DOI: 10.56871/UTJ.2023.34.54.010
УДК 616.366-003.7+547.93+612.357.15+543.544+54.06+615.382+616.15

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ: ДАННЫЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© Кямаля Низамитдиновна Наджафова[1], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Геннадий Георгиевич Родионов[3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
[3] Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России.
197082, г. Санкт- Петербург, ул. Оптиков, 54

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8419-0272

Для цитирования: Наджафова К.Н., Фоминых Ю.А., Родионов Г.Г. Влияние холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот: данные оригинального исследования // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 102–109. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.34.54.010

Поступила: 15.04.2023 ***Одобрена: 26.05.2023*** ***Принята к печати: 01.06.2023.***

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) демонстрирует постоянный рост и достигает в развитых странах 15%. Основным способом ее лечения остается холецистэктомия, которая, по данным исследователей, ассоциирована с неблагоприятными метаболическими последствиями. ***Цель работы:*** изучение влияния холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот в плазме крови пациентов с ЖКБ. ***Материалы и методы.*** 96 пациентов в возрасте 22–45 лет с ЖКБ (камни в желчном пузыре), которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомия, распределены по липидному профилю плазмы крови на 2 группы. Использованы клинические данные, анкетирование, липидограмма, хромато-масс-спектрометрия желчных кислот плазмы крови и желчи. После оперативного лечения половина пациентов с изменениями липидного спектра 3 месяца получала препараты урсодезоксихолевой кислоты. Повторное обследование через 3 месяца и через 1 год после холецистэктомии. ***Результаты.*** Показатели липидограммы в группах различались статистически значимо. Уровни желчных кислот плазмы крови значимо различались для холевой и урсодезоксихолевой кислот (УДХК). В группе «Нормальный липидный спектр» через 3 месяца наблюдалось улучшение, а через год — значимое ухудшение показателей липидограммы. В группе «Изменения липидного спектра» через 3 месяца улучшение показателей липидограммы отмечалось только у пациентов, принимавших урсодезоксихолевую кислоту. Через год статистически значимых изменений не выявлено. ***Выводы.*** У пациентов с ЖКБ имеет место дисбаланс ЖК: повышение уровней холевой, дезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой кислот и снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты. Уровни УДХК в плазме крови и в желчи имеют прямую корреляционную связь. После холецистэктомии в плазме крови снижаются концентрации повышенных кислот, а также исходно сниженной хенодезоксихолевой. У пациентов с нормальным липидным спектром крови холецистэктомия негативно влияет на показатели липидограммы. Холецистэктомия повышает риск ухудшения показателей липидного спектра в 1,6 раза. Прием препаратов УДХК улучшает показатели липидного спектра крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь; желчные кислоты; оригинальное исследование; хромато-масс-спектрометрия желчных кислот; плазма крови; пузырная желчь.

EFFECT OF CHOLECYSTECTOMY ON LIPID AND BILE ACID METABOLISM: EVIDENCE FROM THE ORIGINAL STUDY

© Kyamalya N. Nadzhafova[1], Yulia A. Fominykh[1, 2], Gennady G. Rodionov[3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022
[3] The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia. Optikov str., 54, Saint Petersburg, Russian Federation, 197082

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Valdman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8419-0272

For citation: Nadzhafova KN, Fominykh YuA, Rodionov GG. Effect of cholecystectomy on lipid and bile acid metabolism: evidence from the original study. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):102-109. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.34.54.010

Received: 15.04.2023 ***Revised: 26.05.2023*** ***Accepted: 01.06.2023***

SUMMARY. ***Introduction***. The prevalence of cholelithiasis shows a constant increase and reaches 15% in developed countries. The main method of its treatment remains cholecystectomy, which, according to researchers, is associated with adverse metabolic consequences ***Aim:*** to study the effect of cholecystectomy on the metabolism of lipids and bile acids in the blood plasma of patients with cholelithiasis. ***Materials and methods*:** 96 patients aged 22–45 years with cholelithiasis (gall bladder stones) who underwent elective laparoscopic cholecystectomy were divided into 2 groups according to the lipid profile of the blood plasma. Clinical data, questioning, lipidogram, chromato-mass spectrometry of bile acids in blood plasma and bile were used. After surgical treatment, half of the patients with changes in the lipid spectrum received ursodeoxycholic acid preparations for 3 months. Re-examination after 3 months and 1 year after cholecystectomy. ***Results.*** Lipidogram parameters in the groups differed statistically significantly. Plasma bile acid levels differed significantly for cholic and ursodeoxycholic acids. In the "Normal lipid spectrum" group, after 3 months, an improvement was observed, and after a year, a significant deterioration in lipidogram parameters. In the "Changes in the lipid spectrum" group, after 3 months, an improvement in lipidogram parameters was noted only in patients taking ursodeoxycholic acid. A year later, no statistically significant changes were found. ***Conclusions.*** In patients with cholelithiasis, there is an imbalance of fatty acids: an increase in the levels of cholic, deoxycholic, glycocholic, taurocholic acids, and a decrease in the level of chenodesoxycholic. UDCA levels in blood plasma and bile are directly correlated. After cholecystectomy in the blood plasma, the concentrations of elevated acids, as well as the initially reduced chenodesocholic acid, decrease. In patients with a normal blood lipid spectrum, cholecystectomy negatively affects the lipid profile. Cholecystectomy increases the risk of lipid spectrum deterioration by 1.6 times. Taking UDCA preparations improves the parameters of the blood lipid spectrum.

KEY WORDS: gallstone disease; bile acids; original research; chromatography-mass spectrometry of bile acids; blood plasma; cystic bile.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных «болезней благополучия». Распространенность ЖКБ демонстрирует постоянный рост и достигает в развитых странах 15% [1, 5, 6]. По прогнозам ВОЗ, при сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения. В современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста. Выявляется холелитиаз и в детском возрасте, с частотой около 5%. Наблюдается также 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 [7, 8]. Факторы риска и патогенез заболевания довольно хорошо изучены. Однако некоторые аспекты метаболизма при ЖКБ по-прежнему вызывают дискуссии и требуют дальнейшего изучения. Так, в последнее десятилетие в мире активно обсуждается проблема метаболических последствий холецистэктомии (ХЭ) [3, 9].

Систематический обзор и метаанализ четырех опубликованных исследований с участием 63 028 человек из разных регионов и этнических групп показал, что ХЭ сопряжена с развитием метаболически-ассоциированной жировой болезни печени с отношением шансов 1,46 (95% ДИ 1,02–2,11, p=0,04) [2, 10].

У пациентов, перенесших ХЭ, отмечаются более высокие уровни триглицеридов в плазме крови, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и более низкие уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с пациентами с ЖКБ, которым не выполнялась ХЭ [4, 11, 12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние ХЭ на липидный статус и метаболизм желчных кислот (ЖК) у пациентов с ЖКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. Соисполнитель — Научно-исследовательская лаборатория токсикологии и лекарственного мониторинга ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

В проспективное когортное исследование были включены 96 пациентов в возрасте 22–45 лет с ЖКБ (камни в желчном пузыре), которым выполнялась плановая лапароскопическая ХЭ на базе 3-го хирургического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Пациенты не имели заболеваний, приводящих ко вторичным липидным расстройствам (заболевания эндокринной системы, печени, почек), не имели анамнестических данных семейной гиперхолестеринемии, тяжелой соматической, психической патологии. Изучались клинические данные, данные анкетирования, показатели липидограммы, хромато-масс-спектрометрии (ХМСМ) ЖК плазмы крови и желчи.

По исходным показателям липидограммы все пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы. К группе «Нормальный липидный спектр» отнесены 44 пациента, у которых все предоперационные показатели липидограммы были в пределах референсных значений. К группе «Изменения липидного спектра» — 52 пациента, у которых имелось хотя бы одно из следующих отклонений показателей липидного спектра крови: повышение уровня общего холестерина за счет ЛПНП и/или липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП); снижение уровня ЛПВП; повышение уровня триглицеридов; повышение коэффициента атерогенности.

Для выполнения ХМСМ ЖК были использованы образцы плазмы крови, забранной у пациентов перед проведением оперативного вмешательства. Образцы желчи были эвакуированы из желчного пузыря, удаленного в ходе плановой лапароскопической ХЭ. Выполнение ХМСМ ЖК проводилось на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Комплексное определение концентрации ЖК (холевой, хенодезоксихолевой (ХДХК), дезоксихолевой, урсодезоксихолевой (УДХК), гликохолевой, литохолевой, таурохолевой) методом хромато-масс-спектрометрии осуществлялось с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1200 с тройным квадруполем Agilent 6460 (Agilent Technologies, США). Использовалась хроматографическая колонка Zorbax SB-C18 150 мм × 2,1 мм × 5 мкм, 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%.

Референсные значения уровней ЖК в плазме крови определялись в научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при исследовании методом ХМСМ плазмы крови здоровых лиц молодого возраста и приведены в таблице 1. Что касается уровней ЖК в желчи здоровых лиц, референсные значения не разработаны.

После выполнения лапароскопической ХЭ всем пациентам были даны диетические рекомендации. Половина пациентов из группы «Изменения липидного спектра» (выборка случайная) дополнительно получали препараты УДХК в суточной дозе 10 мг/кг, разделенной на 2 приема, курсом 3 месяца.

Таблица 1

Содержание ЖК при ХМСМ плазмы крови здоровых лиц молодого возраста

Показатель, нг/мл	Референсный интервал
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

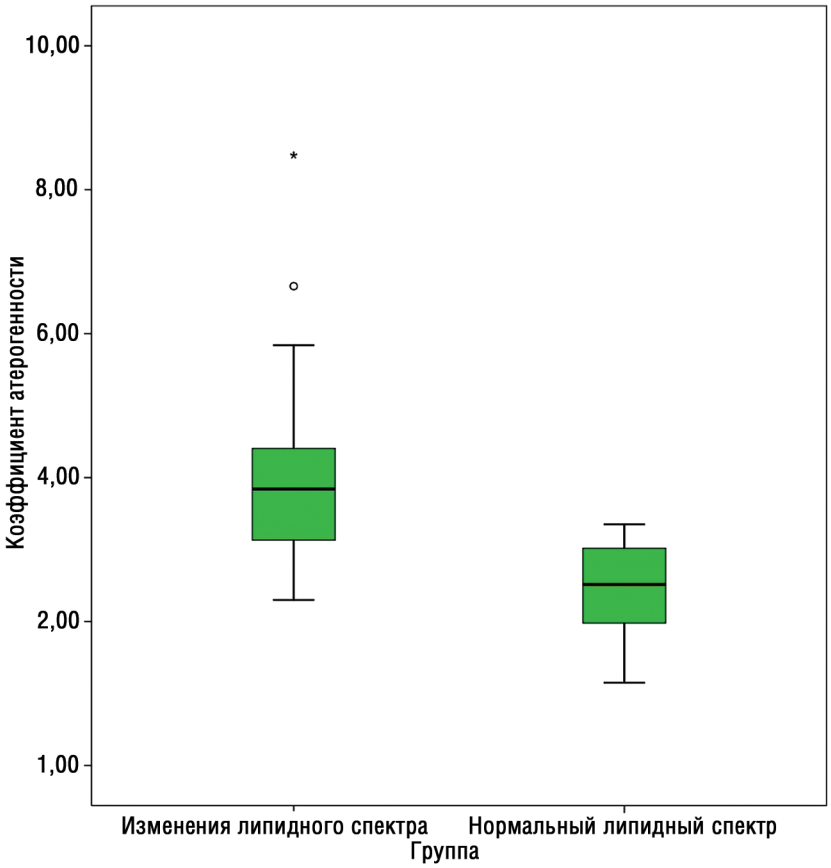


Рис. 1. Предоперационные значения коэффициента атерогенности в группах

Таблица 2

Предоперационные уровни желчных кислот в плазме крови

Желчная кислота	Группа		Уровень p
	«Нормальный липидный спектр», n=44	«Изменения липидного спектра», n=52	
	Me (Q1:Q3)		
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
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

Повторное обследование проводилось через 3 месяца и через 1 год после ХЭ. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все показатели липидограммы в группах различались статистически значимо (рис. 1). В группе «Изменения липидного спектра» у 35 пациентов из 52 был повышен коэффициент атерогенности (67,3%). Часто встречалось повышение уровня общего холестерина за счет ЛПНП (75%), а также снижение уровня ЛПВП (55,8%).

Предоперационные уровни ЖК в плазме крови приведены в таблице 2. Различия в уровнях холевой кислоты и УДХК в плазме

Таблица 3

Уровни желчных кислот в желчи пациентов, эвакуированной при ЛХЭ

Показатель	Группа		Уровень p
	«Нормальный липидный спектр», n=44	«Изменения липидного спектра», n=52	
	Me (Q1:Q3)		
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

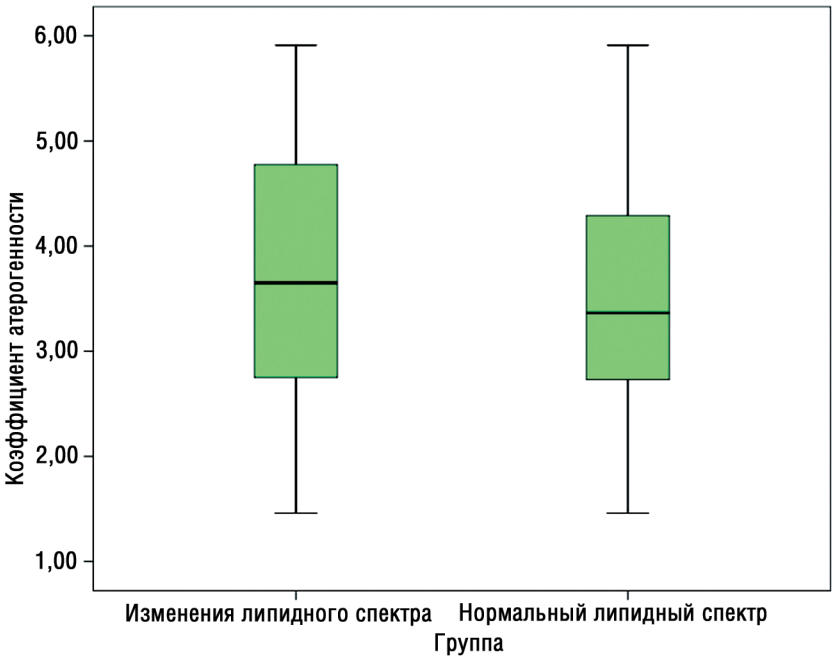


Рис. 2. Значения коэффициента атерогенности в группах через год после оперативного вмешательства

крови в группах оказались статистически значимыми (p <0,0001). Уровни холевой кислоты оказались выше в группе «Нормальный липидный спектр», а УДХК — в группе «Изменения липидного спектра». Содержание других кислот в группах значимо не различалось. На фоне повышения концентрации в плазме крови ряда ЖК (холевой, дезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой) в обеих группах обращало на себя внимание исходное снижение уровня ХДХК (30,8 и 50% соответственно).

Нами впервые получены абсолютные значения уровней ЖК в желчи пациентов с холелитиазом (табл. 3). Поскольку референсных значений уровней ЖК желчи не разработано, мы сравнивали показатели в группах, а также оценивали корреляционные связи между уровнями ЖК в плазме крови и в желчи.

Уровни одних и тех же ЖК у разных пациентов отличались в десятки раз. Наиболее высокие концентрации кислот приходились на связанные ЖК. Содержание в желчи дезоксихолевой, ХДХК, УДХК и таурохолевой кислот в группах различалось статистически значимо, остальных кислот — незначимо. Уровни перечисленных ЖК статистически значимо выше оказались в группе «Изменения липид-

Таблица 4

Оценка отношения рисков развития ухудшений показателей липидного спектра после холецистэктомии

Фактор	Фактор: нет	Фактор: есть	OR (95% ДИ)	Уровень p
Холецистэктомия	52 (54,2%)	82 (85,4%)	1,577 (1,289; 1,929)	0,0001

ного спектра». Что касается наличия связей между содержанием ЖК в плазме крови и операционной желчи, то прямая корреляционная связь установлена только для УДХК, ρ=0,397 (p=0,003).

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. Через год в группе «Изменения липидного спектра» статистически значимых изменений показателей липидограммы в сравнении с исходными показателями не выявлено. Не было различий и между подгруппами по приему УДХК.

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. При этом через год после операции группа «Нормальный липидный спектр» продемонстрировала статистически значимое повышение уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности. У 40% пациентов этой группы впервые отмечено повышение индекса атерогенности выше нормальных значений. На рисунке 2 видно, что значения коэффициента атерогенности в группах через год после оперативного вмешательства стали приближены друг к другу.

В группе «Нормальный липидный спектр» уровни всех ЖК в плазме крови продемонстрировали однонаправленные изменения в проспективных точках. Уровни всех кислот, кроме литохолевой, изменились статистически значимо и уменьшились в динамике, только УДХК показала прирост. Уменьшилось также содержание ХДХК, уровни которой были снижены у значительной части больных.

В группе «Изменения липидного спектра» уровни почти всех ЖК, кроме ХДХК и УДХК, в плазме крови через 3 месяца снизились (статистически значимо, кроме литохолевой). Интересно, что ХДХК в данной группе изменений не продемонстрировала. Что касается УДХК, статистически значимый прирост оказался только в подгруппе пациентов, принимавших курс УДХК, p=0,008. Через год после ХЭ в группе «Изменения липидного спектра» наблюдалось статистически значимое снижение уровней дезоксихолевой и гликохолевой кислот, уровни остальных ЖК статистически значимо не изменились в сравнении с исходными показателями.

Мы рассчитали отношение рисков развития ухудшения показателей липидного спектра после ХЭ в общей когорте наших пациентов (табл. 4). Оказалось, что ХЭ повышает риск развития ухудшений показателей липидограммы в 1,6 раза.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЖКБ имеет место дисбаланс ЖК: повышение уровней холевой, дезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой кислот и снижение уровня ХДХК. Уровни УДХК в плазме крови и в желчи имеют прямую корреляционную связь.

2. После ХЭ в плазме крови уменьшаются концентрации повышенных ЖК, а также исходно сниженной ХДХК.

3. У пациентов с нормальным липидным спектром крови ХЭ в отдаленном периоде негативно влияет на показатели липидограммы. ХЭ повышает риск развития ухудшений показателей липидного спектра в 1,6 раза. Прием препаратов УДХК приводит к улучшению показателей липидного спектра крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным способом лечения ЖКБ продолжает оставаться холецистэктомия. Это одна из самых частых хирургических операций в мире. Несмотря на совершенствование ее

методик и хорошие хирургические результаты, последствия для метаболизма могут быть неблагоприятными. Изменения процессов энтерогепатической циркуляции ЖК, которые являются лигандами ядерных рецепторов, неизбежно влияют на глубинные механизмы регуляции липидного обмена. Именно поэтому пациентам, перенесшим ХЭ, должно уделяться внимание специалистов терапевтического профиля с целью своевременной коррекции факторов кардиоваскулярного риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4–52. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
3. Трапезникова А.Ю. Взаимосвязь нарушений сна с изменениями микробиоты кишечника. Медицина: теория и практика. 2022; 7(3): 23–9.
4. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(2): 4–13.
5. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2021; 93(2): 209–14. DOI: 10.26442/00 403660.2021.02.20061.
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Врач. 2021; 9: 27–33. DOI: 10.29296/25877305-2021-09-05.
7. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Родионов Г.Г. и др. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198(2): 54–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-54-63.
8. Родионов Г.Г., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и др. Некоторые аспекты физиологии желчи в норме и при патологии. Университетский терапевтический вестник. 2022: 4(3); 20–9. DOI: 10.56871/6991.2022.15.46.003.
9. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 23–9.
10. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Jaruvongvanich S., Upala S. Association between cholecystectomy and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. World J Surg. 2016; 40: 2816–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3484-3.
11. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecysectomy in the US population. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 952–8.
12. Qi L., Dai W., Kong J. et al. Cholecystectomy as a risk factor for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: unveiling the metabolic and chronobiologic clues behind the bile acid enterohepatic circulation. J Physiol Biochem. 2021; 77: 497–510. DOI: 10.1007/s13105-020-00782-w.

REFERENCES

1. Brus T.V., Evgrafov V.A. Patofiziologiya pechenochnoj nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver fai-

lure]. Pediatr. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64. (in Russian).
2. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 1(185): 4–52. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (in Russian).
3. Trapeznikova A.Yu. Vzaimosvyaz' narushenij sna s izmeneniyami mikrobioty kishechnika. [The relationship of sleep disorders with changes in the gut microbiota]. Medicina: teoriya i praktika. 2022; 7(3): 23–9. (in Russian).
4. Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Lipidnyj status, mikrobiota i zhelchnye kisloty: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi. [Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2022; 4(2): 4–13. (in Russian).
5. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Patogeneticheskie aspecti razvitiya zhelchnokamennoy bolezni u bol`nych s metabolicheskim sindromom. [Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome]. Terapevticheskij arhiv. 2021; 93(2): 209–14. DOI: 10.26442/00 403660.2021.02.20061. (in Russian).
6. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Opyt primeneniya kombinirovannoy schemy s preparatami ursodezoksicholevoi kisloty i mebeverina u patsientov s zhelchnokamennoi bolezn`iu. [Experience of using a combined regimen with ursodeoxycholic acid and mebeverin in patients with cholelithiasis who underwent cholecystectomy]. Vrach. 2021; 9: 27–33. DOI: 10.29296/25877305-2021-09-05. (in Russian).
7. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Rodionov G.G. et al. Osobennosti metabolizma zhelchnykh kislot u patsientov s zhelchnokamennoy bolezn`yu. [Features of bile acid metabolism in patients with cholelithiasis]. Eksperimental`naya i clinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 2(198): 54–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-54-63. (in Russian).
8. Rodionov G.G., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. et al. Nekotorye aspekty fiziologii zhelchi v norme i pri patologii. [Some aspects of bile physiology in norm and in pathology]. University Therapeutic Journal. 2022; 4(3): 20–9. DOI: 10.56871/6991.2022.15.46.003. (in Russian).
9. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Otdalennye posledstviya laparoskopicheskoy choletsistectomii. [Long-term consequences of laparoscopic cholecystectomy]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 23–9. (in Russian).
10. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Jaruvongvanich S., Upala S. Association between cholecystectomy and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. World J Surg. 2016; 40: 2816–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3484-3.
11. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecysectomy in the US population. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 952–8.
12. Qi L., Dai W., Kong J. et al. Cholecystectomy as a risk factor for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: unveiling the metabolic and chronobiologic clues behind the bile acid enterohepatic circulation. J Physiol Biochem. 2021; 77: 497–510. DOI: 10.1007/s13105-020-00782-w.