

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-29-34

Сочетанное применение УДХК и пробиотического комплекса ПробиоЛог позволяет повлиять на процессы литогенеза на ранних стадиях желчнокаменной болезни у пожилых

Глазырина Н.Н.¹, Хохлачева Н.А.¹, Михайлова О.Д.¹, Белова Е.В.²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, Российская Федерация)² Гастроцентр «Здоровье», г. Ижевск, Россия (426000, г. Ижевск, ул. Совхозная, 1А)

The combined application of Ursodeoxycholic acid (UDCA) and probiotic complex ProbioLog may affect lithogenesis processes in the early stages of gallstone disease in elderly people

N. N. Glazyrina¹, N. A. Khokhlacheva¹, O. D. Mikhailova¹, E. V. Belova²¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (426034, st. Kommunarov, 281, Izhevsk, Russia)² Gastrocenter "Health", Izhevsk, Russia (426000, Izhevsk, st. Sovkhoznaya, 1A)

Для цитирования: Глазырина Н.Н., Хохлачева Н.А., Михайлова О.Д., Белова Е.В. Сочетанное применение УДХК и пробиотического комплекса ПробиоЛог позволяет повлиять на процессы литогенеза на ранних стадиях желчнокаменной болезни у пожилых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;181(9): 29–34. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-29-34

For citation: Glazyrina N. N., Khokhlacheva N. A., Mikhailova O. D., Belova E. V. The combined application of Ursodeoxycholic acid (UDCA) and probiotic complex ProbioLog may affect lithogenesis processes in the early stages of gallstone disease in elderly people. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 29–34. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-29-34

Глазырина Н.Н., кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, аспирант

Хохлачева Н.А., кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, профессор, д.м.н.

Михайлова О.Д., кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, доцент, к.м.н.

Белова Е.В., врач-гастроэнтеролог, д.м.н., доцент

N. N. Glazyrina, Department of propaedeutics of internal diseases with a course of nursing, postgraduate student

N. A. Khokhlacheva, Department of propaedeutics of internal diseases with the course of nursing, Professor, doctor of medical Sciences; ORCID: 0000-0002-4313-1487

O. D. Mikhailova, Department of propaedeutics of internal diseases with the course of nursing, associate Professor, candidate of medical Sciences; ORCID: 0000-0003-2151-9744

E. V. Belova, gastroenterologist, doctor of medical Sciences, associate Professor

✉ Corresponding author:

Глазырина

Наталья Николаевна

Nataliya N. Glazyrina

natasha17.91@list.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в сочетании с ПробиоЛог на ранней стадии желчнокаменной болезни у лиц пожилого возраста.

Материал и методы: обследовано 92 пациента с ранней стадией желчнокаменной болезни (ЖКБ), средний возраст составил 66,69±5,52 года, мужчин было 29, женщин — 63. В верификации диагноза, помимо анамнестических и общеклинических данных, использованы результаты ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря. Проведено изучение биохимических свойств желчи (холестерин, желчные кислоты, фосфолипиды, индексы литогенности желчи). Состав микрофлоры кишечника определялся при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой и посева кала на дисбактериоз. В зависимости от проводимого курса лечения, составившего 30 дней, выделено две группы. 45 пациентов группы наблюдения получали УДХК 15 мг/кг в сутки однократно на ночь в сочетании с пробиотиком ПробиоЛог («Майоли Спиндлер», Франция) по 1 капсуле x 2 р. в день. 47 пациентам группы сравнения была проведена монотерапия УДХК 15 мг/кг в сутки однократно на ночь.

Результаты. После проведенного курса лечения отмечена благоприятная динамика общеклинических симптомов заболевания. По данным УЗИ элиминация билиарного сладжа наблюдалась у 62,2% пациентов группы наблюдения и 14,8% пациентов группы сравнения. Улучшение биохимического состава желчи проявлялось снижением ее литогенных свойств. Важным следствием терапии являлись позитивные изменения состава кишечной микрофлоры, способствующие нормализации обмена желчных кислот, холестерина и фосфолипидов.

Заключение. Сочетанное применение УДХК и ПробиоЛог у пациентов пожилого возраста является клинически эффективным в лечении ранней стадии ЖКБ и патогенетически обоснованным в профилактике желчного камнеобразования.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, литогенные свойства желчи, микрофлора кишечника, лечение пожилых пациентов

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of ursodeoxycholic acid (UDCA) in combination with ProbioLog at the early stage of gallstone disease in the elderly.

Material and methods: 92 patients with early stage of cholelithiasis (CL) were examined, the average age was $66,69 \pm 5,52$ years, there were 29 men and 63 women. In addition to anamnestic and general clinical data, the results of ultrasound examination (US) of the gallbladder were used to verify the diagnosis. The biochemical properties of bile (cholesterol, bile acids, phospholipids levels, bile lithogenicity indices) were studied. The composition of the intestinal microflora was determined using a hydrogen breath test with lactulose and culture of feces for dysbiosis. Two groups were formed due to the course of treatment, which amounted to 30 days. 45 patients of the observation group received UDCA 15 mg / kg per day once for a night in combination with the probiotic ProbioLog (Mayoly Spindler, France), 1 capsule twice per day. UDCA monotherapy of 15 mg / kg daily was administered to 47 patients of the comparison group once for the night.

Results. After the course of treatment, a favorable dynamics of clinical symptoms of the disease was noted. According to US, elimination of biliary sludge was observed in 62.2% of patients of the observation group and in 14.8% of patients of the comparison group. An improvement in the biochemical composition of bile was manifested by decreasing of its lithogenic properties. The important results of therapy were positive changes in the composition of the intestinal microflora, contributing to the normalization of the exchange of bile acids, cholesterol and phospholipids.

Conclusion. The combined using of UDCA and ProbioLog in elderly patients is clinically effective in the treatment of early stages of cholelithiasis and pathogenetically justified in the prevention of gallstone formation.

Keywords: early stage of gallstone disease, lithogenic properties of bile, intestinal microflora, elderly patients

Актуальность проблемы желчнокаменной болезни (ЖКБ) определяется широкой распространенностью и неуклонно растущей заболеваемостью, возможностью формирования опасных для жизни осложнений, диагностикой лишь на поздних стадиях и в связи с этим, преимущественно хирургическим лечением ЖКБ. Доказан факт увеличения распространенности холелитиаза в пожилом и старческом возрасте [1, 2, 3], однако, вопросы патогенеза желчного камнеобразования и лечения в зависимости от возраста пациентов остаются малоизученными.

Особая роль в формировании билиарного сладжа у пациентов пожилого возраста отводится ми-

кроорганизмам, преимущественно условно-патогенным энтеробактериям [4, 5]: с возрастом нарушается кишечный биоценоз, дисбиотические сдвиги в кишечнике, сопровождаются повышенной деконъюгацией желчных кислот [6, 7, 8].

В с вышеизложенным, патогенетическим направлением фармакотерапии ЖКБ у пациентов данной возрастной категории, должно быть не только уменьшение литогенных свойств желчи, но и нормализация микрофлоры кишечника.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности урсodeзоксихолевой кислоты (УДХК) в сочетании с ПробиоЛог на ранней стадии ЖКБ у лиц пожилого возраста.

Материал и методы исследования

В клинических условиях было обследовано 92 пациента с ранней стадией ЖКБ. Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ и выполнен с помощью статистических программных пакетов Statistica 10 компании Stat Soft, позволяющих оценить выборочную совокупность, как соответствующую нормальному распределению. Возраст пациентов составил от 60 до 81 лет, средний возраст $66,69 \pm 5,52$ года. Мужчин было 29 (31,5%), женщин – 63 (68,5%).

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ на базе гастроэнтерологического отделения ГКБ № 8 МЗ УР в период с 2016 по 2020 гг. Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия (приказ № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2012 г. зарегистрирован Минюстом РФ 5.05.2012 г. № 24082), было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ (протокол № 529 от 24.01. 2017 г.).

Критериями включения в исследование были возраст старше 60 лет, наличие билиарного слад-

жа (БС) по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря (ЖП), наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия. Критериями исключения были возраст менее 60 лет, гиперчувствительность к исследуемым препаратам, проведение антибактериальной терапии в течение последнего месяца, воспалительные заболевания кишечника, отсутствие подписанного информированного согласия.

В верификации диагноза, наряду с анамnestическими и общеклиническими данными, использовались показатели инструментальных и лабораторных методов исследования. Всем пациентам проводилось УЗИ ЖП на аппарате MINDRAY (Китай), многофракционное дуоденального зондирование с последующим микроскопическим исследованием желчи и определением ее биохимического состава. В порциях «В» и «С» желчи определялась суммарная концентрация желчных кислот (ЖКж), холестерина (ХСж) [9] и фосфолипидов (ФЛж) [10], вычислялись холато-холестериновый коэффициент (ХХК) и фосфолипидно-холестериновый коэффициент (ФЛХК), являющиеся индексами литогенности желчи. С целью выявления нарушения микрофлоры кишечника проводился водородный дыхательный тест с лактулозой, на анализаторе ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург), и посев кала на дисбактериоз.

В составе комплексной терапии 45 пациентам (группа наблюдения) назначали УДХК в сочетании с препаратом группы пробиотиков ПробиоЛог. Пробиотический комплекс ПробиоЛог представляет собой комбинацию доминантных анаэробных штаммов лакто- и бифидобактерий LA-05® и BB-12®,

заселяющихся в толстый кишечник. Штаммы LA-05® и BB-12® относятся к банку штаммов Chr. Hansen, имеют запатентованную кислотоустойчивую матрицу и включены в Национальные клинические рекомендации РГА 2020 г для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи.

Основанием для применения данных лекарственных препаратов служило стремление улучшить физико-химический состав желчи на фоне нормализации микробиоценоза кишечника. УДХК назначали из расчета 15 мг/кг в сутки однократно на ночь, ПробиоЛог по 1 к. × 2 р. в день, курс лечения составил 30 дней.

Группа сравнения (47 пациентов) получала стандартное лечение БС – УДХК в суточной дозировке 15 мг/кг однократно на ночь. Группа наблюдения и группа сравнения были уравновешены по полу и возрасту.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 30 практически здоровых лиц, не имеющие болезней органов пищеварения в возрасте от 35 до 70 лет.

Полученные результаты анализировали с помощью программ статистической обработки SPSS20. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м квартилем [25; 75], так как распределение отличное от нормального. Сравнение количественных признаков осуществлялось с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Наличие связи между изучаемыми количественными признаками определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

У обследованных пациентов болевой синдром встречался в 77,2%, чаще боли были тупые длительные, продолжительностью до трех часов. С различной частотой наблюдались симптомы желудочной и кишечной диспепсии (тошнота (68,5%), горечь во рту (76,1%), изжога (43,5%), отрыжка (66,3%), метеоризм (53,3%), нарушения стула (80,4%). При объективном исследовании выявлялась пальпаторная болезненность в правом подреберье (67,4%), положительные желчно-пузырные симптомы (68,4%). У 22,8% пациентов наблюдалось бессимптомное течение.

При УЗИ у всех пациентов обнаружены признаки билиарного сладжа (БС), преобладающим вариантом которого была эхогетерогенная желчь со сгустками (59,8%), реже встречалась взвесь гиперэхогенных частиц (34,8%), замазкообразная желчь встречалась лишь в 5,4%.

При микроскопическом исследовании желчи обнаружены неорганические осадки в виде кристаллов билирубината кальция и холестерина, что является свидетельством первой (докаменной) стадии ЖКБ.

При исследовании биохимического состава желчи в порциях В и С наблюдалось повышение ХСж, снижение уровня ЖКж и ФЛж. (табл. 1). Снижение концентрации ЖКж и ФЛж, способствует выпадению

ХСж в осадок, желчь становится литогенной [11], это подтверждается значительным уменьшением индексов литогенности желчи (ХХК и ФЛХК).

С возрастом индексы литогенности желчи уменьшаются, а это значит, что возрастает риск желчного камнеобразования. Причем у пациентов пожилого возраста литогенность желчи обеспечивается прежде всего за счет уменьшения уровня стабилизаторов коллоидного состояния желчи – желчных кислот и фосфолипидов и в меньшей степени – за счет повышения уровня холестерина.

Различные изменения состава кишечной микрофлоры, приводящие к нарушению ЭГЦ ЖК, выявлены у 100% обследованных пациентов. Дисбиотические нарушения у пациентов пожилого возраста представлены снижением лактобактерий (у 59,8%), снижением бифидобактерий (у 20,65%), повышением содержания типичных кишечных эшерихий (у 33,7%), гемолитических (30,43%) и лактозонегативных штаммов (35,8%). Высеивались в 28,2% грибы рода *Candida*, в 44,56% – *S. Aureus*. Существенно возрастал уровень условно-патогенных энтеробактерий: *Klebsiella* (33,3%), *Enterobacter* (25%), *Proteus* (20,83%), *Citrobacter* (12,5%).

По результатам ВДТ с лактулозой у 76 (82,6%) пациентов предкаменной стадией ЖКБ диагностирован СИБР (прирост водорода в выдыхаемом

Таблица
Динамика химических показателей желчи на фоне проводимой терапии

Примечание:
р 1–2, р 3–4 – достоверность различий до и после лечения (согласно критерию Уилкоксона);
р 2–4 – достоверность межгрупповых различий согласно критерию Манна–Уитни;
ХСЖ – холестерин;
ЖКЖ – желчные кислоты;
ХХК – холато-холестериновый коэффициент;
ФЛЖ – фосфолипиды;
ФЛХК – фосфолипидно-холестериновый коэффициент

Показатель	Группа наблюдения (n=45)				Группа сравнения (n=47)				Контроль- ная группа (n=30)
	до лечения		Р 1–2	до лечения		Р3–4	Р 2–4		
	1	после лечения 2		3	после лечения 4				
ХСЖ (ммоль/л)	порция «В»	17,45 [13,8–19,67]	13,8 [11,4–18,47]	0,0001	18,24 [14,22–19,52]	17,1 [13,72–19,22]	0,023	0,047	7,48 [7,44–7,61]
	порция «С»	8,72 [7,87–9,78]	7,55 [6,63–8,77]	0,0001	9,07 [7,83–10,55]	8, 57 [7,12–10,2]	0,147	0,047	3,45 [3,18–3,45]
ЖКЖ (ммоль/л)	порция «В»	37,5 [35,32–45,68]	49,5 [42,2–52,35]	0,0001	42,35 [31,04–45,3]	43,7 [35,43–47,1]	0,009	0,001	54,54 [53,97–54,8]
	порция «С»	10,50 [10,15–12,37]	18,6 [16,42–21,02]	0,0001	10,55 [10,0–11,75]	16,53 [11,95–19,4]	0,0001	0,014	19,66 [19,2–20,55]
ХХК (ед)	порция «В»	2,34 [1,88–2,86]	3,31 [2,66–4,4]	0,0001	2,43 [1,75–3,02]	2,48 [1,86–3,15]	0,039	0,004	7,25 [6,97–7,37]
	порция «С»	1,2 [1,05–1,60]	2,28 [2,09–2,96]	0,0001	1,15 [1,01–1,14]	1,71 [1,29–2,41]	0,0001	0,004	5,69 [5,48–6,14]
ФЛЖ (ммоль/л)	порция «В»	1,27 [1,04–1,77]	2,5 [1,95–3,0]	0,0001	1,37 [1,09–1,75]	1,9 [1,5–2,2]	0,0001	0,001	3,7 [3,6–3,98]
	порция «С»	0,14 [0,11–0,19]	0,29 [0,24–0,37]	0,0001	0,14 [0,11–0,16]	0, 18 [0,15–0,22]	0,0001	0,0001	0,39 [0,38–0,40]
ФЛХК (ед)	порция «В»	0,07 [0,05–0,13]	0,18 [0,11–0,24]	0,0001	0,07 [0,05–0,12]	0,12 [0,08–0,15]	0,0001	0,001	0,49 [0,47–0,54]
	порция «С»	0,016 [0,011–0,025]	0,04 [0,033–0,048]	0,0001	0,016 [0,012–0,018]	0,02 [0,016–0,028]	0,0001	0,0001	0,12 [0,10–0,12]

Рисунок 1.
Динамика уровня водорода в выдыхаемом воздухе.

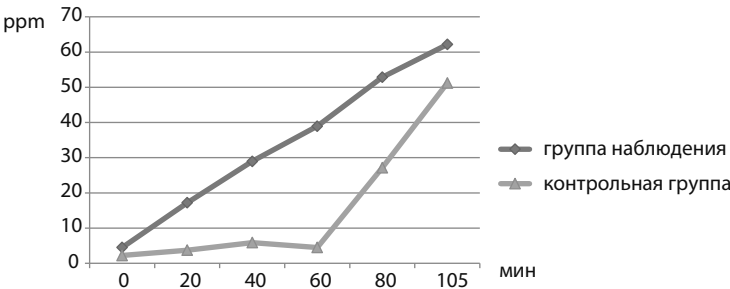


Рисунок 2.
Динамика объективных симптомов заболевания в ходе проводимой терапии.

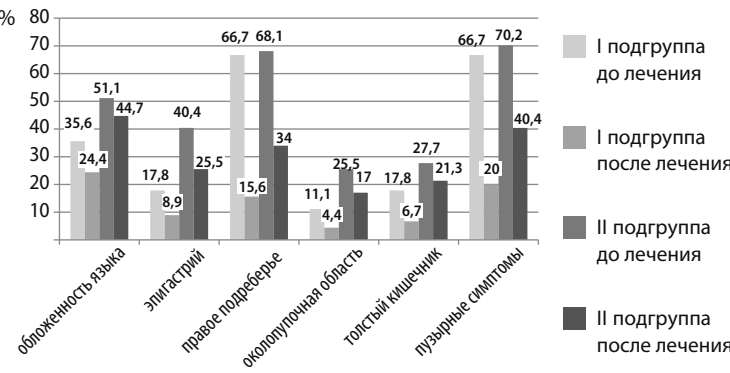
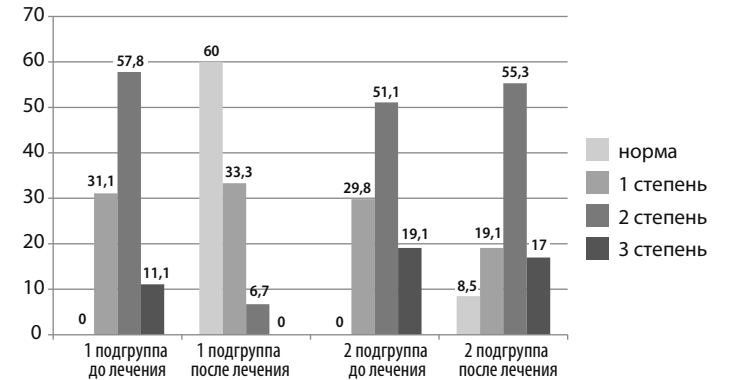


Рисунок 3.
Динамика изменений микрофлоры толстого кишечника в ходе терапии.



воздухе > 10 ррт по сравнению с исходным значением ранее 60-й минуты исследования). Прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе к 60-й минуте исследования составил $41,44 \pm 23,18$ ррт (рис. 1).

На фоне проведенной терапии в группе наблюдения боли в животе встречались достоверно реже, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 5,687$ $p2-4=0,017$). Отмечены благоприятная динамика со стороны диспепсических симптомов. Ощущение тошноты после лечения отмечалось у 11 (24,4%) пациентов группы наблюдения и 21 (44,7%) пациента группы сравнения ($\chi^2 = 4,150$ $p=0,042$). Ранее беспокоившее пациентов ощущение горечи во рту полностью прекратилось у 53% группы наблюдения и 33% группы сравнения ($\chi^2 = 8,762$ $p2-4=0,003$), отмечалось значительное сокращение запоров у пациентов группы наблюдения ($\chi^2 = 4,506$ $p2-4=0,034$).

По окончании курса лечения отмечалась положительная динамика объективных признаков заболевания (рисунок 2).

Таким образом, по данным общеклинических наблюдений выявлена положительная динамика болевого и диспепсического синдромов, наиболее выраженная у пациентов группы наблюдения.

По данным УЗИ ЖП по окончании курса терапии у пациентов группы наблюдения исчезновение признаков БС наблюдалось в 62,2% случаев: БС в форме ВГЧ исчез у 7 (53,8%) человек, в форме ЭЖС у 21 (70%) чел, исчезновения БС в форме ЗЖ за время проведения терапии не произошло.

В группе сравнения исчезновение БС отмечалось лишь у 14,8%: БС в форме ВГЧ исчез у 2 (10,5%) человек, в форме ЭЖС у 5 (20%) человек, в форме ЗЖ без улучшений.

На фоне терапии отмечалось улучшение физико-химических свойств желчи порций «В» и «С» (см. табл.). Изменения, свидетельствующие об уменьшении литогенности желчи, были однотипны и в группе наблюдения, и в группе сравнения. Со стороны химического состава наблюдалось снижение концентрации ХСЖ, напротив, содержание ЖКЖ и ФЛЖ увеличилось, соответственно, наблюдалось увеличение ХХК и ФЛХК. Однако, у пациентов группы наблюдения изменения были более выражены.

Снижение ХСЖ в мы с внутриклеточного липидов в печени под УДХК, гепатопротективными свойствами. При восстановлении функции одно-

временно повышение ЖКЖ и это из-за их синтеза из ХСЖ [12]. того, УДХК, всасываясь в кишечнике, в энтерогепатическую циркуляцию, что неизбежно к содержания ЖК. снижение синтеза холестерина в печени, секреции его в и в кишечнике. Наконец, эффект УДХК объясняется формированием кристаллов с холестерина, что предупреждает желчных [1].

Как видно из рисунка 3, в ходе проводимой терапии у большинства пациентов группы наблюдения (60%) микрофлора кишечника нормализовалась. В группе сравнения изменения имели разнонаправленный характер: у 8,5% микрофлора кишечника нормализовалась, у 4,3% наблюдалось прогрессирование степени дисбактериоза.

Доказано, что микрофлора кишечника секретирует ферменты, роль которых заключается в химической модификации желчных кислот. Дисбиотические нарушения возникают на фоне снижения количественного и качественного соотношения тригидроксихолевой и дигидроксихолевой кислот, гликодезоксихолевой и гликохолевой кислот [8]. После приема урсодезоксихолевой кислоты данное соотношение восстанавливается, и состояние кишечной микрофлоры приходит в норму. Однако результаты проведенных нами исследований показали недостаточную эффективность УДХК в восстановлении микрофлоры кишечника, то есть требуется дополнительное назначение препаратов, нормализующих микрофлору кишечника, в нашем исследовании таким препаратом был ПробиоЛог (живые штаммы лакто и бифидобактерий LA-05® и BB-12® в дозе 1×10^9 КОЕ, заключенных в кислотоустойчивую матрицу). После приема Пробиолога происходит нормализация состава кишечной микрофлоры, подавляется активность анаэробных микроорганизмов, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК, вследствие этого улучшается ЭГЦ ЖК, нормализуется обмен холевой кислоты, ХС и фосфолипидов. Это способствует улучшению физико-химических свойств желчи.

Таким образом, применение УДХК и ПробиоЛог на ранней стадии ЖКБ оказывает положительный терапевтический эффект. При этом наряду с благоприятной динамикой клинических симптомов заболевания, отмечены улучшение эхографической картины ЖП, биохимического состава желчи и положительные сдвиги в микрофлоре кишечника.

Выводы

1. Комплексное исследование химического состава желчи и состава микрофлоры кишечника позволило выявить патогенетические закономерности формирования литогенной желчи и развития холелитиаза у лиц пожилого возраста.
2. Сочетанное применение УДХК и ПробиоЛог на ранней стадии ЖКБ у пациентов пожилого возраста, способствует эффективному устранению (или уменьшению) болевого синдрома, диспепсических симптомов и элиминации билиарного сладжа (в 62,2%).
3. Важным следствием терапии является нормализация состава кишечной микрофлоры и улучшение энтерогепатической циркуляции желчных кислот.
4. Сочетанное применение УДХК и ПробиоЛог у пациентов пожилого возраста является клинически эффективным в лечении ранней стадии ЖКБ и патогенетически обоснованным в профилактике желчного камнеобразования.

Литература | References

1. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. – Москва: МИА, 2011. 880 с.
Il'chenko A. A. Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchnyh putej: rukovodstvo dlya vrachej. [Diseases of the gallbladder and bile ducts: a guide for doctors]. Moscow, MIA, 2011. 880 p.
2. Лазебник Л. Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых. – Москва Анахарсис, 2003. 185 с.
Lazebnik L. B. Zabolevaniya organov pishchevareniya u pozhilyh. [Diseases of the digestive system in the elderly]. Moscow, Anaharsis, 2003. 185 p.
3. Хохлачева Н. А., Сергеева Н. Н., Вахрушев Я. М. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. *Архивъ внутренней медицины.* 2016;6(1):34–39. DOI: 10.20514/2226–6704–2016–6–1–34–39
Hohlacheva N. A., Sergeeva N. N., Vahrushev YA. M. Vozrastnye i gendernye osobennosti razvitiya zhelchnokamennoi bolezni. [Age and gender peculiarities of development of gallstone disease] *Arhivъ vnutrennej mediciny*, 2016, no. 6(1), pp. 34–39. DOI: 10.20514/2226–6704–2016–6–1–34–39
4. Михайлова Е. С. Микробиоценозы эзофагогастродуоденальной зоны у больных с патологией желчевыводящих путей. Автореф. дис.к.м. н., Москва, 2009, 24.
Mihajlova E. S. Mikrobiocenozы ezofagastroduodenal'noj zony u bol'nyh s patologiej zhelchevyvodyashchih putej. [Microbiocenoses of the esophagogastrroduodenal zone in patients with biliary tract pathology]. Avtoref. dis.k.m. n. Moscow, 2009, 24 p.
5. Ljungh A. Wadstrom T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr. Issues. Intest. Microbiol.* – 2006; 7 (2): 73–89.
6. Егшатян Л. В., Ткачева О. Н., Кафарская Л. И. и соав. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни. Ожирение и метаболизм. 2015; 12 (2): 3–9.
Egshatyan L. V., Tkacheva O. N., Kafarskaya L. I. i soav. Izmeneniya kishhechnoj mikroflory, associirovannye s vozrastom i obrazom zhizni. [Changes in the intestinal microflora associated with age and lifestyle]. *Ozhirenie i metabolism.* 2015, vol. 12, no. 2, 2015, pp. 3–9.
7. Самсонова Н. Г., Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А., Лазебник Л. Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; (3): 88–94.
Samsonova N. G., Zvenigorodskaya L. A., SCherkashova E. A., Lazebnik L. B. Disbioz kishhechnika i aterogennaya dislipidemiya. [Intestinal dysbiosis and atherogenic dyslipidemia]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2010, no. 3. pp. 88–94.
8. Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П., Горбунов А. Ю., Пенкина И. А. Интестинальные механизмы в нарушении enteroгепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. *Вестник РАМН.* 2017; 72(2): 105–111.
Vahrushev YA. M., Lukashevich A. P., Gorbunov A. YU., Penkina I. A. Intestinal'nye mekhanizmy v narushenii enterogepaticheskoy cirkulyacii zhelchnyh kislot pri zhelchnokamennoj bolezni. [Intestinal mechanisms in violation of enterohepatic circulation of bile acids in cholelithiasis]. *Vestnik RAMN.* 2017, vol. 72, no. 2, pp. 105–111.
9. Мирошниченко В. П., Громашевская Л. П., Касаткина М. Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. *Лабораторное дело.* 1978, (3): 149–153.
Miroshnichenko V. P. Gromashevskaya L. P., Kasatkina M. G. Opredelenie soderzhaniya zhelchnyh kislot i holesterina v zhelchi. [Determination of the content of bile acids and cholesterol in bile]. *Laboratornoe delo.* 1978, no. 3, pp. 149–153.
10. Miyasaka K, Kanai S, Ohta M et al. Susceptibility to obesity and gallbladder stasis produced by a protein- and fat-enriched diet in male mice compared with female mice // *Nutr. Metab. (Lond).* 2007.Vol. 4. P. 14.].
11. Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А., Сучкова Е. В., Пенкина И. А. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Архивъ внутренней медицины.* 2014;(6):48–51. DOI: 10.20514/2226–6704–2014–0–6–48–51
Vahrushev YA. M., Hohlacheva N. A., Suchkova E. V., Penkina I. A. Znachenie issledovaniya fiziko-himicheskikh svoystv zhelchi v rannej diagnostike zhelchnokamennoj bolezni. [The importance of studying the physical and chemical properties of bile in the early diagnosis of gallstone disease]. *Arhivъ vnutrennej mediciny.* 2014, no. 6, pp. 48–51. DOI: 10.20514/2226–6704–2014–0–6–48–51
12. Гирса В. Н., Николаева А. Г., Немцов Л. М. Возможности коррекции дисмоторики желчного пузыря с помощью вегетотропной и адаптационной терапии. Материалы VII съезда НОГР, посвященного 40-летию Всесоюзного НИИ гастроэнтерологии. М.: Анахарсис; 2007: 211–212
Girsa V. N., Nikolaeva A. G., Nemcov L. M. Vozmozhnosti korrekcii dismotoriki zhelchnogo puzyrya s pomoshch'yu vegetotropnoj i adaptacionnoj terapii. [Correction of dimotika gallbladder with the help of vegetotropna and adaptive therapy]. *Materialy VII s'ezda NOGR, posvyashchennogo 40-letiyu Vsesoyuznogo NII gastroenterologii.* M.: Anaharsis; 2007: 211–212