



Биохимические и структурные изменения желчи при неалкогольной жировой болезни печени

Вахрушев Я. М., Косарева Т. С., Сучкова Е. В., Хохлачева Н. А., Ким Г. С.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (ул. Коммунаров, 281, г. Ижевск, 426034, Россия)

Для цитирования: Вахрушев Я. М., Косарева Т. С., Сучкова Е. В., Хохлачева Н. А., Ким Г. С. Биохимические и структурные изменения желчи при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2024; 223(3): 57–64. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-57-64

✉ Для переписки:

Хохлачева

Наталья

Александровна

stoxel@yandex.ru

Вахрушев Яков Максимович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, заслуженный врач УР и РФ

Косарева Татьяна Сергеевна, заочный аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Сучкова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Хохлачева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Ким Галина Сафроновна, заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней

Резюме

Цель работы — диагностика ранней стадии ЖКБ путем комплексного изучения желчи у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы. Нами обследовано 210 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. Диагноз подтвержден на основании общеклинических показателей, данных ультразвукового исследования (УЗИ) и эластографии печени, оценки уровня ферментов крови. Всем пациентам проведено УЗИ желчного пузыря, изучение микроскопических и физико-химических свойств желчи (удельный вес, кислотность, поверхностное натяжение, вязкость, индексы литогенности, содержание холестерина, желчных кислот, фосфолипидов), полученной в результате многофракционного дуоденального зондирования, кристаллография.

Результаты: С помощью ультразвукового исследования билиарный сладж выявлен у 72% пациентов. Микроскопическое исследование желчи позволило обнаружить кристаллы холестерина и билирубината кальция у 75,4% пациентов. Биохимический анализ желчи выявил значительные изменения, выражающиеся в повышении холестерина, снижении желчных кислот, фосфолипидов, холато-холестеринового и фосфолипидно-холестеринового коэффициентов. При исследовании физических свойств установлено сгущение желчи и повышение ее вязкости. На кристаллографии выявлены элементы с высокой оптической активностью, ставшие основой для формирования камней в желчном пузыре.

Выводы:

1. У больных в стадии стеатоза НАЖБП определяется снижение индексов литогенности, увеличение кислотности и сгущение желчи, свидетельствующие о склонности желчи к камнеобразованию.
2. Признаки билиарного сладжа (замаскообразная желчь, микролитиаз), характерные для I стадии ЖКБ, выявляются по результатам УЗИ желчного пузыря у 72% больных в стадии стеатоза НАЖБП.
3. Кристаллография желчи позволила выявить кристаллооптические маркеры, указывающие на изменение микро-структуры пузырной желчи у больных в стадии стеатоза НАЖБП.
4. При проведении обследования пациентам с НАЖБП в стадии стеатоза для диагностики ранней стадии ЖКБ рекомендуется проведение многофракционного дуоденального зондирования с последующим исследованием физико-химических свойств и структурных изменений желчи.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, физико-химические свойства желчи, кристаллооптические свойства желчи

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KVFXMP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-57-64>

Biochemical and structural changes in bile in non-alcoholic fatty liver disease

Ya. M. Vakhrushev, T. S. Kosareva, E. V. Suchkova, N. A. Khokhlacheva, G. S. Kim

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia)

For citation: Vakhrushev Ya. M., Kosareva T. S., Suchkova E. V., Khokhlacheva N. A., Kim G. S. Biochemical and structural changes in bile in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 57–64. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-57-64

✉ *Corresponding author:*

Natalya A.

Khokhlacheva

stoxel@yandex.ru

Yakov M. Vakhrushev, MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the course of Nursing, Honored Doctor of UR and the Russian Federation; *ORCID: 0000-0001-9424-6316*

Tatyana S. Kosareva, correspondence graduate student, assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a course in Nursing; *ORCID: 0000-0003-1374-7894*

Elena V. Suchkova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a course in Nursing; *ORCID: 0000-0001-7968-4916, Scopus Author ID: 660 382 0941, Researcher ID: HDO-3783-2022*

Natalya A. Khokhlacheva, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a course in Nursing; *ORCID: 0000-0002-4313-1487, Scopus Author ID: 660 312 5539, Researcher ID: HGB-6165-2022*

Galina S. Kim, correspondence graduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases; *ORCID 0000-0002-7670-5344*

Summary

The purpose of the work is to diagnose the early stage of cholelithiasis through a comprehensive study of bile in patients with NAFLD.

Materials and methods. We examined 210 patients with NAFLD at the steatosis stage. The diagnosis was confirmed based on general clinical indicators, ultrasound and liver elastography data, and assessment of blood enzyme levels. All patients underwent ultrasound examination of the gallbladder, study of the microscopic and physicochemical properties of bile (specific gravity, acidity, surface tension, viscosity, lithogenicity indices, cholesterol content, bile acids, phospholipids) obtained as a result of multifractional duodenal intubation, and crystallography.

Results: Ultrasound examination revealed biliary sludge in 72% of patients. Microscopic examination of bile revealed crystals of cholesterol and calcium bilirubinate in 75.4% of patients. Biochemical analysis of bile revealed significant changes, expressed in increased cholesterol, decreased bile acids, phospholipids, cholate-cholesterol and phospholipid-cholesterol ratios. A study of the physical properties revealed thickening of bile and an increase in its viscosity. Crystallography revealed elements with high optical activity, which became the basis for the formation of gallstones.

Conclusions:

1. In patients in the steatosis stage of NAFLD, a decrease in lithogenicity indices, an increase in acidity and thickening of bile are determined, indicating the tendency of bile to stone formation.
2. Signs of biliary sludge (putty-like bile, microlithiasis), characteristic of stage I cholelithiasis, are detected by ultrasound of the gallbladder in 72% of patients in the steatosis stage of NAFLD.
3. Bile crystallography made it possible to identify crystal optical markers indicating changes in the microstructure of gallbladder bile in patients in the steatosis stage of NAFLD.
4. When conducting an examination of patients with NAFLD in the steatosis stage, to diagnose the early stage of cholelithiasis, it is recommended to conduct multifractional duodenal intubation with subsequent study of the physicochemical properties and structural changes of bile.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, physicochemical properties of bile, crystal optical properties of bile

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В последнее время важное значение в развитии желчнокаменной болезни (ЖКБ) придает неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). По сравнению с общей популяцией у больных НАЖБП

конкременты в желчном пузыре выявляются в 5 раз чаще [1, 2]. По некоторым данным, камни в желчном пузыре выявлялись у 18,2% и 31,1% пациентов соответственно при стеатозе и стеатогепатите,

тогда как при развитии цирроза печени холелитиаз был выявлен у 41,7% пациентов [3].

Увеличение распространенности ЖКБ при НАЖБП связано с ростом среди населения общих факторов риска – абдоминальное ожирение, признаки инсулинорезистентности или сахарный диабет 2-го типа [4–8].

ЖКБ – один из главных вопросов терапевтической гастроэнтерологии в виду высокой частоты встречаемости, непрерывного роста заболеваемости, особенно среди работающего населения [9–12]. Клиническая картина ЖКБ не имеет

специфических проявлений, и заболевание диагностируется уже при наличии сформировавшихся камней, когда медикаментозное лечение малоэффективно. Удаление желчного пузыря не устраняет возможность последующего камнеобразования и вызывает необходимость разработки методов диагностики ЖКБ на ранней стадии у пациентов с НАЖБП [3, 13, 14, 15].

Учитывая вышесказанное, с целью диагностики ЖКБ на ранней стадии у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза нами проведено исследование физико-химических свойств желчи.

Материалы и методы

Нами проведено обследование 210 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. 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 6.1 компании Stat Soft, позволяющих оценить выборочную совокупность, как соответствующую нормальному распределению. Средний возраст пациентов составил 43,4±3,3 лет (возраст пациентов от 21 до 60 лет). Из них мужчин было 77 (36,7%), женщин – 133 (63,3%).

При формировании группы пациентов нами учитывались следующие критерии включения:

1. пациенты с неалкогольным стеатозом в возрасте от 20 до 60 лет независимо от пола;
2. заполненное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. наличие беременности, периода лактации;
2. тяжелая коморбидная патология;
3. злокачественные новообразования;
4. отсутствие подписанного информированного согласия.

Верификация НАЖБП на стадии стеатоза проводилась с учетом результатов общеклинического обследования, ультразвукового исследования печени, желчного пузыря на аппарате «SONIX OP» (Канада).

Определение биохимических показателей сыворотки крови: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (γ ГТФ) (маркер холестаза), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (маркеры цитолиза), билирубина (обмен желчных пигментов) проводили на анализаторе «Huma Star 600» (Германия).

После проведения многофракционного дуоденального зондирования нами проводилась оценка макро- и микроструктуры желчи, её физико-коллоидных и биохимических свойств. В частности, в порциях «В» и «С» желчи оценивалась общая концентрация желчных кислот (ЖК_ж),

холестерина (ХС_ж) и фосфолипидов (ФЛ_ж) [16] и рассчитаны холато-холестериновый коэффициент (ХХК) и фосфолипидно-холестериновый коэффициент (ФЛХК) желчи, отражающие её коллоидную нестабильность.

По методике Т. Л. Рединовой нами изучалась вязкость (Вж) и поверхностное натяжения желчи (ПНж) [17]. Удельный вес желчи (УВж) оценивали по ареометру для урины (АУ) (Украина), уровень кислотности (рНж) – используя зонд с сурьмяным и хлорсеребряным электродами оригинальной конструкции. Метод кристаллографии использован при изучении морфологической характеристики пузырной порции желчи [18].

Результаты лабораторно-инструментальных исследований пациентов с неалкогольным стеатозом соотносились с показателями контрольной группы, включающую 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет. Достоверной считалась разница при $P < 0,05$.

Для выявления взаимосвязи показателей нами использовался метод корреляционного анализа. Коэффициент корреляции (r) рассчитывался по формуле Пирсона:

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}},$$

где r – коэффициент корреляции; x, y – переменные, \bar{x}, \bar{y} – средние значения переменных.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010 и SPSS. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В связи нормальным распределением выбирались параметрические методы статистики. Результаты исследования были представлены в виде $M \pm SD$. Критерий Стьюдента (T) использован для оценки статистической достоверности различий (p) и сравнения количественных показателей в двух группах. При вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$ различия между группами считались статистически значимыми).

Результаты

Жалобы и клиническая картина у пациентов в стадии стеатоза НАЖБП были неспецифичными. Так выявленное при сборе анамнеза преобладание выраженности симптомов билиарной диспепсии менялось в зависимости от коморбидной патологии (табл. 1).

Общий осмотр пациентов с неалкогольным стеатозом выявил повышение индекса массы тела. На боковых поверхностях языка определялись отпечатки зубов, на спинке визуализировался белый или желтый налет. Болезненность при пальпации в правом подреберье определялась у 24,2% пациентов, в эпигастрии в 29,5% случаев, желчно-пузырные симптомы были положительными в 34,7% случаев.

С целью верификации НАЖБП в стадии стеатоза изучались показатели синдромов цитолиза и холестаза, изменения пигментного обмена (табл. 2). Выявлено достоверное повышение уровня билирубина, по отношению к группе контроля, однако оставалось в пределах референтных значений. Уровень АСТ, АЛТ, ГГТП, в сравнении с группой здоровых лиц, был достоверно повышен, но оставался в рамках референтных значений, а показатель ЩФ – достоверно снижен ($p=0,01$), не превышая пределы нормальных значений.

Ультразвуковое исследование печени выявило признаки стеатоза печени: незначительная гепатомегалия, увеличение эхогенности печени, уменьшение ее звукопроводимости и печеночно-селезеночного индекса менее 1 (относительное снижение плотности печени по сравнению с селезенкой), затруднение просмотра ветвей портальной и печеночной вен.

По полученным данным у 72% пациентов при ультразвуковом исследовании желчного пузыря обнаружены признаки I стадии ЖКБ, такие как: желчь в замазкообразном состоянии, микролитоиз (билиарный сладж) [19]. Кристаллы билирубината

кальция и холестерина выявлены у 75,4% пациентов при микроскопии желчи. Биохимический анализ желчи выявил патологические изменения в порциях «В» и «С» желчи (табл. 3).

Также представлены результаты, свидетельствующие о нарушении физико-коллоидных свойств желчи, изменении рНж, уровней УВж, ВЗж, Пнж в обеих порциях желчи (табл. 4).

У пациентов НАЖБП на стадии стеатоза при диагностике ранней стадии ЖКБ выявляется взаимосвязь между нарушениями физико-коллоидных свойств желчи и ее биохимическими показателями, в частности, индексами литогенности желчи (табл. 5).

Кристаллография желчи позволила нам оценить её пространственные надмолекулярные структуры, выявить изменения структуры желчи, в отличие от количественного и качественного анализа, проведенного с помощью биохимических и физических методов [18, 20, 21].

Методом кристаллографии желчи у здоровых лиц выявлены широко разветвлённые кристаллы с углом наклона ЖКЛ $98,97 \pm 2,92$ (рис. 1А). Напротив, у пациентов с неалкогольным стеатозом выявлены отличные от здоровых лиц кристаллооптические маркёры с углом наклона ЖКЛ – $46,16 \pm 3,67$ ($p=0,001$) (рис. 1Б), а в пузырной порции желчи обнаружены кристаллы с высокой оптической активностью: пластинчатые друзы, радиально-лучистые сферолиты, разветвлённые платообразные агрегаты, разветвлённые дендриты с пластинчатыми ветвями, радиально-лучистые сферолиты (рис. 2).

Найденные в желчи у пациентов с неалкогольным стеатозом кристаллы с высокой оптической активностью, возможно промикрولиты и микролиты, свидетельствуют о нарушении коллоидной устойчивости желчи и характерны для ранней стадии ЖКБ.

Таблица 1. Частота диспепсических симптомов у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза

Симптомы билиарной диспепсии	Абсолютное число	%
Отрыжка	79	37,89
Изжога	77	36,84
Тошнота	71	33,68
Плохой аппетит	101	48,09
Горький вкус. во рту	44	21,05
Запоры	47	22,22
Вздутие живота	56	26,66
Кашицеобразный стул	35	16,60
Неустойчивый стул	32	15,28

Таблица 2. Данные биохимического исследования крови у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза

Показатели	ККонтроль (n=50)	Группа наблюдения (n=210)	p
Билирубин (мкмоль/л)	104±0,42	14,6±1,2	<. 0,005
АЛТ (ед/л)	17,50±0,99	45,00±3,80	<. 0,001
АСТ (ед/л)	21,08±0,99	34,20±3,36	<. 0,001
γ-ГТФА (ед)	23,58±0,83	49,00±8,60	<. 0,01
ЩФ (ед/л)	156±5,83	123,54±7,69	<. 0,01
Глюкоза (ммоль/л)	4,3±0,60	6,40±0,65	<. 0,02

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, γ-ГТФА – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Таблица 3. Показатели биохимического исследования желчи у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза

Примечание: n – число наблюдений, p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Показатели	Контроль (n = 50)	Группа наблюдения (n = 210)	p
ХСж (ммоль/л):			
порция В	7,56 ± 0,07	26,49 ± 0,67	<. 0,01
порция С	3,63 ± 0,06	16,45 ± 0,54	<. 0,01
ЖКЖ (ммоль/л):			
порция В	54,33 ± 0,14	31,77 ± 0,54	<. 0,01
порция С	20,76 ± 0,20	15,36 ± 0,61	<. 0,01
ФЛж (ммоль/л):			
порция В	3,90 ± 0,03	2,01 ± 0,04	<. 0,01
порция С	0,39 ± 0,003	0,21 ± 0,02	<. 0,01
ХХК (ед):			
порция В	7,15 ± 0,07	1,51 ± 0,11	<. 0,01
порция С	6,14 ± 0,10	1,16 ± 0,05	<. 0,01
ФЛХК (ед):			
порция В	0,51 ± 0,01	0,10 ± 0,01	<. 0,01
порция С	0,11 ± 0,001	0,04 ± 0,33	<. 0,01

Таблица 4. Показатели физико-коллоидных свойств желчи у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза

Примечание: n – число наблюдений, p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Показатели	Контрольная группа (n = 50)	Группа наблюдения (n = 210)	p
УВж (ед):			
порция В	1019,70 ± 0,32	1042,29 ± 0,64	<. 0,0001
порция С	1010,22 ± 0,18	1081,24 ± 0,61	<. 0,0001
ВЗж (ед):			
порция В	2,74 ± 0,20	6,71 ± 0,15	<. 0,0001
порция С	2,52 ± 0,02	6,87 ± 0,15	<. 0,0001
ПНж (мкН/м):			
порция В	22,31 ± 0,15	44,12 ± 0,43	<. 0,0001
порция С	22,05 ± 0,14	41,50 ± 0,57	<. 0,0001
pНж:			
порция В	7,72 ± 0,03	10,03 ± 0,15	<. 0,0001
порция С	7,62 ± 0,06	10,23 ± 0,18	<. 0,0001

Таблица 5. Корреляция между индексами литогенности и показателями физико-коллоидных свойств желчи

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – достоверность показателя корреляции, ХХК – холато-холестериновый коэффициент, ФЛХК – фосфолипидно-холестериновый коэффициент.

Показатель	УВж	ВЗж	ПНж	pНж
ХХК порция В	r = -0,4	r = -0,48	r = -0,39	r = 0,32
p	< 0,0001	> 0,05	< 0,0001	< 0,05
ФЛХК порция В	r = -0,33	r = -0,51	r = -0,41	r = 0,24
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05
ХХК порция С	r = -0,4	r = -0,48	r = -0,39	r = 0,32
p	> 0,05	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ФЛХК порция С	r = -0,33	r = -0,51	r = -0,41	r = 0,24
p	> 0,05	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Рисунок 1А. Кристаллограмма желчи лиц контрольной группы, × 3,5.

Рисунок 1Б. Кристаллограмма желчи пациентов с НАЖБП, × 3,5.

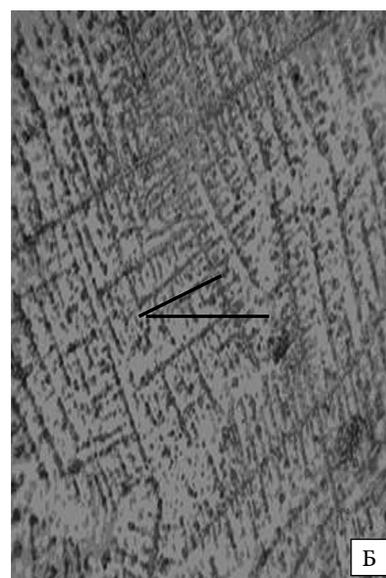


Рисунок 2А. Кристаллограмма желчи пациентов с НАЖБП: разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями, $\times 3,5$.



Рисунок 2Б. Кристаллограмма желчи пациентов с НАЖБП: разветвленные платообразные агрегаты, $\times 3,5$.



Рисунок 2В. Кристаллограмма желчи пациентов с НАЖБП: В – радиально-лучистые сферолиты, $\times 3,5$.

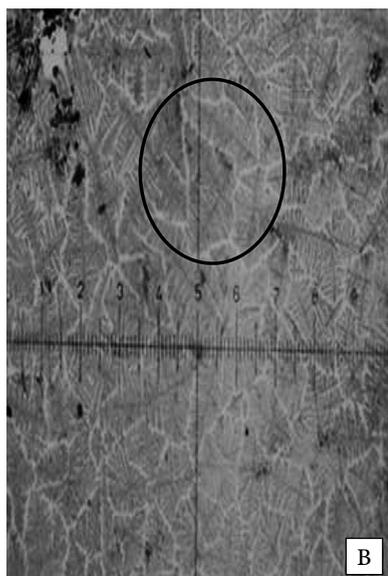


Рисунок 2Г. Кристаллограмма желчи пациентов с НАЖБП: пластинчатые друзы, $\times 3,5$.



Обсуждение

У пациентов с неалкогольным стеатозом отмечено снижение коллоидной устойчивости желчи, склонность её к камнеобразованию на основании уменьшения концентрации ЖКж и ФЛж, показателей ХХК и ФЛХК. Полученные результаты совпадают с данными литературных источников, отмечающих при НАЖБП нарушение функции клеток печени, приводящее к формированию желчных мицелл с низким уровнем фосфолипидов и желчных кислот и высоким уровнем холестерина [1, 9], что является важной составляющей в механизме развития ЖКБ [10, 24, 23].

Сгущение желчи, её пересыщение холестерином, является важным условием формирования

камней в желчном пузыре [22, 12]. Установленная взаимосвязь между удельным весом, вязкостью желчи, её поверхностным натяжением, уровнем кислотности и индексами литогенности желчи доказывает склонность желчи к камнеобразованию у пациентов с неалкогольным стеатозом (табл. 5). Результаты исследований согласуются с данными других авторов [1, 10, 25].

Таким образом, у пациентов с неалкогольным стеатозом отмечается изменение биохимических и физических свойств желчи, образование жидкокристаллических структур с высокой оптической активностью в ней, что способствует повышенному риску камнеобразования.

Выводы

1. У больных в стадии стеатоза НАЖБП определяется снижение индексов литогенности, увеличение кислотности и сгущение желчи, свидетельствующие о склонности желчи к камнеобразованию.
2. Признаки билиарного сладжа (замаскообразная желчь, микролитиаз), характерные для I стадии ЖКБ, выявляются по результатам УЗИ желчного пузыря у 72% больных в стадии стеатоза НАЖБП.
3. Кристаллография желчи позволила выявить кристаллооптические маркеры, указывающие на изменение микроструктуры пузырной желчи у больных в стадии стеатоза НАЖБП.
4. При проведении обследования пациентам с НАЖБП в стадии стеатоза для диагностики ранней стадии ЖКБ рекомендуется проведение многофракционного дуоденального зондирования с последующим исследованием физико-химических свойств и структурных изменений желчи.

Литература | References

1. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N. A., Gorbunov A. Yu. [Gallstone disease (epidemiology, early diagnosis, clinical examination)]. Izhevsk, 2014, 132 p. (In Russ.)
Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А., Горбунов А. Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация) Ижевск, 2014. – 132с.
2. Cherkashchenko N. A., Livzan M. A., Krolevets T. S. Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease. *Ter Arkh.* 2020;92(8):29–36. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000764.
Черкащенко Н. А., Ливзан М. А., Кролевец Т. С. Клинические особенности коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив.* 2020; 92(8):29–36.
3. Khuzhamuradov M. N. et al. [Cholelithiasis in non-alcoholic fatty liver disease. Materials of the Twenty-first United Russian Gastroenterological Week]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015 (5):90. (In Russ.)
Хужамурадов М. Н. и др. Холелитиаз при неалкогольной жировой болезни печени. Материалы Двадцать первой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015 (5):90.
4. Drapkina O. M. Ivashkin V. T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective observational study DIREG 01903). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2014; 24(4): 32–38. (In Russ.)
Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 24(4): 32–38.
5. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017 Feb 28;15(1):45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
6. Khaw K. B., Choi R. H., Kam J. H., Chakraborty B., Chow P. K. Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J.* 2017 Dec;58(12):703–707. doi: 10.11622/smedj.2016189.
7. Arrese M., Cortés V., Barrera F., Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Mar;34(2):90–96. doi: 10.1097/MOG.0000000000000416.
8. Minushkin O. N., Burdina E. G., Novozhyonova E. V. Biliary sludge. Epidemiology, risk factors, formation, diagnosis, treatment approaches. *Medical Alphabet.* 2017; 2(19(316)):5–8. (In Russ.)
Минушкин О. Н., Бурдина Е. Г., Новожинова Е. В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска формирования, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский алфавит.* 2017; 2(19(316)):5–8.
9. Golofeevsky V. Yu., Parfenov V. T. [Hepatocyte dystrophy and portal tract fibrosis as the most important factor in the morphogenesis of gallstone disease. Materials of the Seventh Russian Gastroenterological Week October 23 – November 2, 2001, Moscow]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2001; XI (5(15)): 91. (In Russ.)
Голофеевский, В. Ю. Парфенов В. Т. Дистрофия гепатоцитов и фиброз портальных трактов как важнейший фактор морфогенеза желчнокаменной болезни. Материалы Седьмой Российской гастроэнтерологической недели 23 октября – 2 ноября 2001 года, г. Москва. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001; XI (5(15)): 91.
10. Ilchenko A. A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. Guide for doctors. Moscow. MIA. 2011. 880 p. (In Russ.)
Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. -М: МИА. 2011. 880 с.
11. Korochina I. E. Gastroenterological aspects of the metabolic syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2008; XVIII(1): 26–37. (In Russ.)
Корочина, И. Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008; XVIII(1): 26–37.
12. Gore J. M. Cholelithiasis. *JAAPA.* 2013 Dec;26(12):54–5. doi: 10.1097/01.JAA.0000438244.25450.34.
13. Mekhtiev S. N., Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A. Biliary sludge: unresolved issues. *Therapist.* 2010; 8:3–7. (In Russ.)
Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А. и др. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач.* 2010; 8:3–7.
14. Ivashkin V. T., Maev I. V., Baranskaya E. K. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26(3):64–80. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.

- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К. и др. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(3):64–80. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
15. Shklyaev A. E., Malakhova I. G. Lethal outcomes from the pathology of the digestive system in medical facilities of the Udmurt Republic: analysis for 2005–2010. *Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples*. 2012; (1):33–36. (In Russ.)
Шкляев А. Е., Малахова И. Г. Летальные исходы от патологии органов пищеварения в ЛПУ удмуртской республики: анализ за 2005–2010 годы. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2012; (1): 33–36.
16. Miroshnichenko V. P., Gromashevskaya L. L., Kasatkina M. G., Kozachek G. A. Determination of the content of bile acids and cholesterol in bile. *Lab. A business*. 1978; 3:149–153. (In Russ.)
Мирошниченко В. П., Громашевская Л. Л., Касаткина М. Г., Козачек Г. А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. *Лабораторное дело*. 1978; 3:149–153.
17. Redinova T. L. Dental caries. Izhevsk, 2009. 96 p. (In Russ.)
Рединова Т. Л. Кариес зубов. Ижевск, 2009. 96 с.
18. Vakhrushev Ya. M., Khokhlacheva N. A. [Possibilities of using the crystal-optical properties of bile in the early diagnosis of cholelithiasis]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011; 4:26–30. (in Russ.)
Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А. Возможности использования кристаллооптических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 4:26–30.
19. Ilchenko A. A. 10 years of gallstone disease classification (Central Scientific Research Institute of Gastroenterology): highlights of scientific and practical applications. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;4:3–10. (In Russ.)
Ильченко А. А. 10 лет классификации желчнокаменной болезни (ЦНИИГ): основные итоги научно-практического применения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 4:3–10.
20. Buzoverya M. E., Shcherbak YU. P., Shishpor I. V. et al. [Microstructural analysis of biological fluids]. *Technical Physics*. 2012; (82)7: 123–128. (In Russ.)
Бузоверея М. Э., Щербак Ю. П., Шишпор И. В. и др. Микроструктурный анализ биологических жидкостей. *Журнал технической физики*. 2012; (82)7: 123–128.
21. Khokhlacheva N. A., Suchkova E. V. Morphometric study of bile and its possible use in the early diagnosis of cholelithiasis. Proceedings of the 41st Scientific session of the Central Scientific Research Institute “Expanding the boundaries”. Moscow, March 5–6, 2015: G31–32. (In Russ.)
Хохлачева Н. А., Сучкова Е. В. и др. Морфометрическое исследование желчи и возможное его использование в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Материалы 41-й Научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы»*. Москва, 5–6 марта 2015: G31–32.
22. Miyasaka K. 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; 4:14.
23. Vakhrushev Ya. M., Khokhlacheva N. A., Suchkova E. V. The significance of the study of physical and chemical properties of bile in the early diagnosis of cholelithiasis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;6:48–51. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51.
Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А., Сучкова Е. В. и др. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Архив внутренней медицины*. 2014;6:48–51. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51.
24. Lazebnik LB, Il'chenko AA. [How realistic and effective is primary cholecystolithiasis prophylaxis?]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(4):3–6. (Russ.) PMID: 21919234.
Лазебник Л. Б., Ильченко А. А. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холелитиаза? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;4:3–6.
25. Khokhlacheva N. A., Suchkova E. V., Vakhrushev Ya. M. Ways to improve the efficiency of prophylactic medical examination of patients with an early stage of cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;6:15–20. (In Russ.)
Хохлачева Н. А., Сучкова Е. В., Вахрушев Я. М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;6:15–20.