

## КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ VIII СЪЕЗД НОГР (ВТОРАЯ ПРЕМИЯ)

### ХОЛЕСТЕРОЗ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Овсянникова О. Н., Звенигородская Л. А., Ильченко А. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

#### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения липидного метаболизма и связанные с ними заболевания на протяжении последних 50 лет стали объектом пристального внимания врачей различных специальностей, главным образом терапевтов, кардиологов и гастроэнтерологов. Особенный интерес вызывает холестероз желчного пузыря (ХЖП). Анамнез эпидемиологии ХЖП свидетельствует о его широком распространении, он встречается во всех возрастных группах (от 13 до 94 лет) [19, 21]. Данные литературы о частоте встречаемости ХЖП с нарушениями липидного обмена противоречивы, однако все чаще встречаются предположения об их взаимосвязи [5, 9, 23].

Несмотря на то что первое морфологическое описание заболевания было сделано более 140 лет назад [38], до настоящего времени еще остается нерешенным целый ряд вопросов формирования ХЖП и возможности консервативного лечения. Отсутствуют сведения об изменениях, происходящих в печени у больных с ХЖП. Большой научный и практический интерес представляет то, что развитие ХЖП по отдельным звеньям этиопатогенеза аналогично другому широко распространенному заболеванию — атеросклерозу, основу развития которого также составляет нарушение липидного метаболизма. Остается открытым ключевой вопрос: какова роль атерогенной дислипидемии в развитии ХЖП: процессы происходят последовательно, параллельно или самостоятельно?

Частота встречаемости ХЖП колеблется от 4,6 до 40,1%; в 39% случаев при холецистэктомии и 46% случаев при аутопсии [25, 29, 37, 39]. По результатам последних исследований установлено, что среди пациентов с заболеваниями желчного пузыря (ЖП) холестероз встречается в 40,3% случаев, причем среди мужчин — 44,3%, а среди женщин — 38,5% в возрасте от 40 до 59 лет [11, 18].

Среди причин развития ХЖП чаще всего выделяют нарушение метаболизма ХС (холестерина) в организме и локальные изменения со стороны ЖП [20, 32, 34, 35]. Еще в 1956 году М. Feldmann впервые изложил концепцию патогенеза ХЖП, согласно которой ЖП отведена пассивная роль,

а доминирующим фактором являются нарушения липидного обмена. Однако за последние десятилетия познание механизмов регуляции обмена ХС в организме значительно расширилось.

В настоящее время гиперхолестеринемия уже не может рассматриваться в качестве основного критерия нарушения обмена липидов [30]. Значительная роль в процессе выведения ХС из организма отводится аполипопротеинам (АпоЛП) сыворотки крови. Иногда нормальный уровень ХС сыворотки крови не исключает нарушений в системе его внутриклеточного транспорта, а именно в концентрации различных фракций липопротеидов (ЛП), количестве и соотношении АпоЛП сыворотки крови. При тщательном и неоднократном исследовании спектра липидов сыворотки крови в группе больных ХЖП выявлено увеличение показателей концентрации ХС у больных за счет ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, спектр липидов у больных ХЖП отличается увеличением соотношения АпоЛП В, то есть имеет место повышение апобелкового компонента, обеспечивающего увеличение поступления ХС в клетку [10, 15, 16]. При нарушении транспорта липидов из эндотелия в кровь (вследствие ингибирования или недостаточного синтеза АпоЛП) эпителиальные клетки накапливают ХС в виде липидных капель, располагающихся преимущественно в подъядерной части цитоплазмы [33]. Далее эти липидные конгломераты выходят в межклеточное пространство, фагоцитируются макрофагами, которые трансформируют их в «пенистые» клетки, подобно процессам, наблюдаемым в артериях при атеросклерозе [31].

Дислипидопротеидемия, являющаяся причиной развития ХЖП, достаточно часто сопровождается поражением печени и поджелудочной железы в виде жирового гепатоза и липогенного панкреатита [3, 4, 24]. Наиболее часто ХЖП выявляется у больных с коронарным атеросклерозом, гипертонической болезнью, ожирением и более чем у половины больных с неалкогольным стеатогепатитом, что поз-

воляет рассматривать ЖП как орган мишень при атерогенной дислипидемии (АДЛ) и говорить о его поражении не как о самостоятельном заболевании, а как о системном проявлении вследствие нарушенного метаболизма ХС в печени [14, 27, 28].

Частое сочетание ХЖП с различными проявлениями атеросклероза, а также выявленные у 63,7% больных с холестерозом различные нарушения липидного обмена дополнительно подтверждают их этиопатогенетическую общность [22]. В ряде работ рассматривается связь между ХЖП и атеросклеротическими изменениями в организме человека [8, 17]. Можно предположить, что в основе атеросклероза и холестероза лежат сходные нарушения адаптационно-приспособительных процессов. Также есть мнения, что ХЖП встречается чаще, чем это принято считать [12]. И к тому же возраст обследуемых больных в среднем не превышал 50 лет. Результаты большинства клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют, что резервные и адаптационные возможности организма пожилого человека уменьшаются параллельно с изменениями в структуре и функционировании различных органов и систем [6, 7]. С возрастом происходит своеобразное «накопление» болезней, и после 60 лет почти каждый человек имеет уже 4–6 заболеваний. Нередким является сочетание заболеваний органов пищеварения, иногда нескольких, с патологией сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной систем [13].

Нет единства мнений по поводу возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена у больных ХЖП. Первичная профилактика атеросклеротических заболеваний подразумевает комплекс мер, направленных на предупреждение атеросклероза с помощью немедикаментозных методов борьбы с факторами риска (артериальной гипертензией, курением, гипер- и дислипидемией, избыточной массой тела, гиподинамией) и медикаментозных средств [1, 36]. Современные методы лечения включают препараты последних поколений (статины, фибраты, ингибиторы абсорбции ХС). В настоящее время, безусловно, эффективным признают применение статинов. Действие всех представителей этой группы вызывает сходный фармакологический эффект, проявляющийся в частичном обратимом ингибировании 3-гидрокси, 3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), что приводит к снижению скорости синтеза ХС в клетках печени. Показания для назначения статинов существенно расширились (первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)). Нельзя не отметить известное побочное действие: в 0,5–2,61% случаев прием статинов вызывал клинически значимое повышение активности печеночных ферментов (против 0,6% случаев в группе плацебо) [26]. Повышение уровня ферментов плазмы крови — креатинфосфокиназы

и трансаминаз — часто описывается как специфическое побочное явление терапии статинами.

До недавнего времени основным методом лечения при выявлении ХЖП являлась холецистэктомия. Сейчас хорошие результаты получены при применении препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК с успехом применяется также для лечения различных заболеваний печени, в том числе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и лекарственного холестаза. Также известно, что УДХК оказывает гипохолестеринемический эффект за счет снижения всасывания ХС в кишечнике.

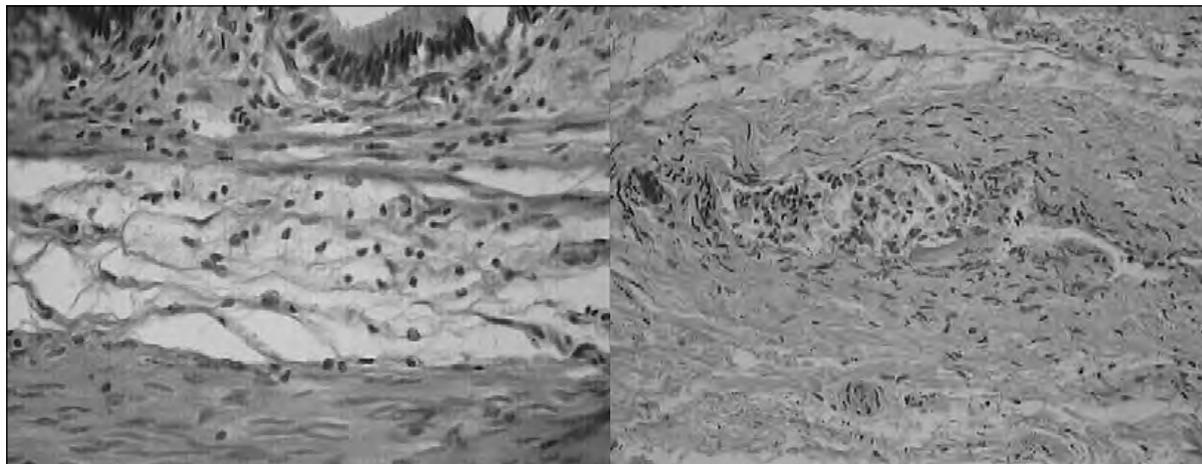
Существуют работы, утверждающие, что симвастин и ловастатин достоверно снижают насыщение желчи холестерином. Считается, что это свойство может быть использовано для растворения холестериновых камней ЖП при сочетанном применении симвастатина и УДХК. Описан положительный результат такой терапии. При лечении в течение 6 месяцев симвастатином (20 мг/день) в сочетании с УДХК (750 мг/день) произошло растворение 20 камней ЖП диаметром 2–3 мм (Bateson, 1990) [2]. Есть и другое мнение: попытки применения гиполипидемических препаратов — как статинов, так и фибратов — показали, что происходящее при этом снижение уровня липидов приводит к перенасыщению желчи холестерином, росту имевшихся ранее полипов или появлению новых [9].

Таким образом, несмотря на определенный прогресс в изучении заболеваний, связанных с дислипидемией, многие вопросы, касающиеся клиники, патогенеза и лечения таких больных остаются неясными и требуют своего решения.

**Цель работы:** оценить роль атерогенной дислипидемии в развитии холестероза желчного пузыря.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления частоты сочетания ХЖП с атерогенной дислипидемией проведен анализ результатов трансабдоминальной ультрасонографии 648 пациентов с атерогенной дислипидемией, находившихся на обследовании в отделении сочетанных заболеваний органов пищеварения ЦНИИГ. Из них 395 (60,96%) женщин и 253 (39,04%) мужчин. Для решения поставленных задач выделена группа, которую составили 187 пациентов в возрасте от 55 до 75 лет. Из 187 обследуемых пациентов мужчин 87 (46,52%), а женщин 100 (53,48%). Далее больные были разделены на три основные группы:



**Рис. 1.** Морфологическое исследование аутопсийного материала. Слева — стенка желчного пузыря, справа — стенка печеночной артерии

1-я группа (АДЛ) — пациенты с атерогенной дислипидемией без признаков ХЖП — 65 больных (34,76% обследуемых пациентов). Из них 31 женщина и 34 мужчины (соответственно 16,58 и 18,18%). Средний возраст пациентов группы —  $65,91 \pm 4,6$  года.

2-я группа (АДЛ + ХЖП) — пациенты с ХЖП и дислипидемией — 62 больных (33,16% обследуемых пациентов). Из них 33 женщины и 29 мужчин (соответственно 17,65 и 15,51%). Средний возраст пациентов группы —  $67,7 \pm 6,6$  года.

3-я группа (ХЖП) — пациенты с ХЖП без дислипидемии — 60 больных (32,08% обследуемых пациентов). Из них 36 женщин и 24 мужчины (соответственно 19,25 и 12,83%). Средний возраст пациентов группы —  $62,7 \pm 7,6$  года.

Средний возраст всех пациентов составил  $65,44 \pm 6,3$  года.

Каждая группа была разделена на три клинические подгруппы в зависимости от варианта лечения:

Подгруппа А — пациенты получали препарат из группы статинов (симвастатин) в дозе 20 мг в сутки. В эту подгруппу включены 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин) из 1-й группы АДЛ, 22 пациента (10 мужчин и 12 женщин) из 2-й группы АДЛ + ХЖП и 23 пациента (9 мужчин и 14 женщин) из 3-й группы ХЖП.

Подгруппа В — пациенты получали комбинированную терапию: симвастатин в дозе 20 мг/сутки + урсодезоксихолевая кислота в дозе 15 мг/кг веса. В эту подгруппу включены 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин) из 1-й группы АДЛ, 21 пациент (10 мужчин и 11 женщин) из 2-й группы АДЛ + ХЖП и 19 пациентов (8 мужчин и 11 женщин) из 3-й группы ХЖП.

Подгруппа С — пациенты получали УДХК в дозе 15 мг/кг веса в сутки. В эту подгруппу включены 22 пациента (11 мужчин и 11 женщин) из 1-й группы АДЛ, 19 пациентов (9 мужчин и 10 женщин) из 2-й группы АДЛ + ХЖП и 18 пациентов (7 мужчин и 11 женщин) из 3-й группы ХЖП.

Оценка эффективности терапии проводилась в течение 6 месяцев. Результаты лечения оценивались через 4, 12 и 24 недели.

При обследовании больных использовали:

1. Общеклинические методы обследования (сбор анамнеза; объективный осмотр; биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, ОХ, глюкоза); тест на толерантность к глюкозе; оценивали липидный спектр сыворотки крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ)); исследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, ТТ, G методом ПЦР. Все биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе *Olympus AU-400* с использованием реактивов фирмы *Olympus*.

2. Инструментальные методы:

Трансабдоминальная ультрасонография органов брюшной полости (по стандартной методике на аппарате *Sony RT-X 200* (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц в В-режиме). В процессе исследования определялся коэффициент опорожнения желчного пузыря. Его расчет производился по формуле:

$$КО = \frac{\text{объем эвакуированной желчи}}{\text{начальный объем желчи}} \times 100\%$$

Сократительную функцию желчного пузыря оценивали как сниженную при КО менее 50% и как повышенную при КО выше 75% первоначального объема желчного пузыря.

Всем пациентам выполнено электрокардиографическое исследование сердца.

3. Морфологическое исследование пункционной биопсии печени проведено 31 пациенту. Кроме того, исследовали аутопсийный материал печени, стенок желчного пузыря, печеночных и коронарных артерий 15 больных, умерших в возрасте  $75 \pm 3,2$  года от сердечно-сосудистых заболеваний, с подтвержденной дислипидемией (рис. 1).

С целью выявления особенностей клинической картины у больных ХЖП и АДЛ проводились: анализ жалоб, предъявленных пациентами при поступлении в стационар; анализ длительности течения

заболеваний (со времени появления первых жалоб, со времени установления наличия АДЛ или ССЗ); анализ наличия и длительности сопутствующих заболеваний. Оценивалось наличие или отсутствие следующих симптомов: боли и тяжесть в правом подреберье, сухость и горечь во рту, тошнота, рвота, изжога, отрыжка, вздутие и урчание в животе, неоформленный стул, запоры.

Проанализированы показатели липидного спектра сыворотки крови всех пациентов. Тип дислипидемии определялся по классификации ВОЗ, составленной на основе классификации Фредриксона.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью компьютерных программ *Microsoft Excel*, версия *XP* для *MS Windows XP Professional* с использованием статистических функций. Для определения достоверности различий результатов вычислялась величина  $t$  (по критерию Стьюдента). Различия считались достоверными, начиная со значений  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения распространенности ХЖП у больных с АДЛ проанализированы результаты трансабдоминальной ультрасонографии (УЗИ) 648 пациентов с АДЛ, ХЖП выявлен у 438 (67,59%) пациентов. В нашем исследовании частота выявления ХЖП среди женщин была несколько выше, чем среди мужчин: 53,43 и 46,57% соответственно.

Среди больных ХЖП с атерогенной дислипидемией определена частота встречаемости различных форм холестерина. Сетчатая форма ХЖП выявлена в 44,06% случаев (193 больных). Полипозная форма ХЖП выявлена в 22,16% случаев (97 больных). Полипозно-сетчатая форма ХЖП выявлена в 33,78% случаев (148 больных). При анализе форм ХЖП у пациентов с нормальным уровнем ХС ( $n = 60$ ) также выявлен наибольший процент встречаемости сетчатой формы ХЖП 56,66% (34 пациента), больные с полипозной формой составили 31,66% (19 пациентов), с полипозно-сетчатой формой — 11,66% (7 пациентов). Выявлено, что в группах больных ХЖП и АДЛ + ХЖП преобладает количество больных со снижением сократительной функции (СФ) ЖП (90 и 88,89% соответственно), коэффициент опорожнения (КО) ЖП в этих группах колебался от 12 до 48% и в среднем был равен 38%. В 11,11% случаев в группе АДЛ + ХЖП и в 10% случаев в группе ХЖП СФ ЖП соответствовала нормальным показателям и находилась в пределах от 55 до 72%. Обращает внимание, что снижение СФ ЖП в группе больных АДЛ встречалось в 38,46% случаев, а в 58% случаев КО был в пределах нормальных величин и колебался от 54 до 68%. У 2 пациентов этой группы

КО доходил до 83% и СФ ЖП была расценена как повышенная. Вероятно, эти факты подтверждают, что в развитии ХЖП играют роль несколько факторов, и гипокинезия ЖП — один из них.

Проведен анализ б/х показателей сыворотки крови больных в трех группах (АДЛ, АДЛ + ХЖП, ХЖП): значимых отличий между ними и от нормальных величин не было выявлено. Наибольший интерес для нас представляли показатели, характеризующие функциональное состояние печени, которые мы оценивали до и после лечения, так как именно повышение уровня трансаминаз более трех норм является противопоказанием для лечения препаратами из группы статины.

С целью выявления особенностей нарушения липидного обмена в группе больных ХЖП + АДЛ проведен сравнительный анализ средних значений липидного спектра крови при АДЛ, ХЖП и в группе ХЖП + АДЛ. Все три группы сравнивались также с нормальными величинами (рис. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о повышении содержания общего ХС (ОХ), ХС-ЛПНП и снижении ХС-ЛПВП в 1-й и 2-й группах. Наиболее высокий уровень ХС ( $7,07 \pm 0,9$  ммоль/л) отмечался в 1-й группе больных (АДЛ). Достоверной разницы уровней ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП в 1-й и 2-й группах не выявлено ( $1,29 \pm 0,05$  и  $1,61 \pm 0,03$  ммоль/л;  $4,48 \pm 0,5$  и  $4,49 \pm 0,7$  ммоль/л соответственно). Отличие в этих группах отмечено по уровню ТГ: в группе больных АДЛ уровень ТГ повышен ( $2,25 \pm 0,03$  ммоль/л), а в группе АДЛ + ХЖП соответствует норме ( $1,22 \pm 0,04$  ммоль/л). Следовательно, по классификации ВОЗ (основанной на классификации Фредриксона) нарушения липидного спектра в группе больных АДЛ чаще соответствуют 2b-типу, а в группе АДЛ + ХЖП — 2a-типу АДЛ.

В группе больных ХЖП средний уровень ОХ соответствовал норме ( $5,28 \pm 0,7$  ммоль/л), однако

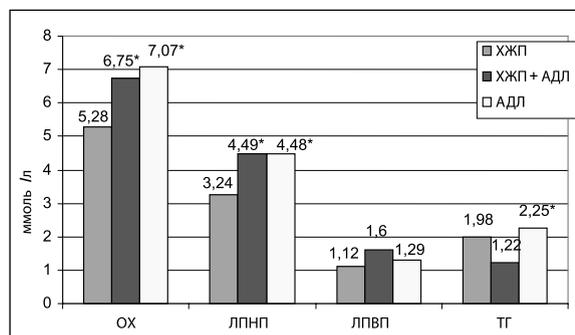


Рис. 2. Средние значения показателей липидного спектра в группах до лечения  
в группах до лечения  
\*  $p < 0,05$  по сравнению с нормальными величинами.

Таблица 1

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (N = 187)**

Группы Симптомы	АДЛ (n = 65)		АДЛ + ХЖП (n = 62)		ХЖП (n = 60)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Боли в эпигастрии	43	66,15	45	72,58	46	76,67
Симптомы правого подреберья	31	47,69	35	56,45	36	60,00
Горечь, сухость во рту	27	41,54	27	43,55	24	40,00
Тошнота	16	24,62	18	29,03	14	23,33
Вздутие живота, метеоризм	18	27,69	30	48,39	32	53,33
Нарушения стула	23	35,38	21	33,87	22	36,67

при исследовании липидного спектра у этих пациентов выявлены изменения в виде повышения среднего уровня ТГ ( $1,98 \pm 0,08$  ммоль/л) и тенденция к снижению ХС-ЛПВП ( $1,12 \pm 0,04$  ммоль/л), что также не исключает внутриклеточного нарушения метаболизма липидов. Это обуславливает необходимость исследования липидного спектра крови с целью выявления пациентов группы риска и начала профилактических мер по развитию заболевания.

В результате анализа клинической симптоматики больных всех трех групп установлено, что ХЖП у больных с атерогенной дислипидемией не имеет каких-либо специфических проявлений по сравнению с группами сравнения (больные с ХЖП и больные с АДЛ без ХЖП). Основные клинические симптомы, присутствующие у больных с ХЖП и АДЛ (АДЛ + ХЖП): боли в эпигастриальной области (72,58%), тяжесть в правом подреберье (56,45%), диспепсические расстройства — горечь во рту (43,55%), тошнота (29,03%), снижение аппетита, метеоризм (48,39%), нарушения стула, такие как запоры, их чередование с нормальным стулом, диарея или чаще неоформленный стул (33,87%). Все эти жалобы возможны при наличии и других заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и не являются специфичными, однако

можно сделать вывод, что наиболее часто все-таки встречаются симптомы правого подреберья (56,45%), что более характерно для заболеваний ЖП и возможно, связано с нарушением его моторно-эвакуаторной функции. В группе больных ХЖП так же часто, как и в группе АДЛ + ХЖП, встречаются симптомы правого подреберья (60%), горечь и сухость во рту (40%) и боли в эпигастрии (76,67%) (табл. 1).

В группе больных с атерогенной дислипидемией без ХЖП (АДЛ) часто встречались жалобы на боли в эпигастриальной области (66,15%), чувство тяжести в правом подреберье беспокоит больных реже в среднем на 10–12% по сравнению с больными ХЖП (47,69%), диспепсические симптомы, такие как сухость и горечь во рту (41,54%), что также может быть обусловлено сопутствующей патологией. Из анамнестических данных было установлено, что симптомы правого подреберья беспокоили больных в среднем  $6 \pm 2,1$  года. Таким образом, основными являются симптомы правого подреберья. Диспепсические симптомы связаны, вероятнее всего, с сопутствующими заболеваниями органов пищеварения. Из сопутствующих заболеваний органов ЖКТ наиболее часто у пациентов с ХЖП и атерогенной ДЛП встречались хронический гастродуоденит (90,32% случаев), стеатоз печени (86,7%), ГЭРБ или ГПОД (47,3%). Среди сопутствующих ССЗ наиболее часто встречается артериальная гипертония (91,9% случаев). В группах больных АДЛ и АДЛ + ХЖП чаще, чем в группе ХЖП, встречаются перенесенные ранее ОИМ или ОНМК (в 36,92 и 37,1% случаев по отношению к 23,33%) (рис. 3). Ожирение I — II степени встречалось одинаково часто во всех трех группах: 38, 40 и 41% соответственно.

С целью уточнения особенностей морфологических изменений печени 15 пациентам из группы АДЛ + ХЖП, 9 пациентам из группы ХЖП и 7 пациентам из группы АДЛ проведена пункционная биопсия печени. Во всех трех группах выявлены

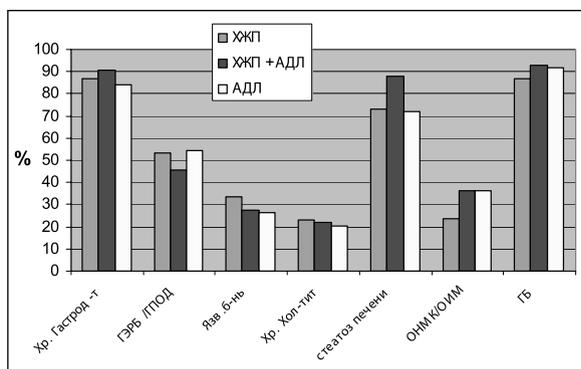


Рис. 3. Частота сопутствующих заболеваний в обследованных группах (n = 187)

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ			
Морфологические изменения	АДЛ (n = 7)	АДЛ + ХЖП (n = 15)	ХЖП (n = 9)
Жировая инфильтрация	2	5	4
Анизокариоз ядер гепатоцитов	2	6	2
Портальная смешанноклеточная инфильтрация	5	13	5
Лобулярный гепатит	4	12	6
Пролиферация дуктул, отслойка эпителия дуктул	3	9	7
Фиброз портальных трактов	2	2	1
Перидуктулярный фиброз	1	2	1

изменения, характерные для разных стадий стеатогепатита: жировая инфильтрация, анизокариоз ядер гепатоцитов, портальная смешанноклеточная инфильтрация, лобулярный гепатит, пролиферация клеток эпителия дуктул, отслойка эпителия дуктул, фиброз портальных трактов, перидуктулярный фиброз (табл. 2).

Обращает внимание, что в группе больных АДЛ преобладали следующие морфологические изменения печени: портальная инфильтрация у 5 пациентов, лобулярный гепатит в 4 случаях, пролиферация и отслойка эпителия дуктул у 3 пациентов.

В группе больных ХЖП преобладали пролиферация и отслойка эпителия дуктул у 7 пациентов, лобулярный гепатит — у 6, портальная инфильтрация — у 5.

В группе больных АДЛ + ХЖП преобладали портальная инфильтрация у 13 пациентов, лобу-

лярный гепатит — у 12, пролиферация и отслойка эпителия дуктул — у 9.

Все эти изменения в совокупности дают картину различных стадий НАСГ. При сопоставлении данных лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) с данными пункционной биопсии печени выявлено несоответствие б/х проб крови изменениям, происходящим в печени. Обращает внимание, что изменения выявлены не только в клетках печени, но и в мелких структурах билиарного тракта (пролиферация или отслойка эпителия дуктул) во всех трех группах, что подтверждает идентичность изменений, происходящих при АДЛ и ХЖП.

Эффективность лечения оценивалась по изменению уровня б/х показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), показателей липидного

Таблица 3

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СИМВАСТАТИНОМ (ЕД/Л, М ± Σ)					
Показатель	Группы	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
АЛТ	ХЖП	26,8 ± 2,1	30,6 ± 1,8	53,8 ± 2,2	68,24* ± 1,2
	АДЛ + ХЖП	27,91 ± 1,9	29,75 ± 2,2	49,08 ± 2,7	65,43* ± 2,4
	АДЛ	35,46 ± 3,2	36,34 ± 1,9	35,8 ± 1,8	36,34 ± 0,9
АСТ	ХЖП	25,3 ± 1,3	28,21 ± 2,4	45,54 ± 3,3	59,46* ± 1,5
	АДЛ + ХЖП	28,4 ± 1,2	30,6 ± 3,1	46,4 ± 2,6	51,22* ± 1,3
	АДЛ	27,82 ± 2,1	28,01 ± 2,7	32,23 ± 1,8	33,4 ± 1,6
ГГТП	ХЖП	48,28 ± 2,9	45,7 ± 3,2	49,12 ± 2,4	58,45* ± 2,1
	АДЛ + ХЖП	48,4 ± 3,1	67,8 ± 2,4	72,1 ± 3,5	98,35* ± 2,9
	АДЛ	36,78 ± 1,4	35 ± 2,5	37 ± 2,3	37,87 ± 1,8
ЩФ	ХЖП	177,7 ± 3,6	175,9 ± 2,6	176,4 ± 2,3	178,2 ± 2,5
	АДЛ + ХЖП	200,2 ± 3,8	210,2 ± 3,7	212,3 ± 3,1	215,4 ± 1,9
	АДЛ	190,6 ± 2,9	177,2 ± 1,9	168,5 ± 3,4	175,8 ± 1,8

\*p &lt; 0,05 по сравнению с исходными величинами.



Таблица 4

ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СИМВАСТАТИНОМ  
(ММОЛЬ/Л, М ± Σ)

Показатель	Группы	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
ОХ	ХЖП	5,28 ± 0,7	5,2 ± 0,6	4,9 ± 0,7	4,22* ± 0,5
	АДЛ + ХЖП	6,75 ± 0,9	6,3 ± 0,6	5,8 ± 0,8	5,3* ± 0,7
	АДЛ	7,07 ± 0,9	6,9 ± 0,7	6,4 ± 0,7	5,9* ± 0,5
ХС-ЛПНП	ХЖП	3,24 ± 0,4	3,0 ± 0,2	3,01 ± 0,5	2,9* ± 0,3
	АДЛ + ХЖП	4,49 ± 0,7	4,3 ± 0,4	4,19 ± 0,5	4,02* ± 0,4
	АДЛ	4,48 ± 0,5	4,43 ± 0,3	4,22 ± 0,4	4,13* ± 0,4
ХС-ЛПВП	ХЖП	1,12 ± 0,04	1,2 ± 0,05	1,22 ± 0,09	1,25 ± 0,06
	АДЛ + ХЖП	1,6 ± 0,03	1,8 ± 0,04	1,81 ± 0,05	1,96 ± 0,07
	АДЛ	1,29 ± 0,05	1,3 ± 0,04	1,45 ± 0,08	1,52 ± 0,05
ТГ	ХЖП	1,98 ± 0,08	1,9 ± 0,09	1,7 ± 0,04	1,65* ± 0,06
	АДЛ + ХЖП	1,22 ± 0,04	1,2 ± 0,07	1,15 ± 0,03	1,01 ± 0,06
	АДЛ	2,25 ± 0,03	2,2 ± 0,05	2,24 ± 0,07	2,14 ± 0,04

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными величинами.

спектра крови, а также по изменению СФ и внутривитриального содержимого ЖП.

На фоне приема симвастатина к 12-й неделе отмечено повышение уровня АЛТ в среднем до  $53,8 \pm 2,2$  и  $49,08 \pm 2,7$  ммоль/л, АСТ — в среднем до  $45,54 \pm 3,3$  и  $46,4 \pm 2,6$  ммоль/л, ГГТП — в среднем до  $49,12 \pm 2,4$  и  $72,1 \pm 3,5$  ммоль/л в группах ХЖП и АДЛ + ХЖП соответственно. К 24-й неделе в этих группах мы отметили повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП более чем в 2 раза, эти изменения стали носить достоверный характер. В группе больных АДЛ зна-

чимого повышения трансаминаз не наблюдалось ни к 12-й, ни к 24-й неделе лечения. Уровень ЩФ оставался в пределах нормальных величин на протяжении лечения у всех трех групп (табл. 3).

Таким образом, полученные данные обосновывают необходимость тщательного динамического наблюдения за больными с АДЛ и наличием ХЖП, принимающими статины, в связи с высоким риском развития у них гепатотоксического эффекта, который начинает проявляться через 12 недель лечения. Следовательно, больные с ХЖП, принимая

Таблица 5

## ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ УДХК (ММОЛЬ/Л, М ± Σ)

Показатель	Группы	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
ОХ	ХЖП	5,28 ± 0,7	5,22 ± 0,3	5,19 ± 0,5	4,91 ± 0,2
	АДЛ + ХЖП	6,75 ± 0,9	6,6 ± 0,5	6,45 ± 0,6	6,2* ± 0,4
	АДЛ	7,07 ± 0,9	6,97 ± 0,8	6,71 ± 0,4	6,52* ± 0,4
ХС-ЛПНП	ХЖП	3,24 ± 0,4	3,18 ± 0,3	3,11 ± 0,5	3,02 ± 0,3
	АДЛ + ХЖП	4,49 ± 0,7	4,42 ± 0,5	4,28 ± 0,4	4,12* ± 0,3
	АДЛ	4,48 ± 0,5	4,45 ± 0,3	4,38 ± 0,6	4,35 ± 0,2
ХС-ЛПВП	ХЖП	1,12 ± 0,04	1,18 ± 0,03	1,21 ± 0,02	1,19 ± 0,01
	АДЛ + ХЖП	1,6 ± 0,03	1,61 ± 0,02	1,66 ± 0,04	1,7 ± 0,04
	АДЛ	1,29 ± 0,05	1,29 ± 0,03	1,31 ± 0,02	1,37 ± 0,02
ТГ	ХЖП	1,98 ± 0,08	1,9 ± 0,04	1,8 ± 0,05	1,52* ± 0,02
	АДЛ + ХЖП	1,22 ± 0,04	1,2 ± 0,03	1,19 ± 0,02	1,17 ± 0,01
	АДЛ	2,25 ± 0,03	2,3 ± 0,02	2,24 ± 0,03	2,18 ± 0,05

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными величинами.

статины, оказываются в группе риска развития гепатотоксического эффекта. Можно предположить, что при продолжении лечения у них разовьется лекарственный гепатит. Вероятно, это связано с уже имеющимися изменениями в печени, которые мы наблюдали при биопсии.

При применении симвастатина во всех трех группах отмечалось достоверное снижение уровня ОХ и ХС-ЛПНП к шестому месяцу лечения, хотя гиполипидемический эффект проявлялся уже через 12 недель. Отмечена тенденция к повышению уровня ХС-ЛПВП, но достоверного повышения уровня ХС-ЛПВП за анализируемый период не выявлено. Уровень ТГ снизился в группах ХЖП и АДЛ + ХЖП, а в группе АДЛ остался прежним. Прием симвастатина в дозе 20 мг в сутки изменил показатели липидного спектра крови в лучшую сторону во всех группах больных (табл. 4).

При анализе б/х показателей крови на фоне лечения УДХК достоверных изменений уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ выявлено не было.

В группе больных ХЖП уровень АЛТ изменялся в пределах от  $27,6 \pm 1,4$  до  $25,24 \pm 1,3$  ед/л; уровень АСТ — от  $27,91 \pm 1,9$  до  $26,01 \pm 2,1$  ед/л; уровень ГГТП — от  $48,28 \pm 2,9$  до  $38,05 \pm 2,8$  ед/л; уровень ЩФ — от  $177,7 \pm 3,6$  до  $178,2 \pm 2,5$  ед/л. Идентичные изменения происходили в группах АДЛ + ХЖП и АДЛ. Следовательно, применение препаратов УДХК не оказывает влияния на нормальный уровень трансаминаз в течение 24 недель приема. Действие УДХК на липидный спектр характеризовалось следующим: достоверное снижение уровня ОХ ( $с 6,75 \pm 0,9$  до  $6,2 \pm 0,4$  ммоль/л) и ХС-ЛПНП ( $с 4,49 \pm 0,7$  до  $4,12 \pm 0,3$  ммоль/л) в группе АДЛ + ХЖП, также достоверно снижение уровня ОХ ( $с 7,07$

$\pm 0,9$  до  $6,52 \pm 0,4$  ммоль/л) в группе АДЛ и снижение уровня ТГ ( $с 1,98 \pm 0,08$  до  $1,52 \pm 0,02$  ммоль/л) в группе ХЖП. Уровень ЛПВП изменялся незначительно и недостоверно во всех группах (табл. 5).

На фоне приема комбинированной терапии в группах больных ХЖП и ХЖП + АДЛ в б/х анализе крови отмечалось повышение уровня АЛТ в 1,5–2 раза от нормы к третьему месяцу лечения:  $с 26,8 \pm 2,1$  и  $27,91 \pm 1,9$  до  $46,4 \pm 2,3$  и  $36,1 \pm 2,1$  ед/л; отмечалось также незначительное повышение АСТ  $с 25,3 \pm 1,3$  и  $28,4 \pm 1,2$  до  $30,4 \pm 2,2$  и  $33,5 \pm 3,1$  ед/л. Однако к 24-й неделе эти показатели достоверно не отличались от первоначальных величин. Уровень ГГТП и ЩФ достоверно не изменялся за данный период во всех группах (табл. 6).

При сочетании симвастатина с УДХК во всех трех группах отмечалось достоверное снижение уровня ОХ (в группе АДЛ + ХЖП  $с 6,75 \pm 0,9$  до  $4,82 \pm 0,3$  ммоль/л) и ХС-ЛПНП (в группе АДЛ + ХЖП  $с 4,49 \pm 0,7$  до  $3,98 \pm 0,3$  ммоль/л), а также повышение уровня ХС-ЛПВП в группе АДЛ + ХЖП  $с 1,6 \pm 0,03$  до  $1,92 \pm 0,03$  ммоль/л (табл. 7).

Таким образом, наилучшие результаты получены у больных, получавших комбинированную терапию (симвастатин + УДХК): снижение уровня ОХ и ХС-ЛПНП не сопровождалось повышением уровня трансаминаз в группах ХЖП и АДЛ + ХЖП. Следовательно, комбинированная терапия симвастатином и УДХК достигает целевых значений ОХ, ЛПНП и ЛПВП

Таблица 6

**ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
(СИМВАСТАТИН + УДХК) (ЕД/Л, М ± Σ)**

Показатель	Группы	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
АЛТ	ХЖП	$26,8 \pm 2,1$	$28,5 \pm 1,8$	$46,4 \pm 2,3$	$34,2 \pm 1,9$
	АДЛ + ХЖП	$27,91 \pm 1,9$	$29,02 \pm 2,0$	$36,1 \pm 2,1$	$30,5 \pm 2,3$
	АДЛ	$35,46 \pm 3,2$	$36,12 \pm 2,7$	$34,8 \pm 1,9$	$32,3 \pm 1,8$
АСТ	ХЖП	$25,3 \pm 1,3$	$27,5 \pm 1,9$	$30,4 \pm 2,2$	$26,2 \pm 1,6$
	АДЛ + ХЖП	$28,4 \pm 1,2$	$32,3 \pm 1,5$	$33,5 \pm 3,1$	$29,4 \pm 1,9$
	АДЛ	$27,82 \pm 2,1$	$29,7 \pm 1,8$	$36,1 \pm 2,0$	$31,12 \pm 1,8$
ГГТП	ХЖП	$48,28 \pm 2,9$	$50,2 \pm 2,4$	$48,4 \pm 1,8$	$46,1 \pm 2,1$
	АДЛ + ХЖП	$48,4 \pm 3,1$	$47,3 \pm 2,5$	$45,7 \pm 2,9$	$43,06 \pm 2,6$
	АДЛ	$36,78 \pm 1,4$	$37,6 \pm 1,9$	$35,8 \pm 2,5$	$34,3 \pm 2,2$
ЩФ	ХЖП	$177,7 \pm 3,6$	$176,2 \pm 4,1$	$168,3 \pm 3,3$	$164,4 \pm 3,1$
	АДЛ + ХЖП	$200,2 \pm 3,8$	$202,5 \pm 3,7$	$204,1 \pm 3,9$	$198,7 \pm 4,6$
	АДЛ	$190,6 \pm 4,9$	$192,1 \pm 3,9$	$180,9 \pm 4,1$	$178,4 \pm 3,4$

Таблица 7

ДИНАМИКА СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (СИМВАСТАТИН + УДХК) (ММОЛЬ/Л, М ± Σ)					
Показатель	Группы	До лечения	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
ОХ	ХЖП	5,28 ± 0,7	5,18 ± 0,4	4,7 ± 0,3	4,01* ± 0,1
	АДЛ + ХЖП	6,75 ± 0,9	6,24 ± 0,6	5,60 ± 0,5	4,82* ± 0,3
	АДЛ	7,07 ± 0,9	6,72 ± 0,8	6,36 ± 0,7	5,82* ± 0,2
ХС-ЛПНП	ХЖП	3,24 ± 0,4	3,1 ± 0,2	2,96 ± 0,3	2,86* ± 0,1
	АДЛ + ХЖП	4,49 ± 0,7	4,34 ± 0,3	4,08 ± 0,2	3,98* ± 0,3
	АДЛ	4,48 ± 0,5	4,36 ± 0,4	4,12 ± 0,3	3,9* ± 0,2
ХС-ЛПВП	ХЖП	1,12 ± 0,04	1,14 ± 0,03	1,15 ± 0,04	1,2 ± 0,04
	АДЛ + ХЖП	1,6 ± 0,03	1,7 ± 0,02	1,8 ± 0,01	1,92* ± 0,03
	АДЛ	1,29 ± 0,05	1,28 ± 0,03	1,29 ± 0,02	1,35 ± 0,04
ТГ	ХЖП	1,98 ± 0,08	1,82 ± 0,04	1,72 ± 0,03	1,6 ± 0,05
	АДЛ + ХЖП	1,22 ± 0,04	1,19 ± 0,03	1,1 ± 0,02	1,02 ± 0,03
	АДЛ	2,25 ± 0,03	2,23 ± 0,04	2,19 ± 0,03	2,11 ± 0,02

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными величинами

и не сопровождается гепатотоксическим эффектом симвастатина у больных с холестерозом и дислипидемией.

Сравнивая результаты УЗИ ЖП, необходимо отметить, что динамики роста или регрессии полипов при полипозных и полипозно-сетчатых формах ХЖП за период наблюдения выявлено не было ни в одной из групп. До начала лечения в группах больных с наличием ХЖП КО был ниже, чем у больных без ХЖП, что говорит о снижении СФ ЖП, которая является одной из составляющих причин развития этого заболевания. В процессе наблюдения в группах с различными вариантами лечения выявлено: КО ЖП увеличился в среднем на 28% во всех группах больных, получавших комбинированную терапию (симвастатин и УДХК), на 32% КО ЖП увеличился в группах больных, получавших УДХК, и не изменился на фоне приема симвастатина.

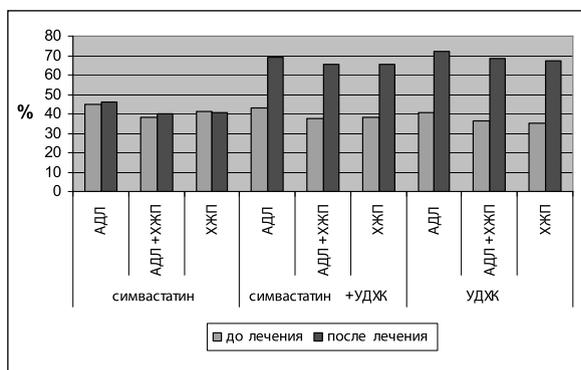


Рис. 4. Динамика КС желчного пузыря до и после 6-ти месячного курса в группах с различными вариантами лечения

Более того, среди пациентов, принимавших только симвастатин, в группе больных ХЖП в 26,1% случаев (у 6 пациентов) появился билиарный сладж, которого не было до начала лечения (рис. 4). Таким образом, отмечено, что комбинированная терапия (симвастатин с УДХК) улучшает СФ ЖП, нивелирует гепатотоксический эффект симвастатина у больных ХЖП и предотвращает появление билиарного сладжа.

## ВЫВОДЫ

1. Частота выявления холестероза желчного пузыря у больных с атерогенной дислипидемией составляет 67,6% по данным трансабдоминальной ультрасонографии.

2. У больных холестерозом желчного пузыря в сочетании с атерогенной дислипидемией в 76,3% преобладает IIa-тип дислипидемии.

3. При гистологическом исследовании ткани печени у больных с ХЖП и атерогенной дислипидемией был выявлен в 53,3% случаев стеатогепатит, в 33,3% — жировой гепатоз и в 13,3% — фиброз портальных трактов печени. В 60% случаев выявляются пролиферация и отслойка эпителия дуктул. Холестероз формируется на фоне нарушений липидного метаболизма на уровне гепатоцита и протекает параллельно с развитием стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени.

4. Холестероз желчного пузыря в сочетании с атерогенной дислипидемией не имеет специфической клинической картины. В 91,9% случаев сопутствующим заболеванием является артериальная гипертония.

5. Применение гиполипидемических препаратов из группы статинов улучшает показатели липидного спектра крови (93%), не оказывает влияния на течение холестероза желчного пузыря, приводит к появлению билиарного сладжа в полости желчного пузыря (26,1%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов, Д. М. Одновременное ингибирование всасывания и синтеза холестерина при сочетанном применении эзетимиба и симвастатина/Д. М. Аронов//Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2005. — № 4. — С. 91–100.
2. Аронов, Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза/Д. М. Аронов. — М.: Триада-Х, 2000. — 411 с.
3. Байбеков, И. М. О холестерозе желчного пузыря/И. М. Байбеков, В. М. Ворожейкин, Б. К. Алтиев и др.//Арх. пат. — 1985. — Т. 47, № 6. — С. 44–46.
4. Беглярова, С. В. Нарушение функций печени при липидном дистресс-синдроме: дис.... канд. мед. наук/С. В. Беглярова. — М., 2000. — 125 с.
5. Болдин, Б. В. Клиника, диагностика и хирургическое лечение холестероза желчного пузыря: автореф. дисс.... канд. мед. наук/Б. В. Болдин. — М., 2000. — 37 с.
6. Бурков, С. Г. Изменения желчевыделительной системы (по данным эхографии) у пациентов пожилого и старческого возраста/С. Г. Бурков//Рос. мед. журн. — 1996. — Т. 4, № 7. — С. 315–317.
7. Валенкевич, Л. Н. Гастроэнтерология в гериатрии/Л. Н. Валенкевич. — Л.: Медицина, 1987. — 238 с.
8. Григорьев, П. Я. ЖКБ и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика/П. Я. Григорьев, И. П. Солуянова и др.//Леч. врач. — 2002. — № 6. — С. 37–39.
9. Иванченкова, Р. А. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение/Р. А. Иванченкова, А. В. Свиридов, С. В. Грачев. — М.: МИА, 2005. — 200 с.
10. Иванченкова, Р. А. Холестероз желчного пузыря: клиника, диагностика, лечение/Р. А. Иванченкова, Т. Ф. Измайлова и др.//Клинич. медицина. — 1997. — Т. 75, № 5. — С. 46–51.
11. Ильченко, А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей/А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
12. Кузнецов, М. Р. Современные аспекты диагностики и лечения холестероза желчного пузыря/М. Р. Кузнецов, Д. Н. Истомин, В. А. Петухов//Анналы хирургии. — 1998. — № 1. — С. 18–23.
13. Лазебник, Л. Б. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами/Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, И. А. Морозов и др.//Тер. архив. — 2003. — № 8. — С. 51–55.
14. Лазебник, Л. Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога/Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская//Рос. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1706–1712.
15. Медведева, И. Н. Изучение активности холестероластераз моноцитов крови человека при ишемической болезни сердца/И. Н. Медведева, А. В. Долгов, Ю. П. Никитин//Тер. архив. — 1985. — Т. 57, № 12. — С. 50–52.
16. Минушкин, О. Н. Холестероз желчного пузыря (обзор)/О. Н. Минушкин, Е. П. Прописнова//Кремл. медицина. — 2000. — № 1. — С. 55–57.
17. Новицкий, В. А. Сравнительная клинико-эхографическая характеристика атеросклероза магистральных сосудов и холестероза желчного пузыря/В. А. Новицкий, А. В. Гордиенко, С. А. Низовцева и др.//Актуальные проблемы практической медицины (Материалы научно-практической конференции). — СПб., 2000. — С. 163–164.
18. Орлова, Ю. Н. Холестероз желчного пузыря. Клинико-сонографическое исследование: дис.... канд. мед. наук/Ю. Н. Орлова. — М., 2004. — 188 с.
19. Пермяков, Н. К. Холестероз желчного пузыря/Н. К. Пермяков, А. Е. Подольский. — М.: Медицина, 1969. — 103 с.
20. Петухов, В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения/В. А. Петухов. — М.: Веди, 2003. — 128 с.
21. Подольский, А. Е. Холестероз желчного пузыря: автореф. дис.... канд. мед. наук/А. Е. Подольский. — М., 1966. — 25 с.
22. Рылло, А. Г. Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря, его диагностика и лечение: дис.... канд. мед. наук/А. Г. Рылло. — СПб., 1994. — 214 с.
23. Савельев, В. С. Холестероз желчного пузыря/В. С. Савельев, В. А. Петухов и др. — М.: Веди, 2002. — 192 с.
24. Савельев, В. С. Липидный дистресс-синдром в хирургии/В. С. Савельев, Е. Г. Яблоков, В. А. Петухов//Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 6. — С. 604–611.
25. Соколов, В. К. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепато-панкреато-дуоденальной зоны/В. К. Соколов, О. Н. Минушкин, В. М. Саврасов и др.//Рос. мед. журн. — 1987. — № 9. — С. 117–133.
26. Шевченко, О. П. Статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы/О. П. Шевченко, А. О. Шевченко. — М.: Реафарм, 2003. — 115 с.
27. Ahlberg, J. Hepatic cholesterol metabolism in normo- and hiperlipidemic patient with cholesterol gallstones/J. Ahlberg, B. Angelin, I. Bjorkhem et al.//J. Lipid Res. — 1979. — Vol. 20. — P. 107–115.
28. Andersen, T. Liver and gallbladder disease before and after very-lowcalorie diets/T. Andersen//Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. 235–239.
29. Celoria, G. C. Papillary hyperplasia and cholesterolosis of the gallbladder/G. C. Celoria, J. C. Rodrigues Otero, A. Proske Susana et al.//Medicina (Buenos Aires) — 1994. — Vol. 54, № 1. — P. 31–34.
30. Helpap, B. Cholesterosen und adenomiatosen der gallenblase (cholezystosen)/B. Helpap, A. Huegel//Patology. — 1988. — Bd. 9, № 2. — P. 70–78.
31. Holzbach, R. T. Metastability behavior of supersaturated bile/R. T. Holzbach//Hepatology. — 1984. — Vol. 4. — P. 155–158.
32. Judd, E. S. Cholesterolosis of the gallbladder 1. A clinical study/E. S. Judd, S. H. Mentzer//Calif. West. Med. — 1927. — Vol. 17. — P. 337–346.
33. Koga, A. Fine structure of the human gallbladder with cholesterosis with special reference to the mechanism of lipid accumulation/A. Koga//Br. J. Exp. Pathol. — 1985. — Vol. 66, № 5. — P. 605–611.
34. Mackey, W. A. Cholesterolosis of the gallbladder. A review, supplemented by personal observations on 87 cases/W. A. Mackey//Br. J. Surg. — 1937. — Vol. 24. — P. 570–577.
35. Mentzer, S. H. A clinical and patologic study of cholecystitis and cholelithiasis/S. H. Mentzer//Surg. Gynecol. Obstet. — 1926. — Vol. 42. — P. 782–786.
36. Sacks, F. M. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels/F. M. Sacks, M. A. Pfeffer et al.//N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1001–1009.
37. Swobodnik, W. Pathologische Wandveränderungen der Gallenblase bei Steintragnern und Gesunden/W. Swobodnik, J. G. Wechsler, K. Kuhn et al.//Ultrashall. — 1988. — Bd. 9. — S. 111–115.
38. Virchow, R. Uber das Epithel der Gallenblase und uber den einen Intermediären Stoffwechsel des Fettes/R. Virchow//Virchows Arch. A. — 1857. — Bd. 11. — S. 574–578.
39. Zahor, Z. Atherosclerosis in relation to cholelithiasis and cholesterolosis/Z. Zahor//Bull. Wld. Hlth. Org. — 1976. — Vol. 53, № 5–6. — P. 531–537.