевания постоянно растет, наблюдается его «омоложение» [39]. Патогенез камнеобразования довольно хорошо изучен, однако некоторые аспекты метаболизма при ЖКБ требуют дальнейшего изучения [47]. Известно, что избыток холестерина является важным фактором формирования конкрементов, в то же время сами заболевания гепатобилиарной системы, включая ЖКБ и холецистэктомию, влияют на липидный спектр крови [49]. Характер этих взаимных влияний требует уточнений. Неясна роль отдельных ЖК в процессах литогенеза, недостаточно изучены уровни ЖК в крови при

хронической форме холецистита и после холецистэктомии, крайне мало данных об уровнях ЖК в желчи [47].

Удаление желчного пузыря продолжает оставаться наиболее распространенным методом лечения ЖКБ. Однако, успешно проведенная холецистэктомия зачастую не означает, что пациент избавился от проблемы полностью и не нуждается в медикаментозной поддержке. Часть пациентов не отмечает облегчения симптомов после вмешательства, а у пациентов с бессимптомным течением часто жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта впервые появляются именно после выполнения холецистэктомии [48].

К возникновению жалоб после оперативного лечения ЖКБ приводит так называемый постхолецистэктомический синдром, объединяющий различные органические и функциональные заболевания [48]. Кроме того, холецистэктомия может вызвать неблагоприятные метаболические последствия. Предположительно, механизмы их развития опосредованы нарушенным транскишечным потоком и изменением в процессах энтерогепатической циркуляции ЖК, которые производят сигналы при отсутствии желчного пузыря и ритмических циклов голодания и приема пищи [44]. Ведь наряду с участием во всасывании жиров ЖК являются лигандами для ряда ядерных рецепторов, которые вовлечены в различные звенья обмена липидов и углеводов.

Таким образом, представляется актуальным провести научную работу, которая позволит изучить метаболизм липидов и ЖК у пациентов с ЖКБ и влияние на него холецистэктомии. Данное исследование является своевременным еще и потому, что сейчас активно изучаются сигнальные функции ЖК, а также их взаимоотношения с представителями кишечной микробиоты. Что касается медикаментозной коррекции у пациентов, перенесших холецистэктомию, наше внимание привлекло гиполипидемическое действие препаратов УДХК и их влияние на выраженность симптоматики в постхолецистэктомическом периоде, на что и сделан фокус в исследовательской работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов и объем проведенного обследования

Исследование выполнено на клинической базе кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» в период с 2021г. по 2023г. Проведение научно-исследовательской работы одобрено решением Локального Этического комитета при СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» на заседании № 126 от 26.11.2020, а также решением Локального Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №07 /05 от 16.12.2021.

Пациенты отбирались из числа стационарных больных, госпитализированных с целью проведения плановой лапароскопической холецистэктомии в Центр лапароскопической хирургии, функционирующий на базе хирургического отделения №3 многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы».

Критерии включения:

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в данном исследовании.
2. Возраст от 18 до 45 лет.
3. Наличие ЖКБ (камни в желчном пузыре).
4. Выполнение плановой лапароскопической холецистэктомии по поводу ЖКБ.

Критерии исключения:

1. Заболевания эндокринной системы, которые приводят к развитию нарушений липидного обмена: сахарный диабет 2 типа, тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперкортицизм, синдром поликистозных яичников.
2. Семейная гиперхолестеринемия в анамнезе.
3. Прием некоторых лекарственных препаратов: статины, фибраты, глюкокортикоиды.
4. Указания на ишемическую болезнь сердца в анамнезе.
5. Рентген-позитивные конкременты желчного пузыря.
6. Злокачественные новообразования любой локализации.
7. Заболевания почек, сопровождающиеся развитием нефротического синдрома.
8. Печеночная и/или почечная недостаточность.
9. Заболевания, сопровождающиеся синдромом холестаза: камни в желчных протоках, гепатит, холангит, цирроз печени.
10. Заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания ЖК: глютенная энтеропатия, болезнь Крона, резекция тонкой кишки.
11. Зависимость от алкоголя, наркотических средств и других фармакологических препаратов, а также другие факторы, влияющие на способность следовать протоколу исследования.
12. Психические заболевания, выраженные интеллектуально-мнестические нарушения.

Объем обследования включал клинические методы: анкетирование, сбор жалоб и анамнеза, оценку психологического состояния и качества жизни, полное объективное обследование; лабораторные исследования: клинический и биохимический анализ крови, липидограмма, копрограмма; комплексное определение содержания ЖК в плазме крови и пузырной желчи, эвакуированной из желчного пузыря, удаленного в ходе холецистэктомии; инструментальные исследования: рентгенографию органов брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ).

Обследование больных проводилось перед выполнением плановой лапароскопической холецистэктомии, а также через 3 и 12 месяцев после оперативного вмешательства в таком же объеме, за исключением определения ЖК в желчи.

2.2. Дизайн исследования

Дизайн аналитического исследования состоит из двух частей, ретроспективного и проспективного исследований, когорты пациентов в которых не пересекались. В рамках подготовительной работы над диссертационным исследованием, был выполнен ретроспективный анализ архивных историй болезни многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» за период 2017-2019 гг. Для анализа были отобраны истории болезни 38 пациентов, которым в стационаре в указанный период выполнялась лапароскопическая холецистэктомия по поводу ЖКБ, и которые в последующем были повторно госпитализированы в стационар с патологией желудочно-кишечного тракта на отделения хирургии и гастроэнтерологии [48].

По историям болезни были анализированы следующие данные: возраст и пол больных, жалобы при поступлении, данные лабораторных исследований (клинический анализ крови, биохимические показатели крови), данные инструментальных исследований (УЗИ органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопия), срочность оперативного вмешательства, протокол операции, интра- и послеоперационные осложнения. Также анализировались причины и сроки повторных обращений в стационар [48].

Средний возраст пациентов составил 57 лет. Гендерное соотношение составило 2,8:1 с преобладанием женщин. Характер болевого синдрома при поступлении варьировал. Характер жалоб, предъявляемых пациентами при первичной госпитализации, представлен на рисунке 1.

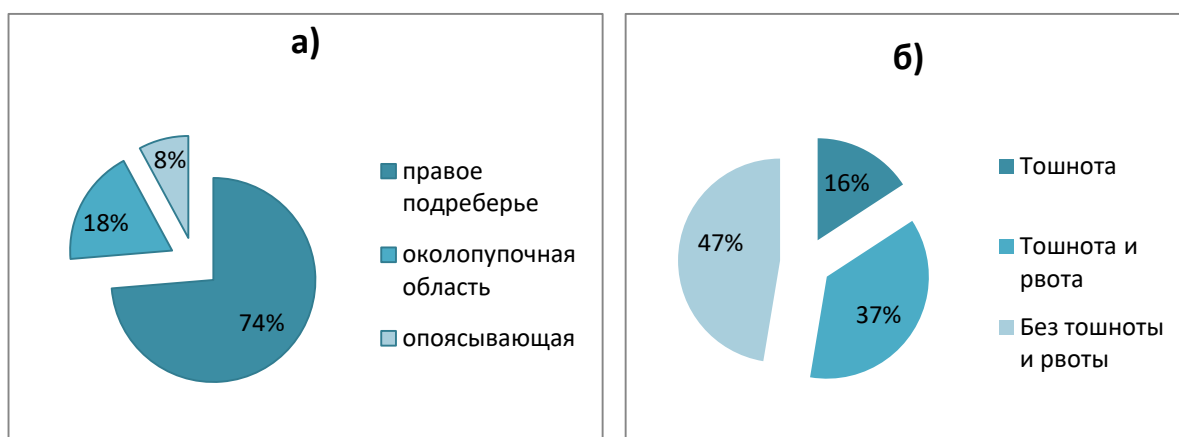


Рисунок 1– Характер жалоб пациентов при первичном поступлении в стационар:
а) локализация болевого синдрома; б) диспепсические расстройства

Лапароскопическая холецистэктомия являлась экстренной в 21 (55%) случае, в 17 (45%) случаях – плановой. 2 пациентам интраоперационно также выполнялась ретроградная холангиопанкреатография с последующим удалением камней. Интраоперационные осложнения в виде излития желчи в брюшную полость наблюдались лишь в 1 (3%) случае. Послеоперационные осложнения наблюдались у 3 пациентов (8%): у 1 – нагноение послеоперационной раны, у 1 – гематома послеоперационного рубца, у 1 – перитонит [48].

За период наблюдения, составивший в общем 28 месяцев, повторные госпитализации в данной группе больных произошли в сроки от 1 недели до 23 месяцев после операции. У подавляющего большинства оперированных больных при повторной госпитализации было диагностировано обострение хронического панкреатита – 33 пациента, у 1 пациента – стриктура терминального отдела холедоха, у 2 – обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2 – синдром раздраженного кишечника без диареи (рисунок 2) [48].

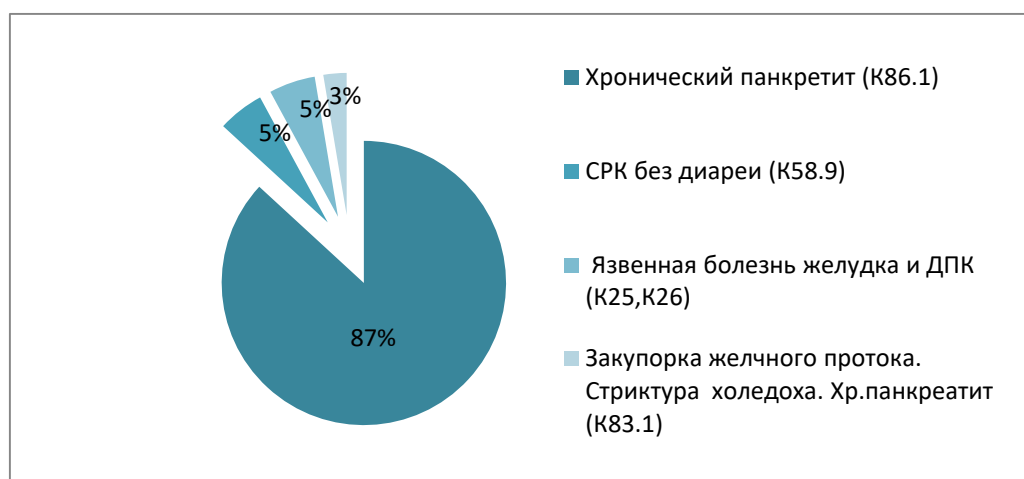


Рисунок 2 – Диагнозы респондентов при повторной госпитализации с кодом МКБ-10

Также нами оценивались признаки дисфункции сфинктера Одди. Признаки оценивались по имеющимся в историях болезни клиническим, лабораторным и инструментальным данным. Согласно клиническим рекомендациям 2018 года, подготовленным Российской гастроэнтерологической ассоциацией, к билиарному типу отнесены больные с болью в правом подреберье, у которых повышены уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, а также пациенты с расширенным желчным протоком. К панкреатическому типу отнесены больные, жалующиеся на боль опоясывающего или диффузного характера, имеющие повышенный уровень амилазы в крови [48].

До оперативного вмешательства признаки нарушения функции сфинктера Одди у пациентов не оценивались ввиду наличия холелитиаза. При повторной госпитализации после холецистэктомии число пациентов с признаками дисфункции сфинктера Одди составило 17 человек (45%): из них признаки билиарной дисфункции выявлены у 12 больных, панкреатической дисфункции – у 5 больных (рисунок 3) [48].

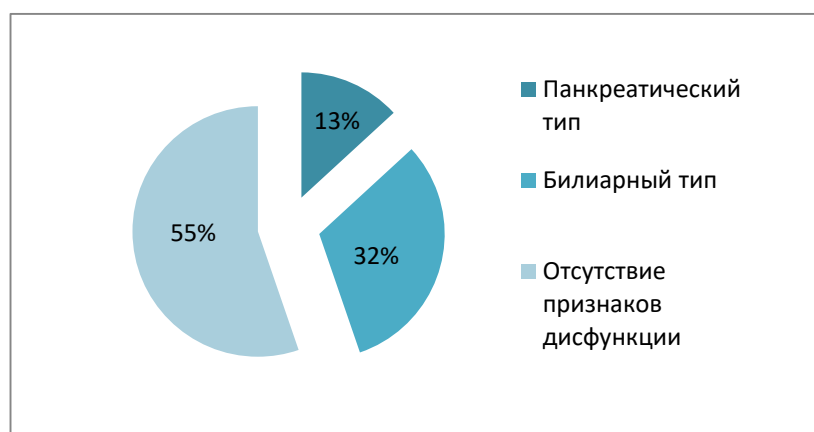


Рисунок 3 – Признаки дисфункции сфинктера Одди при повторной госпитализации

Таким образом, в ретроспективной части исследования мы смогли оценить признаки органических и функциональных расстройств у пациентов в постхолецистэктомическом периоде.

Проспективная часть исследования была направлена, главным образом, на оценку метаболических последствий холецистэктомии. Для данной части работы на начальном этапе было опрошено 109 пациентов, проходивших обследование перед выполнением плановой лапароскопической холецистэктомии, из которых 13 человек не были включены в исследование: 5 больных отказались участвовать в проспективном исследовании, сославшись на загруженность по работе, отсутствие времени для повторного посещения врача, нежелание проходить повторные лабораторные и инструментальные обследования (отсутствие критерия включения 1); 1 респондент не был включен в исследование по причине наличия синдрома поликистозных яичников (критерий исключения 1); 2 опрошенных принимали статины (критерий исключения 3); у 3 обследованных по данным рентгенографии органов брюшной полости выявлены рентген-позитивные конкременты желчного пузыря (критерий исключения 5); у 2 исследуемых при выполнении МРХПГ были выявлены конкременты холедоха (критерий исключения 9).

Таким образом, в когортное проспективное исследование было включено 96 человек, имеющих критерии включения и не имеющих критериев исключения. В

зависимости от предоперационных показателей липидного спектра крови все пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы, сопоставимые по полу и возрасту: группа «Нормальный липидный спектр» и группа «Изменения липидного спектра» (рисунок 4).

- Группа «Нормальный липидный спектр»– 44 пациента с ЖКБ, у которых все показатели липидного спектра, определенные в предоперационном периоде, оказались в пределах референсных значений.
- Группа «Изменения липидного спектра» – 52 пациента с ЖКБ, у которых имелось хотя бы одно из изменений показателей липидного спектра крови, перечисленных ниже:
 - повышение уровня общего холестерина за счет ЛПНП или ЛПОНП
 - снижение уровня ЛПВП;
 - повышение уровня триглицеридов;
 - повышение коэффициента атерогенности.

Всем пациентам оперативное лечение проводилось в плановом порядке методом четырехпортовой лапароскопической холецистэктомии. При выписке на амбулаторное лечение всем пациентам было рекомендовано соблюдение диеты №5 по Певзнеру. Пациенты группы «Изменения липидного спектра» были рандомизированы методом простой случайной выборки на 2 подгруппы. Одна подгруппа получила общие для всех пациентов диетические рекомендации, второй подгруппе был дополнительно рекомендован прием препаратов УДХК в суточной дозе 10мг/кг, разделенной на 2 приема, курсом на 3 месяца. Все пациенты проходили обследование перед оперативным вмешательством, через 3 и 12 месяцев после него.



Рисунок 4 – Распределение пациентов по группам в проспективном исследовании

2.3. Методы исследования

Основная часть обследования пациентов проводилась на клинической базе кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана СПбГПМУ – СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы».

2.3.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование пациентов включало выяснение жалоб, сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни, анкетирование при помощи специально разработанного оригинального опросника, который позволяет детализировать факторы, влияющие на развитие заболевания, характер питания, особенности образа жизни, наследственную отягощенность, а также характер течения заболевания, число желчных колик и госпитализаций по поводу ЖКБ. Тип стула определялся пациентом по Бристольской шкале (рисунок 5).

Физикальное обследование пациентов помимо традиционного объективного осмотра по органам и системам включало выполнение антропометрии, измерение окружности живота. Антропометрия включала определение роста и массы тела с использованием: весов электронных медицинских ВЭМ-150-«Масса-К» и ростомера медицинского РМ-1-«Диаконс». Окружность живота определялась с помощью измерительной ленты на уровне пупка в момент между вдохом и выдохом.



	Тип 1 Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип 2 В форме колбаски, комковатый
	Тип 3 В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип 4 В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип 5 Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип 6 Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	Тип 7 Водянистый, без твердых частиц

Рисунок 5 – Типы стула по Бристольской шкале

2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Лабораторное исследование было выполнено в клинко-диагностической лаборатории СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» на приборе «Спектрум» («Abbot», США) и аппарате «Technicon» по стандартным методикам.

Лабораторное исследование включало определение следующих показателей:

- клинического анализа крови;
- биохимических параметров крови: аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, амилазы, глюкозы;

•липидограммы: общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, коэффициента атерогенности.

Оценка показателей биохимического анализа крови и липидограммы проводилась путем сравнения с референсными значениями лаборатории (таблица 1).

Таблица 1 – Референсные значения биохимических показателей крови и липидограммы

Показатель	Референсные значения
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	8.0-31.0
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	4.0-31.0
Общий билирубин, мкмоль/л	3.00-20.00
Прямой билирубин, мкмоль/л	0.80-5.10
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л	3.00-32.00
Щелочная фосфатаза, Ед/л	35-104
Амилаза, Ед/л	20-100
Глюкоза, ммоль/л	4.00-6.10
Общий холестерин, ммоль/л	3.60-5.20
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	<4.00
Триглицериды, ммоль/л	0.45-1.71
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0.10- 1.00
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1.17-1.55
Коэффициент атерогенности	0.00-3.50

Оценка показателей копрограммы осуществлялась путем сравнения с референсными значениями, представленными в таблице 2.

Таблица 2 – Нормативные показатели копрограммы человека

Показатель	Величина показателя, баллы
мышечные волокна:	

Продолжение таблицы 2

Неизмененные	0,5
Измененные	1,0
растительная клетчатка:	
Неперевариваемая	2,0
Перевариваемая	2,0
крахмал:	
Внеклеточный	0
Внутриклеточный	0
жир:	
Нейтральный жир	0
Кристаллы жирных кислот	0
Мыла	1,0
Йодофильная флора	0

Рентгенография органов брюшной полости проводилась пациентам с целью исключения пигментных и смешанных по составу камней, поскольку научная работа посвящена изучению метаболизма липидов и ЖК при холестериновом холелитиазе, который составляет более 90% случаев ЖКБ.

Для выполнения УЗИ органов брюшной полости пациентам использовался аппарат General Electric Logic S7. При его выполнении проводилась оценка размеров, структуры, наличия сонографических признаков изменений печени, желчного пузыря, билиарного тракта, поджелудочной железы и панкреатического протока.

Для выполнения МРХПГ пациентам использовался аппарат Toshiba Excelart Vantage 1,5T. Исследование позволило детально визуализировать гепатобилиарную и панкреатическую системы, определить размеры и структуру печени и поджелудочной железы, состояние желчного пузыря и желчных протоков и панкреатического протока, достоверно оценить наличие или отсутствие конкрементов и сгустков желчи в желчевыводящих путях, а также признаков билиарной и панкреатической гипертензии.

2.3.3. Оценка содержания желчных кислот в биологических субстратах

Для определения уровней в плазме ЖК кровь в количестве 6 мл отбиралась из локтевой вены в пробирки-вакутейнеры с K_3EDTA . Промежуток времени между взятием крови и ее центрифугированием не превышал 30 минут. Плазма крови отделялась центрифугированием на 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут. В дальнейшем плазму крови разpipетировали в 2 пробирки типа Эппиндорф объемом 1,5 мл, маркировали и замораживали для хранения при $t = -20^{\circ}C$.

Для оценки содержания ЖК желчь эвакуировалась из желчного пузыря, удаленного в ходе плановой лапароскопической холецистэктомии. Образцы желчи разpipетировали в 2 пробирки типа Эппиндорф объемом 1,5 мл, маркировали и замораживали для хранения при $t = -20^{\circ}C$.

Комплексное определение концентрации ЖК (холевой, ХДХК, ДХК, УДХК, гликохолевой, литохолевой, таурохолевой) в плазме крови и в пузырной желчи пациентов с ЖКБ выполнялось методом хромато-масс-спектрометрии (ХМСМ) [78]. Исследование проводили в научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Оценку ЖК в биологических субстратах (кровь, желчь) выполняли на следующем оборудовании: высокоэффективный жидкостной хроматограф «Agilent 1200» с масс-спектрометром с тройным квадруполом «Agilent 6400» LC-MS/MS. Использовалась хроматографическая колонка Zorbax SB-C18 150мм x 2.1мм x 5мкм, режим элюирования – градиентный, скорость потока – 0,2 мл/мин, подвижная фаза А – 10 mM ацетат аммония + 0,1% муравьиной кислоты – 30 %, подвижная фаза В – метанол HPLC grade или аналогичный – 70 %; с 10 по 15 минуту фаза А – 80%, фаза В – 20%; с 20 по 23 минуту фаза А – 10%, фаза В – 90%, с 30 по 40 минуту фаза А – 30%, фаза В – 70% [39].

Аналитические сигналы обрабатывались при помощи программного обеспечения хромато-масс-спектрометра с использованием градуировочных

зависимостей, рассчитываемых методом наименьших квадратов, учета и коррекции фона, при необходимости – учета взаимного влияния измеряемых веществ. Изображения хроматограмм различных ЖК в образце плазмы крови представлены на рисунке 6 [39].

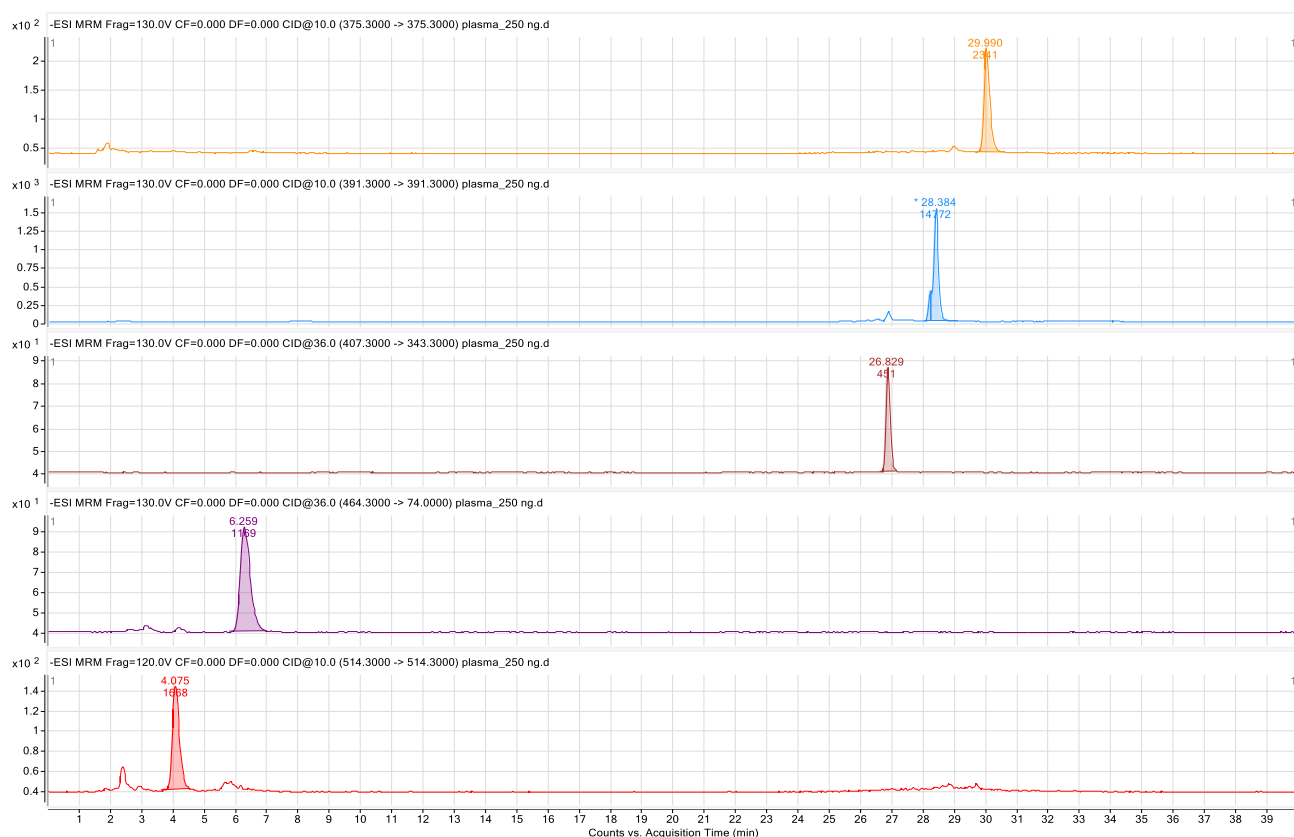


Рисунок 6 – Типичные хроматограммы желчных кислот в образце плазмы крови

Референсные значения уровней ЖК в плазме крови определялись в научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при исследовании методом ХМСМ плазмы крови здоровых лиц молодого возраста и приведены в таблице 3. Что касается уровней ЖК в желчи здоровых лиц, то референсные значения ранее разработаны не были [78].

Таблица 3 – Содержание желчных кислот при хромото-масс-спектрометрии плазмы крови здоровых лиц молодого возраста [78]

Показатель, нг/мл	Референсный интервал
-------------------	----------------------

Продолжение таблицы 3

Холевая кислота	21,4 – 69,0
Хенодезоксихолевая кислота	61,6 – 191,5
Дезоксихолевая кислота	79,4 – 193,5
Урсодезоксихолевая кислота	16,1 – 59,6
Гликохолевая кислота	48,1 – 106,9
Таурохолевая кислота	21,1 – 64,9
Литохолевая кислота	8,5 – 17,8

2.3.4. Методы оценки психологического статуса и качества жизни

Психологическое обследование пациентов включало тестирование с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Уровни тревоги и депрессии по шкале HADS определяются по сумме 7 вопросов, каждый из которых оценивается на 0-3 баллов. По результатам подсчета 0-7 баллов расцениваются нормой (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 баллов соответствуют субклинической тревоге/депрессии, 11 баллов и выше – клинически выраженной тревоге/депрессии [46].

Качество жизни нами оценивалось с помощью специализированного опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) и опросника The Short Form (36) Health Survey (SF-36) Опросник GSRS состоит из 15 пунктов, преобразующихся в 5 шкал [46]:

- абдоминальная боль (1, 4 вопросы);
- рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы);
- диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы);
- диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы);
- синдром запоров (10, 13, 15 вопросы);
- шкала суммарного измерения (1 - 15 вопросы).

Показатели шкал оцениваются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни [46].

Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, которые составляют следующие шкалы: ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние [46]. Чем больше число набранных баллов, тем выше качество жизни. Все шкалы группируются в два суммарных показателя – физический и психологический компонент здоровья, которые нами оценивались:

Физическое функционирование (PF – Physical Functioning) предполагает способность к самообслуживанию и выполнению физических нагрузок различной интенсивности и характера (статической и динамической). Нормальные показатели PF: $83,4 \pm 7,4$.

Психическое здоровье (MH – Mental Health) характеризует настроение и выраженность отрицательных эмоций. Нормальные показатели MH: $64,5 \pm 9,1$.

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23.0. Для порядковых и номинальных данных рассчитывались абсолютное значение и относительную частоту (в процентах). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера в соответствии с условиями их применения.

Показатели в исследуемых группах сравнивались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллеса при сравнении более двух групп и критерия Уилкоксона при сравнении показателей в динамике. В случае множественных сравнений использовалось скорректированное значение критического уровня p , который рассчитывался по формуле " $p' = p / n$ ",

где n – количество проведенных сравнений групп в соответствии с поправкой Бонферрони.

В целях корреляционного анализа рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), его положительные значения свидетельствовали о наличии между двумя переменными прямой, а отрицательные – обратной связи. Характеристика силы корреляций определялась по шкале Чеддока: $\rho=0,0-0,3$ расценивалось как отсутствие или показатель слабой тесноты связи; $\rho=0,4-0,7$ – как умеренная; $\rho>0,70$ – как сильная связь.

Расчет отношения рисков – Risk Ratio (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) осуществлен с использованием пакетов прикладных программ Epi info 7.0. Для определения уровня статистической значимости использован критерий χ^2 Пирсона.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Описание статистических данных в сформированных группах

3.1.1. Характеристика пациентов и анамнестические данные

По полученным нами данным сформированные группы были сопоставимы по половой и возрастной структуре (таблицы 4 и 5). Возраст пациентов составил от 22 до 45 лет (рисунок 7). В обеих группах преобладал женский пол, соотношение женского пола к мужскому в группе «Нормальный липидный спектр» составило 2,14:1, а в группе «Изменения липидного спектра» – 3,33:1. Преобладание женского пола для пациентов с ЖКБ является традиционным.

Таблица 4 – Возраст пациентов в исследуемых группах

	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Возраст, лет	35,0 (29,0; 40,0)	37,0 (32,0; 42,0)	0,906

Таблица 5 – Гендерный состав групп

Пол	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	N (%)		
Женский мужской	30 (68,2%) 14 (31,8%)	40 (76,9%) 12 (23,1%)	0,337

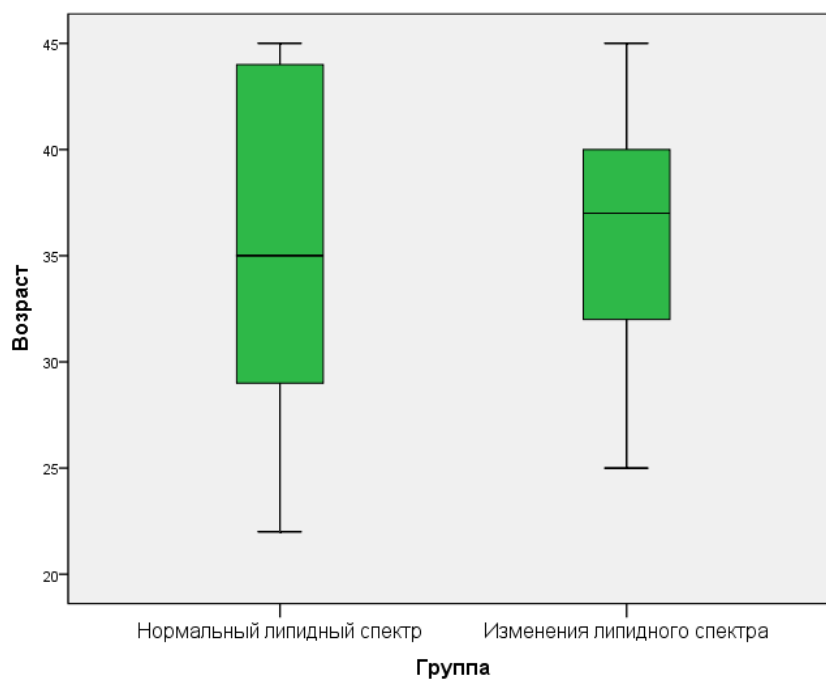


Рисунок 7 – Возраст пациентов на момент холецистэктомии

Анамнестические данные имели определенные особенности (таблицы 6 и 7). Возраст установления диагноза ЖКБ, распространенность курения и его стаж, употребление алкоголя в группах значимо не различались. Хорошо известно, что в общей популяции эти факторы риска ассоциированы с развитием дислипидемий. Возможно, при развитии ЖКБ, формирующиеся изменения метаболизма липидов перестают зависеть от традиционных факторов риска. Не обнаружено различий в уровне образования, выраженности аппетита, регулярности приема пищи и числе приемов пищи в день. Уровень физической активности ожидаемо оказался выше в группе «Нормальный липидный спектр» ($p=0,004$). Роль физических нагрузок в формировании оптимального липидного профиля хорошо известна, и в данном случае именно этот фактор в группах показал различия.

Некоторые различия в группах были выявлены при оценке наследственности. Распространенность ЖКБ у родителей оказалась вдвое больше в группе «Нормальный липидный спектр» – 56,8% в сравнении с группой «Изменения липидного спектра» – 28,8% ($p=0,005$). То есть при нормальных показателях уровней липидов наследственная отягощенность вносит более весомый вклад в формирование ЖКБ. В то же время в группе «Изменения липидного спектра» была выше распространенность избыточной массы тела у родителей – 53,8%

против 28,8% в группе «Нормальный липидный спектр» ($p=0,036$), и длительность существования избытка массы тела, которая составила 6 (0;10) и 1 (0;6) лет соответственно ($p=0,004$). Указания на хронический панкреатит в анамнезе имели место у 12 (12,5%) пациентов, в группах статистически значимой разницы по этому показателю не было.

Таблица 6 – Анамнестические данные пациентов (качественные признаки)

Признак	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	N (%)		
Образование			
среднее	3 (6,8%)	6 (11,5%)	0,129
средне-специальное	14 (31,8%)	23 (44,2%)	
высшее	27 (61,4%)	23 (44,3%)	
Употребление алкоголя	13 (29,5%)	9 (17,3%)	0,181
Курение в настоящий момент	7 (15,9%)	13 (25%)	0,247
Курение в прошлом	20 (44,4%)	30 (57,7%)	0,212
Физическая активность:			
Низкая	12 (27,2%)	18 (34,6%)	*0,004
Средняя	19 (43,2%)	29 (55,8%)	
Высокая	13 (29,6%)	5 (9,6%)	
ЖКБ у родителей	25 (56,8%)	15 (28,8%)	*0,005
Избыточная масса тела у родителей	14 (31,8%)	28 (53,8%)	*0,036
Аппетит до ХЭ			
Понижен	2(4,5%)	0 (0%)	0,236
Нормальный	39 (88,6%)	48 (92,3%)	
Повышен	3 (6,9%)	4 (7,7%)	
Регулярный прием пищи	29 (65,9%)	42 (77,7%)	0,162

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

Таблица 7 – Анамнестические данные пациентов (количественные признаки)

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Число приемов пищи в день, раз	2 (2; 4)	3 (3; 4)	0,638
Стаж курения, лет	3 (0; 10)	5 (2; 18)	0,195
Возраст на момент постановки диагноза	35,0 (28,0;42,0)	36,0 (31,0; 40,0)	0,726
Длительность избыточной массы тела, лет	1 (0; 6)	6 (0; 10)	*0,004

* – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Группы различались по времени суток преимущественного приема пищи ($p=0,002$). В группе «Нормальный липидный спектр» основные приемы пищи приходились на дневное и вечернее время, и отсутствовал прием пищи перед сном, а в группе «Изменения липидного спектра» – значительно превалировал дневной прием пищи, и встречались случаи употребления пищи перед сном (рисунок 8).



Рисунок 8 – Время преимущественного приема пищи в группах обследованных

3.1.2. Особенности клинической картины заболевания и данные объективного обследования

В нашем исследовании у подавляющего большинства пациентов имелись жалобы, однако часть пациентов – 9 (9,4%) оперировалась с бессимптомным камненосительством. Так, в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» жалобы имели место у 40 (90,9%) и 47 (90,4%) соответственно ($p=0,606$). Наиболее часто у пациентов встречался болевой синдром разной степени интенсивности ($p=0,548$), что отражено на рисунке 9.

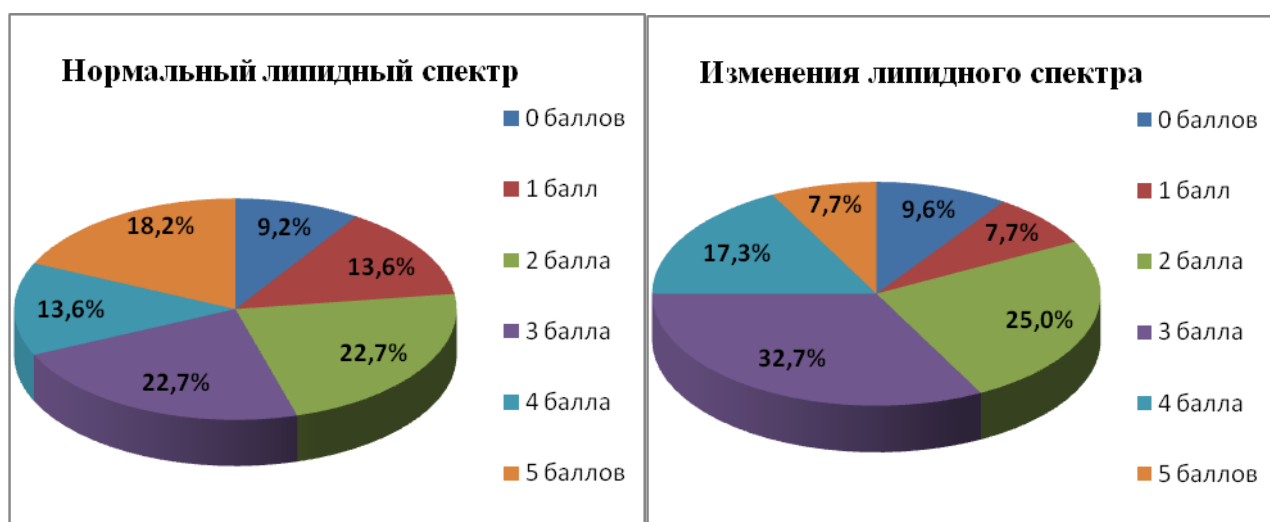


Рисунок 9 – Интенсивность болевого синдрома в группах перед холецистэктомией

Связь болевого синдрома с погрешностями в диете в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» отмечали 24 (54,5%) и 28 (53,8%) пациентов соответственно ($p=0,555$). Приступы желчной колики имели место у 26 (59,1%) и 38 (73,1%), с общим числом эпизодов 4,0 (2,8; 6,0) и 3,0 (1,0; 6,0) соответственно ($p=0,494$). Приступы требовали неотложной помощи в 38,5% и 65,8% ($p=0,028$), а госпитализации – в 7,7% и 31,6% случаев соответственно ($p=0,022$), чаще помощь требовалась пациентам из группы «Изменения липидного спектра». Эпизоды механической желтухи в анамнезе имели место у 2 (4,5%) и 2

(3,8%) пациентов соответственно ($p=0,207$). Симптоматика подробно представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Симптомы у пациентов перед оперативным вмешательством

Симптомы	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	N (%)		
Боль в животе	40 (90,9%)	47 (90,4%)	0,606
Локализация боли:			
в окологепаточной области	9 (20,5%)	4 (7,7%)	0,064
в правом подреберье	34 (77,3%)	27 (51,9%)	0,092
в левом подреберье	8 (18,2%)	14 (26,9%)	0,221
эпигастральная	8 (18,2%)	15 (28,8%)	0,164
опоясывающая	12 (27,3%)	15 (28,8%)	0,524
Тошнота	24 (54,5%)	21 (40,4%)	0,119
Рвота	20 (45,5%)	16 (30,8%)	0,055
Рвота неукротимая	4 (9,1%)	4 (7,7%)	0,545
Рвота пищей	16 (36,4%)	12 (23,1%)	0,115
Рвота желчью	10 (22,7%)	6 (11,5%)	0,117
Изжога	14 (31,8%)	21 (40,4%)	0,087
Отрыжка воздухом	14 (31,8%)	21 (40,4%)	0,087
Отрыжка кислым	2 (4,5%)	2 (3,8%)	0,207
Отрыжка горьким	2 (4,5%)	2 (3,8%)	0,207
Горечь во рту	18 (40,9%)	22 (42,3%)	0,291

Детализируя болевой синдром в когорте наших пациентов, следует отметить, что в общей сложности, эпизоды желчной колики имели место у 64 пациентов, а это значит, что у оставшихся 32 обследованных болевой синдром мог быть изолированным проявлением функциональных расстройств. В случаях локализации боли в эпигастрии и правом подреберье картина может соответствовать дисфункции сфинктера Одди по билиарному типу, а в левом подреберье с иррадиацией в спину – дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу; в эпигастрии – синдрому эпигастральной боли в рамках

функциональной диспепсии. С большой частотой встречались также симптомы билиарной диспепсии (таблица 8): горечь во рту, отрыжка воздухом, тошнота, рвота с желчью, а также метеоризм разной степени выраженности ($p=0,194$) (рисунок 10).

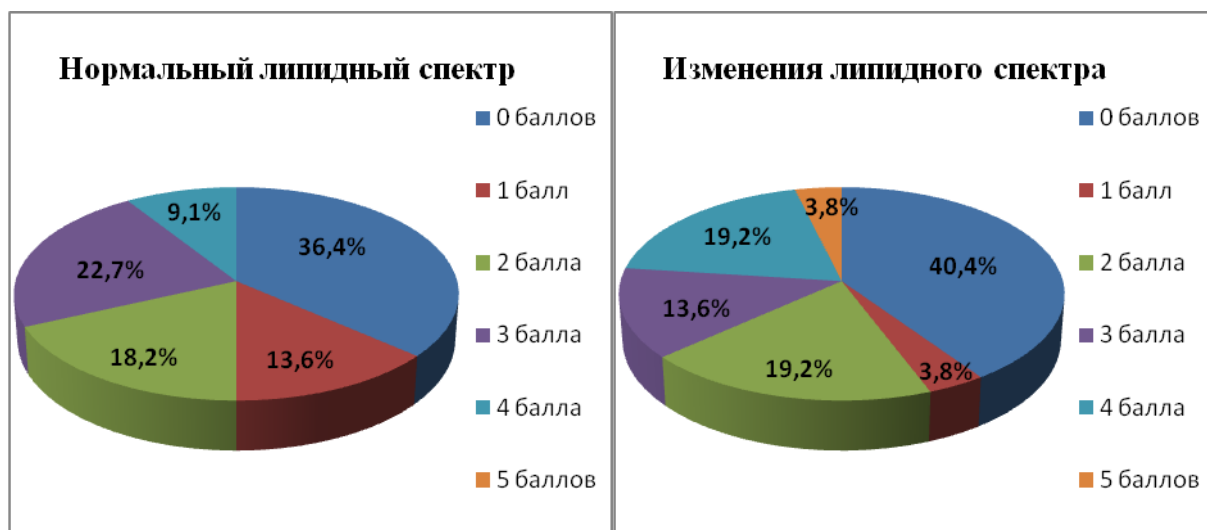


Рисунок 10 – Выраженность метеоризма в исследуемых группах перед холецистэктомией

Были изучены также характеристики стула пациентов. Число дефекаций в неделю в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» составило 7,0 (7,0; 7,0) и 7,0 (6,0; 7,0) соответственно ($p=0,736$). Колебания стула отмечались у 4 (9,1%) и 4 (7,7%) пациентов ($p=0,536$), а эпизоды жирного блестящего стула – у 4 (9,1%) и 6 (11,5%), соответственно ($p=0,356$). Надо сказать, что случаев урежения числа дефекаций менее 3 в неделю не отмечалось. Не было различий в группах по типам стула согласно Бристольской шкале ($p=0,920$), данные приведены на рисунке 11.

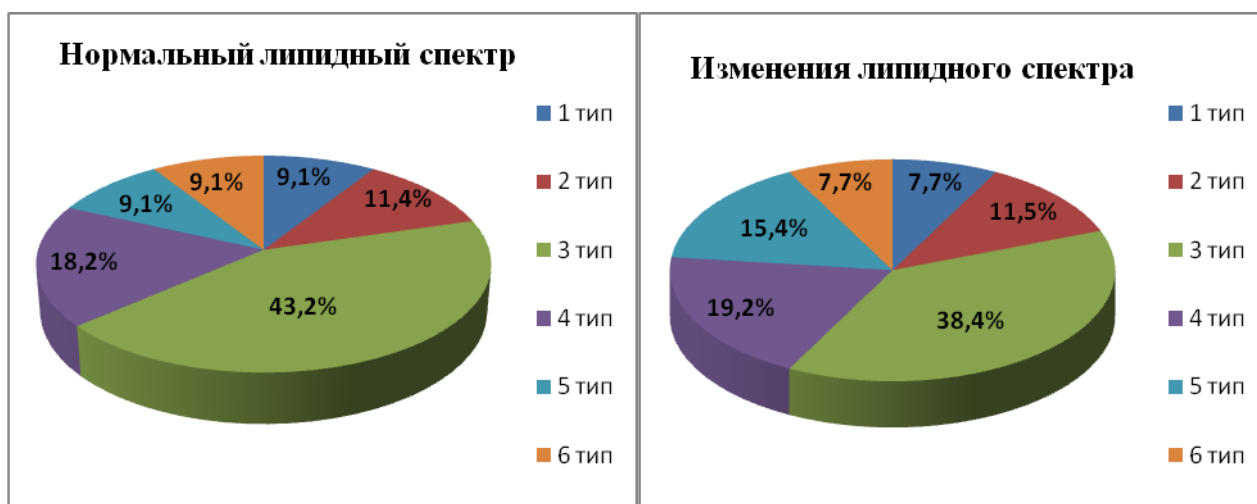


Рисунок 11 –Тип стула по Бристольской шкале в группах исследуемых до холецистэктомии

Следует отметить, что 1 и 2 типы стула, характерные для синдрома констипации, наблюдались у 20,5% в группе «Нормальный липидный спектр» и 19,2% в группе «Изменения липидного спектра». На 6 тип, характерный для синдрома диареи – 9,1% и 7,7% соответственно. 7 тип у наших пациентов не встречался.

Объективные данные пациентов в группах статистически значимо не различались (таблица 9). В группе «Нормальный липидный спектр» преобладало число пациентов с нормальной массой тела. Интересно, что в группе «Изменения липидного спектра» преобладали пациенты с избыточной массой тела, а не с ожирением. Распределение пациентов по типам индекса массы тела представлено на рисунке 12, различия оказались статистически значимыми ($p < 0,0001$). Медианные значения окружности живота, а также уровни артериального давления в группах не различались. Болезненность при глубокой пальпации живота в правом подреберье определялась в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» у 29 (65,9%) и 33 (63,4%) больных соответственно ($p = 0,845$). Положительные пузырьные симптомы у пациентов не определялись. В точках пальпации поджелудочной железы у пациентов болезненности не отмечалось, положительных перитонеальных симптомов также выявлено не было.

Таблица 9 – Предоперационные объективные данные в группах

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Масса тела, кг	77,5 (65,0; 103,5)	79,0 (66,8; 88,8)	0,544
Индекс массы тела, кг/м ²	23,2 (22,1; 31,8)	27,1 (25,0; 29,7)	0,178
Окружность живота, см	93,5 (78,3; 104,3)	93,0 (82,0; 98,0)	0,913
Систолическое АД, мм рт. ст.	122 (120;135)	130 (122;135)	0,995
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (78; 85)	84 (80; 87)	0,192

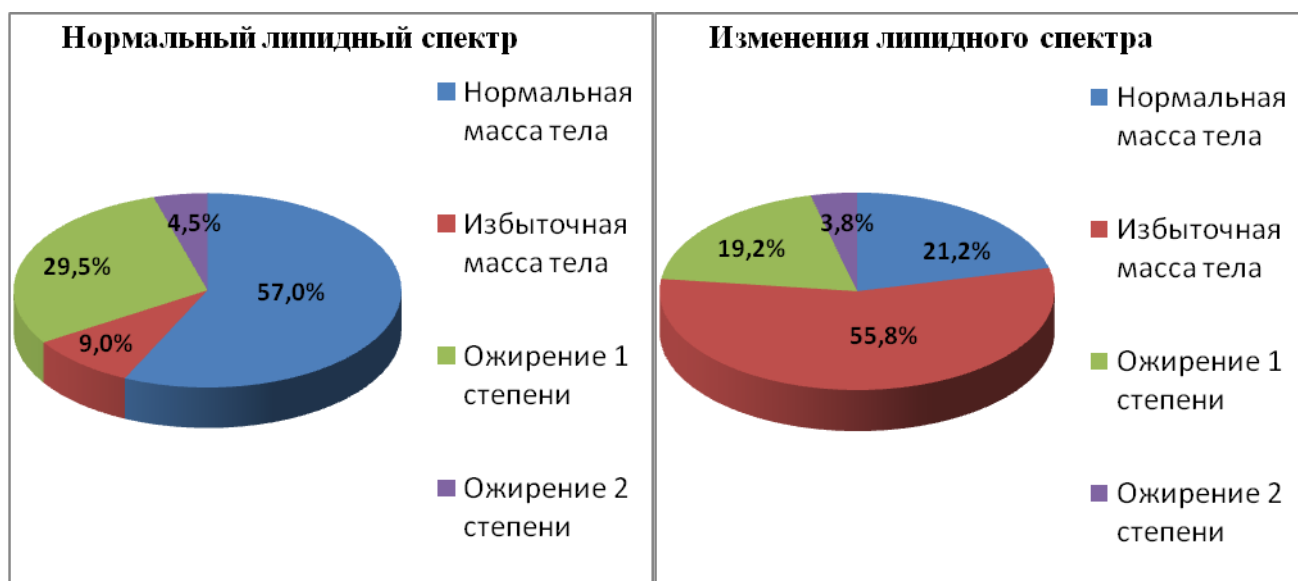


Рисунок 12 – Распределение пациентов в группах по типу индекса массы тела перед холецистэктомией

3.1.3. Лабораторные и инструментальные данные обследования пациентов до холецистэктомии

По полученным в ходе исследования данным показатели клинического и биохимического анализа крови в группах статистически значимо не различались,

клинически значимых отклонений от референсных значений выявлено не было (таблицы 10 и 11). Пациенты госпитализировались планово, вне обострения, не имели тяжелой соматической патологии, поэтому такие результаты лабораторных исследований были вполне ожидаемы.

Таблица 10 – Предоперационные показатели клинического анализа крови в группах исследования

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Гемоглобин, г/л	144 (131; 154)	141 (136; 146)	0,115
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,94 (5,54; 5,07)	4,75 (4,60; 5,01)	0,354
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,5 (5,0; 6,9)	6,0 (5,1; 7,2)	0,970
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	273 (226; 273)	289 (237; 307)	0,201
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	9 (6; 15)	12 (8; 16)	0,084

Таблица 11 – Предоперационные показатели биохимического анализа крови в группах обследования

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Аспаратаминотрансф ераза, Ед/л	26 (22; 34)	24 (20; 28)	0,057
Аланинаминотрансфе раза, Ед/л	26 (17; 33)	24 (20; 36)	0,643
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (10; 15)	11 (9; 15)	0,683
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,5 (2,1; 2,7)	2,4 (1,6; 3,4)	0,686

Продолжение таблицы 11

Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	27,0 (17,2; 35,8)	28,0 (20,8; 37,0)	0,329
Щелочная фосфатаза, Ед/л	67,5 (54,0; 72,0)	72,5 (57,7; 83,5)	0,152
Амилаза, Ед/л	48 (42,2; 66,5)	48 (37,0; 56,8)	0,096
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,4; 5,2)	4,8 (4,5; 5,4)	0,091

Согласно дизайну исследования пациенты распределялись по группам, исходя из показателей липидного спектра. И все показатели липидограммы в группах различались статистически значимо (таблица 12), что конечно было предсказуемо. Показатели общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности были выше в группе «Изменения липидного спектра», а ЛПВП – в группе «Нормальный липидный спектр». Значения коэффициента атерогенности наиболее наглядно отражают разницу между липидными профилями сыворотки в группах ($p < 0,0001$). и представлены на рисунке 13.

Таблица 12 – Показатели липидограммы в исследуемых группах перед холецистэктомией

Показатель	Группа		Уровень p
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Общий холестерин, ммоль/л	5,07 (4,69; 5,4)	5,98 (4,70; 6,83)	**<0,0001
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,12 (2,72; 3,38)	3,70 (2,86; 4,71)	*0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,01 (0,83; 1,24)	1,51 (1,24; 2,01)	**<0,0001

Продолжение таблицы 12

Лipopротейды очень низкой плотности, ммоль/л	0,46 (0,38; 0,57)	0,69 (0,57; 0,92)	**<0,0001
Лipopротейды высокой плотности, ммоль/л	1,38 (1,30; 1,49)	1,15 (0,97; 1,45)	**<0,0001
Коэффициент атерогенности	2,51 (1,98; 3,02)	3,84 (3,11; 4,40)	**<0,0001

* – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

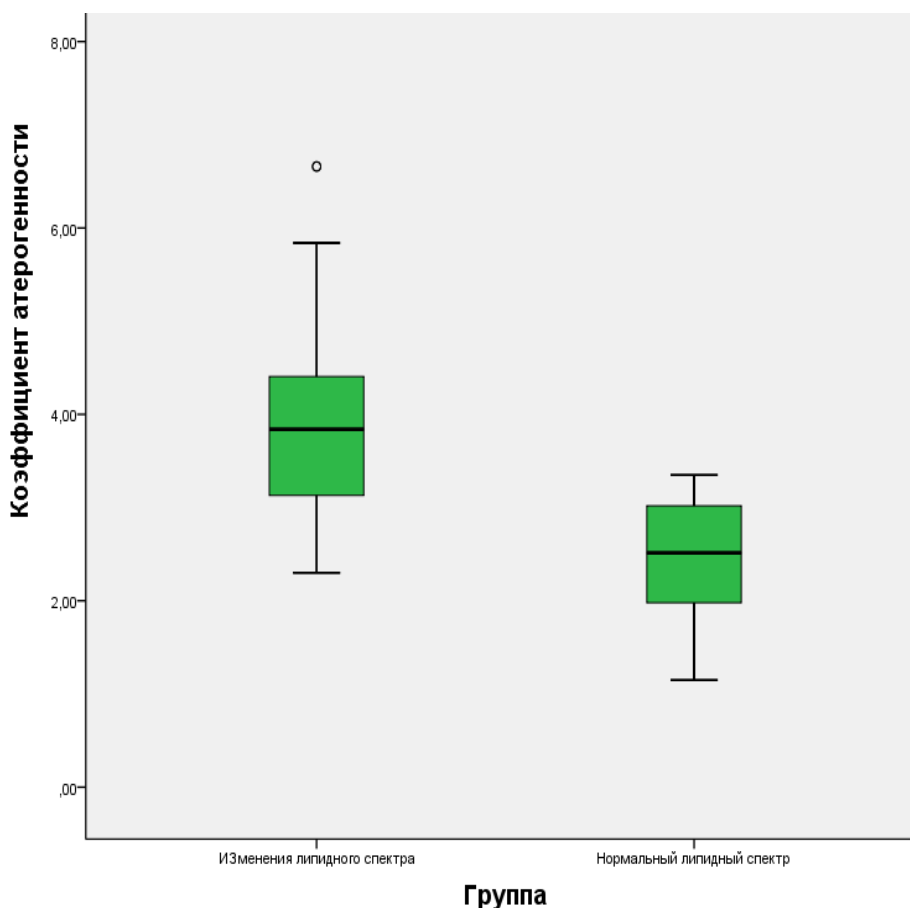


Рисунок 13 – Предоперационные значения коэффициента атерогенности в группах [43]

Атерогенный профиль сыворотки имел место у значительной части больных группы «Изменения липидного спектра» – у 35 из 52 пациентов был повышен коэффициент атерогенности (67,3%). Часто встречалось в группе повышение

уровня общего холестерина за счет ЛПНП, а также снижение уровня ЛПВП (таблица 13).

Таблица 13 – Отклонения показателей липидограммы в группе «Изменения липидного спектра»

Признак	N (%)
Повышен уровень общего холестерина	39 (75,0%)
Повышен уровень липопротеидов низкой плотности	24 (46,2%)
Повышен уровень триглицеридов	19 (36,5%)
Повышен уровень липопротеидов очень низкой плотности	19 (36,5%)
Понижен уровень липопротеидов высокой плотности	29 (55,8%)
Коэффициент атерогенности > 3,5	35 (67,3%)

Показатели копрограммы не различались в группах (таблица 14.). У одного пациента в копрограмме определялся нейтральный жир (1+). У 6 пациентов встречалась йодофильная флора (1+ или 2+), что свидетельствует о наличии изменений микробиоты, которые имеют место у части больных ЖКБ. Простейшие, цисты лямблий, дрожжи не обнаружены.

Таблица 14 – Предоперационные показатели копрограммы в группах обследования

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
мышечные волокна: с исчерченностью	0 (0;0)	0 (0;0)	0,500
без исчерченности	0 (0;1)	1,0 (0;1)	0,076

Продолжение таблицы 14

растительная клетчатка:			
Перевариваемая	0 (0;0)	0 (0;0)	0,499
Неперевариваемая	0 (0,75;1,25)	1,0 (1,0;1,0)	0,771
крахмал:			
Внутриклеточный	0 (0;0)	0 (0;0)	0,744
Внеклеточный	0 (0;25)	0 (0;0)	0,266
жир:			
Нейтральный жир	0 (0;0)	0 (0;0)	0,350
Жирные кислоты	0 (0;0)	0 (0;0)	0,650
Мыла	0 (0;0)	0 (0;0)	0,752
Йодофильная флора	0 (0;0)	0 (0;0)	0,549
Дрожжи	0 (0;0)	0 (0;0)	0,310

По данным УЗИ органов брюшной полости у всех пациентов в обеих группах были диагностированы конкременты желчного пузыря. Медианные значения максимальных размеров конкрементов составили в группе «Нормальный липидный спектр» – 10 (5;17) мм, в группе «Изменения липидного спектра» – 10 (4;19) мм ($p=0,963$). Расширения желчевыводящих путей не зарегистрировано. Случаи незначительной гепатомегалии статистически значимо ($p=0,045$) чаще встречались в группе с «Изменения липидного спектра» – 25 (48,0%) в сравнении с группой «Нормальный липидный спектр» – 13 (29,5%). Остальные параметры статистически значимо не различались (таблица 15). Признаки стеатоза печени выявлены у 32 (61,5%) и 21 (47,7%) пациентов соответственно ($p=0,204$), стеатоза/липоматоза поджелудочной железы – у 36 (69,2%) и 29 (65,9%) пациентов соответственно ($p=0,840$). Данных за увеличение, отек, кисты и кальцинаты поджелудочной железы, расширение панкреатического протока у

пациентов не получено, признаков свободной жидкости в брюшной полости и расширения воротной вены не выявлено.

Таблица 15 – Данные предоперационного ультразвукового исследования органов брюшной полости в группах исследования

Признак	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	N (%)		
Гепатомегалия	13 (29,5%)	25 (48,0%)	*0,045
Неоднородность структуры печени	4 (9,0%)	5 (9,6%)	0,964
Стеатоз печени	21 (47,7%)	32 (61,5%)	0,204
Увеличенный желчный пузырь	0 (0%)	2(3,8%)	0,194
Сморщенный желчный пузырь	0 (0%)	2 (3,8%)	0,194
Утолщение стенки желчного пузыря	2 (4,5%)	7 (13,4%)	0,146
Билиарный сладж	19 (43,1%)	18 (34,6%)	0,450
Неоднородность структуры поджелудочной железы	36 (81,9%)	35 (67,3%)	0,122
Липоматоз/ стеатоз поджелудочной железы	29 (65,9%)	36 (69,2%)	0,840
Повышение эхогенности поджелудочной железы	4 (9,0%)	11 (21,2%)	0,116
Неровность контуров поджелудочной железы	2 (4,5%)	2 (3,8%)	0,842

*– $p < 0,05$ – различие статистически значимо

По данным предоперационной МРХПГ у всех пациентов были выявлены признаки конкрементов желчного пузыря, конкременты холедоха и внутрипеченочных желчных протоков не наблюдались. Расширений, внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков выявлено не было.

Очаговых изменений структуры печени и поджелудочной железы также не определялось.

3.1.4. Данные хромато-масс-спектрометрии желчных кислот плазмы крови и желчи пациентов

В ходе исследования нами впервые были определены уровни ЖК в плазме крови и в желчи пациентов с ЖКБ методом ХМСМ. Уровни ЖК плазмы крови пациентов, определенные перед оперативным вмешательством, приведены в таблице 16. Стоит отметить, что различия в абсолютных значениях в плазме крови холевой кислоты и УДХК в группах наблюдения оказались статистически значимыми ($p < 0,0001$). Причем уровни холевой кислоты оказались значимо выше в группе «Нормальный липидный спектр», а УДХК – в группе «Изменения липидного спектра». Медианные значения концентрации других ЖК в группах не различались.

Таблица 16 – Предоперационные уровни желчных кислот плазмы крови в исследуемых группах [47]

Желчная кислота	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Холевая, нг/мл	126,2 (73,1; 224,6)	69,4 (64,5; 81,8)	*<0,0001
Дезоксихолевая, нг/мл	331,1 (245,0; 408,3)	303,4 (168,7; 376,2)	0,096
Хенодезоксихолевая, нг/мл	91,8 (46,6; 147,3)	71,1 (30,2; 127,6)	0,488
Урсодезоксихолевая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	53,3 (16,2; 149,4)	*<0,0001
Литохолевая, нг/мл	11,0 (6,5; 34,6)	11,8 (7,2; 37,7)	0,782

Продолжение таблицы 16

Гликохолевая, нг/мл	226,4 (222,9; 274,4)	248,8 (217,0; 288,1)	0,332
Таурохолевая, нг/мл	89,4 (69,2; 142,1)	114,3 (79,8; 170,2)	0,176

*– $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

В то же время по отклонениям от референсных значений группы различались статистически значимо для всех ЖК (таблица 17). Оказалось, что в группах наблюдения в плазме крови отмечается повышение уровней свободных – холевой (77,3% и 53,8% соответственно), ДХК (84,1% и 63,5%), а также связанных – гликохолевой (100%), таурохолевой (78,8%) ЖК. Примечательно, что на фоне повышения уровней указанных кислот, в обеих группах определялось выраженное исходное снижение уровня ХДХК (31,8% и 50%) [47]. Что касается УДХК, то у большинства пациентов ее уровни оказались в пределах нормальных значений (84,1% и 52,0%).

Таблица 17 – Частота отклонений предоперационных уровней желчных кислот плазмы крови наблюдаемых пациентов

Содержание желчных кислот	Группа		Уровень p
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	N (%)		
Холевая			*0,001
Норма	10 (22,7%)	24 (46,2%)	
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	34 (77,3%)	28 (53,8%)	
Дезоксихолевая			**<0,0001
Норма	7 (15,9%)	19 (36,5%)	
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	37 (84,1%)	33 (63,5%)	

Продолжение таблицы 17

Хенодезоксихолевая Норма	20 (45,5%)	24 (46,2%)	**<0,0001
Ниже нормы	14 (31,8%)	26 (50,0%)	
Выше нормы	10 (22,7%)	2 (3,8%)	
Урсодезоксихолевая Норма	37 (84,1%)	27 (52,0%)	**<0,0001
Ниже нормы	7 (15,9%)	0 (0%)	
Выше нормы	0 (0%)	25 (48,0%)	
Литохолевая Норма	7 (15,9%)	15 (28,8%)	**<0,0001
Ниже нормы	20 (45,5%)	15 (28,8%)	
Выше нормы	17 (38,6%)	22 (42,4%)	
Гликохолевая Норма	0 (0%)	11 (21,2%)	**<0,0001
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	44 (100%)	41 (78,8%)	
Таурохолевая Норма	10 (22,7%)	0 (0%)	**<0,0001
Ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	
Выше нормы	34 (77,2%)	52 (100%)	

* – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Об изменении состава ЖК в крови при холецистолитиазе в медицинской литературе информации крайне мало. Есть данные о повышении уровней ЖК при остром холецистите как проявление холестаза. Пациенты обеих групп в нашем исследовании не имели признаков острого холецистита, а также клинически значимого повышения ферментов, характеризующих синдром холестаза. Поэтому полученные результаты могут отражать изменения, связанные непосредственно с самим процессом камнеобразования. Итак, наблюдение показало, что при ЖКБ связанные ЖК, а также холевая кислота и ее метаболит ДХК демонстрирует повышение, а ХДХК – снижение.

Нами впервые определены абсолютные значения уровней ЖК в эвакуированной во время холецистэктомии желчи пациентов с холелитиазом, определенные методом ХМСМ (таблица 18). Поскольку референсных значений

уровней ЖК желчи ранее не было разработано, мы оценивали их содержание в сравнении между исследуемыми группами. Уровни одних и тех же ЖК весьма варьировали, у разных пациентов отличались в десятки раз. Наиболее высокие концентрации кислот ожидаемо приходились на связанные ЖК, которые и отвечают за солюбилизацию желчи. Содержание в желчи ДХК, ХДХК, УДХК и таурохолевой кислот в группах различались статистически значимо и выше оказались в группе «Изменения липидного спектра». Содержание остальных кислот различалось статистически незначим [43].

Таблица 18 – Уровни желчных кислот в желчи, эвакуированной в ходе холецистэктомии [43]

Показатель	Группа		Уровень p
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Холевая, нг/мл	246,6 (89,1; 534,3)	595,9 (178,1; 1260,3)	0,074
Дезоксихолевая, нг/мл	5,0 (2,9; 18,1)	39,2 (34,4; 61,4)	**<0,0001
Хенодезоксихолевая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	119,8 (42,1; 305,8)	*0,015
Урсодезоксихолевая, нг/мл	55,1 (24,3; 141,5)	78,7 (62,3; 145,4)	*0,027
Литохолевая, нг/мл	33,1 (5,5; 71,3)	28,9 (9,9; 40,3)	0,628
Гликохолевая, нг/мл	14218,8 (9270,1; 22568,4)	13058,9 (11114,1; 13908,4)	0,386
Таурохолевая, нг/мл	1611,7 (391,6; 4279,7)	8808,4 (4158,3; 11886,9)	**<0,0001

* – p<0,05 – различие статистически значимо

** – p<0,001 – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

3.1.5. Психологический статус и качество жизни больных перед плановой лапароскопической холецистэктомией

Оценка психологического статуса перед оперативным вмешательством пациентов по шкале HADS показала, что уровни тревоги и депрессии в группах значимо не отличались (таблица 19). В общей когорте пациентов без разделения на группы зарегистрировано 17 случаев выявления признаков субклинической и 5 – клинически выраженной тревоги, 8 случаев выявления признаков субклинической и 2 – клинически выраженной депрессии.

Безусловно, и сама госпитализация, и предстоящее вмешательство для многих пациентов, являются стрессовыми факторами. И потому перед оперативным вмешательством имеющиеся изменения психологического статуса кратно возрастают. Могут они также быть спутником имеющихся функциональных расстройств системы пищеварения, которые часто остаются в тени органической патологии, и, оставаясь нераспознанными, сами негативно влияют на психологическое состояние пациента, замыкая порочный круг патогенеза.

Таблица 19 – Предоперационные уровни тревоги и депрессии в исследуемых группах по шкале HADS

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Тревога, балл	4,5 (3,0; 6,75)	4,0 (3,0; 8,0)	0,496
Депрессия, балл	2,0 (0,25; 4,0)	2,0 (1,0; 5,5)	0,181

Оценка качества жизни по шкалам GSRS не выявила статистически значимых различий между группами. Максимальную выраженность в обеих группах имели жалобы, определяющие диспептический синдром (рисунок 14), который в реальной практике зачастую выходит на первый план в клинической картине ЖКБ. Выраженность жалоб, характеризующих остальные синдромы, находилась примерно на одинаковом уровне.

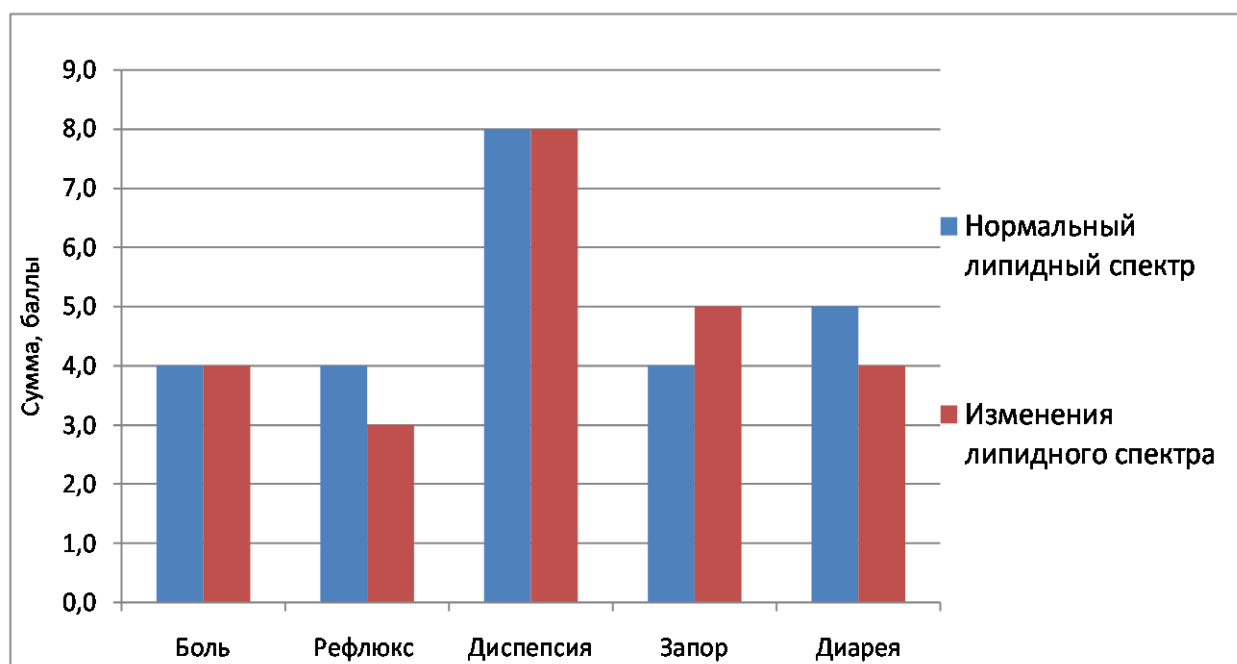


Рисунок 14 – Предоперационные показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS в группах обследованных

Показатели качества жизни, оцененные до оперативного лечения по опроснику SF-36, и по физическому функционированию, и по психологическому здоровью были снижены в обеих группах без статистически значимой разницы (таблица 20). Данный результат можно аргументировать тем, что пациенты стараются избегать физических нагрузок, чтобы не провоцировать боль и приступы желчной колики. Кроме того, имеющий место у части больных ЖКБ астено-вегетативный синдром, наряду с диспепсическими жалобами и необходимостью соблюдения диеты для избежания приступов, также могут вносить вклад в снижение качества жизни.

Таблица 20 – Предоперационные показатели качества жизни в группах исследования по опроснику SF-36

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр» N=44	«Изменения липидного спектра» N=52	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Физическое функционирование (PF), балл	47,5 (41,4; 52,9)	46,5 (40,1; 50,1)	0,350
Психологическое здоровье (MH), балл	50,44 (44,5; 56,5)	48,1 (37,4; 57,0)	0,246

3.2. Интерпретация данных, полученных в ходе проспективного наблюдения

Всем пациентам в обеих группах была выполнена четырехпортовая лапароскопическая холецистэктомия. Следует отметить, что осложнений, связанных с оперативным вмешательством и анестезиологическим сопровождением, в обеих группах не наблюдалось, длительность госпитализации составляла в среднем 4-5 суток [46]. В рамках проспективного наблюдения согласно дизайну исследования повторный прием и обследование проводились через 3 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

3.2.1. Динамика клинических данных обследованных после холецистэктомии

Поскольку статистически значимой разницы по признакам, отражающим клиническую картину заболевания и объективный статус, в группах не наблюдалось ни исходно, ни в проспективных точках, эти признаки в динамике приведены для общей когорты пациентов.

В общей когорте пациентов через 3 месяца после операции число пациентов, имеющих жалобы на абдоминальную боль, уменьшилось с 90,6% до 36,5% ($p < 0,0001$). Однако болевой синдром все же сохранялся у части больных с локализацией в правом подреберье или эпигастрии, интенсивность боли была невысока и составляла 1 (13,5%) или 2 (23,0%) балла. Связь болевого синдрома с погрешностями в диете отмечалась в половине случаев. Объяснением сохраняющегося низкоинтенсивного болевого синдрома могут быть недиагностированные до операции функциональные расстройства системы пищеварения. Через 12 месяцев описанные изменения сохранялись без статистически значимых изменений. Известно, что спазм сфинктера Одди, формирующийся после холецистэктомии, наиболее выражен в течение года после оперативного лечения. Полученный нами результат по динамике болевого синдрома после холецистэктомии соответствует данным литературы. Эпизодов желчной колики и повторных госпитализаций с болевым синдромом после оперативного лечения не наблюдалось. Данные о распространенности и выраженности болевого синдрома до и после холецистэктомии приведены на рисунке 15.

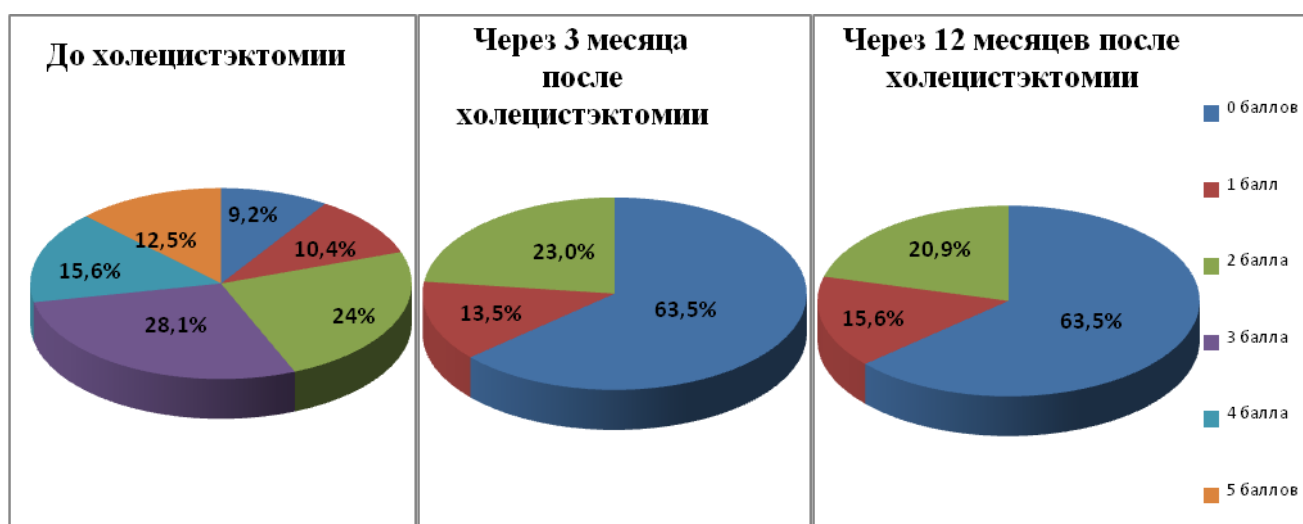


Рисунок 15 – Распространенность и выраженность болевого синдрома до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии

Через 3 месяца статистически значимо уменьшилось число жалоб респондентов на тошноту ($p = 0,001$), изжогу ($p = 0,004$), отрыжку воздухом ($p = 0,005$), горечь во

рту ($p=0,033$). Рвоты у пациентов динамики не наблюдалось, как и жалоб на отрыжку кислым. Отмечался прирост числа жалоб на отрыжку горьким, но он оказался статистически незначимым ($p=0,083$). Уменьшилось число пациентов с явлениями метеоризма с 61,5% до 44,1% ($p=0,026$).

Через 12 месяцев после операции при сравнении с предоперационными данными статистически значимо уменьшилось число жалоб на тошноту ($p<0,0001$), отрыжку воздухом ($p=0,004$). Жалобы на отрыжку горьким и горечь во рту в сравнении с исходными показателями статистически значимо не изменились. Явления метеоризма сохранялись у 16,7% пациентов. Динамика распространенности симптомов до и после оперативного лечения приведена на рисунке 16, выраженности метеоризма – на рисунке 17.

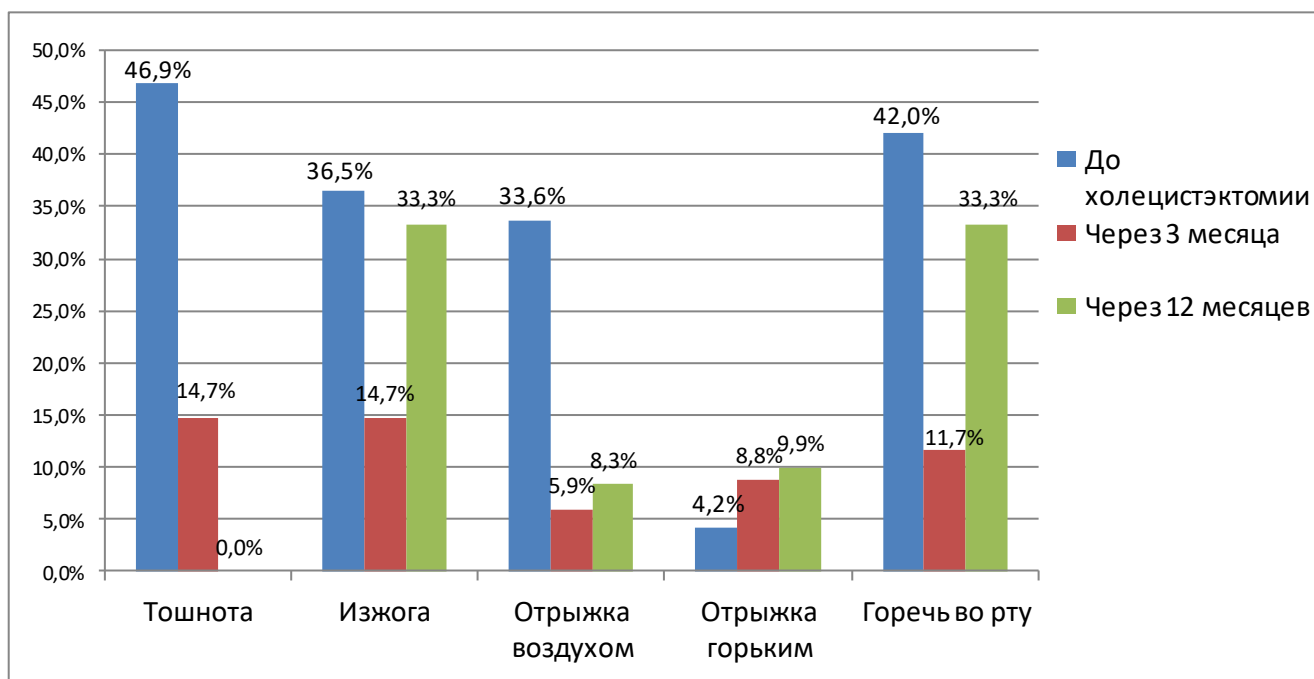


Рисунок 16 – Распространенность симптомов у пациентов до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии

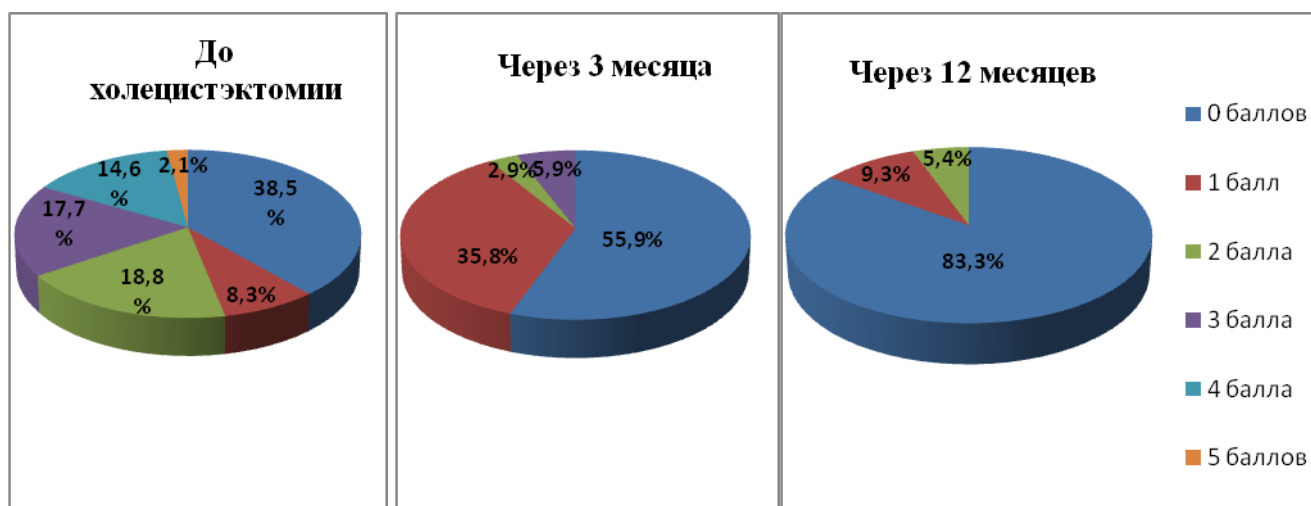


Рисунок 17 – Выраженность метеоризма до и через 3, 12 месяцев после оперативного лечения

Через 3 месяца наблюдались изменения и в распределении пациентов по типам стула (рисунок 18). 1 тип стула в динамике не зарегистрирован. Распределение между 3 и 4 типом изменилось в сторону преобладания 4 типа. Число пациентов с 6 типом стула возросло с 8,3% до 18,2% ($p=0,023$). Данные изменения можно объяснить нарушением периодичности поступления потока ЖК. Через год указанные изменения сохранялись, только частота 6 типа стула снизилась до 6,8%. После оперативного лечения колебания стула и эпизоды жирного блестящего стула у пациентов не отмечались.

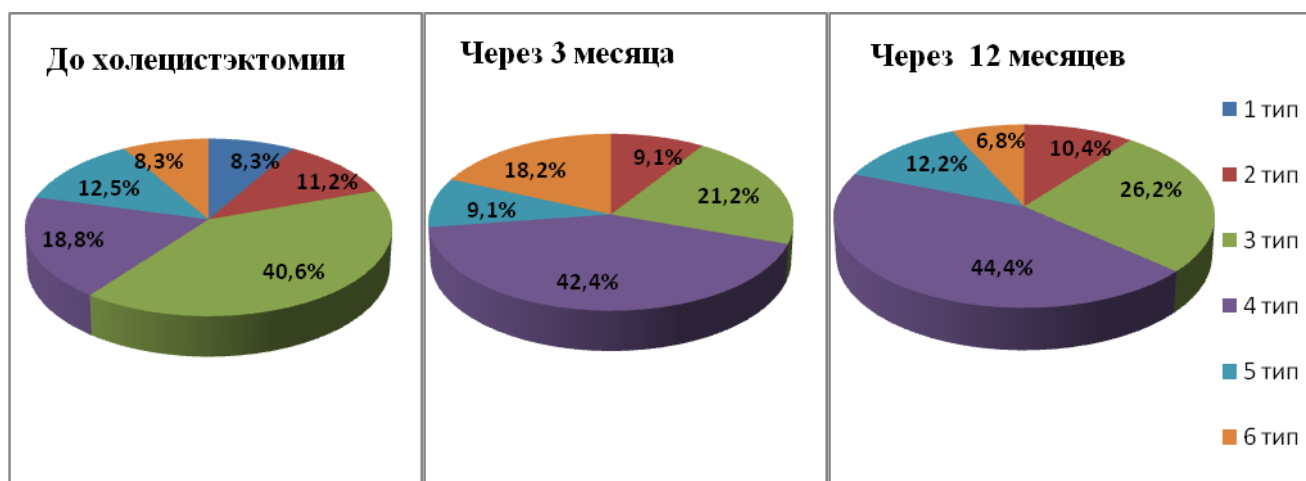


Рисунок 18 – Типы стула по Бристольской шкале до и через 3, 12 месяцев после оперативного лечения

Болезненность при глубокой пальпации живота сохранялась у 10 (10,4%) пациентов через 3 и 12 месяцев после холецистэктомии. Болезненность в точках пальпации поджелудочной железы не определялась.

При сравнении показателей массы тела, индекса массы тела и окружности живота выявлена следующая динамика: через 3 месяца после операции отмечалось снижение массы тела, а через 12 месяцев после оперативного лечения масса тела увеличилась по сравнению с исходными показателями (таблица 21). Изменения массы тела в проспективных точках оказались статистически значимыми. Такие же изменения, разумеется, произошли с индексом массы тела (рисунок 19). При этом показатели окружности живота оставались стабильными, их колебания были статистически незначимыми. Снижение массы тела и ее индекса через 3 месяца после операции вероятнее всего связано с диетотерапией. В первые месяцы после операции пациенты стараются придерживаться рекомендаций по питанию, чего не наблюдается в более позднем периоде. Пациенты возвращаются к приему продуктов, которые провоцировали ранее болевой синдром. В то же время, описаны результаты исследований, продемонстрировавшие повышение индекса массы тела пациентов, строго соблюдающих гипохолестериновую диету после холецистэктомии. Уровни артериального давления также статистически значимой разницы в динамике не продемонстрировали.

Таблица 21 – Антропометрические данные пациентов до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии

Показатель	До холецистэктомии и	Через 3 месяца после холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень Р
	Me (Q ₁ :Q ₃)			
Масса тела, кг	79,0 (65,0; 92,0)	70,7 (65,0; 78,1)	89,6 (74,8;94,0)	*0,013

Продолжение таблицы 21

Индекс массы тела, кг/м ²	27,0 (23,0; 30,0)	25,4 (22,6; 27,4)	29,2 (23,0;34,4)	*0,011
Окружность живота, см	93,0 (80,0; 100,0)	93,0 (89,0; 94,5)	94,0 (80,0;103,0)	0,132

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

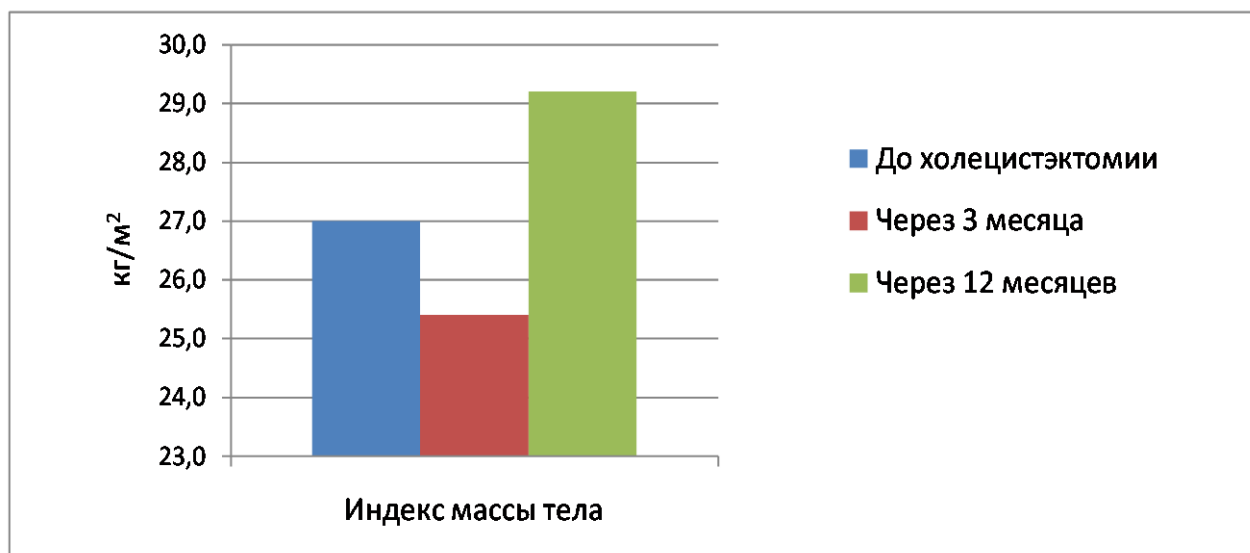


Рисунок 19 – Индекс массы тела пациентов до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии

3.2.2. Оценка динамики лабораторных и инструментальных данных после холецистэктомии

Через 3 и 12 месяцев после перенесенной холецистэктомии в обеих группах статистически значимых изменений показателей клинического и биохимического анализа крови в сравнении с предоперационными показателями выявлено не было. Показатели копрограммы также значимой динамики не продемонстрировали, нейтральный жир и йодофильная флора не определялись.

В группе «Нормальный липидный спектр» через 3 месяца после операции наблюдалось статистически значимое снижение уровней триглицеридов и ЛПОНП. Отмечалось также снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и

коэффициента атерогенности, а также повышение уровня ЛПВП, однако эти изменения оказались статистически незначимыми (таблица 22).

Таблица 22 – Показатели липидограммы в группе «Нормальный липидный спектр» до и через 3 месяца после холецистэктомии, N=44 [47]

Показатель	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Уровень р
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Общий холестерин, ммоль/л	5,07 (4,69; 5,4)	4,92 (4,75; 5,4)	0,278
ЛПНП, ммоль/л	3,12 (2,72; 3,38)	3,05 (2,57; 3,46)	0,731
Триглицериды, ммоль/л	1,01 (0,83; 1,24)	0,88 (0,75; 1,38)	*0,015
ЛПОНП, ммоль/л	0,46 (0,38; 0,57)	0,40 (0,34; 0,65)	*0,048
ЛПВП, ммоль/л	1,38 (1,30; 1,49)	1,39 (1,26; 1,67)	0,440
Коэффициент атерогенности	2,51 (1,98; 3,02)	2,41 (2,02; 3,05)	0,130

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

Однако через 12 месяцев группа «Нормальный липидный спектр» продемонстрировала статистически значимое повышение уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности (таблица 23). Следует подчеркнуть, что именно через 12 месяцев после оперативного вмешательства у 40% пациентов этой группы впервые зарегистрировано повышение индекса атерогенности выше нормальных значений. [43]. И тут полученные нами данные соответствуют многочисленным указаниям мировой литературы о неблагоприятных метаболических последствиях в отдаленном периоде после холецистэктомии.

Таблица 23 – Показатели липидограммы в группе «Нормальный липидный спектр» до и через 12 месяцев после холецистэктомии, N=44 [43]

Показатель	До холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень р
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Общий холестерин, ммоль/л	5,07 (4,69; 5,4)	6,05 (4,63; 6,03)	*0,041
ЛПНП, ммоль/л	3,12 (2,72; 3,38)	3,89 (2,79; 4,19)	*0,019
Триглицериды, ммоль/л	1,01 (0,83; 1,24)	1,52 (0,91; 2,09)	*0,012
ЛПОНП, ммоль/л	0,46 (0,38; 0,57)	0,70 (0,42; 0,96)	*0,012
ЛПВП, ммоль/л	1,38 (1,30; 1,49)	1,15 (0,93; 1,57)	0,091
Коэффициент атерогенности	2,51 (1,98; 3,02)	3,65 (2,74; 5,01)	**0,008

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

В группе «Изменения липидного спектра» через 12 месяцев после операции статистически значимых изменений показателей липидограммы в сравнении с исходными показателями не выявлено (таблица 24). Значения коэффициента атерогенности в группах через год после оперативного вмешательства представлены на рисунке 20, где четко видно, что значения коэффициента атерогенности в группах стали приближены друг к другу [43].

Таблица 24 – Показатели липидограммы в группе «Изменения липидного спектра» до и через 12 месяцев после холецистэктомии, N=52 [43]

Показатель	До холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень р
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Общий холестерин, ммоль/л	5,98 (4,70; 6,83)	6,20 (4,67; 6,30)	0,245

Продолжение таблицы 24

ЛПНП, ммоль/л	3,70 (2,86; 4,71)	3,90 (3,01; 4,16)	0,084
Триглицериды, ммоль/л	1,51 (1,24; 2,01)	1,40 (0,96; 2,08)	0,510
ЛПОНП, ммоль/л	0,69 (0,57; 0,92)	0,64 (0,44; 0,95)	0,490
ЛПВП, ммоль/л	1,15 (0,97; 1,45)	1,21 (0,98; 1,66)	0,777
Коэффициент атерогенности	3,84 (3,11; 4,40)	3,36 (2,73; 4,53)	0,272

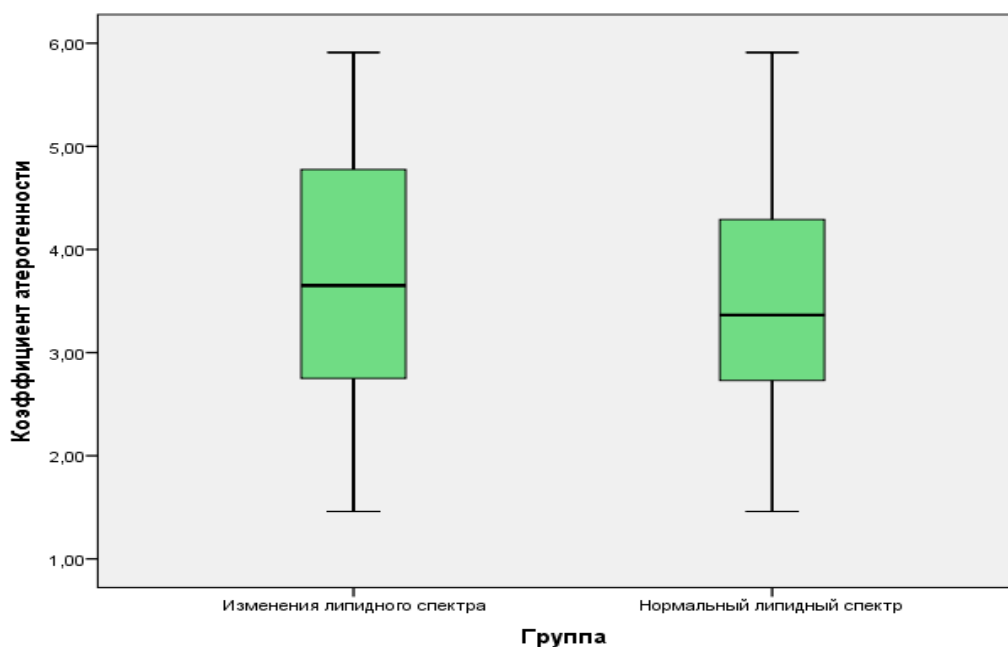


Рисунок 20– Значения коэффициента атерогенности в группах через 12 месяцев после оперативного вмешательства [43]

Через 3 месяца после холецистэктомии данные УЗИ органов брюшной полости в сравнении с исходными показателями статистически значимо не различались. У одного пациента из группы «Нормальный липидный спектр» были выявлены признаки расширения холедоха. Через 12 месяцев после вмешательства по данным УЗИ органов брюшной полости в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» статистически значимых изменений по сравнению с предоперационными показателями также не выявлено. Частота выявления признаков стеатогепатоза возросла статистически незначимо – с 47,7%

до 57,1% ($p=0,414$), и с 61,5% до 66% ($p=0,317$), соответственно. Другие показатели значимой динамики не продемонстрировали. Признаки расширения холедоха у одного пациента, выявленные при предыдущем УЗИ, сохранялись.

По данным МРХПГ через 3 месяца после холецистэктомии признаков конкрементов холедоха не было обнаружено. У 3 пациентов из группы «Нормальный липидный спектр» и 4 обследованных из группы «Изменения липидного спектра» были выявлены признаки стриктуры холедоха с участком его расширения, а также расширением общего печеночного протока. По поводу выявленных стриктур пациенты были направлены на консультацию к хирургу, показаний для хирургической коррекции выявлено не было. Через 12 месяцев после холецистэктомии данные МРХПГ у пациентов оставались прежними. Признаки стриктуры холедоха у пациентов, выявленные при предыдущем исследовании, сохранялись без динамики, новых случаев диагностировано не было.

3.2.3. Изменение содержания желчных кислот в плазме крови пациентов после холецистэктомии

После холецистэктомии в группе «Нормальный липидный спектр» уровни всех ЖК в плазме крови продемонстрировали однонаправленные изменения в проспективных точках (таблица 25). Следует отметить, что уровни всех кислот кроме литохолевой изменились статистически значимо и уменьшились в динамике, только УДХК показала прирост. В то же время уменьшилось содержание и ХДХК, уровни которой были исходно снижены у значительной части больных.

Таблица 25 – Уровни желчных кислот в плазме крови в группе «Нормальный липидный спектр» до и через 3,12 месяцев после холецистэктомии, N=44

Показатель	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень р
	Me (Q ₁ :Q ₃)			
Холевая, нг/мл	126,2 (73,1; 224,6)	22,2 (18,6; 44,0)	60,5 (19,1; 95,7)	*0,016
Дезоксихолевая, нг/мл	331,1 (245,0; 408,3)	155,1 (29,4; 220,4)	105,5 (55,6; 192,3)	*0,012
Хенодезоксихолевая, нг/мл	91,8 (46,6; 147,3)	41,7 (16,2; 79,1)	43,0 (22,4; 97,2)	*0,010
Урсодезоксихолевая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	64,9 (31,8; 237,5)	67,3 (41,8; 128,2)	*0,011
Литохолевая, нг/мл	11,0 (6,5; 34,6)	10,1 (6,1; 13,4)	8,8 (5,7; 9,3)	0,161
Гликохолевая, нг/мл	226,4 (222,9; 274,4)	52,6 (27,4; 92,1)	36,1 (29,7; 62,9)	*0,012
Таурохолевая, нг/мл	89,4 (69,2; 142,1)	48,2 (22,4; 120,9)	40,8 (24,3; 55,9)	*0,014

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

В группе «Изменения липидного спектра» через 3 месяца уровни почти всех ЖК, кроме ХДХК и УДХК, в плазме крови снизились (статистически значимо, кроме литохолевой). Интересно, что в этой группе содержание ХДХК значимых изменений не продемонстрировало. Через 12 месяцев после холецистэктомии в группе «Изменения липидного спектра» наблюдалось статистически значимое снижение уровней ДХК и гликохолевой кислот, остальные ЖК статистически значимо не изменились (таблица 26) [43].

Таблица 26 – Уровни желчных кислот в плазме крови в группе «Изменения липидного спектра» до и через 12 месяцев после холецистэктомии, N=52

Показатель	До холецистэктомии	Через 12 месяцев после холецистэктомии	Уровень р
------------	--------------------	--	-----------

Продолжение таблицы 26

	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Холевая, нг/мл	69,4 (64,5; 81,8)	39,9 (28,5; 83,3)	0,398
Дезоксихолевая, нг/мл	303,4 (168,7; 376,2)	76,5 (59,0; 163,8)	*0,018
Хенодезоксихоле вая, нг/мл	71,1 (30,2; 127,6)	76,0 (51,3; 477,5)	0,091
Урсодезоксихоле вая, нг/мл	53,3 (16,2; 149,4)	51,4 (41,7; 109,1)	0,310
Литохолевая, нг/мл	11,8 (7,2; 37,7)	9,2 (6,0; 13,2)	0,398
Гликохолевая, нг/мл	248,8 (217,0; 288,1)	37,6 (30,2; 70,8)	*0,043
Таурохолевая, нг/мл	114,3 (79,8; 170,2)	50,1 (31,1; 196,6)	0,735

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

Таким образом, в динамике показателей ЖК плазмы крови в целом определяется такая закономерность: исходно повышенные уровни ЖК после холецистэктомии снижаются, приближаясь к нормальным значениям. Следует особо подчеркнуть, что при этом у пациентов группы «Нормальный липидный спектр» после холецистэктомии уменьшаются исходно сниженные уровни ХДХК, что вероятно, влияет на отрицательную динамику показателей липидограммы в данной группе.

3.2.4. Изменение показателей психологического статуса и качества жизни пациентов после лапароскопической холецистэктомии

Показатели психологического статуса и качества жизни в группах «Нормальный липидный спектр» и «Изменения липидного спектра» не различались ни до оперативного лечения, ни после него. Поэтому в динамике оценивались показатели всех пациентов без деления на группы. В общей

когорте пациентов уже через 3 месяца после операции определялось статистически значимое снижение частоты выявления признаков субклинической тревоги – с 17,7% до 8,3% ($p=0,033$), депрессии – с 8,3% до 2,1% ($p=0,026$), исчезновение признаков клинически выраженной тревоги и депрессии. Данные через 12 месяцев не отличались от данных, зарегистрированных через 3 месяца. Закономерно, что изменения психологического статуса после оперативного лечения наблюдались у пациентов с сохраняющимися жалобами. Это может быть связано с присутствием у данных пациентов функциональных расстройств, формирование которых неразрывно связано с особенностями высшей нервной деятельности, а именно состояние психо-эмоционального фона человека. Динамика числа пациентов с признаками субклинической и клинически выраженной тревоги/депрессии по данным шкалы HADS приведена на рисунке 21.

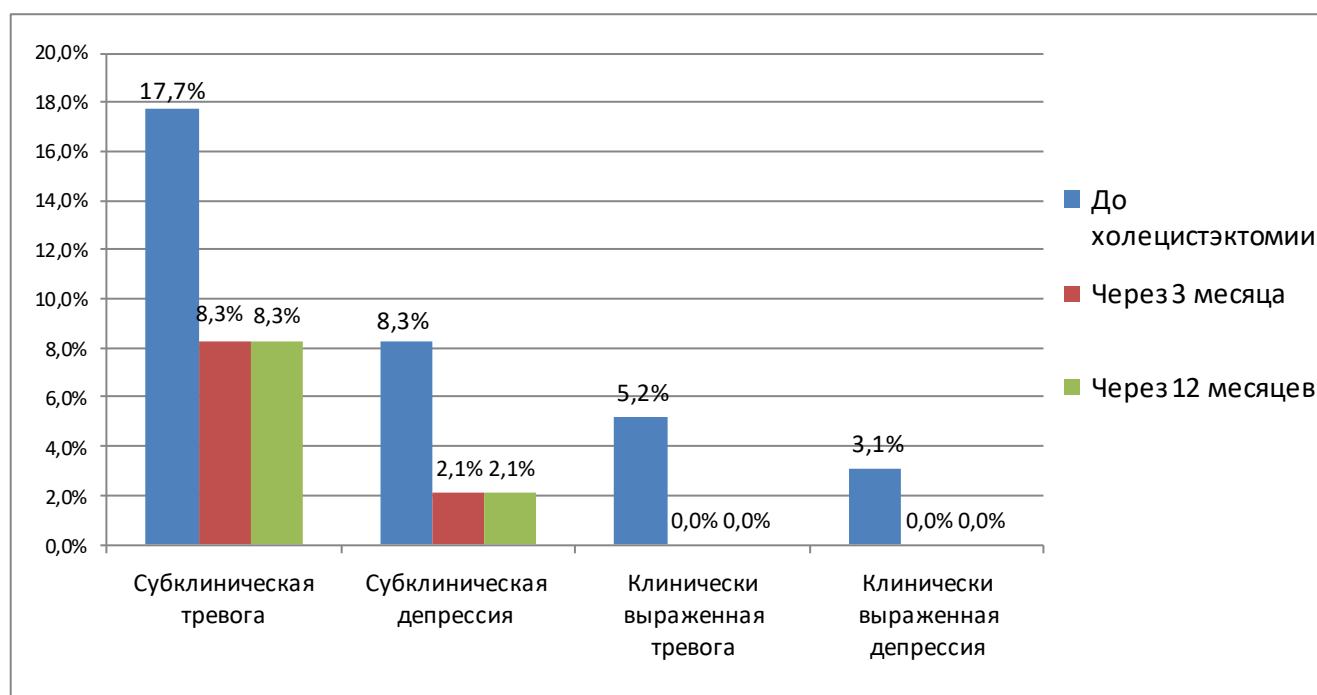


Рисунок 21 – Частота выявления признаков субклинической и клинически выраженной тревоги/депрессии в общей когорте пациентов до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии.

При оценке качества жизни по шкалам GSRS через 3 месяца после холецистэктомии выраженность гастроэнтерологических жалоб статистически

значимо уменьшилась по шкалам, отражающим синдромы боли ($p=0,005$), рефлюкса ($p=0,005$), диспепсии ($p=0,003$), запоров ($p=0,023$) и суммарное измерение ($p=0,029$). Жалобы, отражающие диарейный синдром, через 3 месяца показали незначимый прирост ($p=0,065$). Через 12 месяцев после операции показатели по шкалам GSRs статистически значимо уменьшились по всем показателям, кроме синдрома диареи, снижение показателей которого оказалось статистически незначимым (рисунок 22).

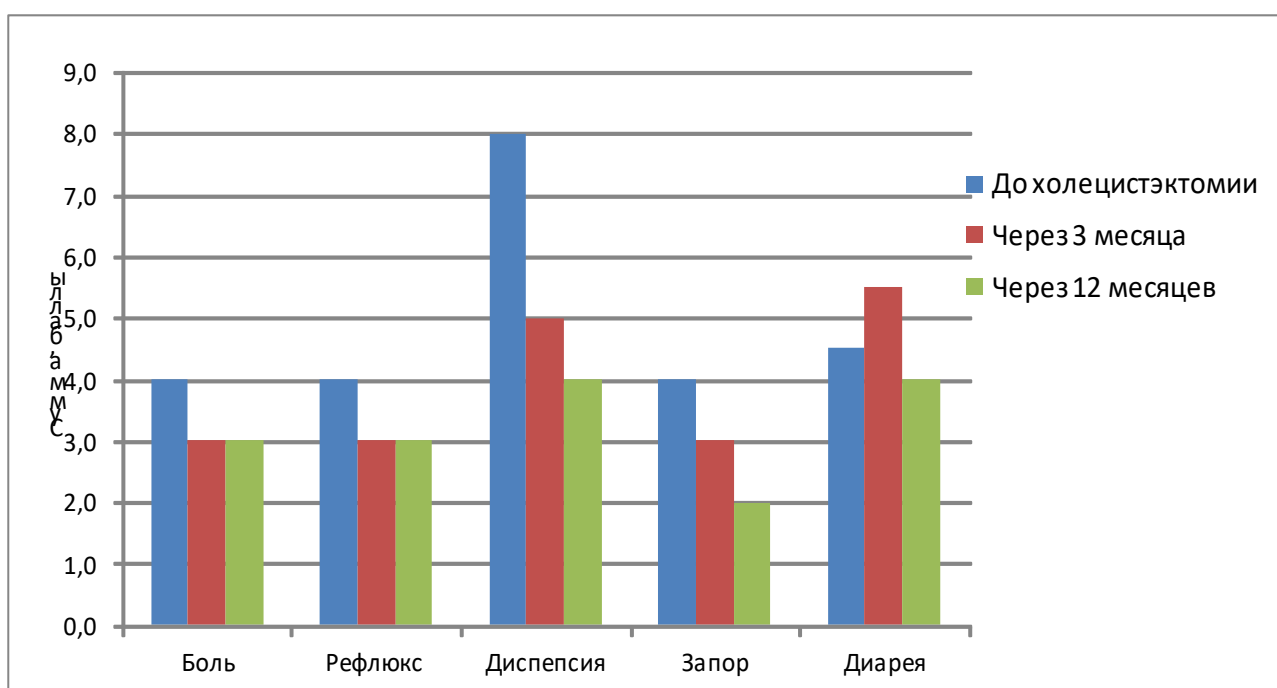


Рисунок 22 – Показатели оценки гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRs в общей когорте пациентов до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии

В динамике через 3 месяца после холецистэктомии показатель физического функционирования в общей когорте пациентов показал значимый прирост ($p=0,001$). В то же время показатель психологического здоровья значимо не изменился ($p=0,305$). Через 12 месяцев статистически значимого прироста в сравнении с показателями, зарегистрированными через 3 месяца, не наблюдалось. Очевидно, оперативное лечение способствовало устранению ограничений для выполнения физических нагрузок, которые до операции могли провоцировать болевой синдром. Показатели качества жизни до и после оперативного лечения представлены на рисунке 23.

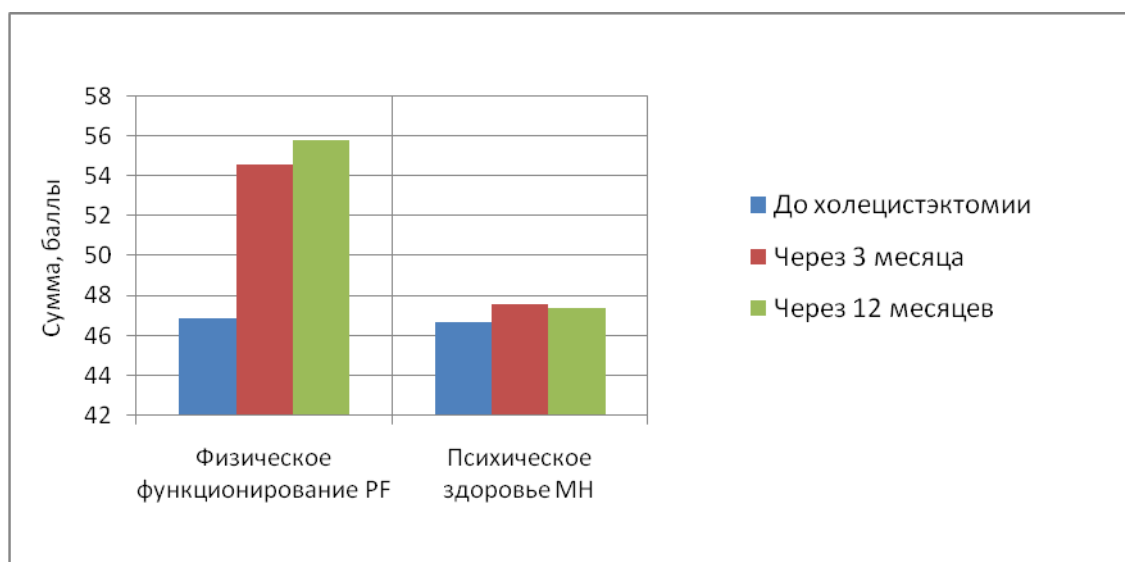


Рисунок 23 – Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в общей когорте пациентов до и через 3, 12 месяцев после холецистэктомии

Дополнительно в динамике оценивались данные пациентов, которые не имели жалоб и оперировались с бессимптомным камненосительством. У 2 из 9 пациентов жалобы впервые появились после оперативного лечения. Пациентов беспокоил болевой синдром в правом подреберье низкой интенсивности, который не всегда имел связь с приемом пищи, а также отрыжка горьким. У 1 пациента по данным МРХПГ сформировалась стриктура холедоха. Показатели качества жизни по шкале оценки гастроэнтерологических жалоб GSRS, определяющих диарейный синдром, продемонстрировали статистически значимый ($p=0,046$) прирост с 3,0 (3,0; 3,5) до 9,5 (3,0; 10,0). У 1 пациента появились признаки субклинической тревоги. Показатель психического функционирования (MH) по опроснику SF-36 продемонстрировал снижение ($p=0,040$) с 51,8 (50,5; 52,0) до 46,9 (46,1; 47,0).

3.2.5. Дифференцированный подход к терапии пациентов группы «Изменения липидного спектра»

В подгруппах пациентов группы «Изменения липидного спектра» с приемом УДХК и без него после оперативного лечения наблюдались различия в некоторых клинических и лабораторных данных.

Так, через 3 месяца после операции в подгруппе с приемом УДХК наблюдалось статистически значимо меньше число жалоб на отрыжку ($p=0,036$) и горечь во рту ($p=0,026$). Через 12 месяцев при опросе было выявлено, что у двух пациентов после окончания приема УДХК вновь возобновились жалобы, присутствовавшие до операции: низкоинтенсивные боли в правом подреберье, горечь во рту, отрыжка горьким. Вероятно, ведущую роль в симптоматике в данном случае играло именно функциональное расстройство, и холецистэктомия не избавила пациентов от симптомов.

Выявлены статистически значимые различия между подгруппами в показателях липидограммы. Через 3 месяца в группе «Изменения липидного спектра» у пациентов, получивших курсовой прием УДХК, показатели липидного спектра продемонстрировали статистически значимое снижение уровня ЛПНП и коэффициента атерогенности. Другие показатели липидограммы изменились статистически незначимо. В подгруппе пациентов, не принимавших курс УДХК, статистически значимых изменений липидограммы не зарегистрировано (таблицы 27 и 28). Через 12 месяцев в показателях липидограммы между подгруппами по приему УДХК значимых различий выявлено не было, что можно объяснить ограниченным тремя месяцами курсом приема препарата и отсутствием повторных курсов приема в течение года [43]

Таблица 27 – Показатели липидограммы в группе «Изменения липидного спектра» в подгруппе с приемом урсодезоксихолевой кислоты, N=26

Показатель	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Уровень р
Me (Q ₁ :Q ₃)			
Общий холестерин, ммоль/л	5,67 (4,31; 6,30)	5,93 (4,38; 6,9)	0,090
ЛПНП, ммоль/л	3,88 (2,70; 4,26)	3,18 (2,55; 4,15)	*0,030
Триглицериды, ммоль/л	1,41 (1,25; 1,68)	1,09 (1,03; 2,82)	0,600
ЛПОНП, ммоль/л	0,65 (0,57; 0,77)	0,50 (0,49; 1,29)	0,151
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,93; 1,48)	1,53 (0,87; 1,65)	0,151
Коэффициент атерогенности	3,81 (3,09; 4,25)	3,13 (2,70; 3,23)	**0,006

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Таблица 28 – Показатели липидограммы в группе «Изменения липидного спектра» в подгруппе без приема урсодезоксихолевой кислоты, до и через 3 месяца после холецистэктомии, N=26 [43]

Показатель	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Уровень р
Me (Q ₁ :Q ₃)			
Общий холестерин, ммоль/л	5,86 (4,31; 6,30)	5,99 (4,38; 6,9)	0,151
ЛПНП, ммоль/л	3,52 (2,85; 4,25)	3,77 (2,70; 4,26)	0,310
Триглицериды, ммоль/л	1,38 (1,25; 1,68)	1,49 (1,03; 2,82)	0,256
ЛПОНП, ммоль/л	0,69 (0,57; 0,77)	0,72 (0,49; 1,29)	0,151
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,93; 1,48)	1,13 (0,87; 1,65)	0,151
Коэффициент атерогенности	3,88 (3,09; 4,25)	3,93 (3,27; 4,23)	0,350

Что касается содержания ЖК в плазме крови, в подгруппе пациентов с приемом УДХК, через 3 месяца после операции наблюдался статистически значимый прирост уровня УДХК ($p=0,008$). В обеих подгруппах, как и в группе «Изменения липидного спектра» в целом, статистически значимо снизились уровни холевой, дезоксихолевой, гликохолевой и таурохолевой кислот (таблицы 29 и 30).

Таблица 29 – Уровни желчных кислот в плазме крови в группе «Изменения липидного спектра» в подгруппе без приема урсодезоксихолевой кислоты до и через 3 месяца после холецистэктомии, N=26

Показатель	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Уровень p
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Холевая, нг/мл	73,7 (65,2; 82,1)	21,3 (18,2; 24,6)	**0,009
Дезоксихолевая, нг/мл	363,1 (303,4; 402,9)	81,7 (35,5; 101,2)	*0,018
Хенодезоксикол евая, нг/мл	57,8 (56,5; 134,7)	62,0 (5,9; 78,7)	0,256
Урсодезоксикол евая, нг/мл	83,3 (46,7; 219,0)	89,3 (53,0; 72,1)	0,273
Литохолевая, нг/мл	19,8 (11,1; 58,4)	11,7 (5,6; 88,0)	0,056
Гликохолевая, нг/мл	234,2 (81,9; 276,5)	29,6 (24,7; 31,2)	*0,012
Таурохолевая, нг/мл	94,5 (79,8; 119,0)	21,8 (16,3; 26,4)	*0,014

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Таблица 30 – Уровни желчных кислот в плазме крови в группе «Изменения липидного спектра» в подгруппе с приемом урсодезоксихолевой кислоты до и через 3 месяца после холецистэктомии, N=26

Показатель	До холецистэктомии	Через 3 месяца после холецистэктомии	Уровень p
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Холевая, нг/мл	68,4 (61,5; 81,0)	23,0 (18,4; 41,1)	*0,017

Продолжение таблицы 30

Дезоксихолевая, нг/мл	304,7 (165,8; 361,0)	159,9 (39,2; 278,7)	*0,021
Хенодезоксихол евая, нг/мл	74,4 (22,6; 127,6)	73,0 (18,4; 112,2)	0,520
Урсодезоксихол евая, нг/мл	57,9 (34,7; 98,7)	82,3 (26,4; 314,4)	**0,008
Литохолевая, нг/мл	11,5 (5,9; 29,4)	10,9 (7,3; 13,0)	0,161
Гликохолевая, нг/мл	249,1 (226,6; 357,9)	66,3 (29,7; 107,7)	*0,012
Таурохолевая, нг/мл	126,2 (90,2; 177,9)	63,9 (27,8; 188,8)	*0,036

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

При оценке качества жизни по шкалам GSRS через 3 месяца (рисунок 24) в подгруппе пациентов, принимавших курс УДХК, оказалась статистически значимо ниже выраженность гастроэнтерологических жалоб, характеризующих синдром диспепсии ($p=0,003$), рефлюкса ($p=0,025$) и запора ($p=0,023$). Таким образом, качество жизни пациентов, принимавших курс УДХК, оказалось выше, чем в группе, получившей только немедикаментозные рекомендации. Через 12 месяцев показатели в этой подгруппе значимо не отличались от показателей всей когорты.

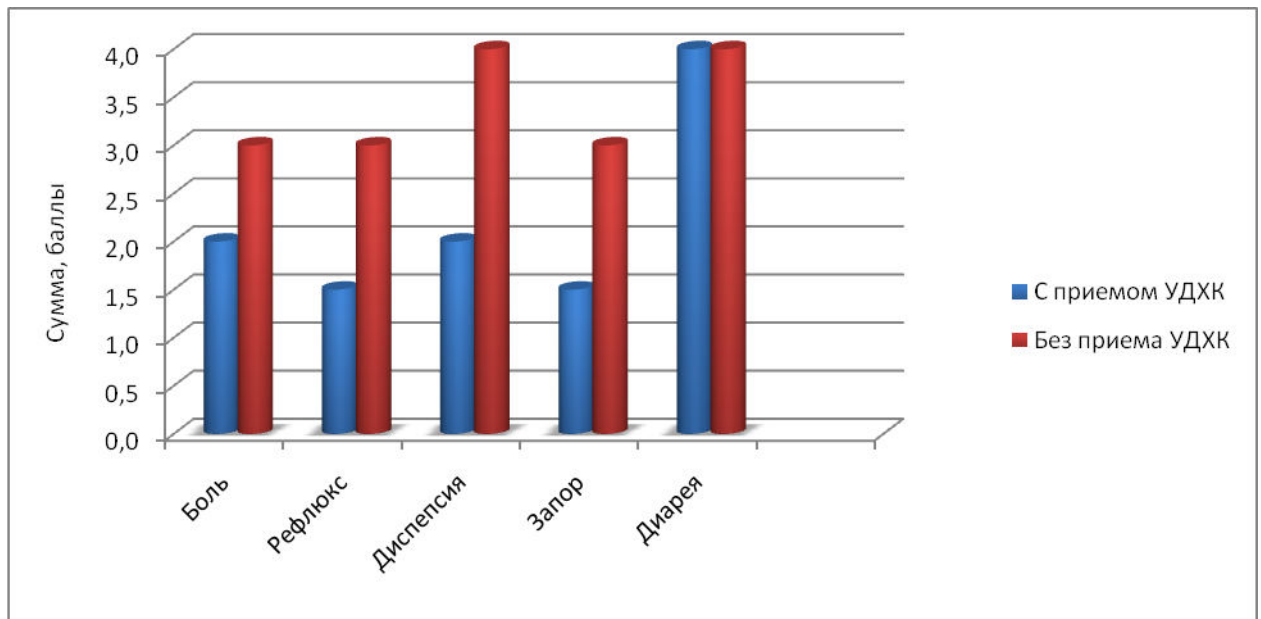


Рисунок 24 – Выраженность гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRRS в подгруппах наблюдения через 3 месяца после холецистэктомии

Благоприятные плейотропные эффекты препаратов УДХК освещены в литературе достаточно широко. Наше исследование также продемонстрировало, что прием препаратов УДХК в постхолецистэктомическом периоде повышает качество жизни пациентов, эффективно устраняя диспептические жалобы, а также позволяет скорректировать негативные изменения липидного спектра крови.

3.3. Многомерный статистический анализ полученных данных

3.3.1. Анализ корреляционных связей между выделенными целевыми переменными и исследуемыми показателями

В ходе проведенного корреляционного анализа изучены связи между показателями ЖК плазмы крови и желчи, связи между уровнями ЖК и показателями липидограммы, значениями индекса массы тела, а также выраженностью гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRRS.

Были изучены корреляционные связи между предоперационными уровнями ЖК плазмы крови и содержанием ЖК в операционной желчи. Интересно, что такая прямая связь установлена нами только для УДХК: $\rho=0,397$ ($p=0,003$).

3.3.1.1. Корреляционные связи между уровнями желчных кислот плазмы крови и индексом массы тела

Через 12 месяцев после холецистэктомии выявлены корреляционные связи между показателями индекса массы тела и уровнями следующих кислот в плазме крови: ХДХК и УДХК (сильная обратная), гликохолевой (сильная прямая), литохолевой и таурохолевой (средней силы прямая). Полученные данные приведены в таблице 31 и свидетельствуют о том, что снижение уровня ХДХК и УДХК, а также повышение уровня литохолевой и связанных ЖК, могут быть ассоциированы с повышением массы тела.

Таблица 31 – Корреляционные связи между уровнями желчных кислот плазмы крови и индексом массы тела через 12 месяцев после холецистэктомии

Желчная кислота	Индекс массы тела
Хенодезоксихолевая	$\rho = -0,824$ ** $p = 0,001$
Урсодезоксихолевая	$\rho = -0,765$ ** $p = 0,004$
Литохолевая	$\rho = 0,588$ * $p = 0,044$
Таурохолевая	$\rho = 0,588$ * $p = 0,044$
Гликохолевая	$\rho = 0,882$ *** $p < 0,0001$

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

*** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

3.3.1.2. Корреляционные связи между уровнями желчных кислот плазмы крови и показателями липидограммы

Были установлены корреляционные связи средней силы между уровнями отдельных ЖК плазмы крови и показателями липидограммы в исследуемых группах, определенными перед оперативным вмешательством.

В группе «Нормальный липидный спектр» была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ХДХК и показателями общего холестерина, ЛПНП, коэффициента атерогенности. Также выявлена прямая корреляционная связь между уровнями литохолевой, таурохолевой кислот и уровнями триглицеридов и ЛПОНП. Обратная корреляционная связь выявлена между уровнем холевой кислоты и уровнями триглицеридов и ЛПОНП (таблица 32).

Таблица 32 – Корреляционные связи между предоперационными уровнями липидов и желчных кислот плазмы крови в группе «Нормальный липидный спектр»

Липиды Желчная кислота	Триглицериды	ЛПОНП	Общий холестерин	ЛПНП	Коэфф. атерогенности
Холевая	$\rho=-0,487$ * $p=0,012$	$\rho=-0,487$ * $p=0,012$			
Хенодезоксихолевая			$\rho=0,496$ * $p=0,010$	$\rho=0,543$ ** $p=0,002$	$\rho=0,551$ ** $p=0,004$
Литохолевая	$\rho=0,443$ * $p=0,023$	$\rho=0,443$ * $p=0,023$			
Таурохолевая	$\rho=0,543$ ** $p=0,004$	$\rho=0,543$ ** $p=0,004$	$\rho=0,391$ * $p=0,049$		

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

В группе «Изменения липидного спектра» была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем УДХК и показателями общего холестерина, ЛПНП, коэффициента атерогенности. Уровни холевой, литохолевой кислот

показали обратную корреляционную связь с показателями триглицеридов и ЛПОНП (таблица 33).

Таблица 33 – Корреляционные связи между предоперационными уровнями липидов и желчных кислот плазмы крови в группе «Изменения липидного спектра»

Липиды Желчная кислота	Триглицериды	ЛПОНП	Общий холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Коэф. атерогенности
Холевая	$\rho=-0,424$ * $p=0,024$	$\rho=-0,423$ * $p=0,025$				
Урсодезоксихолевая			$\rho=-0,505$ ** $p=0,006$	$\rho=-0,419$ * $p=0,027$	$\rho=-0,493$ ** $p=0,008$	
Литохолевая	$\rho=-0,412$ * $p=0,029$	$\rho=-0,415$ * $p=0,028$				$\rho=-0,384$ * $p=0,044$

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Через 3 месяца после холецистэктомии в группе «Нормальный липидный спектр» установлена сильная отрицательная связь между уровнями гликохолевой кислоты и ЛПВП, $\rho=-0,896$ ($p=0,003$). А в подгруппе пациентов, принимавших курс УДХК, была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем УДХК и показателями общего холестерина, ЛПНП, коэффициента атерогенности. Уровни гликохолевой кислоты показали обратную корреляционную связь с уровнями ЛПВП (таблица 34).

Таблица 34 – Корреляционные связи между уровнями желчных кислот плазмы крови и показателями липидограммы через 3 месяца после холецистэктомии в группе «Изменения липидного спектра» у пациентов, принимавших курс УДХК, N=26

Липиды	ЛПВП	Общий холестерин	ЛПНП	Коэф. атерогенности
Желчная кислота				
Урсодезоксихолевая		$\rho=-0,975$ ** $p=0,005$	$\rho=-0,872$ * $p=0,034$	$\rho=-0,872$ * $p=0,034$
Гликохолевая кислота	$\rho=-0,975$ ** $p=0,005$			

* – $p<0,05$ – различие статистически значимо

** – $p<0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Через 12 месяцев после оперативного лечения корреляции между уровнями ЖК и показателями липидограммы в группах были сходными, поэтому значения коэффициента корреляции и статистической значимости приведены для общей когорты пациентов. Выявлены обратные связи между уровнями холевой кислоты, ХДХК, литохолевой кислоты и коэффициентом атерогенности; между уровнями холевой кислоты и содержанием триглицеридов, ЛПОНП, между уровнями ХДХК и уровнем холестерина и ЛПНП. Положительная связь – между уровнями литохолевой кислоты и ЛПВП (таблица 35).

Таблица 35 – Корреляционные связи между уровнями желчных кислот плазмы крови и показателями липидограммы через 12 месяцев после холецистэктомии у пациентов без разделения на группы, N=96

Липиды	Триглицериды	ЛПОНП	Общий холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Коэф. атерогенности
Желчная кислота						
Холевая	$\rho=-0,855$ *** $p<0,0001$	$\rho=-0,855$ *** $p<0,0001$				$\rho=-0,891$ *** $p<0,0001$

Продолжение таблицы 35

Хенодесо ксихолева ая			$\rho=-0,600$ * $p=0,023$	$\rho=-0,636$ * $p=0,014$		$\rho=-0,782$ ** $p=0,001$
Литохол евая					$\rho=0,600$ * $p=0,023$	$\rho=-0,782$ ** $p=0,001$

* $-p < 0,05$ – различие статистически значимо

** $-p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

*** $-p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

ЖК являются важным звеном в процессах синтеза и метаболизма холестерина, поэтому выявленные связи, различающиеся до и после оперативного лечения, могут отражать сложную перестройку процессов липидного обмена, которая формируется у пациентов с ЖКБ после холецистэктомии и требует дальнейшего изучения.

3.3.1.3. Корреляционные связи между выраженностью гастроэнтерологических жалоб и уровнями желчных кислот плазмы крови и желчи

В ходе исследования установлены корреляционные связи между уровнями отдельных ЖК в крови пациентов и выраженностью гастроэнтерологических жалоб по шкале GSRS. Выраженность рефлюкс-синдрома обратно коррелировала с уровнями холевой, ДХК, УДХК; синдром запоров прямо коррелировал с уровнем литохолевой и гликохолевой кислот. Также выявлены корреляционные связи для синдрома запоров и диспепсии (таблица 36).

Таблица 36 – Корреляционные связи между выраженностью гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS и уровнями желчных кислот в плазме крови пациентов до холецистэктомии без разделения на группы, N=96

GSRS Желчная Кислота	Рефлюкс- синдром	Диарейный синдром	Синдром запоров	Диспептичес- кий синдром
Холевая	$\rho=-0,349$ * $p=0,015$	$\rho=-0,345$ * $p=0,016$		
Дезоксихолевая	$\rho=-0,615$ *** $p<0,0001$			
Урсодезоксихолевая	$\rho=-0,421$ ** $p=0,003$			
Литохолевая		$\rho=0,331$ * $p=0,021$	$\rho=0,323$ * $p=0,025$	
Гликохолевая			$\rho=0,436$ ** $p=0,002$	$\rho=-0,598$ *** $p<0,0001$

* – $p<0,05$ – различие статистически значимо

** – $p<0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

*** – $p<0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Также были установлены корреляционные связи между уровнями отдельных ЖК пузырной желчи пациентов и выраженностью гастроэнтерологических жалоб перед оперативным лечением по шкалам GSRS, характеризующих диспептический, диарейный синдром и синдром запоров. Выраженность диспептического синдрома прямо коррелировала с уровнями ДХК, ХДХК, синдром запоров прямо коррелировал с уровнем ДХК. Обратная корреляционная связь выявлена между выраженностью диарейного синдрома и уровнями ДХК, литохолевой и гликохолевой кислот (таблица 37).

Таблица 37 – Корреляционные связи между выраженностью гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRS перед холецистэктомией и уровнями желчных кислот в желчи пациентов без разделения на группы, N=96

Шкала GSRS Желчная Кислота	Диспептический синдром	Диарейный синдром	Синдром запоров

Продолжение таблицы 37

Дезоксихолевая	$\rho=0,308$ * $p=0,033$	$\rho=-0,321$ * $p=0,026$	$\rho=0,338$ * $p=0,019$
Хенодезоксихолевая	$\rho=0,413$ ** $p=0,004$		
Литохолевая		$\rho=-0,511$ *** $p<0,0001$	
Таурохолевая	$\rho=0,352$ * $p=0,014$		
Гликохолевая		$\rho=-0,334$ * $p=0,020$	

* – $p<0,05$ – различие статистически значимо** – $p<0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости*** – $p<0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Через 12 месяцев после оперативного лечения выявлены корреляционные связи между выраженностью диарейного синдрома и уровнями ХДХК, остальные ЖК коррелировали с выраженностью синдрома диспепсии (таблица 38), в том числе и УДХК. На уровень данной ЖК следует оказывать влияние с помощью назначения препаратов УДХК, которая способна замещать токсичные ЖК.

Таблица 38 – Корреляционные связи между выраженностью гастроэнтерологических жалоб по шкалам GSRС и уровнями желчных кислот в плазме крови пациентов через 12 месяцев после холецистэктомии без разделения на группы, N=96

GSRС	Диспептический синдром	Диарейный синдром
Желчная кислота		
Холевая	$\rho=-0,736$ ** $p=0,003$	
Дезоксихолевая	$\rho=-0,850$ *** $p<0,0001$	
Хенодезоксихолевая		$\rho=0,679$ ** $p=0,008$
Урсодезоксихолевая	$\rho=-0,548$ * $p=0,043$	

Продолжение таблицы 38

Литохолевая	$\rho=0,774$ ** $p=0,001$	
Таурохолевая	$\rho=0,736$ ** $p=0,003$	

* – $p < 0,05$ – различие статистически значимо

** – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

*** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Мы выявили ряд корреляций между уровнями отдельных ЖК и выраженностью гастроэнтерологических жалоб, определенных для пула пациентов с ЖКБ, и они различаются до и после оперативного лечения. Полученные нами данные могут служить ступенью в развитии понимания того, как именно формируются эти связи. Что касается корреляций между уровнями ЖК и изменениями частоты дефекаций, то они, безусловно опосредованы изменениями микробиоты, и детальное изучение связей метаболизма ЖК с микробным разнообразием кишечника в наши дни вызывает пристальный интерес научного сообщества.

3.3.2. Анализ отношения рисков развития негативных метаболических изменений после холецистэктомии

В рамках когортного исследования было рассчитано отношение рисков развития нарушений показателей липидного спектра после холецистэктомии в общей когорте наших пациентов. Данные расчета приведены в таблице 39. Оказалось, что холецистэктомия повышает риск развития негативных изменений показателей липидограммы в 1,6 раз, (95% ДИ 1.289; 1.929) [43]. Следует отметить, что негативные изменения показателей липидного профиля сыворотки после холецистэктомии развивались именно у тех пациентов, у которых исходно были нормальные показатели липидограммы.

Таблица 39 – Данные расчета отношения рисков развития изменений липидного спектра после холецистэктомии

	Изменения липидограммы есть	Изменений липидограммы нет	RR (95% ДИ)	Уровень p
Холецистэктомия				
Выполнена	82 (85,4%)	14 (14,6%)	1.577	**<0,0001
Не выполнена	52 (54,2%)	44 (45,8%)	(1.289; 1.929)	
Уровень хенодесоксиголевой кислоты				
Снижен	38 (39,5%)	26 (27,1%)	3,167	*0,0003
Не снижен	6 (6,3%)	26 (27,1%)	(1,497; 6,698)	

* – $p < 0,01$ – различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

** – $p < 0,001$ – различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На риск ухудшения показателей липидного спектра после холецистэктомии по полученным нами данным не повлияли такие факторы как: пол пациентов ($p=0,355$), курение ($p=0,721$), наличие избыточной массы тела ($p=0,124$), наличие ожирения ($p=0,236$). Что вполне логично, поскольку эти факторы имелись исходно, и группы с нормальным и измененным липидным спектром по этим признакам не различались. Не получено статистически значимых результатов и при анализе по уровням физической активности и другим анамнестическим признакам. При этом статистически значимое влияние на риск развития липидных расстройств продемонстрировало снижение уровня ХДХК. Согласно результатам проведенного нами анализа отношения рисков, снижение уровня ХДХК повышает риск развития негативных изменений липидного спектра в 3,2 раза, (95%ДИ 1,497; 6,698) (таблица 39). Данный результат служит справедливым подтверждением важности роли ХДХК в работе ядерных рецепторов, участвующих в механизмах регуляции липидного обмена.

Что касается влияния холецистэктомии на массу тела, то по нашим данным холецистэктомия повышает риск развития избыточной массы тела в 1,3 раза, (95%ДИ 1,068; 1,543), (таблица 40). Это соответствует многочисленным данным

литературы, свидетельствующим о том, что пациенты, перенесшие холецистэктомию, имеют более высокие значения индекса массы тела, чем пациенты с ЖКБ без холецистэктомии в анамнезе.

Таблица 40 – Данные расчета отношения рисков развития избыточной массы тела после холецистэктомии

	Повышение индекса массы тела есть	Повышение индекса массы тела нет	RR (95% ДИ)	Уровень р
Холецистэктомия: Выполнена	77 (80,2%)	19 (19,8%)	1,283 (1,068; 1,543)	0,011*
Не выполнена	60 (62,5%)	36 (37,5%)		

* – $p < 0,05$ – различия статистически значимы

Таким образом, в ходе многомерного статистического анализа нам удалось не только обозначить риски развития неблагоприятных метаболических последствий оперативного лечения ЖКБ, но и установить связь с конкретным фактором, а именно – со сниженным уровнем в плазме крови ХДХК. Определение уровня данной кислоты может использоваться для прогнозирования липидных расстройств, которые, в свою очередь, являются фундаментом для формирования не только сердечно-сосудистой патологии, но и целого комплекса различных метаболически-ассоциированных заболеваний.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании участвовали пациенты молодого возраста, при этом медианы возрастов в группах с изменениями липидного спектра и без таковых статистически значимо не различались. Это свидетельствует о том, что нарушения липидного обмена при ЖКБ не имеют четкой связи с возрастом. Не выявлено различий по таким признакам, как курение и употребление алкоголя. Это подчеркивает глубину формирования липидных расстройств, которые при ЖКБ перестают зависеть от традиционных факторов риска. И только уровень физической активности значимо выше оказался у пациентов с нормальными показателями липидограммы, еще раз доказав протективную роль постоянных физических нагрузок.

Соотношение женского пола к мужскому составило 2-3:1. Это соответствует показателям для лиц молодого возраста, опубликованным в актуальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЖКБ, разработанных Российской гастроэнтерологической ассоциацией. Говоря о наследственности, стоит отметить, что у пациентов с неизменным липидным спектром вдвое чаще встречалось наличие ЖКБ у родителей. Выходит, что при отсутствии дислипидемии, именно наследственная отягощенность играет большую роль в формировании холецистолитиаза. В когорте госпитализированных для выполнения плановой холецистэктомии преобладали пациенты с нормальной или избыточной массой тела. Это можно объяснить тем, что пациенты с ожирением и другими компонентами метаболического синдрома склонны к более тяжелому, часто осложненному течению ЖКБ, требующему срочных оперативных вмешательств.

В клинической картине преобладал болевой синдром, а также явления билиарной и кишечной диспепсии, что довольно характерно для ЖКБ. Следует отметить, что эпизоды желчной колики встречались у 2/3 пациентов. Это означает, что в остальных случаях генез болевого синдрома низкой и средней

интенсивности теоретически мог быть обусловлен сопутствующими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. Подтверждением этому служит еще тот факт, что у части пациентов болевой синдром и явления диспепсии в полной мере сохраняются после холецистэктомии. В таком случае можно предположить, что сама ЖКБ у этих больных по факту была бессимптомной, а функциональные расстройства оставались нераспознанными.

После холецистэктомии изменилось распределение пациентов по типам стула. Перестал встречаться 1 тип стула, а это значит, склонность к запорам, ассоциированная с холецистолитиазом, была устранена. Через 3 месяца после операции возросло число пациентов с 6 типом стула, что объясняется нарушением периодичности потока ЖК после холецистэктомии, и как следствие, изменениями кишечной микробиоты. Через 12 месяцев после операции 6 тип стула стал встречаться в 2 раза реже, а значит, к этому времени, вероятнее всего, успевают развиваться механизмы адаптации в условиях отсутствия желчного пузыря.

Липидные расстройства в соответствующей группе пациентов исходно характеризовались изменением всех показателей липидограммы, что соответствует различным литературным данным. Динамика показателей липидограммы оказалась весьма интересной. Спустя 3 месяца после операции показатели липидограммы улучшились, при этом продемонстрировав через год значительное ухудшение. Выше в обзоре литературы приведены источники, говорящие и об улучшении показателей в короткие сроки, и множество данных о негативных изменениях липидного спектра крови в долгосрочной перспективе. Наше исследование оценивало показатели липидограммы в разных временных точках, что позволило, отобразить целостную картину изменений, происходящих с липидным обменом до и после холецистэктомии. Очевидно, изменения липидного обмена в постхолецистэктомическом периоде обусловлены целым рядом факторов: изменением периодичности поступления желчи, нарушением процессов энтерогепатической циркуляции и функционирования ядерных

рецепторов, дисбалансом кишечной микробиоты и ее метаболитов, изменением характера питания.

Уровни ЖК в плазме крови также показали интересную закономерность при ЖКБ. Известно, что существует две первичные ЖК, при этом одна из них – холевая, демонстрирует повышение, а вторая – ХДХК, наоборот, снижение у пациентов обеих групп перед оперативным вмешательством. После холецистэктомии повышенные уровни ЖК начинают снижаться, при этом уменьшаются и уровни исходно сниженной ХДХК. По полученным нами данным уровни ЖК у больных ЖКБ коррелируют с показателями липидного профиля сыворотки крови, эти связи динамичны и различаются до и после оперативного лечения, отражая процессы перестройки метаболизма липидов и ЖК.

В литературе крайне мало информации о связи отдельных ЖК с явлениями диспепсии и другими гастроэнтерологическими жалобами. Наше исследование проливает свет на эти связи для когорты больных ЖКБ. Интересно, что отрицательные корреляции с выраженностью диспепсии обнаружены и для УДХК, это подтверждает целесообразность назначения препаратов, содержащих данную ЖК, для уменьшения выраженности гастроэнтерологических жалоб в постхолецистэктомическом периоде, тем более что УДХК – единственная кислота, уровни которой, как показано в нашей работе, прямо коррелируют в плазме крови и в желчи.

Проведенное когортное исследование подтвердило обоснованность выполнения предоперационной МРХПГ, которая с высокой степенью точности позволяет выявить или исключить наличие конкрементов в желчевыводящих путях, что, конечно же, повышает успех оперативного лечения и снижает риск повторных вмешательств. При оперативном лечении наших пациентов не было зарегистрировано интра- и послеоперационных осложнений. Не наблюдалось и случаев повторных госпитализаций в течение года. Что касается формирования стриктур холедоха, то их число через 3 и 12 месяцев не отличалось, что свидетельствует о том, что послеоперационные изменения общего желчного

протока формируются, главным образом, в первые месяцы после оперативного вмешательства.

Отдельно стоит сказать о пациентах с бессимптомным камненосительством, коих в когорте оперированных оказалось 9,4%. К этим пациентам, возможно, следует относиться более взвешенно при решении вопроса об оперативном лечении. Такие пациенты, как правило, не имеют отклонений от нормы при объективном обследовании системы пищеварения. В этой связи широкодоступный метод УЗИ позволяет выявить признаки утолщения и уплотнения стенки желчного пузыря, отражающие воспалительные изменения стенки органа, сморщенный или «выключенный» желчный пузырь, что может служить дополнительным аргументом в пользу выбора хирургического лечения. И наоборот, отсутствие таковых признаков может склонять чашу весов в пользу консервативного ведения. Безусловно, это сугубо терапевтический взгляд на проблему. Вопрос об оперативном лечении решают хирурги, и выбор, который представляется им, не всегда прост. Кроме того, известно, что зачастую на операции настаивают сами пациенты с ЖКБ, не владея полной информацией о потенциальных рисках.

Холецистэктомия по полученным в ходе исследования результатам повышает риск развития повышения массы тела через год после операции в 1,3 раза, а риск формирования негативных изменений показателей липидного профиля сыворотки крови – в 1,6 раз. В литературе имеется множество указаний на риск развития указанных изменений. Дизайн нашего исследования позволил определить, что максимальные риски ухудшения показателей липидного спектра приходятся именно на пациентов с исходными нормальными показателями липидограммы. Более того, удалось обозначить конкретный лабораторный маркер, который позволит прогнозировать риск развития изменений липидного спектра. Это содержание в плазме крови первичной ЖК, а именно ХДХК, снижение уровня которой повышает риск развития дислипидемии – одного из ключевых кластеров метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холецистэктомия продолжает оставаться основным способом лечения ЖКБ. Это одно из самых частых хирургических вмешательств в мире. Несмотря на постоянное совершенствование методик и хорошие хирургические результаты, последствия холецистэктомии для метаболизма могут быть неблагоприятными. Без желчного пузыря в организме страдает модуляция потока ЖК, которые в норме должны компенсировать метаболический стресс, вызванный приемом пищи. Кроме того, организм лишается значимого источника экспрессии FGF19, TGR5, а также возможности экскретировать излишки холестерина с желчью.

После удаления желчного пузыря изменяются процессы энтерогепатической циркуляции ЖК. На фоне увеличения числа циклов пузырьно-независимой циркуляции ЖК, содержание первичных ЖК снижается – они активнее превращаются во вторичные ЖК. Однако именно первичные ЖК, которые являются лигандами ядерных рецепторов, вовлечены в глубинные механизмы регуляции липидного обмена. И наше исследование продемонстрировало, что снижение уровня ХДХК ассоциировано с развитием липидных расстройств в постхолецистэктомическом периоде, главным образом, у пациентов с исходно нормальными показателями липидограммы.

Холецистэктомия не всегда устраняет исходную симптоматику, а у бессимптомных больных жалобы могут впервые возникнуть после оперативного вмешательства. Кроме того, холецистэктомия влияет также на характер питания и пищевые предпочтения больных ЖКБ. После оперативного вмешательства пациенты перестают ограничивать себя в потреблении продуктов, которые ранее могли спровоцировать абдоминальный болевой синдром, в частности, в приеме жирной и жареной пищи, отходят от частого дробного питания небольшими порциями. Таким образом, по целому ряду причин, эти пациенты составляют группу риска развития ожирения и атерогенной дислипидемии.

Гидрофобные свойства желчных кислот и связанная с ними токсичность нарастают в следующем порядке: УДХК < холевая кислота < ХДХК < ДХК < литохолевая кислота. И потому в постхолецистэктомическом периоде патогенетически обосновано назначение пациентам препаратов УДХК, которая обладает низким гидрофильно-гидрофобным индексом, что объясняет отсутствие токсичности этой кислоты. УДХК значительно уменьшает явления билиарной диспепсии и оказывает положительное влияние на показатели липидного обмена. Резюмируя сказанное, хотелось бы подчеркнуть, что пациентам, перенесшим холецистэктомию, должно уделяться пристальное внимание специалистов терапевтического профиля с целью профилактики, выявления и своевременной коррекции факторов кардиоваскулярного риска и возможных функциональных расстройств, которые зачастую присутствуют у пациентов как до, так и после оперативного лечения ЖКБ.

ВЫВОДЫ

1. У больных желчнокаменной болезнью с выраженной клинической симптоматикой заболевания (болевым абдоминальным и диспепсическим синдромом) холецистэктомия улучшает показатели качества жизни и состояние психологического статуса. У части пациентов имеющиеся жалобы сохраняются после холецистэктомии при отсутствии органических причин, что обусловлено наличием функциональных расстройств системы пищеварения. У части пациентов с бессимптомным камненосительством после холецистэктомии впервые появляются гастроэнтерологические жалобы, приводящие к ухудшению качества жизни и состояния психологического статуса. Холецистэктомия повышает риск формирования избыточной массы тела в 1,3 раза (95%ДИ 1,068; 1,543).

2. У пациентов с желчнокаменной болезнью имеются изменения липидного спектра крови (повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности). Холецистэктомия повышает риск развития нарушений липидного спектра в 1,6 раз (95%ДИ 1,289; 1,929). Негативным изменениям параметров липидного спектра крови наиболее подвержены пациенты с исходно нормальными показателями липидограммы.

3. У больных желчнокаменной болезнью имеет место дисбаланс желчных кислот в крови (повышение уровня холевой, дезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой кислот, и снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты). Содержание желчных кислот у пациентов с нормальным и измененным липидным профилем различается, как в плазме крови, так и в желчи. Концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови и желчи имеют прямую корреляционную связь. Уровни желчных кислот коррелируют с показателями липидограммы и выраженностью гастроэнтерологических жалоб. После холецистэктомии повышенные уровни желчных кислот в плазме крови

снижаются, приближаясь к нормальным значениям. Уменьшается и содержание хенодезоксихолевой кислоты. Снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты в плазме крови после холецистэктомии повышает риск развития нарушений липидного спектра в 3,2 раза (95%ДИ 1,497; 6,698).

4. Прием препаратов урсodeзоксихолевой кислоты уменьшает выраженность гастроэнтерологических жалоб, а также улучшает показатели липидного спектра крови у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, способствуя повышению их качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с желчнокаменной болезнью рекомендуется разъяснять суть метаболических расстройств, развивающихся после холецистэктомии. Необходимы рекомендации по модификации образа жизни, контролю массы тела, важно мотивировать пациента подходить осознанно к питанию, как на этапе консервативного лечения, так и после оперативного вмешательства.
2. Пациентам с желчнокаменной болезнью рекомендуется определение показателей липидограммы, уровней желчных кислот в крови методом хромато-масс-спектрометрии с целью выявления и/или прогнозирования нарушений липидного спектра крови и сердечно-сосудистых рисков.
3. Пациентам с желчнокаменной болезнью рекомендуется оценивать психологический статус. Это поможет выявить генез расстройств функционального характера до и после оперативного лечения, и при необходимости проводить их коррекцию.
4. В качестве препаратов для медикаментозной коррекции выявленных отклонений пациентам, перенесшим холецистэктомию, обосновано назначение курсовых приемов препаратов урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг/сут.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Метаболизм ЖК представляет интерес с различных точек зрения. Многочисленные работы последних лет выявили ключевое значение нарушений функций рецепторов FXR при ожирении, сердечно-сосудистой патологии, неалкогольной жировой болезни печени, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа. И потому FXR является многообещающей мишенью для фармакологических исследований по поиску лекарственных лигандов, способных направленно изменять экспрессию и регуляторную активность этого рецептора [47]. Среди ЖК, доминирующих в тканях человека, самым сильным агонистом FXR является ХДХК. В то же время литохолевая кислота, являясь самым сильным агонистом PXR, TGR5 и рецепторов витамина Д, также влияет на различные рычаги обмена веществ. А функции другого рецептора ЖК – S1PR2 до сих пор еще уточняются. Все эти рецепторы могут представлять собой терапевтический резерв для точек приложения новых групп лекарственных веществ.

Представляет научный интерес и потенциальное влияние кишечной микробиоты на патогенез холестериновой ЖКБ через призму ЖК. Ведь кишечная микробиота вовлечена в процессы превращения ЖК. В то же время и сами ЖК влияют на микробиоту. Данное направление научных исследований сейчас активно набирает обороты. Что касается методов прогнозирования метаболических расстройств, учитывая набирающую обороты пандемию ожирения, они по логике должны развиваться в рамках мультидисциплинарного подхода к профилактике развития метаболического синдрома, к неканоническим кластерам которого относят и ЖКБ. И тут наряду с обменом липидов, углеводов, важное место занимают ЖК, кишечная микробиота и их активные метаболиты – короткоцепочечные жирные кислоты, и некоторые другие субстанции, такие как, например, триметиламин-N-оксид. Таким образом, вырисовывается множество пересекающихся векторов патогенетических звеньев, которые, безусловно, заслуживают внимания и требуют дальнейшего развития.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДХК – дезоксихолевая кислота
- ЖК – желчные кислоты
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- К₃ЭДТА – трикале этилендиаминтетрауксусная кислота
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- мРНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты
- МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
- УДХК – урсодезоксихолевая кислота
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХДХК – хенодесоксихолевая кислота
- ХМСМ – хромато-масс-спектрометрия
- АВС – АТФ-связывающие кассетные переносчики холестерина
- ASBT – апикальный натрий-зависимый транспортер желчных кислот
- Ca²⁺ – ионы кальция
- СУР3А4 – цитохром Р450 3А4
- FGF19 – фактор роста фибробластов 19
- FXR – фарнезоидный X рецептор
- GSRs – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов
- HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
- HLA – главный комплекс гистосовместимости
- МН – психическое здоровье
- NPC1L1 – белок Нимана-Пика типа С1

OST α/β – гетеродимер транспортера органических растворенных веществ

PF – физическое функционирование

pH – водородный показатель

PPAR α –пероксисомный пролифераторактивируемый рецептор альфа

PXR – рецепторпрегнана X

RR –отношение рисков

SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

SREBP-1c – регулируемый стеролами белок, связывающийся с ДНК

S1PR2 – сфингозин1-фосфатный рецептор 2

TGR5 – Takeda-рецепторы, ассоциированные с G-белком 5

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, Н.А. Постхолецистэктомический синдром: вопросы диагностики и лечения / Н.А. Агафонова // – Москва. – Прима: Принт. – 2015. – 68С. – ISBN 978-5-9905961-9-1
2. Аксенов, И.В. Лапароскопическая холецистэктомия одного доступа / И.В. Аксенов // American Scientific Journal. – 2021. – №55. – С.4-8. DOI: 10.31618/asj.2707-9864.2021.1.55.130
3. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни / Э.Я. Селезнева, Е.В. Быстровская, Ю.Н. Орлова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – № 13. – С.730-737.
4. Ахмедов, В.А. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом / В.А. Ахмедов, О.В. Гаус // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.2. – №13(388). – С.52-56. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56.
5. Ахмедов, Ф.Х. Современное представление о желчнокаменной болезни, диагностики и методах хирургического лечения / Ф.Х. Ахмедов, И.Б. Хамдамов, А.Б. Хамдамов // Биология и интегративная медицина. – 2022. – №1(54). – С.15-29.
6. Бакулин, И.Г. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия / И.Г. Бакулин, Е.Б. Авалуева, М.Ю. Серкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93. – №2. – С.179-186. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638
7. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей / И.Д. Клабуков, А.В. Люндуп, Т.Г. Дюжева, А.В. Тяхт // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72. – №3. – С.172-179. DOI:10.15690/vramn787
8. Буеверов, А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – №1. – С.17-23. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23

9. Быстровская, Е.В. Особенности биохимического состава операционной желчи при различных видах холецистолитиаза / Е.В. Быстровская, А.А. Ильченко, С.Ю. Сильвестрова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №6. – С.3-6.
10. Вахрушев, Я.М. Изучение физико-химических свойств желчи после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, Т.Ю. Максимова // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – №4(42) . – С.285-290. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-4-285-290
11. Вахрушев, Я.М. Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, И.А. Пенкина, Е.В. Сучкова // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91. – №2. – С.48-51. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000105
12. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ / М.В. Маевская, М.Ю. Надинская, В.Д. Луньков, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т.29. – №6. – С.22-29. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
13. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью / П.В. Селиверстов, Т.Э. Скворцова, С.И. Ситкин, В.Г. Радченко // Медицинский совет. – 2019. – №14. – С. 44-51. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51
14. Вольнец, Г.В. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени / Г.В. Вольнец, А. И. Хавкин // Лечащий врач. – 2020. – №6. – С.62-68. DOI: 10.26295/OS.2020.75.99.012
15. Гастроинтестинальные симптомы у больных желчнокаменной болезнью в динамике 10-летнего наблюдения / Ю.В. Макарова, М.Ф. Осипенко, Н.В. Литвинова, Н.Б. Волошина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т.155. – №7. – С.30-36.

16. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Я.В. Соусова [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29. – №12. – С.3-8. DOI:10.29296/25877305-2018-12-01
17. Гаус, О.В. Желчнокаменная болезнь / О.В. Гаус, В.А. Ахмедов / Учебное пособие. – Омск. – 2021. – 79С. ISBN: 978-5-94689-239-1
18. Грищенко, Е.Б. Терапия желчнокаменной болезни: трудности и перспективы / Е.Б. Грищенко // Consilium Medicum. – 2018. – Т.20. – №8. – С.42-52. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.42-52
19. Джулай, Т.Е. Постхолецистэктомический синдром: системные метаболические сдвиги и коморбидная патология органов пищеварения / Т.Е. Джулай, К.А. Гумашян, А.К. Рауд // Тверской медицинский журнал. – 2022. – №4. С.150-153.
20. Донцова, Е.Р. Состояние пищевого статуса у пациента с осложненным течением желчнокаменной болезни и панкреатита / Е.Р. Донцова, О.В. Ремизов, Н.В. Новоселя // Медицинский алфавит. – 2022. – №12 . – С.15-19. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-12-15-1
21. Евсютина, Ю.В. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом/ Ю.В. Евсютина, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т.28. – №2 . – С.4-10. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10
22. Желчнокаменная болезнь в практике семейного врача / В.В. Скворцов, Б.Н. Левитан, Е.М. Скворцова [и др.] // Врач. – 2022. – Т. 33. – №6. – С. 5-30. DOI: 10.29296/25877305-2022-06-04
23. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, А.В. Вовк [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – №8. – С.32-35.
24. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, А.М. Осадчук // Ожирение и метаболизм. – 2018 – Т. 15. – №3. – С. 3-8. DOI: 10.14341/omet9553

25. Желчнокаменная болезнь. Современные методы диагностики и хирургическое лечение / С.Н. Стяжкина, Г.Н. Гумерова, А.И. Нуриева, А.М. Шайхутдинова // Modern Science. – 2020. – Т. 4. – №3. – С.267-272.
26. Желчные кислоты – фактор риска развития колоректального рака / Л.М. Крумс, Р.Б. Гудкова, Л.Х. Индейкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №2. – С.93-96. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000457.
27. Журавлёва, Л.В. Взаимосвязь между фактором роста фибробластов-19, уровнем желчных кислот и показателями липидограммы у больных хроническим бескаменным холециститом с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без него / Л.В. Журавлёва, Г.Ю. Тимошенко // Современная гастроэнтерология. – 2020. – №2. – С.30-36.
28. Загоскин, П.П. Желчные кислоты – новый тип стероидных гормонов, регулирующих неспецифические энерготраты организма / П.П. Загоскин, Е.И. Ерлыкина // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12. – №5. – С.114-128. DOI: 10.17691/stm2020.12.5.13
29. Изменение липидов и липопероксидации крови вследствие эндовидеолапароскопической холецистэктомии у пациентов с метаболической болезнью и холелитиазом / М.А. Дудченко, Н.Г. Третьяк, М.А. Дудченко [и др.] // Мир медицины и биологии. – 2010. – №4. – С.28-30.
30. Ильченко, А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии / А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №4. – С.3-13.
31. Иммунологическая природа желчекаменной болезни. Гипотеза / И.Д. Клабуков, О.А. Красильникова, А.В. Люндуп, Т.Г. Дюжева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №6(154). – С.134-142.
32. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин / И.Н. Григорьева, Е.В. Логвиненко, Е.Г. Веревкин и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №5(165). – С.91-96. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96.

33. Кучерявый, Ю.А. Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша / Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Н.Г. Андреев // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22. – №8. – С.46-50.
34. Лазебник, Л.Б. Атеросклероз - болезнь гепатоцита / Л.Б. Лазебник // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2011. – №11 . – С.3-8.
35. Ленберг, В.В. Роль желчных кислот в патогенезе эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода / В.В. Ленберг, О.В. Седельников, С.А. Туркова // *Инновационная наука*. – 2020. – №9. – С.77-78.
36. Масленников, Р.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота / Р.В. Масленников, Ю.В. Евсютина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2018. – Т.28. – №4. – С.84-90. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90.
37. Маталаева, С.Ю. Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность / С.Ю. Маталаева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2021. – Т. 66. – №3. – С.34-39. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-34-39
38. Медяник, М.И. Ожирение у детей. Роль желчных кислот в патофизиологии ожирения / М.И. Медяник, А.А. Похлебкина, Е.Б. Мильнер // *Университетский терапевтический вестник*. – 2021. – Т.3. – №1. – С.36-48.
39. Метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью / Г.Г. Родионов, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова [и др.] // *Университетский терапевтический вестник*. – 2022. - Т.4. -№S. –С.88-89.
40. Минушкин, О.Н. Современные представления о ПХЭС в свете рекомендаций Римского консенсуса II–III / О.Н. Минушкин // *Медицинский совет*. – 2015. – №13. – С.70-75. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-70-75.
41. Митушева, Э.И. Гепатопанкреатобилиарная система и качество жизни после холецистэктомии / Э.И. Митушева, Р.Г. Сайфутдинов, Р.Ш. Шаймарданов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – №3. – С.158-166. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-187-3-158-166.

42. Многофакторная клинико-генетическая модель развития желчнокаменной болезни / А.А. Сагдатова, Р.Х. Зулкарнеев, Э.К. Хуснутдинова [и др.] // Практическая медицина. – 2017 – №6(107). – С.108-112.
43. Наджафова, К.Н. Влияние холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот: данные оригинального исследования / К.Н. Наджафова, Ю.А. Фоминых, Г.Г. Родионов // Университетский терапевтический вестник. – 2023. – Т. 5. – № 3. – С.102–109. DOI: 10.56871/UTJ.2023.34.54.010
44. Некоторые аспекты физиологии желчи в норме и патологии / Г.Г. Родионов, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова [и др.] // Университетский терапевтический вестник. – 2022. – Т.4. – №3. – С.20-29. DOI: 10.56871/6991.2022.15.46.003
45. Опыт лечения детей с желчнокаменной болезнью / О.В. Карасева, Д.Е. Голиков, А.Л. Горелик [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т11. – №3S. – С.61. DOI: 10.17816/psaic1105
46. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова [и др.] // Врач. – 2021. – №. 9. – С.27-33. DOI:10.29296/25877305-2021-09-05
47. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью / Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова, Г.Г. Родионов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 2. – № 198. – С.54-63. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-198-2-54-63
48. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2020. – Т. 2. – №1. – С.23-29.
49. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова

- [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – №2. – С.209-214. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616
50. Пахомова, И.Г. Особенности ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: клинический пример / И.Г. Пахомова, Н.Н. Варламова.// Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №7. – С.84-91. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-84-91.
51. Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты. Опыт применения / В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панферов, Т.В. Турко // Медицинский совет. – 2016. – №14. – С.62-67. DOI:10.21518/2079-701X-2016-14-62-67
52. Постхолецистэктомический синдром с позиции хирурга и гастроэнтеролога / Н.Н. Велигоцкий, Е.А. Лазуткина, С.Э. Арутюнов [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2018. – № 2(37). – С.16-21. DOI: 10.22141/1997-2938.2.37.2018.147842
53. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты / А.Н. Казюлин, В.А. Шестаков, А.Ю. Гончаренко [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 3. – №2. – С.45-52.
54. Предикторы «трудной» лапароскопической холецистэктомии в прогнозировании и профилактике повреждений желчных протоков / Ш.Ю. Абасов, Р.К. Алиев, А.К. Алиев, П.Н. Ромащенко // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т.41. – №2. – С.14-17.
55. Проблема констипации и метаболический синдром / Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, К.А. Шемеровский [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т.2. – № 7(1). – С.46-48.
56. Профиль желчных кислот у больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни (холецистэктомия), по данным жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией / В.Н. Клименко, Д.В. Сиволап, А.Г. Каплаушенко, Б.А. Варинский // Запорожский медицинский журнал.–2017.–Т.19.–№6(105).–С.752-757.DOI: 10.14739/2310–1210.2017.6.114710
57. Рейзис, А.Р. Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция / А.Р. Рейзис // Медицинский совет. – 2019. – №14. – С.39-43. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43

58. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – Т.26. – №3. – С.64-80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
59. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова [и др.] // Университетский терапевтический вестник. – 2019. – Т.1. – №1. – С.59-71.
60. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы) / Н.А. Хохлачева, Н.Н. Глазырина, А.П. Лукашевич [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – №1(51). – С.31-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37.
61. Роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении желчнокаменной болезни / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №2. – С. 194-199. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201370
62. Сварич, В.Г. Лечебная тактика при желчнокаменной болезни у детей / В.Г. Сварич, И.М. Каганцов, В.А. Сварич // Педиатр. – 2019 – Т. 10. – №6 – С. 53-57. DOI: 10.17816/PED10653-57
63. Силивончик, Н.Н. Урсодезоксихолевая кислота в лечении холестатических заболеваний печени / Н.Н. Силивончик // Медицинские новости. – 2019. – №12(303). – С.29-33.
64. Скворцов, В.В. Действительно ли желчнокаменная болезнь является «болезнью благополучия»? / В.В. Скворцов // Справочник врача общей практики. – 2021. – №10. – С. 5-39. DOI: 10.33920/med-10-2110-05
65. Содержание желчных кислот в сыворотке крови здоровых людей / З.Щ. Миннуллина, С.В. Кияшко, К.С. Макарова и соавт. // Практическая медицина. – 2015. – Т.91. – № 6. – С.119-121.
66. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А.Ш. Ревешвили, А.В. Федоров, В.П. Сажин, В.Е. Оловянный // Хирургия.

Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №3. – С.88-97. DOI: 10.17116/hirurgia201903188

67. Статистический анализ факторов риска желчнокаменной болезни / А.Д. Абасова, Л.Р. Бакирова, Д.С. Ефремова, С.Н. Стяжкина // Modern Science. – 2019. – №10-2. – С.177-179.

68. Стеатоз печени и желчнокаменная болезнь у больных с морбидным и суперожирением / Л.П. Котельникова, Р.А. Степанов, А.Н. Федачук, С.В. Гребенкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №8(180). – С.45-49. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-180-8-45-49.

69. Тонких, Ю.Л. Спектр желчных кислот желчи и липидов сыворотки крови при холелитиазе у коренного и пришлого населения Эвенкии / Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов // Врач. – 2014. – №1. – С.72-74.

70. Тюрюмин, Я.Л. Физиология обмена холестерина (обзор) / Я.Л. Тюрюмин, В.А. Шантуров, Е.Э. Тюрюмина // Бюллетень ВСНЦСОРАМН. – 2012. – № 2(1). – С.153-158.

71. Тюрюмин, Я.Л. Формирование литогенной желчи. Новый взгляд на старые проблемы / Я.Л. Тюрюмин // URL: <https://www.drtyurumin.com/> (дата обращения: 13.09.2023).

72. Успенский, Ю.П. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические связи / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова // Университетский терапевтический вестник. – 2022. – Т. 4. – №2. – С.4-13.

73. Успенский, Ю.П. Эволюция подходов к лечению желчнокаменной болезни / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, А.В. Вовк // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – №4. – С.109-116.

74. Физиология системы пищеварения / А.Ф. Каюмова, О.В. Самоходова, Г.С. Тупиневич [и др.] // Учебное пособие. – Уфа. – 2019. – 64С.

75. Фомин, А.В. Патология печени, поджелудочной железы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта при желчнокаменной болезни. / А.В. Фомин //Актуальные вопросы современной хирургии. – 2018. – С.80-83.

76. Хавкин, А.И. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот / А.И. Хавкин, Г.В. Волынец, А.В. Никитин // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т.15. – №1. – С.53-60. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60
77. Характер ассоциаций полиморфизма гена аполипопротеина В-100 с нарушениями липидного обмена у больных желчнокаменной болезнью / А.А. Сагдатова, А.Х. Нургалиева, Э.К. Хуснутдинова, Ш.З. Загидуллин // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8. – №3. – С.28-32.
78. Холестероз желчного пузыря. / А.А. Ильченко, И.А. Морозов, С.Г. Хомерики [и др.] // – Москва. – ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 240С.– ISBN 978-5-9704-0550-5
79. Хохлачева, Н.А. Желчнокаменная болезнь: есть ли шанс избежать холецистэктомии? / Н.А. Хохлачева, Н.Н. Глазырина // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.3. – №20(395). – С.5-10. DOI:10.33667/2078-5631-2019-3-20(395)-5-10
80. Хохлачева, Н.А. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы) / Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П. и соавт. // Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 31-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37.
81. Чмыхало, С.В. Фенотипы пациентов с желчнокаменной болезнью / С.В. Чмыхало, О.В. Штыгашева // Modern Science. – 2021. – №7. – С.126-131.
82. Щелоченков, С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка. / С.В. Щелоченков // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т.16. – №30. – С.50-55. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-30-50-55.
83. Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – №8. – С.33-37.
84. Юлдашева, Г.Б. Распространенность желчнокаменной болезни и современные методы лечения / Г.Б. Юлдашева // Re-health journal. – 2022. – №1(13).– С. 42-50.

85. Abdulrab, S. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm / S. Abdulrab, S. Al-Maweri, E. Halboub // *Med Hypotheses*. – 2020. – №143. – 109897. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109897.
86. Acetylated deoxycholic (DCA) and cholic (CA) acids are potent ligands of pregnane X (PXR) receptor / A. Carazo, L. Hyrsova, J. Dusek [et al.] // *Toxicol Lett*. – 2017. – №265. – P.86-96. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.11.013
87. A clinical decision tool for selection of patients with symptomatic cholelithiasis for cholecystectomy based on reduction of pain and a pain-free state following surgery / C.S.S. Latenstein, G. Hannink, J.D.W. van der Bilt [et al.] // *JAMASurg*. – 2021. – Vol.156. – №11. – e213706. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.3706.
88. Ali, R.B. Weight gain after laparoscopic cholecystectomy / R.B. Ali, R.A. Cahill, R.G. Watson // *Ir J Med Sci*. –2004. – №173(1). –P. 9-12. DOI:10.1007/BF02914515.
89. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease / B. Wang, X. Jiang, M. Cao [et al.] // *SciRep*. – 2016. – Vol. 6. –32002. DOI:10.1038 /srep32002.
90. Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study / C.R. Rahilly-Tierney, K.E. Arnett, D. K. North [et al.] // *Lipids Health Dis*. – 2011. – Vol.10. – 167. DOI: 10.1186/1476-511X-10-167.
91. A review of analytical platforms for accurate bile acid measurement / M. Dutta, J. Cai, W. Gui, A.D. Patterson // *Anal Bioanal Chem*. – 2019. – Vol. 411. – №19. – P. 4541-4549. DOI: 10.1007/s00216-019-01890-3
92. ASMBS Foregut Committee. Systematic review of management of gallbladder disease in patients undergoing minimally invasive bariatric surgery / A. Leyva-Alvizo, G. Arredondo-Saldana, V. Leal-Isla-Flores [et al.] // *Surg Obes Relat Dis*. – 2020. – Vol.16. – №1. – P. 158-164. DOI:10.1016/j.soard.2019.10.016.
93. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease / N.C. Chavez-Tapia, I.M. Kinney-Novelo, S.E. Sifuentes-Renteria [et al.] // *Ann Hepatol*. – 2012. – Vol.11. – № 1. – P.85-89. DOI:10.1016/S1665-2681(19)31490-5

94. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population / C. Shen, X. Wu, C. Xu [et al.] // PLoS ONE. – 2014. Vol.9. – №2. – e88189. DOI:10.1371/journal.pone.0088189
95. Asynchronous rhythms of circulating conjugated and unconjugated bile acids in the modulation of human metabolism / A. Al-Khaifi, S. Straniero, V. Voronova [et al.] // J InternMed. – 2018. – 284(5). – P.546-559. DOI:10.1111/joim.12811
96. Berberine directly affects the gut microbiota to promote intestinal farnesoid X receptor activation / Y. Tian, J. Cai, W. Gui [et al.] // Drug Metab Dispos. –2019. – №47. – Vol. 47. – №2. – P.86-93. DOI: 10.1124/dmd.118.083691
97. Bile acids and sphingosine-1-phosphate receptor 2 in hepatic lipid metabolism / E. Kwong, Y. Li, P.B. Hylemon, H. Zhou // Acta Pharm Sin B. – 2015. Vol.5. – № 2. – P. 151-157. DOI:10.1016/j.apsb.2014.12.009.
98. Bile acid-based drug delivery systems for enhanced doxorubicin encapsulation: comparing hydrophobic and ionic interactions in drug loading and release / A.J. Cunningham, M. Robinson, X. Banquy [et al.] // Mol. Pharm. – 2018. – Vol.15. – P.1266-1276. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.7b01091
99. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease / O. Chavez-Talavera, A. Tailleux, P. Lefebvre, B. Staels // Gastroenterol. – 2017. – Vol.152. – № 7. – P.1679-1694. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.055
100. Bile acid hybridization as an effective approach to enhance dihydroartemisin in anticancer activity / E. Marchesi, N. Chinaglia, M.L. Capobianco [et al.] //ChemMedChem. – 2019. – Vol.14. –№7. P.779-787. DOI: 10.1002/cmdc.201800756.
101. Bile acid metabolome after an oral lipid tolerance test by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) / A. Schmid, H. Neumann, T. Karrasch [et al.] // PLoS. – 2016. – Vol. 11. – №2. – e0148869. DOI:10.1371/journal.pone.0148869.
102. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases / L. Ding, L. Yang, Z. Wang, W. Huang // Acta Pharm Sin B. – 2015. – Vol.5. – №2. – P. 135-144. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.004

103. Bile acid physiology / A. Di Ciaula, G. Garruti, L.R. Baccetto [et al.] // *Ann Hepatol.* – 2017. – Vol. 16(1). – P.S 4-14.. DOI:10.5604/01.3001.0010.5493.
104. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease / K. Deutschmann, M. Reich, C. Klindt [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2018. – Vol.1864. – №4 B. – P. 1319-1325. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.08.021.
105. Bile acids are important direct and indirect regulators of the secretion of appetite - and metabolism-regulating hormones from the gut and pancreas / R.E. Kuhre, W.N.J. Albrechtsen, O. Larsen [et al.] // *Mol Metab.* – 2018. – Vol.11. – P.84-95. DOI:10.1016/j.molmet.2018.03.007
106. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. / K.L. Mertens, A. Kalsbeek, M.R. Soeters, H.M Eggink // *Front Neurosci.* – 2017. – Vol.11. – P.617. DOI: 10.3389/fnins.2017.00617.
107. Bile acids in glucose metabolism in health and disease / H. Shapiro, A.A. Kolodziejczyk, D. Halstuch, E. Elinav // *J Exp Med.* – 2018. – Vol.215. – №2. – P.383-396. DOI:10.1084/jem.20171965.
108. Bile acids: key regulators and novel treatment targets for type 2 diabetes / Y. Wu, A. Zhou, L. Tang [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2020. – Vol.2020. – 6138438. DOI:10.1155/2020/6138438.
109. Bile acid 7α -dehydroxylating gut bacteria secrete antibiotics that inhibit clostridium difficile: role of secondary bile acids / J.D. Kang, C.J. Myers, S.C. Harris [et al.] // *Cell Chem. Biol.* – 2019. – Vol. 26. – №1. – P.27-34. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.10.003.
110. Bile salts in digestion and transport of lipids. / A. Macierzanka, A. Torcello-Gomez, C. Jungnickel, J. Maldonado-Valderrama // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2019. – Vol.274. – 102045. DOI: 10.1016/j.cis.2019.102045.
111. Blanchet, M. Bile acid derivatives: from old molecules to a new potent therapeutic use: an overview / M. Blanchet, J. M. Brunel // *Curr. Med.* – 2018. – Vol.25. – №30. – P.613-3636. DOI:10.2174/0929867325666180309113737
112. Block copolymers as bile salt sequestrants: intriguing structures formed in a mixture of an oppositely charged amphiphilic block copolymer and bile salt / K.

Schillen, L. Galantini, G. Du [et al.] // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2019. – Vol. 21. – №23. – P. 12518- 12529. DOI:10.1039/c9cp01744e.

113. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases / K. Lau, V. Srivatsav, A. Rizwan [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9. – e 59. DOI: 10.3390/nu9080859

114. Camilleri, M. Therapeutic targeting of bile acids / M. Camilleri, G.J. Gores // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2020. – Vol. 309. – №4. – G209-215. DOI: 10.1152/ajpgi.00121.2015.

115. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps / Wu L., Wang Y., Zhu S., et al. // *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 363. DOI: 10.1186/s12876-020-01512-8.

116. Chen, Y. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. / Y. Chen, S. Wu // *Lab Invest.* –2018. – Vol.98. – № 1. – P.7-14. DOI: 10.1038/labinvest.2017.95.

117. Cholecystectomy as a risk factor for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: unveiling the metabolic and chronobiologic clues behind the bile acid enterohepatic circulation / L. Qi, W. Dai, J. Kong [et al.] // *Journal of Physiology and Biochemistry.* – 2021. – Vol.77. – №4. – P.497-510. DOI: 10.1007/s13105-020-00782-w.

118. Cholecystectomy and risk of metabolic syndrome / Di Ciaula A., Garruti G., Wang D.Q., Portincasa P. // *European Journal of Internal Medicine.* –2018. – Vol.53. – P.3-11. DOI:10.1016/j.ejim.2018.04.019

119. Cholecystectomy - a potential selection bias in studies assessing the metabolic effects of bariatric surgeries / N.M. Machado, C.S. Cardinelli, T. Shen [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol.10. – P. 10683. DOI:10.1038 / s41598-020-66688-1.

120. Cholecystectomy: a way forward and back to metabolic syndrome? / G. Garruti, D.Q. Wang, A. Di Ciaula, P. Portincasa // *Lab Invest.* – 2018. – Vol.98. – №1. – P. 4-6. DOI: 10.1038/labinvest.2017.129.

121. Cholecystectomy in patients submitted to bariatric procedure: a systematic review and meta-analysis / F. Tustumi, W.M. Bernardo, M.A. Santo, I. Cecconello // *Obes Surg.* – 2018. – Vol.28. – №10. – P. 3312-3320. DOI:10.1007/s11695-018-3443-1 .
122. Chuang, S.C. Mucin genes in gallstone disease / S.C. Chuang, E. Hsi, K.T. Lee // *Clin Chim Acta.* – 2012. – Vol.413. – №9. – P.1466-71. DOI: 10.1016/j.cca.2012.06.015.
123. Ciaulaa, A.D. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease / A.D. Ciaulaa, D.Q.-H. Wangb, P. Portincasa // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2018. – Vol.34. – №2. – P.71-80. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000423.
124. Circadian rhythm disruption and mental health / W.H. Walker, J.C. Walton, A.C.DeVries, R.J.Nelson // *Transl Psychiatry.* – 2020. – Vol.10. – №1. – 28. DOI:10.1038/s41398-020-0694-0.
125. Circulating FGF19 closely correlates with bile acid synthesis and cholestasis in patients with primary biliary cirrhosis / Z. Li, B. Lin, G. Lin [et al.] // *PLoS One.* –2017. – Vol.12. – №6. – e0178580. DOI: 10.1371/journal.pone.0178580.
126. Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man / T. Lundasen, C. Galman, B. Angelin, M. Rudling // *J Intern Med.* – 2006. – Vol.260. – №6. – P.530-536. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01731.x.
127. Circulating microRNAs as biomarkers of muscle differentiation and atrophy in ALS / E. Tasca, V. Pegoraro, A. Merico, C. Angelini. // *Clin Neuropathol.* –2016. – Vol. 35. – №1. – P.22-30. DOI:10.5414/NP300889
128. Clout, M. Randomised controlled trial to establish the clinical and cost-effectiveness of expectant management versus preoperative imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with symptomatic gallbladder disease undergoing laparoscopic cholecystectomy at low or moderate risk of common bile duct stones (The Sunflower Study): a study protocol / M. Clout, J. Blazeby, C. Rogers // *BMJ Open.* –2021. – Vol.11. – №6. – e044281. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044281

129. Correlation of serum biochemical characteristics with its gallstone compositions / R. Kapoor, R.K. Sharma, O.M. Hingora [et al.] // *J. Biol. Sci. Med.* – 2018. – Vol.4. – №2. – P.9-18. DOI:10.1016/j.asjsur.2023.05.156.
130. Debray, D. Defects in gallbladder emptying and bile acid homeostasis in mice with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiencies / D. Debray, D. Rainteau, V. Barbu [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol.142. – № 7. – P.1581-159. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.033.
131. De Magalhaes, F.C.D. Farnesoid X receptor an emerging target to combat obesity / F.C.D. De Magalhaes, M. Downes, R.M. Evans // *DigDis.* – 2017. – Vol.35. – №3. – P.185-190. DOI: 10.1159/000450909
132. Deoxycholic acid as a molecular scaffold for tyrosyl-dna phosphodiesterase 1 inhibition: A synthesis, structure-activity relationship and molecular modeling study / O.V. Salomatina, I.I. Popadyuk, A.L. Zakharenko [et al.] // *Steroids.* – 2020. – Vol.165. – 108771. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108771.
133. Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry / S. Perwaiz, B. Tuchweber, D. Mignault [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2001. – Vol.42. – №1. – P.114-119.
134. Diamanti-Kandarakis, E. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // *EndocrRev.* – 2012. – Vol.33. – №6. – P. 981-1030. DOI: 10.1210/er.2011-1034
135. Diella, G. Distinct effects of two almond cultivars on agreeability and gastrointestinal motility in healthy subjects: more than mere nutraceuticals / G. Diella, A. Di Ciaula, M.P. Lorusso [et al.] // *J Gastrointestin Liver Dis.* – 2018. – Vol.27. – №1. – P. 31-9. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.271.dll
136. Diet and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the french E3N cohort / A. Barre, G. Gusto, C. Cadeau [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – №112(9). – P.1448-56. DOI: 10.1038/ajg.2017.216

137. Di Gregorio, M.C. Bile salts: natural surfactants and precursors of a broad family of complex amphiphiles / M.C Di Gregorio., L. Travaglini, A. Del Giudice [et al.] // *Langmuir*. –2019. –Vol.35. – №21. –P. 6803-6821. DOI:10.1021/acs.langmuir.8b02657
138. Di Gregorio, M.C. Physiology and physical chemistry of bile acids / M.C. Di Gregorio, J. Cautela, L. Galantini // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – №22. – P. 1780. DOI: 10.3390/ijms22041780
139. Effect of cholecystectomy on bile acids as well as relevant enzymes and transporters in mice: implication for pharmacokinetic changes of rifampicin / F. Zhang, H. Qin, Y. Zhao [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* – 2017. – Vol.96. – P.141-153. DOI:10.1016/j.ejps.2016.09.006
140. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19/ F. Barrera, L. Azocar, H. Molina, [et al.] // *Ann Hepatol.* – 2015. – Vol. 14. – №5. – P.710-721. DOI:10.1152/ajpgi.00121.2015.
141. Effect of cholecystectomy on plasma lipid and lipoprotein levels / T. Juvonen, K. Kervinen, M.I. Kairaluoma, Y.A. Kesaniemi // *Hepatogastroenterology.* – 1995. – Vol.42. – №4. – P.377-382.
142. Effect of socioeconomic inequalities on cholecystectomy outcomes: A 10-year population-based analysis / P. Lu, N.P. Yang, N.T. Chang [et al.] // *Int J EquityHealth.* – 2018. – Vol.17. – №1. – e22. DOI: 10.1186/s12939-018-0739-7
143. Effects and mechanism of the bile acid (Farnesoid X) receptor on the wnt/ β -catenin signaling pathway in colon cancer / J. Mao, X. Chen, C.W. Li [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2020. Vol.20. – №1. – P.337-345. DOI:10.3892/ol.2020.11545
144. Enhanced antitumor efficacy of bile acid-lipid complex-anchored docetaxel nanoemulsion via oral metronomic scheduling / S.K. Jha, J.Y. Chung, R. Pangeeni [et al.] // *J. Control. Release.* – 2020. – №328. – P.368–394. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.08.067.
145. Enhanced liver targeting of camptothecin via conjugation with deoxycholic acid / L. Xiao, E. Yu, H. Yue, Li, Q. // *Molecules.* – 2019. – Vol. 4. – №6. – 1179. DOI:10.3390/molecules24061179.

146. Eslam, M. International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease / M. Eslam, A.J. Sanyal, J. George // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol.158. – №7. – P.1999-2014. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
147. Etiology and incidence of pediatric gallbladder disease / S.K. Walker, A.C. Maki, R.M. Cannon [et al.] // *Surgery*. – 2013. – Vol.154. – №4. – P.927–31. DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.040
148. Evaluation of the anticancer activity of a bile acid-dihydroartemisinin hybrid in hepatocellular carcinoma cells / T. Huang, Y. Deng, J. Hsu [et al.] // *Front. Pharmacol*. – 2020. – Vol.11. – P.1-14. DOI:10.3389/fphar.2020.599067.
149. Exercising the hepatobiliary-gut axis. The impact of physical activity performance / M.E. Molina, L.R. Baccetto, D.Q. Wang [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2018. – Vol.48. – №8. – e12958. DOI: 10.1111/eci.12958
150. Facial amphiphilicity-induced self-assembly (FAISA) of amphiphilic copolymers / M.A. Rahman, Y. Sha, M.S. Jui [et al.] // *Macromolecules*. –2019. – Vol.52. – P. 9526-9535.
151. Formation of a bile salt-drug hydrogel to predict human intestinal absorption / D.S. Shokry, L.J. Waters, G.M.B. Parkes [et al.] // *J. Pharm. Sci*. – 2019. – Vol.108. – №1. – P.279-287. DOI:10.1016/j.xphs.2018.10.005
152. Friedrich, D. Response of fibroblast growth factor 19 and bile acid synthesis after a body weight adjusted oral fat tolerance test in overweight and obese NAFLD patients: a non-randomized controlled pilot trial / D. Friedrich, H.U. Marschall, F. Lammert // *BMC Gastroenterol*. – 2018. – Vol.18. – №1. – e76. DOI:10.1186/s12876-018-0805-z.
153. Fuchs, C.D. Nuclear receptor modulation for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / C.D. Fuchs, S.A. Traussnigg, M.N/ Trauner // *Semin Liver Dis*. –2016. – Vol.336. – P.69-86. DOI:10.1055/s-0036-1571296.
154. Funabashi, M.A. Metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome / M. Funabashi, T.L. Grove, M. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol.582. – №7813. – P.566-570. DOI:10.1038/s41586-020-2396-4.

155. Functions of the gallbladder / C. Housset, Y. Chretien, D. Debray, N/ Chignard // *ComprPhysiol.* – 2016. – Vol. 6. – №3. – P.1549-1577. DOI:10.1002/cphy.c150050.
156. Gallstones: genetics versus environment / A. Nakeeb, A.G. Comuzzie, L. Martin [et al.] // *AnnSurg.* – 2002. – Vol.235. – №6. – P.842-9. DOI: 10.1097/00000658-200206000-00012
157. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs / D. Katsika, A. Grjibovski, C. Einarsson [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol.41. – №5. – P. 1138-43. DOI: 10.1002/hep.20654
158. Gill, G.S. Pre- and post-operative comparative analysis of serum lipid profile in patients with cholelithiasis / G.S. Gill, K. Gupta // *Int J Appl Basic Med Res.* – 2017. – Vol.7. – №3. – P.186-188. DOI:10.4103/2229-516X.212968.
159. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi, Q.M. Anstee, M. Marietti [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol.15. – №1. – P.11-20. DOI:10.1038/nrgastro.2017.109
160. Global chemical effects of the microbiome include new bile-acid conjugations / R.A. Quinn, A.V. Melnik, A. Vrbanac [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol.579. – № 7797. – P.123-129. DOI:10.1038 / s41586-020-2047-9
161. Goossens, J.F. Ursodeoxycholic Acid and Cancer: From Chemoprevention to Chemotherapy / J.F. Goossens, C. Bailly // *Pharm. Ther.* – 2019. – №. 203. – 107396.
162. Gottlieb, A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression/ A. Gottlieb, A/ Canbay // *Cells.* – 2019. – Vol.8. – №11. – e 1358. DOI:10.3390/cells8111358.
163. Grant, S.M. Bile acid signaling in neurodegenerative and neurological disorders / S.M. Grant, S. Demorrow // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. Vol.21. – №17.–e5982. DOI:10.3390/ijms21175982.
164. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells / C. Ma, M. Han, B. Heinrich [et al.] // *Science.* – 2018. – Vol.360. – № 6391. – e5931P. 5931. DOI:10.1126/science.aan5931.
165. Hijacking SARS-CoV-2/ACE2 Receptor Interaction by Natural and Semi-Synthetic Steroidal Agents Acting on Functional Pockets on the Receptor Binding

- Domain / A. Carino, F. Moraca, B. Fiorillo [et al.] // *Front. Chem.* – 2020. – Vol. 8. – 572885. DOI: 10.3389/fchem.2020.572885
166. Ikeda, Y. Cholesterol attenuates cytoprotective effects of phosphatidylcholine against bile salts / Y. Ikeda, S.Y. Morita, T. Terada // *SciRep.* – 2017. – Vol. 7. – №1. – e306. DOI:10.1038/s41598-017-00476-2.
167. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome / L. Kaska, T. Sledzinski, A. Chomiczewska // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol.22. – №39. – P. 8698-8719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698
168. Increased incidence of symptomatic cholelithiasis after bariatric Roux-En-Y gastric bypass and previous bariatric surgery: a single center experience / M.A. Sneineh, L. Harel, A. Elnasasra [et al.] // *Obes Surg.* – 2020. – Vol.30. – № 3. – P.846-850. DOI:10.1007/s11695-019-04366-6.
169. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. / Chang Y., Sung E., Ryu S., et al. // *J Korean Med Sci.* —2008. – Vol. 23. – № 4. – P. 644-650. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.4.644
170. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients / N. Keren, F.M. Konikoff, Y. Paitan [et. al.] // *EnvironMicrobiolRep.* – 2015. – Vol.7. – №6. – P.874-80. DOI: 10.1111/1758-2229.12319
171. Intestinal absorption of bile acids in health and disease / A.L. Ticho, P. Malhotra, P.K. Dudeja [et al.] // *Compr Physiol.* – 2020. – Vol.10. – №1. – P.21-56. DOI:10.1002/cphy.c190007
172. Intestinal bile acid receptors are key regulators of glucose homeostasis / M.S. Trabelsi, S. Lestavel, B. Staels, X. Collet // *Proc Nutr Soc.* – 2017. – Vol. 76. – №3. – P.192-202. DOI:10.1017/S0029665116002834.
173. Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease / E.T. Saltzman, T. Palacios, M. Thomsen, L. Vitetta // *Front Microbiol.* – 2018. Vol. 9. – 61. DOI:10.3389/fmicb.2018.00061.

174. In vitro interactions of dietary fibre enriched food ingredients with primary and secondary bile acids / S. Naumann, U. Schweiggert-Weisz, J. Eglmeier [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol.11. – №3. – 1424. DOI:10.3390/nu11061424.
175. Isherwood, J. Systematic review of the aetiology and management of postcholecystectomy syndrome / J. Isherwood, K. Oakland, A.A. Khanna // *Surgeon*. – 2018. – Vol.17. – №1. – P. 30045-53. DOI: 10.1016/j.surge.2018.04.001
176. Keitel, V. Bile acid-activated receptors: GPBAR1 (TGR5) and other G protein-coupled receptors / V. Keitel, J. Stindt, D. Haussinger // *HandbExpPharmacol*. – 2019. – Vol. 256. – P.19-49. DOI: 10.1007/164_2019_230
177. Kliewer, S.A. Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway / S.A. Kliewer, D.J. Mangelsdorf // *DigDis*. – 2015. – Vol.33. – №3. – P.327-331. DOI:0.1159/000371670
178. Krautbauer, S. LC-MS/MS Analysis of bile acids / S. Krautbauer, G. Liebisch // *Methods Mol Biol*. – 2018. – Vol.1730. – P.103-110. DOI: 10.1007/978-1-4939-7592-1_8
179. Kuipers, F. Beyond intestinal soap - bile acids in metabolic control / F. Kuipers, V.W. Bloks, A.K. Groen // *Nat Rev Endocrinol*. – 2014. – Vol.10. – №8. – P.488-498. DOI: 10.1038/nrendo.2014.60
180. Laishram, R. Bile salt-derived Eu³⁺ organogel and hydrogel: water-enhanced luminescence of Eu³⁺ in a gel matrix / R. Laishram, U. Maitra // *ChemistrySelect*. – 2018. – Vol.3. – №2. – P.519-523.
181. Leuschner, U.F. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / U.F. Leuschner, B. Lindenthal, G. Herrmann [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol.52. – №2. – P. 472-479. DOI: 10.1002/hep.23727.
182. Liao, K.-F. Metformin use correlates with reduced risk of gallstones in diabetic patients: a 12-year follow-up study / K.-F. Liao, H.Y. Chuang, S.W. Lai // *Front Pharmacol*. – 2017. – №8. – P. 765. DOI:10.3389/fphar.2017.0076
183. Li, T. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy / T. Li, J.Y. Chiang // *Pharmacol Rev*. – 2014. – Vol.66. – №4. – P.948-983. DOI:10.1124/pr.113.008201.

184. Lithocholic bile acid induces apoptosis in human nephroblastoma cells: A non-selective treatment option / J. Trah, J. Arand, J. Oh [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol.10. – № 1. – 20349. DOI:10.1038/s41598-020-77436-w.
185. Lithocholic bile acid inhibits lipogenesis and induces apoptosis in breast cancer cells / T.H. Luu, J.M. Bard, D. Carbonnelle [et al.] // *Cell. Oncol.* – 2018. – №41. – P.13-24. DOI:10.1007/s13402-017-0353-5
186. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission / S.K. Sarin, M. Kumar, M. Eslam [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol.5. – №2. – P.167-228. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30342-5
187. Macromolecular clustered facial amphiphilic antimicrobials / M.A. Rahman, M. Bam, E. Luat [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol.9. – №1. – 5231. DOI:10.1038/s41467-018-07651-7 .
188. McGlone, E.R. Bile acids and the metabolic syndrome / E.R. McGlone, S.R. Bloom // *Ann Clin Biochem.* – 2019. – Vol.56. – P.326-337. DOI: 10.1177/0004563218817798.
189. Metabolic syndrome and gallstone disease / L.Y. Chen, Q.H. Qiao, S.C. Zhang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol.18. – № 31. – P.4215-4220. DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
190. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease / N. Mendez-Sanchez, N.C. Chavez-Tapia, D. Motola-Kuba [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol.11. – №11. – P.1653-1657. DOI: 10.3748/wjg.v11.i11.1653.
191. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes / E.L. Johnson, S.L. Heaver, W.A. Walters, R.E. Ley // *J Mol Med (Berl).* – 2017. – Vol.95. – №1. – P. 1-8. DOI: 10.1007/s00109-016-1492-2.
192. Molecular insights into the behaviour of bile salts at interfaces: A key to their role in lipid digestion / O. Pabois, C.D. Lorenz, R.D. Harvey [et al.] // *J. Colloid Interface Sci.* – 2019. – Vol.556. – P.266-277. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.08.010.
193. Molinaro, A. Role of bile acids in metabolic control / A. Molinaro, A. Wahlstrom, H.U. Marschall // *Trends Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol.29. – №1. – P.31-41. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.002.

194. Mo, R. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Mo, X. Zhang, Y. Yang // *MedClin (Barc)*. – 2019. – Vol.152. – №12. – P.473-81. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.007.
195. Naso, J.N. Studies on the interactions between bile salts and food emulsifiers under in vitro duodenal digestion conditions to evaluate their bile salt binding potential / J.N. Naso, F.A. Bellesi, R.-H. Pizones, A.M.R. Pilosof // *Colloids Surf. B*. –2019. – Vol.174. – P.493-500. DOI:10.1016/j.colsurfb.2018.11.024.
196. Neves, A.R. Overcoming environmental problems of biocides: synthetic bile acid derivatives as a sustainable alternative / A.R. Neves, J.R. Almeida, F. Carvalhal [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* –2020. – Vol.187. –109812. DOI:10.1016/j.ecoenv.2019.109812.
197. Nichifor, M. Self-assembly of dextran–b–deoxycholic acid polyester copolymers: copolymer composition and self-assembly procedure tune the aggregate size and morphology / M. Nichifor, M.C. Stanciu, F. Doroftei // *Carbohydr. Polym.* – 2021. – Vol.252. –117147. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.117147.
198. Novel semisynthetic derivatives of bile acids as effective tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 inhibitors / O.V. Salomatina, I.I. Popadyuk, A.L. Zakharenko [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol.23. – №3. – 679. – P. 679. DOI:10.3390/molecules23030679.
199. Oldham-Ott, C.K. Comparative morphology of the gallbladder and biliary tract in vertebrates: variation in structure/ homology in function and gallstones / C.K. Oldham-Ott, J. Gilloteaux // *Microsc Res Tech.* – 1997. – Vol.38. – № 6. – P.571-597.
200. Organic solute transporter α - β protects ileal enterocytes from bile acid-induced injury / C.B. Ferrebee, J. Li, J. Haywood [et al.] // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – Vol.5. –№4. – P.499-522. DOI:10.1016/j.jcmgh.2018.01.006.
201. Osteopontin deficiency protects mice from cholesterol gallstone formation by reducing expression of intestinal NPC1L1 / J. Lin, W.Q. Shao, Q.Z. Chen [et al.] // *MolMedRep*. – 2017. – Vol.16. – №2. – P. 1785–92. DOI: 10.3892/mmr.2017.6774
202. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: an overview / S. Marchisello, A. Di Pino, R. Scicali [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20. –№8. – 1948. DOI: 10.3390/ijms20081948.

203. Periodic variation in bile acids controls circadian changes in uric acid via regulation of xanthine oxidase by the orphan nuclear receptor PPAR alpha. / T. Kanemitsu, Y. Tsurudome, N. Kusunose [et al.] // *J Biol Chem.* – 2017. – Vol.292. – №52. – P.21397- 21406. DOI: 10.1074/jbc.M117.791285.
204. Pluronic-bile salt mixed micelles / V. Patel, D. Ray, A. Bahadur [et al.] // *Colloids Surf. B.* – 2018. – Vol.166. – P.119-126. DOI:10.1016/j.colsurfb.2018.03.001.
205. Postprandial gut hormone responses and glucose metabolism in cholecystectomized patients / D.P. Sonne, K.J. Hare, P. Martens et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2013. – Vol.304. – №4. – P.413-419. DOI:10.1152/ajpgi.00435.2012.
206. Prevalence and risk factors of metabolic associated fatty liver disease in Xinxiang, China / H. Li, M. Guo, Z. An [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* –2020. Vol.17. – №6. – e 1818. DOI: 10.3390/ijerph17061818.
207. Qi, L. Gall bladder: the metabolic orchestrator / L. Qi, Y. Tian, Y. Chen // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2019. – Vol. 35. – №5. – e3140. DOI:10.1002/dmrr.3140
208. Recent advances, novel targets and treatments for cholelithiasis; a narrative review / E. Swarne, M.S. Srikanth, A. Shreyas [et al.] // *Review. Eur J Pharmacol.* – 2021. – Vol. 908. – №5. – 174376. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174376
209. Relationship between gut microbiota and circulating metabolites in population-based cohorts / D. Vojinovic, D. Radjabzadeh, A. Kurilshikov [et al.] // *NatCommun.* – 2019. – Vol.10. – №1. – 5813. DOI: 10.1038/s41467-019-13721-1.
210. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review / H.C. Alexander, A.S. Bartlett, C.I. Wells [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2018. – Vol. 20. – №9. – P.786-794. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.03.004
211. Robotic-assisted versus laparoscopic cholecystectomy for benign gallbladder diseases: A systematic review and meta-analysis/ C. Han, X. Shan, L. Yao [et al.] // *Surg Endosc.* – 2018. – Vol.32. – №11. – P.4377-4392. DOI: 10.1007/s00464-018-6295-9
212. Roles of ursodeoxycholic acid in the bile biochemistry and metabolomics in patients with choledocholithiasis: a prospective study / Y. Guan, F. Xu, X. Zhang [et

- al.] // *Metabolomics*. – 2022. – Vol.18. – №7. – e46. DOI: 10.1007/s11306-022-01906-7.
213. Rudling, M. Gallbladder bile supersaturated with cholesterol in gallstone patients preferentially develops from shortage of bile acids / M. Rudling, A. Laskar, S. Straniero // *J. Lipid Res*. – 2019. – Vol. 60. – №3. – P. 98-505. DOI: 10.1194 /jlr.S091199.
214. Ruhl, C.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – Vol.108. – №3. – P.952–957. DOI:10.1038/ajg.2013.70
215. Selective targeting of nuclear receptor FXR by avermectin analogues with therapeutic effects on nonalcoholic fatty liver disease / L. Jin, R. Wang, Y. Zhu [et al]. // *Sci Rep*. – 2015. – Vol.5. – e17288. DOI:10.1038/srep17288
216. Sharma, P. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: spectrum and diagnosis / P. Sharma, A. Arora // *Transl Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol.5. – 19. DOI:10.21037/tgh.2019.10.02
217. Shetty, A. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease / A. Shetty, W.K. Syn // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2019. – Vol.35. – №3. – P.168-176. DOI:10.1097/MOG.0000000000000528.
218. Shin, D.J. Bile acid-activated receptors: a review on FXR and other nuclear receptors / D.J. Shin, L. Wang // *Handb Exp Pharmacol*. – 2019. – Vol. 256. – P. 51-72. DOI:10.1007/164_2019_236.
219. Statin use and the risk of cholecystectomy in women / C.J. Tsai, M.F. Leitzmann, W.C. Willett, E.L. Giovannucci // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol.136. – №5. – P.1593-1600. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.042.
220. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy / M. Bodmer, Y.B. Brauchli, S. Krahenbuhl [et. al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 18. – №302. – P.2001-2007. DOI: 10.1001/jama.2009.1601.
221. Strong association between metabolically-abnormal obesity and gallstone disease in adults under 50 years / P.Y. Su, Y.C. Hsu, Y.F. Cheng [et al] // *BMC Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 19. – №1. – 117. DOI: 10.1186/s12876-019-1032-y

222. Subramanian, S. Merit of an ursodeoxycholic acid clinical trial in COVID-19 patients / S. Subramanian, T. Iles, S. Ikramuddin, C.J. Steer // *Vaccines*. – 2020. – Vol.8. – № 2. – 320. DOI:10.3390/vaccines8020320.
223. Synthesis of new cisplatin derivatives from bile acids / B. Seroka, Z. Lotowski, A. Hryniewicka, [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol.25. – №2. – P.655. DOI:10.3390/MOLECULES25030655
224. Synthesis, physicochemical properties, and biological activity of bile acids 3-glucuronides: novel insights into bile acid signalling and detoxification / S. Mostarda, D. Passeri, A. Carotti [et al.] // *Eur J MedChem*. – 2018. – Vol 144. – P.349-358. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.034
225. The effect of fibroblast growth factor 15 deficiency on the development of high fat diet induced non-alcoholic steatohepatitis / J.D. Schumacher, B. Kong, Y. Pan [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol*. – 2017. – Vol.330. – P. 1-8. DOI:10.1016/j.taap.2017.06.023.
226. The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: a study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder / G.S. Corradini, C. Ripani, D.P. Guardia [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – №2. – P.314-322. DOI: 10.1002/hep.510280205
227. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders / V. Keitel, K. Cupisti, C. Ullmer [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – №50. – P.861-870. DOI:10.1002/hep.23032.
228. The microbiome modulating activity of bile acids / Y. Tian, W. Gui, I. Koo [et al.] // *Gut Microbes*. – 2020. – Vol.11. – №4. – P.979-996. DOI: 10.1080/19490976.2020.1732268.
229. The role of the microbiome in NAFLD and NASH / A.A. Kolodziejczyk, D. Zheng, O. Shibolet, E. Elinav // *EMBO Mol Med*. – 2019. – Vol.11. – №2. – P. e9302. DOI: 10.15252/emmm.201809302.
230. The role of the gut microbiota in bile acid metabolism / R.O. Perez, C.V. Ramon, C.P. Lopez, N. Mendez- Sanchez // *Ann Hepatol*. – 2017. – Vol.16. – №1. – P.15-20. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5494.

231. The roles of gut microbiota and circadian rhythm in the cardiovascular protective effects of polyphenols / A.W.C. Man, N. Xia, A. Daiber, H. Li // *Br J Pharmacol.* – 2020. – № Vol.177. – №6. – P.1278-1293. DOI: 10.1111 /bph.14850.
232. The TGR5 gene is expressed in human subcutaneous adipose tissue and is associated with obesity, weight loss and resting metabolic rate / P.A. Svensson, M. Olsson, J.C. Andersson- Assarsson [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2013. – Vol. 433. – №4. – P.563-566. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.031
233. Titchenell, P.M. Unravelingthe regulation of hepatic metabolism by insulin / P.M. Titchenell, M.A. Lazar, M.J. Birnbaum // *Trends Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol.28. – №7. – P.497-505. DOI:10.1016/j.tem.2017.03.003
234. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: A systematic review and meta-analysis / J.H. Choi, S.H. Lee, I.R. Cho, et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2021. – Vol.28. – №5. – P.409-418. DOI: 10.1002/jhbp.946.
235. Usai, S.P. Overview of pathophysiological features of GERD / S.P. Usai, F. Oppia, F. Cabras // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2017. – Vol.63. – №3. – P.184-197. DOI:10.1038 / s41398-020-0694-0
236. Venneman, N.G. Pathogenesis of gallstones / N.G. Venneman, K.J. van Erpecum // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – Vol.39. – №2. – P.171-183. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.010
237. Wang, S. Is the oral contraceptive or hormone replace men therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis / S. Wang, Y. Wang, J. Xu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol.96. – №14. – e6556. DOI: 10.1097/MD.0000000000006556
238. Watanabe, M. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation / M.Watanabe, S.M.Houten, C.Mataki [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol.439. – P.484-489. DOI: 10.1038/nature04330.
239. Watanabe, M. Comprehensive evaluation of the bactericidal activities of free bile acids in the large intestine of humans and rodents / M.Watanabe, S.Fukiya, A.Yokota // *J LipidRes.* – 2017. – Vol.58. – №6. – P.1143-1152. DOI: 10.1194/jlr.M075143

240. Woolbright, B.L. Inflammation and cell death during cholestasis: the evolving role of bile acids / B.L. Woolbright, H. Jaeschke // *Gene Expression The Journal of Liver Research.*–2019.–Vol.9.–№3. – P.215-228. DOI: 10.3727/105221619X15614873062730
241. Wu, L. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps / Wu L., Wang Y., Zhu S. [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2020. – Vol.20. – №1. –363. DOI: 10.1186/s12876-020-01512-8.
242. Xia, Y. Adiponectin determines farnesoid X receptor agonism- mediated cardioprotection against post-infarction remodelling and dysfunction / Y. Xia, F. Zhang, S. Zhao [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2018. – Vol.114. – №10. – P.1335-1349. DOI: 10.1093/cvr/cvy093
243. Yamanashi, Y. Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K / Y. Yamanashi, T. Takada, R. Kurauchi [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2017. – Vol. 24. – №4. – P.347-359. DOI: 10.5551/jat.RV16007.
244. Ye, H.L. Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy / Ye H.L., Zhang J.W., Chen X.Z. [et al.] // *Life Sci.* – 2020. – Vol.242. – 117175. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117175.
245. Yue, W. Cholecystectomy versus central obesity or insulin resistance in relation to the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the third US National Health and Nutrition Examination Survey / W. Yue, X. Sun, T. Du // *BMC Endocr Disord.* – 2019. – Vol.19. –№1. – P. 95. DOI:10.1186/s12902-019-0423-y.
246. Yun, S. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis / S. Yun, D. Choi, K.G. Lee [et al.] // *World J Surg.* – 2016. – Vol.40. – №6. – P. 1412-1421.
247. Zeng, D. High Levels of Serum Triglyceride, Low-density Lipoprotein Cholesterol, Total Bile Acid, and Total Bilirubin are Risk Factors for Gallstones / Zeng D., Wu H., Huang Q, [et al.] // *Clin Lab.* – 2021. – Vol.67. – №8. – P.12-28. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.201228.
248. Zhang, F. The influences of cholecystectomy on the circadian rhythms of bile acids as well as the enterohepatic transporters and enzymes systems in mice / F. Zhang, Y.

Duan, L. Xi [et al.] // *Chronobiol Int.* – 2018. – Vol.35. – №5. – P.673-690. DOI:10.1080/07420528.2018.1426596.

249. Zhang, Y.K. Diurnal variations of mouse plasma and hepatic bile acid concentrations as well as expression of biosynthetic enzymes and transporters / Y.K. Zhang, G.L. Guo, C.D. Klaassen // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol.6. – №2. – P.1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0016683.