

Гаус О. В., Ахмедов В. А.

## Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью

ГБОУ ВПО «Омская Государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России», г. Омск

Gaus O.V., Akhmedov V. A.

### Effect of metabolic syndrome on the state of the liver parenchyma and biliary system in patients with cholelithiasis

#### Резюме

Проведен анализ биохимических, иммунологических и сонографических параметров у 54 пациентов с желчнокаменной болезнью и проявлениями метаболического синдрома. В ходе исследования у данной группы пациентов выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между выраженностью изменений в печени по данным сонографии и увеличением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) ( $r = 0,578$ ,  $p < 0,01$ ); уровнем глюкозы плазмы венозной крови ( $r = 0,536$ ,  $p < 0,01$ ) и повышением уровня сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы – 9 (ММП-9) ( $r = 0,615$ ,  $p < 0,01$ ). Кроме того, уровень ХС-ЛПНП демонстрировал статистически значимую положительную корреляционную связь с толщиной левой доли печени ( $r = 0,399$ ,  $p < 0,05$ ) и толщиной стенки жёлчного пузыря ( $r = 0,543$ ,  $p < 0,01$ ); а повышенный уровень в сыворотке крови ММП-9 с толщиной стенки жёлчного пузыря ( $r = 0,421$ ,  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, ультразвуковое исследование, гепатобилиарная система

#### Summary

We estimated the analysis of biochemical, immunological and sonographic parameters in 54 patients with cholelithiasis in association with metabolic syndrome. The results in this group of patients had demonstrated a statistically significant direct correlation between the severity of the average force changes in the liver according to sonography and increasing levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ( $r = 0,578$ ,  $p < 0,01$ ); plasma glucose levels of venous blood ( $r = 0,536$ ,  $p < 0,01$ ) and increased levels of serum matrix metalloproteinase - 9 (MMP-9) ( $r = 0,615$ ,  $p < 0,01$ ). In addition, the level of LDL-C showed a statistically significant positive correlation with the thickness of the left lobe of the liver ( $r = 0,399$ ,  $p < 0,05$ ) and a wall thickness of the gallbladder ( $r = 0,543$ ,  $p < 0,01$ ); and elevated levels of serum MMP-9 with a wall thickness of the gallbladder ( $r = 0,421$ ,  $p < 0,05$ ).

**Keywords:** gallstones, metabolic syndrome, ultrasonography, hepatobiliary system

#### Введение

В последние десятилетия проблема метаболического синдрома становится всё более актуальной в медицине. Это обусловлено, прежде всего, неуклонным ростом и тенденцией к «омоложению» данной патологии в популяции [1].

Метаболический синдром ассоциируется с такими клинически значимыми состояниями, как атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, абдоминальный тип ожирения, инсулинорезистентность и связанные с ней нарушения углеводного обмена, гиперурикемия и/или подагра [2]. В 2006 году Экспертами

Национального Института Здоровья США неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признана шестым критерием метаболического синдрома и одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф [1,3].

Анализ особенностей клинического течения метаболического синдрома наводит на мысль о его тесной патогенетической связи с желчнокаменной болезнью [1,4]. При этом ключевая роль принадлежит именно печени, которая является источником атерогенных липопротеидов, являющихся основой для формирования холестериновых конкрементов [2,5].

Некоторые исследователи даже полагают, что в условиях системных метаболических нарушений в первую очередь развивается холестеринассоциированная патология билиарного тракта – холестероз жёлчного пузыря и/или холестериновая желчнокаменная болезнь, а только потом холестеринассоциированная патология других органов [4]. При этом холестероз жёлчного пузыря называют индикатором и предиктором начала атеросклеротического поражения сосудов [1].

В клинической практике ведущим методом диагностики патологии гепатобилиарной системы признана трансабдоминальная ультрасонография [6]. Чувствительность ультразвукового исследования составляет по данным разных авторов от 60 до 94%, а специфичность более 90% [7]. К преимуществам относятся относительная дешевизна, широкая доступность и неинвазивность, что позволяет осуществлять динамическое наблюдение пациента, в том числе и на фоне лечения.

**Цель** - оценить клинические, лабораторные и инструментальные особенности паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 54 пациента с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, среди которых было 32 женщины и 22 мужчины в возрасте от 36 до 65 лет. Средний возраст пациентов составил  $48,62 \pm 6,25$  лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Омской государственной медицинской академии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись признаки метаболического синдрома согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009) – центральный тип ожирения (окружность талии  $> 94$  см у мужчин и  $> 80$  см у женщин) в сочетании с двумя из дополнительных признаков:

- артериальная гипертензия ( $AD \geq 130/85$  мм.рт.ст.);
- повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности  $> 3,0$  ммоль/л;
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин;
- повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л)
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Также критериями включения являлось наличие желчнокаменной болезни по данным трансабдоминальной ультрасонографии органов брюшной полости. В исследование подбирались пациенты с I или II стадиями ЖКБ по классификации, рекомендованной III съездом

Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) в 2002 году [8]. Согласно данной классификации при I стадии, обозначаемой как начальная, или предкаменная, выявляли при ультразвуковом исследовании признаки густой неоднородной желчи или сформировавшийся билиарный сладж.

При наличии конкрементов в полости жёлчного пузыря (II стадия ЖКБ) в исследование включались пациенты со следующими сонографическими особенностями камней (на основе показаний к возможности проведения консервативной литолитической терапии по А.А. Ильченко):

- гомогенная, низкоэхогенная структура камня;
- круглая или овальная форма;
- поверхность, близкая к ровной или в виде «тутовой» агоды;
- неинтенсивная, плохо заметная тень позади камня;
- медленное падение камня при перемене положения тела больного;
- размеры не более 10 мм;
- единичные конкременты в полости жёлчного пузыря;
- от камней свободны пузырьный и общий жёлчный протоки.

Критериями исключения были: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, симптоматические артериальные гипертензии, хроническая сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет I и 2 типов, бронхиальная астма и дыхательная недостаточность, хроническая болезнь почек, регулярное употребление алкоголя (по данным анамнеза, определение не более 2-х баллов согласно тест-опросника CAGE, и признаки хронической алкогольной интоксикации (по тесту «Сетка LeGo»); вирусное поражение печени (наличие маркеров вирусного гепатита В и/или С по данным серологического исследования); аутоиммунные заболевания; липидкорректирующая терапия; онкологические заболевания, отказ от участия в исследовании.

Из сопутствующей патологии у пациентов наиболее часто выявлялись гипертоническая болезнь (84 %), гастроэзофагеальная рефлюксовая болезнь (56 %).

У всех пациентов проводили оценку клинического течения заболевания, проводился тщательный сбор анамнеза, оценка объективного статуса. Выполнялись общий анализы крови и мочи, а также развернутое биохимическое исследование крови, где определялись концентрация общего билирубина и его фракций; уровень общего белка, глюкозы в плазме венозной крови; активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ); качественное и количественное содержание С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, исследовался развернутый липидный профиль: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ).

Из дополнительных иммунологических параметров оценивались уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). Лабораторные исследования проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа на стандартизированных тест-системах Human IL-6 Platinum ELISA, Human MMP-9 Platinum ELISA и Human IL-ТИМП-1 Platinum ELISA (Bender Med System, Австрия), биологическим материалом служила сыворотка крови. Для выработки референтных значений цитокиновых показателей ИЛ-6, ММП-9, ТИМП-1 нами было обследовано 20 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами.

Для оценки состояния паренхимы печени и билиарной системы в амбулаторных условиях проводили трансабдоминальное ультразвуковое исследование на аппарате (фирмы Aloka, Япония) с получением изображения в режиме реального времени. Исследование проводилось натощак (после 8-12 ч периода воздержания от приёма пищи). Для улучшения визуализации в течение 3 дней перед исследованием пациенты соблюдали диету с исключением продуктов, вызывающих нежелательное вздутие кишечника. Сканирование выполнялось конвексными датчиками с частотами 3,5 - 5 МГц стандартно в трёх плоскостях (косой, продольной и поперечной) в положении больного лёжа на спине, левом боку и стоя.

При этом учитывались такие сонографические параметры, как размеры, яркость печени, гепаторенальный эхоконтраст, глубина затухания сигнала, ангиоархитектоника печёночных вен, а также размеры и содержимое жёлчного пузыря. В последующем состоянии паренхимы печени оценивалось полуколичественной системой по шкале баллов [8].

Из размеров печени нашей оценке подлежали следующие. Косой вертикальный размер правой доли (КВР) – величина правой доли печени в направлении от её нижнего края до максимальной точки выпуклости правого купола диафрагмы, кранио-каудальный размер (ККР) сонографически соответствует размеру левой доли печени от её нижнего края до диафрагмальной поверхности, тогда как величина от передней до задней поверхности левой доли отражает её толщину (ТЛД), толщину правой доли (ТПД) отображающую её величину от передней поверхности до места перехода диафрагмальной поверхности в висцеральную и толщину хвостатой доли (ТХД), измеряемой в любой плоскости сканирования.

При оценке яркости печени и гепаторенального контраста за 0 баллов принимались яркость печени и гепаторенальный контраст негативные, за 1 балл – положительная или яркость или гепаторенальный контраст, за 2 балла – яркость печени умеренная и положительный гепаторенальный контраст, за 3 балла – яркость печени выражена и положительный гепаторенальный контраст [7,8].

Оценка яркости печени проводилась в соответствии с интенсивностью эхо-сигнала от печёночной паренхимы и делилась на три типа: отсутствует, умеренный или выраженный [9].

Гепаторенальный эхоконтраст оценивался на основании явного ультразвукового контраста между печёночной паренхимой и паренхимой правой почки на правой межрёберной сонограмме по средней подмышечной линии [10]. У здоровых людей эхогенность печени и почек почти одинакова.

Глубина затухания сигнала оценивалась по бальной системе на основании очевидного затухания прохождения эхо-сигнала в глубокие слои печени и ухудшении визуализации диафрагмы [11]. При этом за 0 баллов принималась чёткая визуализация диафрагмы, за 1 балл – визуализация диафрагмы нечёткая, однако различима, за 2 балла – невозможность различить диафрагму.

Оценка расплывчатости сосудов проводилась в зависимости от степени ухудшения визуализации внутрипечёночных сосудов и сужения их просвета, где за 0 баллов принималась негативная расплывчатость сосудов, за 1 балл – нечётко выраженные границы внутривисцеральных сосудов и сужение их просвета [12].

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета STATISTICA v.6.0 (Stat Soft, США). Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с представлением данных в виде медианы и межквартильного интервала,  $Me [25\%;75\%$  процентиля]. Для определения нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. В связи с наличием распределения отличного от нормального, было принято решение об использовании методов непараметрической статистики. Для оценки степени корреляционных взаимосвязей – метод Спирмена (R). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты биохимического и иммунологического анализов обследования пациентов представлены в табл. 1,2.

Как видно из таблицы 1 у обследованных пациентов отмечалось некоторое увеличение трансаминаз, ГГТП, а также изменения в липидном спектре крови в виде увеличения общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и концентрации триглицеридов в крови.

Результаты таблицы 2 отражают значительный рост в крови обследованных пациентов концентрации ММП-9, провоспалительного цитокина ИЛ-6 и рост активности ТИМП-1.

При проведении УЗИ органов брюшной полости в нашем исследовании у 51 пациента (94,4%) имелись сонографические признаки стеатоза печени. При этом отмечалось значительное увеличение толщины левой и/или правой доли печени. Результаты сонографии печени и жёлчного пузыря, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 3.

При ультразвуковой оценке яркости печени и гепаторенального контраста подавляющее большинство больных (62,9%) имели картину, характерную для 2 баллов, реже встречались изменения в виде 1 балла (28,7%) и 0 баллов (9,3%).

**Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови у обследованных лиц, Ме [25 и 75 %]**

Показатель	Нормативные показатели	Обследованные лица (n = 54)
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5 – 20,5	17,9 [15,2; 20,1]
АлАТ, Ед/л	< 37,0	41,4 [36,0; 48,0]
АсАТ, Ед/л	< 35,0	43,0 [36,1; 53,1]
ЩФ, МЕ/л	< 290,0	203,5 [185,3; 288,0]
ГГТП, Ед/л	7,0 – 50,0	54,7 [48,8; 68,1]
ОХС, ммоль/л	< 5,0	6,2 [5,3; 6,9]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	< 3,5	4,6 [3,8; 4,9]
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,0 – 1,2	1,0 [0,9; 1,05]
ТГ, ммоль/л	< 1,7	1,95 [1,4; 2,3]
Глюкоза, ммоль/л	3,8 – 6,1	5,01 [4,7; 5,6]
СРБ, мг/л	< 10,0	8,0 [6,9; 8,9]

**Таблица 2. Показатели иммунологического анализа сыворотки крови у обследованных лиц, Ме [25 и 75 %]**

Показатель	Референсный интервал	Обследованные лица (n = 54)
ММП – 9, нг/мл	530,0 – 820,0	1420,1 [1106,1; 1987,3]
ТИМП – 1, нг/мл	950,0 – 1200,0	1678,1 [1414,5; 1996,5]
ИЛ – 6, пг/мл	0,0 – 5,0	8,4 [0,0; 19,0]

**Таблица 3. Результаты ультразвукового исследования органов гепатобилиарной системы у обследованных лиц, Ме [25 и 75 %]**

Показатель	Обследованные лица (n = 54)
ТЛД, мм, норма 50 - 60 мм	69,0 [60,0; 73,25]
ТПД, мм, норма 120 - 125	131,0 [119,0; 139,0]
ТХД, мм, норма не > 30 мм	21,0 [18,3; 22,0]
ККР, мм, норма не >100 мм	90,5 [81,3; 102,8]
КВР, мм, норма не >150 мм	144,0 [134,3; 152,8]
Длина жёлчного пузыря, мм	81,0 [74,3; 87,3]
Поперечный размер жёлчного пузыря, мм	32,5 [29,0; 36,0]
Толщина стенки жёлчного пузыря, мм	2,3 [2,0; 3,05]

При сонографической оценке очевидного затухания прохождения эхосигнала в глубокие слои печени у большинства обследованных (66,7%) диагностировались изменения, принятые за 1 балл, реже – за 2 балла (29,6%). Наименьшее число (3,7%) составляли лица с характерными изменениями для отрицательной глубины сигнала (0 баллов).

При проведении оценки расплывчатости внутрипечёночных сосудов чаще (92,6%) выявлялись негативная расплывчатость сосудов (0 баллов), у 7,4% пациентов определялись нечётко выраженные границы сосудов печени и сужение их просвета (1 балл).

Наличие выраженности изменений печени по данным УЗИ в исследуемой группе составило в среднем  $2,26 \pm 0,34$ .

У 22 человек (40,7%) из принявших участие в исследовании ЖКБ диагностировалась на начальной стадии в виде различных вариантов билиарного сладжа: эхонеднородная жёлчь со сгустками – у 1 пациента (4,5%), взвесь гиперэхогенных частиц – у 17 (77,3%), замазкообразная жёлчь – у 4 (18,2%). У 32 обследованных (59,3%) ЖКБ определялась на стадии уже сформировавшихся конкрементов, при чём у 22 (68,8%) из них холецистолитиаз сочетался с наличием билиарного сладжа.

Следующим этапом нашего исследования было проведение корреляционного анализа, результаты которого выявили статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между выраженностью изменений в печени по данным сонографии и увеличением уровня ХС-ЛПНП ( $r = 0,578, p < 0,01$ ); уровнем глюкозы плазмы венозной крови ( $r = 0,536, p < 0,01$ ); а также с повышением уровня сывороточной концентрации ММП-9 ( $r = 0,615, p < 0,01$ ). Кроме того, уровень ХС-ЛПНП демонстрировал статистически значимую положительную корреляционную связь с ТЛД ( $r = 0,399, p < 0,05$ ) и толщиной стенки жёлчного пузыря ( $r = 0,543, p < 0,01$ ); а повышенный уровень в сыворотке крови ММП-9 с толщиной стенки жёлчного пузыря ( $r = 0,421, p < 0,05$ ).

Результаты проведенных ранее исследований показали довольно противоречивые данные относительно взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом и желчнокаменной болезни. С одной стороны, большинством работ признаётся четкая связь между развитием неалкогольной жировой болезни печени и ЖКБ с выделением следующих факторов риска формирования конкрементов у данной категории больных: повышение уровня глюкозы крови,

увеличение индекса массы тела, повышения показателей уровня систолического и диастолического артериального давления, утолщение стенки желчного пузыря, женский пол, менопауза [13,14]. В недавно проведенном крупном эпидемиологическом исследовании неалкогольная жировая болезнь печени оказалась одним из ведущих статистически значимых факторов формирования желчнокаменной болезни [15].

С другой стороны относительно влияния желчнокаменной болезни на течение неалкогольной жировой болезни печени выявляются противоположные данные. В недавно проведенной работе исследователей из Турции [16] было отмечено, что при ассоциации желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени не отмечается прогрессия фиброза в ткани печени и перехода стеатоза в стеатогепатит. Вместе с тем, в работе итальянских исследователей [17] были выявлены противоположные данные относительно негативного влияния ЖКБ на прогрессирование течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. Дискутабельность данного вопроса относительно взаимовлияния ЖКБ и неалкогольной жировой болезни печени послужило основанием к проведению нашего исследования. Результаты проведенного исследования выявили высокую частоту формирования сонографических изменений в ткани печени, характерных для неалкогольной жировой болезни у большинства пациентов с желчнокаменной болезнью. Проведение анализа взаимосвязей выявленных сонографических изменений с биохимическими показателями выявило статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между выраженностью изменений в печени по данным сонографии и увеличением уровня ХС-ЛПНП, уровнем глюкозы плазмы венозной крови, что отражает прямое влияние метаболического синдрома на формирования неалкогольной жировой болезни печени. В недавно проведенном исследовании [18] было показано, что наличие стеатогепатоза с характерной гиперлипидемией может приводить к системным проявлениям атеросклероза с отложением у больных бляшек в сонных артериях, приводя к утолщению их стенки, что подтверждает теорию одной из ключевых ролей печени в генерализации атеросклероза. В полученных нами результатах уровень ХС-ЛПНП в крови был ассоциирован с утолщением стенки желчного пузыря, что позволяет предположить возможность участия печени не только в кардинальных аспектах атеросклероза, но и в процессах депозиции липидов в

стенке желчного пузыря у больных метаболическим синдромом, приводя тем самым к нарушению его сократительной функции. Кроме того, у обследованных нами пациентов отмечалось значительное повышение сывороточной концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 и ММП-9. Как известно, ИЛ-6 и ММП-9 активно участвуют в формировании системных воспалительных реакций в разных органах и системах [2,6,9,10], включая неалкогольную жировую болезнь печени, как было показано в ранее проведенных нами исследованиях [19], запуская процессы оксидативного стресса и воспаления. Выявленная в данном исследовании ассоциация повышения сывороточной концентрации ММП-9 с увеличением толщины левой доли печени, так и стенки желчного пузыря, указывает на возможную патогенетическую роль ММП-9 как в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, так и желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом.

## Выводы

1. У 94,4% пациентов с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с признаками метаболического синдрома выявляются характерные ультразвуковые признаки стеатоза печени.
2. У больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом выявляется зависимость между выраженностью изменений в печени по данным сонографии и изменениями лабораторных показателей (увеличением ХС-ЛПНП, глюкозы, ММП-9).
3. Нарушение липидного спектра крови с нарастанием атерогенных фракций ассоциируется с увеличением толщины левой доли печени и стенки желчного пузыря.
4. Повышенный уровень в сыворотке крови ММП-9 связан с увеличением толщины стенки желчного пузыря у пациентов желчнокаменной болезнью, ассоциированной с признаками метаболического синдрома. ■

*Ахмедов Вадим Адильевич - д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней Омской государственной медицинской академии, г. Омск; Гаус Ольга Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней Омской государственной медицинской академии, г. Омск; Автор, ответственный за переписку - Гаус Ольга Владимировна, 644 070 г. Омск, ул. Арнальда Нейбута 14 кв. 149. Телефон для связи: +7 905 941 51 41. E-mail: gaus\_olga@bk.ru*

## Литература:

1. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
2. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / Под ред. профессора В.Т. Ивашкина. – М.: МЕДпресс – информ, 2012. – 32 с.
3. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вестн. - 2010. - Т.15, ц 2. - С. 72-78.
4. Ильченко А.А., Долгашева Г.М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтероло-

- гия. - 2009. - ц 8. - С. 80 - 93.
5. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // *Consilium medicum*. - 2005. - ц 7. - С. 134 - 137.
  6. Wiecewska, A. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive / A. Wiecewska, A.E. Feldstein // *Semin. Liver. Dis.* - 2008. - ц 28. - P. 386-395.
  7. Onitsuka Y. Estimation of visceral fat and fatty liver disease using ultrasound in patients with diabetes / Onitsuka Y., Takeshima F., Ichikawa T., Kohno S., Nakao K. // *J. Internal Medicine.* - 2014. - Vol 53. - P. 545-553.
  8. Andrade LJO. Grading scale of visceral adipose tissue thickness and their relation to the nonalcoholic fatty liver disease / Andrade LJO, Melo PRS, Parana R, Datro C. // *Arq. Gastroenterol.* - 2014. - Vol 51, ц 2. - P. 118-121.
  9. Smith, B.W. Non-alcoholic fatty liver disease / B.W. Smith, L.A. Adams // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* - 2011. - Vol. 48, ц 3. - P. 97-113.
  10. Torres, D.M. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis / D.M. Torres, S.A. Harrison // *Gastroenterology.* - 2008. - ц 134. - P. 1682-1698.
  11. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography / J. Chen, J.A. Talwalkar, M. Yin et al. // *Radiology.* - 2011. - Vol. 259, ц 3. - P. 749-756.
  12. Rafiq, N. Evaluation and management of non-alcoholic fatty liver disease / N. Rafiq, Z. Younossi // *Clin. Liver. Dis.* - 2009. - ц 13. - P. 249-266.
  13. Qing X., Lian-yuan T. Qiao W et al. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population // *HPB.* - 2012. - ц 14. - P. 373-381.
  14. Liu J., Lin H., Zhang C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population // *BMC Gastroenterology.* - 2014. - ц 14. - P. 213-217.
  15. Chen J., Hsu C., Liu J. et al. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan // *BMC Gastroenterology.* - 2014. - ц 14. - P. 83-87.
  16. Yilmaz Y., Ayyildiz T. Akin H. et al. Gallstone Disease Does Not Predict Liver Histology in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gut Liver.* - 2014. - Vol. 8, N3. - P. 313-317.
  17. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M. et al. et al. Gallstone Disease Is Associated with More Severe Liver Damage in Patients with Non - Alcoholic Fatty Liver Disease. - 2012. - *PLoS ONE*, - Vol. 7, ц 7. - e. 41183.
  18. Sergio N. Signorelli S.S. Scuderi R. Et al. Carotid Intima-Media Thickness and Liver Histology in Hemodialysis Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *International journal of angiology.* - 2011. - Vol. 20, N 3. - P. 149-156.
  19. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом // *Вестник ИГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.* - 2013. - Т. 11, Выпуск 3. - С. 125 - 129.