

Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н.

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, Россия, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ – ЕСТЬ ЛИ ШАНС ИЗБЕЖАТЬ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ?

Хохлачева Наталья Александровна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, тел.89508106187, e-mail: stoxel@yandex.ru, автор, ответственный за переписку

Глазырина Наталья Николаевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, тел. 89127569198, e-mail: natasha17.91@list.ru.

РЕЗЮМЕ.

Целью исследования являлась оценка эффективности растительного препарата Хофитол® (экстракт листьев артишока) компании Майоли Спиндлер, Франция в лечении пациентов с I стадией ЖКБ. Проведено комплексное исследование физико-химических свойств желчи, липидного спектра крови и функционального состояния билиарной системы у 210 пациентов с I стадией ЖКБ. В зависимости от проводимой терапии, выделено 3 группы. Наблюдающееся по окончании курса лечения снижение литогенности желчи, нормализация липидного обмена и моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта оказалась более выраженной в группе пациентов, получавших Хофитол®, по сравнению с пациентами, получавшими препарат урсодезоксихолевой кислоты, либо комбинацию желчегонных, спазмолитических и ферментных препаратов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, экстракт листьев артишока, Хофитол®.

Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N.

Izhevsk State Medical Academy, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Russia Udmurt Republic, Izhevsk, st. Kommunarov, 281

CHOLELITHIASIS - IS THERE A CHANCE TO AVOID CHOLECYSTECTOMY?

Khokhlacheva Natalia Aleksandrovna - MD, professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics

Glazyrina Natalia Nikolaevna - graduate student, Department of Internal Medicine Propaedeutics

SUMMARY.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of herbal preparation Chophytol® (artichoke leaf extract) Mayoly-Spindler company in the treatment of patients with stage I JCR. A comprehensive study of the physicochemical properties of bile, blood lipid spectrum and the functional state of the biliary system in 210 patients with I stage of cholelithiasis. Depending on the therapy, there are 3 groups. The decrease in the lithogenicity of bile observed at the end of the course of treatment, the normalization of lipid metabolism and the motor-evacuation function of the biliary tract was more pronounced in the group of patients treated with Chophytol® compared with the group of patients receiving the drug ursodeoxycholic acid or a combination of choloretic, antispasmodic and enzyme preparations.

Key words: cholelithiasis, biliary sludge, artichoke leaf extract, Chophytol®.

ВВЕДЕНИЕ. Согласно статистическим данным, заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) удваивается каждое десятилетие [1,2]. В России ЖКБ по праву считается одной из самых частых патологий, достигая распространенности от 5 до 40% в зависимости от региона проживания [3,4]. Основным методом лечения ЖКБ был и остается хирургический – холецистэктомия, уступающая в общехирургической практике место лишь грыжесечению и аппендэктомии [5,6,7]. Между тем, удаление желчного пузыря (ЖП) лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, поэтому, в большинстве случаев, не может считаться окончательным этапом в лечении [8,9,10]. При этом, высока вероятность развития постхолецистэктомического синдрома, проявлениями которого, в частности, являются холангиолитиаз и холедохолитиаз, развивающиеся у 30% пациентов и становящиеся наиболее частой причиной рецидива болей и повторных операций [6].

Целенаправленное лечение ЖКБ на докаменной стадии может дать существенные результаты в профилактике холелитиаза, значительно уменьшить число оперативных вмешательств. Медико-экономический анализ показывает, что терапия на предкаменной стадии не только более эффективна, но и экономически обоснована [11, 12, 13].

ЦЕЛЬ: оценить эффективность растительного препарата на основе экстракта листьев артишока (Хофитол®) в лечении пациентов с I стадией ЖКБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 210 пациентов с I (докаменной) стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001г) [14], развившейся на фоне гепатобилиарной патологии (функциональные нарушения желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, неалкогольная жировая болезнь печени на стадии стеатогепатоза). На момент обследования пациенты находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении БУЗ УР ГКБ № 8 МЗ УР.

Медиана возраста больных – 48 (32-65) лет, среди них было 69 мужчин и 85 женщин. Критериями включения в исследование были возраст 20-65 лет, наличие билиарного сладжа (БС) по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря (ЖП), наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия (приказ №390н Минздравсоцразвития РФ от 23.04. 2012г). Критериями исключения были возраст менее 20 и более 65 лет, заболевания, психические расстройства, беременность и лактация, гиперчувствительность к исследуемым препаратам. Данное исследование было разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА.

В верификации диагноза, наряду с анамнестическими и общеклиническими данными, использованы результаты УЗИ ЖП на аппарате S-ДН-500. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим определением физико-коллоидных и биохимических свойств желчи. В порциях «В» и «С» желчи определялась [15] суммарная концентрация желчных кислот (ЖК_ж) и холестерина (ХС_ж). Проведено вычисление холато - холестеринового коэффициента (ХХК), являющегося индексом литогенности желчи. Исследование поверхностного натяжения желчи (ПН_ж) и вязкости желчи (ВЗ_ж) проводилось по модифицированной методике, разработанной для слюны [16]. Удельный вес желчи (УВ_ж) определяли с помощью ареометра для урины АУ (Украина). Кислотность желчи (рН_ж) исследовали с применением зонда с сурьмяным и хлорсеребряным электродами.

Состояние липидного обмена оценивалось по содержанию в плазме крови общего холестерина (ХС_{кр}) и его фракций – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП),

триглицеридов (ТГ). Уровень $X_{Скр}$, ЛПВП, ТГ определяли на анализаторе FR-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland). ЛПОНП, ЛПНП рассчитывали по формуле: $ЛПОНП = ТГ / 2$, $ЛПНП = X_{Скр} - (ЛПОНП + ЛПВП)$. В соответствии с полученными данными определяли коэффициент атерогенности (КА) по формуле Климова: $КА = X_{Скр} - ЛПВП / ЛПВП$.

Для изучения функционального состояния желчевыводящей системы использованы данные динамической ультразвуковой холецистографии (ДУХГ) и динамической гепатобилисцинтиграфии (ДГБСГ). Оценивали следующие параметры ДУХГ: длительность фазы сокращения ЖП (ДСЖП); степень максимального сокращения ЖП (СМСЖП) от исходного уровня; скорость опорожнения ЖП (СОЖП) по формуле $СМСЖП / ДСЖП$. ДГБСГ выполнялась на гамма-камере MB-9200 с процессором Super Segams. При анализе гепатограмм оценивалась депонирующая функция ЖП по времени максимального накопления РФП в ЖП (T_{max} ЖП), моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря по времени полувыведения РФП из ЖП ($T_{1/2}$ ЖП) и латентному времени желчегонного завтрака (ЛВЖЗ).

Группа наблюдения I (79 пациентов) в качестве монотерапии получали растительный препарат Хофитол («Майоли Спиндлер», Франция) на основе экстракта листьев артишока (ЭЛА) по 2 таблетки 3 раза в день. ЭЛА имеет широкий спектр клинических эффектов, обусловленных комплексом входящих в его состав биологически активных веществ – биогенных аминов и углеводов, биофлавоноидов, терпеноидов, витаминов, микроэлементов [17].

Группа наблюдения II (75 пациентов) в качестве монотерапии получали препарат урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозировке 10 мг на кг массы тела.

Группу сравнения составили 56 больных, получавших лечение согласно «Стандартам диагностики и лечения болезней органов пищеварения»: желчегонные, спазмолитические, ферментные препараты.

Курс лечения во всех группах составил 30 дней.

Полученные результаты сравнивались с данными контрольной группы, в которую вошли 50 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 60 лет.

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. Рандомизация больных была проведена на стадии формирования групп с использованием метода простой рандомизации с помощью таблиц случайных чисел. Для определения зависимости между анализируемыми качественными признаками использовался критерий χ^2 . Данные представлены в виде средних величин (M) с определением их ошибок ($\pm m$). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента, разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения жалобы на боли в животе предъявляли в I группе наблюдения 68 пациентов (97,14 %), во II группе наблюдения - 70 пациентов (98,3%), в группе сравнения – 53 пациента (94,6%). В большинстве случаев боль локализовалась в правом подреберье, была постоянной, тупой, усиливающейся при наклоне туловища, сопровождающейся чувством давления, распираания, иногда наблюдалась иррадиация боли в спину, под правую лопатку, правое плечо. Реже боль была кратковременной, коликоподобной, возникающей после погрешности в диете. Среди симптомов билиарной диспепсии преобладали отрыжка, тошнота, горечь во рту, запоры. При объективном обследовании больные часто были повышенного питания, выявлялась обложенность языка жёлтым или серо-жёлтым налётом, отпечатки зубов по краям, определялась пальпаторная болезненность с локализацией в правом подреберье, положительные желчно-пузырные симптомы.

При УЗИ ЖП у всех обследуемых пациентов обнаружены признаки билиарного сладжа (БС). Преобладающим вариантом БС (в 46%) была эхонеоднородная желчь со сгустками (замаскообразная желчь), реже встречались микролиты (в 35%), еще реже - сочетание замаскообразной желчи с микролитами (в 18%). В 37% случаев БС был выявлен на фоне деформации желчного пузыря («клювовидный», в форме «бумеранга», «песочных часов», «рыболовного крючка», имеющий изгибы, перетяжки). Признаки холецистита в виде уплотнения и (или) утолщения стенки желчного пузыря отмечены лишь в 55,8 % случаев (86 пациентов).

Биохимическое исследование состава желчи (табл.1) пациентов всех обследуемых групп выявило следующие изменения: в порциях «В» и «С» желчи уровень ХС_ж значительно повышен, а содержание ЖК_ж и ФЛ_ж – снижено. Недостаточное количество ЖК_ж и ФЛ_ж, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи, не может удержать ХС_ж в растворенном состоянии. ХС_ж выпадает в осадок, желчь становится пересыщенной, литогенной. Высокие литогенные свойства желчи подтверждаются резко сниженным индексом литогенности - ХХК. Сгущение желчи (табл.1), наблюдающееся при повышении УВ_ж, ВЗ_ж, ПН_ж, повышение ее кислотности, уменьшает растворимость компонентов желчи, приводит к агрегации и нуклеации, что в конечном итоге способствует желчному камнеобразованию (холелитиазу).

На перенасыщение желчи холестерином, увеличение ее литогенных свойств, безусловно, влияет состояние липидного обмена. Судя по данным таблицы 2, при I стадии ЖКБ выявлены существенные изменения липидного обмена в сторону уменьшения ЛПВП и увеличения ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, но при этом, уровень ХС_{кр} практически не изменялся.

Как свидетельствуют данные таблицы 3, ЖКБ развивается на фоне снижения моторно-эвакуаторной функции ЖП (увеличение T_{1/2} ЖП, ЛВЖЗ и ДСЖП, уменьшение СОЖП),

депонирующая функция ЖП при I стадии ЖКБ практически не изменялась, на что указывает недостоверное изменение T_{max} ЖП.

По окончании курса терапии (рис.1) отмечена положительная динамика клинических симптомов, более выраженная у пациентов, принимавших Хофитол®. Так, полное исчезновение боли в правом подреберье отмечено в I группе наблюдения в 73 % ($\chi^2=15,4$, $p=0,001$), тогда как во II группе наблюдения – в 59% ($\chi^2=10,1$, $p=0,003$), а в группе сравнения – в 41 % (рис.1), исчезла тошнота у 90,2%, 79,4% и у 68,3% соответственно ($\chi^2=9,8$, $p=0,02$; $\chi^2=7,6$, $p=0,08$), уменьшилась горечь во рту у 84,8%, 75,9% и у 60,6% соответственно ($\chi^2=9,6$, $p=0,05$, $\chi^2=4,7$, $p=0,5$), не стало отрыжки в 86,5% , 76,3% и в 58,4% соответственно ($\chi^2=14,4$, $p=0,0005$, $\chi^2=10,8$, $p=0,03$), нормализация стула наблюдалась у 80,8%, 63,8% и 48,4% соответственно ($\chi^2=12,3$, $p=0,001$, $\chi^2=11,8$, $p=0,003$).

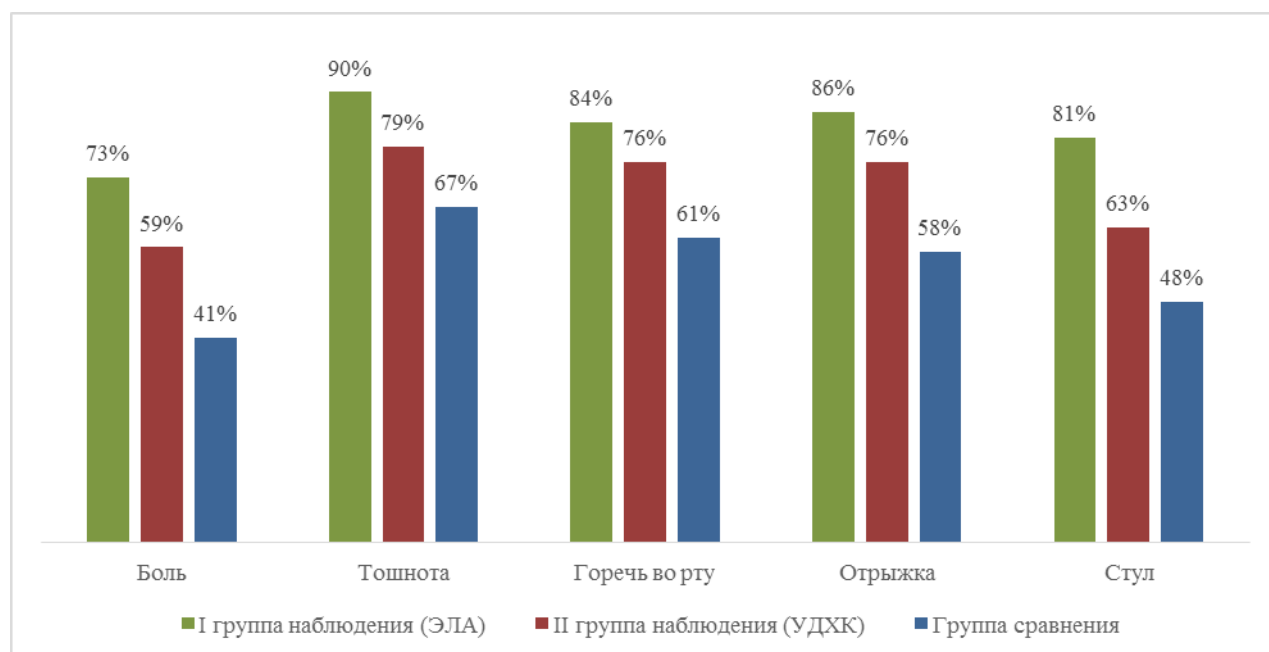


Рис.1. Доля пациентов с полным исчезновением симптомов.

Болевой синдром и диспепсические явления купировались в I группе наблюдения (Хофитол®) - к 3-5 дню, во II группе наблюдения (УДХК) - к 7-8 дню, в группе сравнения – к 10-12 дню от начала лечения (рис.2).

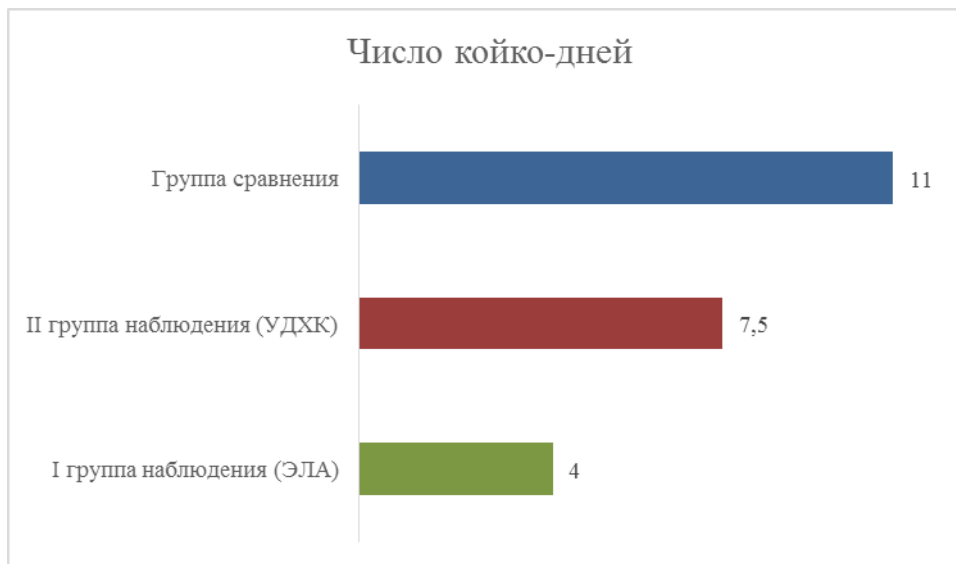


Рис. 2 Сроки купирования болевого и диспепсического синдромов.

При УЗИ ЖП по окончании курса терапии (рис.3) в обеих группах наблюдения прослеживалась положительная динамика эхографической картины, выражающаяся в уменьшении толщины и плотности стенки ЖП в I группе наблюдения в 34,5%, во II группе наблюдения - в 25,6% ($\chi^2=9,1$, $p=0,03$), в исчезновении признаков БС в 79,6% и в 79,3% соответственно ($\chi^2=4,7$, $p=0,7$). В группе сравнения существенного изменения эхографической картины не отмечалось.

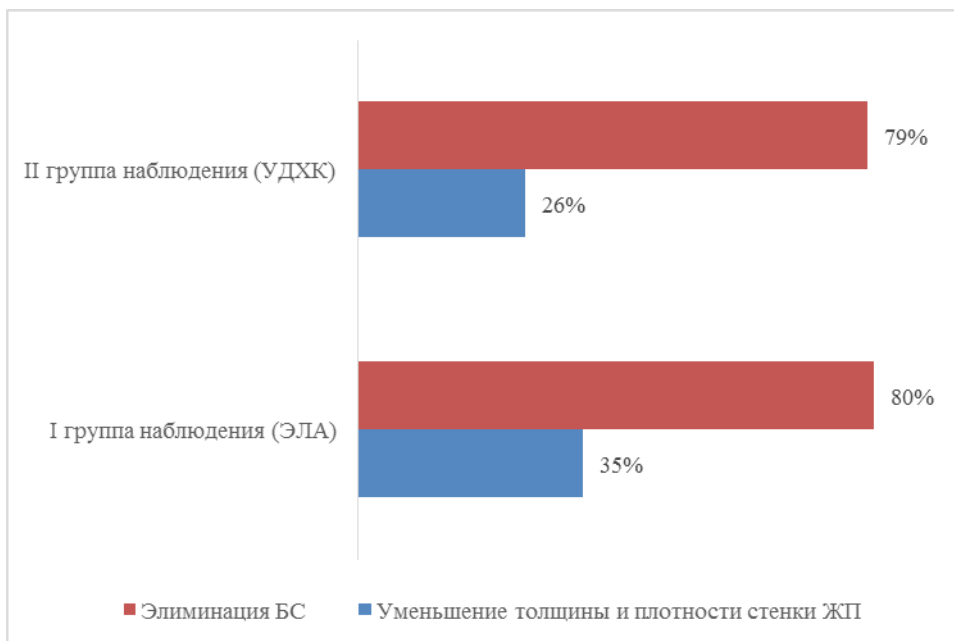


Рис 3. Доля пациентов с положительной динамикой УЗИ.

После проведенного курса лечения в обеих группах наблюдения прослеживалась однонаправленная положительная динамика физико-химических свойств желчи порций «В» и «С» (табл.1). Со стороны химического состава наблюдалось снижение концентрации ХС_ж,

напротив, содержание ЖКж увеличилось, соответственно, наблюдалось и увеличение ХХК. Со стороны физико-коллоидных свойств желчи отмечалось снижение УВж, ВЗж и ПНж, повышение рНж. Примечательно, что Хофитол® оказался более эффективен в снижении содержания ХСж, но менее эффективен - в повышении концентрации ЖКж, в итоге, в обеих группах наблюдения повышение ХХК было примерно одинаковым. У больных группы сравнения в процессе лечения изменения химического состава желчи и физико-коллоидных свойств желчи были несущественными.

Динамика показателей липидного обмена (табл. 2) была однотипна в обеих группах наблюдения и выражалась в увеличении ЛПВП, уменьшении ЛПОНП и ТГ, как следствие, наблюдалось уменьшение КА. Положительные изменения в I группе наблюдения (ЭЛА) были выражены в большей степени. У больных группы сравнения достоверных изменений не отмечено.

Гипохолестеринемические свойства ЭЛА обусловлены входящими в его состав биологически активными веществами. Цинарин в сочетании с фенолокислотами и кафеолихиновыми кислотами способствует снижению уровня холестерина за счет холеретического усиления элиминации и снижения его печеночного синтеза. Комплексное воздействие лютеолина, цинарозида и хлорогеновой кислоты приводит к ингибированию биосинтеза холестерина, вероятно, вследствие специфического блокирования активации гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Хинная и кофеилхинная кислоты в составе ЭЛА снижают активность липогенных ферментов, что приводит к подавлению секреции ЛПОНП и ЛПНП, уменьшению уровня триглицеридов в крови и печени [17,18].

Нормализация внутриклеточного обмена липидов в печени под влиянием ЭЛА, обладающего, благодаря цинарину, фенолокислотам и кофеилхинным кислотам гепатопротективными свойствами, ведет к снижению уровня ХС в желчи: вследствие снижения синтеза холестерина в печени происходит уменьшение секреции его в желчь. Помимо этого, полифенольные производные цинарина, хлорогеновой и кофеилхинной кислот стимулируют секрецию желчи (увеличение объема выделяемой желчи на 30%), нормализуют её реологию (увеличение секреции желчных кислот на 15%), что способствует уменьшению ее литогенности [19].

При лечении пациентов ЭЛА наблюдается восстановление моторики ЖП и функции сфинктера Одди (табл.3). Аналогичны результаты, полученные при проведении в динамике ДУХГ и ГБСГ (табл. 4). Об усилении моторно-эвакуаторной функции ЖП свидетельствует снижение $T_{1/2}$ ЖП, ЛВЖЗ, длительности фазы сокращения ЖП, увеличение степени максимального сокращения и скорости опорожнения ЖП. Помимо этого, нормализовалась депонирующая функция ЖП, на что указывает снижение T_{max} ЖП. Недостоверными изменения

были во II группе наблюдения, в группе сравнения какой-либо динамики со стороны показателей моторно-эвакуаторной функции ЖП не отмечено.

Восстанавливая сократительную функцию желчного пузыря, французский лекарственный препарат Хофитол® (ЭЛА) обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку, тем самым, усиливая энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот [20]. Профилактика желчного камнеобразования достигается вследствие уменьшения застоя желчи и предотвращения кристаллизации холестерина.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное исследование физико-химического состава желчи, липидного спектра крови и функционального состояния желчного пузыря позволило выявить патогенетические закономерности формирования литогенной желчи и развития холелитиаза.

2. Использование в лечении I стадии ЖКБ ЭЛА, обладающего холеретическими, холекинетическими и гепатопротективными свойствами, способствует эффективному устранению (или уменьшению) болевого и диспепсического синдромов, снижению литогенных свойств желчи и элиминации билиарного сладжа (в 79,6%).

3. Наблюдающееся по окончании курса лечения снижение литогенности желчи, нормализация липидного обмена и моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта оказалась более выраженной в группе пациентов, получавших стандартизированный экстракт листьев артишока (ЭЛА), по сравнению с пациентами, получавшими препарат урсодезоксихолевой кислоты, либо комбинацию желчегонных, спазмолитических и ферментных препаратов.

4. Применение препарата Хофитол® (ЭЛА) в лечении пациентов с докаменной стадией ЖКБ открывает новые перспективы в профилактике желчного камнеобразования.

5. Хофитол® (ЭЛА) улучшал симптоматику I стадии ЖКБ при курсовом приеме 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней, что соответствует упаковке №180.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Вахрушев, Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Архив внутренней медицины. 2016; 3: 30-35.

2. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Быстрова А.В. Диспансерное наблюдение пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск, 2019: 142.

3. Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;4:64-68.
4. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011; 880 с
5. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холелитиаза? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 3-6.
6. Селезнева Э.Я., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни. Российский медицинский журнал. 2015; 23 (13):730-737.
7. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012;2:83-87.
8. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal Of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. 2008; 18 (2): 330-334.
9. 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.
10. Иванченкова Р.А., Егоров А В., Леонович А Е. и др. Инновации в диагностике и лечении желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 66-73.
11. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Москва, 2013; 35 с.
12. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холелитиаза? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 3-6.
13. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 15-20.
14. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002; 1: 131.
15. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.П., Касаткина М.Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лабораторное дело. 1978; 3: 149-153.
16. Рединова, Т. Л. Карлес зубов. – Ижевск, 2009. – 96 с.
17. Хавкин А.И., Вольнец Г.В. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом хофитол. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 3: 30-34.

18. Зацепина Е.Е., Лунова И.Л. Гепатопротекторное средство из артишока колючего. Биомедицина. 2010, 5: 91-92.

19. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2017; 1(2): 87-91.

20. Смирнова Л.Е., Виноградов В.Ф., Смирнов А.В. и др. Метаболический синдром с позиций кардиолога и гастроэнтеролога: современные аспекты проблемы (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10 (2): 11-15.

REFERENCES

1. Vakhrushev, Ya.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. Archive of internal medicine. 2016; 3: 30-35.

2. Vakhrushev, Ya.M., Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Bystrova A.V. Clinical supervision of patients with gallstone a disease. Izhevsk, 2019: 142.

3. Grigoryeva I.N., Malyutina S.K., Voevoda M.I. The role of hyperlipidemia in cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2010; 4: 64-68.

4. Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. A guide for doctors. Moscow: MIA, 2011; 880 p.

5. Lazebnik L.B., Ilchenko A.A. How real and effective is primary prevention of cholelithiasis? Experimental and clinical gastroenterology. 2011; 4: 3-6.

6. Selezneva E.Ya., Bystrovskaya E.V., Orlova Yu.N. et al. Algorithm of diagnosis and treatment of cholelithiasis. Russian medical journal. 2015; 23 (13): 730-737.

7. Bystrovskaya E.V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of the problem. Medical advice. 2012; 2: 83-87.

8. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal Of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. 2008; 18 (2): 330-334.

9. Shklyayev A.E., Malakhova I.G. Lethal outcomes from the pathology of the digestive system in the LPU of the Udmurt Republic: analysis for 2005-2010. Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2012; 1: 33-36.

10. Ivanchenkova R.A., Egorov A.V., Leonovich A.E. et al. Innovations in the diagnosis and treatment of cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2012; 4: 66-73.

11. Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Tkachenko E.I. Gallstone disease: modern approaches to diagnosis, treatment and prevention (manual for doctors). Moscow 2013; 35 сб

12. Lazebnik L.B., Ilchenko A.A. How real and effective is primary prevention of cholelithiasis? *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011; 4: 3-6.
13. Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V., Vakhrushev Ya.M. Ways to improve the efficiency of clinical examination of patients with early stage gallstone disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013; 4: 15-20.
14. Ilchenko A. A. Classification of gallstone disease . *Experimental and clinical gastroenterology*. 2002; 1: 131.
15. Mirosnichenko V.P., Gromashevskaya L.L, Kasatkina M.G. et al. The determination of the content of bile acids and cholesterol in bile. *Laboratory work*. 1978; 3: 149-153.
16. Redinova, T. L. *Dental caries*. - Izhevsk, 2009. - 96 p.
17. Khavkin A.I., Volynets G.V. Dysfunctions of the biliary tract with biliary sludge in children and their correction with the drug hofitol. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2006; 3: 30-34.
18. Zatsepina E.E., Luneva I.L. Hepatoprotective agent of prickly artichoke. *Biomedicine*. 2010, 5: 91-92.
19. Grinevich V.B., Sas E.I. The physiological effects of bile acids. *Russian medical journal. Medical Review*. 2017; 1 (2): 87-91.
20. Smirnova L.E., Vinogradov V.F., Smirnov A.V. Metabolic syndrome from the standpoint of a cardiologist and a gastroenterologist: current aspects of the problem (literature review). *Upper Volga medical journal*. 2012; 10 (2): 11-15.

