

Гепатобилиарный континуум: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь... Что еще?

А.О. Буеверов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1.

Резюме

Функция желчного пузыря не ограничивается, как считалось ранее, накоплением и концентрацией желчи между приемами пищи. Доказано, что он является важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот. Отношения между метаболической неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью весьма сложные и, по-видимому, взаимоотягощающие. Не вызывает сомнений факт повышенного риска желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, что связано в первую очередь с общими патогенетическими механизмами. К ним относятся центральная и периферическая инсулинорезистентность, изменение экспрессии транскрипционных факторов: печеночного X-рецептора, фарнезоидного X-рецептора (FXR) и мембранных рецепторов желчных кислот (TGR5). Одновременно предполагается влияние желчнокаменной болезни на течение неалкогольной жировой болезни печени, хотя патогенетические факторы этой ассоциации пока остаются недостаточно изученными. Накапливаются данные о повышенном риске у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени другой патологии билиарного тракта, в частности полипов желчного пузыря и опухолей желчевыводящих путей. В последние годы появились убедительные данные о роли холецистэктомии в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, что может быть обусловлено нарушением эндокринного баланса и сигнальной функции желчных кислот, возможно, в сочетании с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Общие терапевтические подходы к лечению взаимосвязанной гепатобилиарной патологии могут включать инсулиносенситайзеры нового поколения, агонисты FXR, а также урсодезоксихолевую кислоту. Таким образом, связь неалкогольной жировой болезни печени и патологии билиарного тракта представляется комплексной и многогранной, а ее дальнейшее изучение открывает перспективы разработки новых методов лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, опухоли билиарного тракта, холецистэктомия, патогенез, лечение

Для цитирования: Буеверов А.О. Гепатобилиарный континуум: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь... Что еще? *Медицинский совет*. 2021;(15):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-68-76>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hepatobiliary continuum: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis ... what else?

Alexey O. Bueverov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The relationship between metabolic non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GSD) is complex and seemingly interrelated. There is no doubt that there is an increased risk of cholelithiasis in patients with NAFLD, which is primarily associated with general pathogenetic mechanisms. These include central and peripheral insulin resistance, changes in the expression of transcription factors (hepatic X-receptor, farnesoid X-receptor (FXR) and membrane bile acid receptors (TGR5)). At the same time, the effect of gallstone disease on the course of NAFLD is assumed, although the pathogenetic factors of this association are still insufficient. There are accumulating data on an increased risk of other pathologies of the biliary tract in patients with NAFLD, in particular, of gallbladder polyps and tumors of the biliary tract. Recently there have been convincing data on the role of cholecystectomy in the progression of NAFLD, which may be due to disruption of endocrine balance and signaling function of bile acids, as well as the development of bacterial overgrowth in the small intestine. General therapeutic approaches to the treatment of interrelated hepatobiliary pathology may include new generation insulinsensitizers, FXR agonists, and ursodeoxycholic acid. The link between NAFLD and the pathology of the biliary tract is complex and multifaceted, and its further study opens up prospects for the development of new methods of treatment.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, gallbladder polyps, biliary tract tumors, cholecystectomy, pathogenesis, treatment

For citation: Bueverov A.O. Hepatobiliary continuum: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis ... what else? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-68-76>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), так и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, выявляясь у 25–30 и 20% в общей популяции соответственно [1–6]. В настоящее время в лексикон клиницистов все более уверенно входит термин «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени», охватывающий большинство пациентов с НАЖБП, у которых заболевание сопряжено с проявлениями метаболического синдрома (МС) [3, 7]. Можно с уверенностью утверждать, что метаболическая НАЖБП является мультиорганным заболеванием, тесно ассоциированным с сердечно-сосудистой, эндокринной, почечной патологией, злокачественными опухолями и целым рядом других патологических состояний [1, 3, 4].

Аналогично НАЖБП, ЖКБ ассоциирована с инсулинорезистентностью (ИР) и компонентами МС, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз [5, 6]. Заболеваемость обеими нозологическими формами выше у представителей ряда национальностей и увеличивается с возрастом. ЖКБ, как и НАЖБП, сопряжена с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [8–12]. Указанные факты дают основание для изучения общих патогенетических звеньев рассматриваемых болезней.

ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Традиционные представления о желчном пузыре как о пассивном резервуаре желчи в настоящее время пересмотрены. Его функция не ограничивается, как считалось прежде, накоплением и концентрацией желчи между приемами пищи. Доказано, что желчный пузырь является важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот (ЖК). Моторная активность желчного пузыря регулируется ЖК через их мембранный рецептор TGR5, а также нейрогуморальными сигналами, ассоциированными с пищеварением [13]. К последним относятся, в частности, холецистокинин и фактор роста фибробластов (FGF15/19¹) – интестинальные субстанции гормональной природы, инициирующие, соответственно, опорожнение и наполнение пузыря. Цикл наполнения-опорожнения желчного пузыря контролирует поступление ЖК в тонкую кишку и их энтерогепатическую циркуляцию [14, 15].

Способность стенки желчного пузыря к всасыванию и секреции позволяет регулировать композицию желчи. Пузырный эпителий секретирует бикарбонаты и муцин, защищающие его клетки от повреждающего действия ЖК. Более того, он секретирует ряд сигнальных молекул, модулирующих важные метаболические процессы [15, 16]. Реверсивный транспорт жидкости в постпрандиальном периоде осуществляется одновременно с секрецией бикарбонатов; этот процесс опосредуется цАМФ и запускается рядом нейрогуморальных факторов, таких как вазоактивный интестинальный пептид. Секреция желчи в просвет пузыря представляет собой кальций-зависимый энергоемкий процесс с участием присутствующей в желчи АТФ и ЖК. Пузырный эпителий обладает способностью абсорбировать холестерин и осуществляет функцию холецистогепатического шунта для последнего, а также для ЖК.

Установлено, что нарушение моторной функции желчного пузыря не только является важным фактором для формирования конкрементов, но и ведет к многочисленным патологическим последствиям, опосредуемым через секвестрацию ЖК и изменение состава желчи [15, 17].

ОБЩИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

При рассмотрении общих патогенетических механизмов НАЖБП и ЖКБ обычно в первую очередь обращают внимание на ИР. Действительно, системная и печеночная ИР рассматривается в качестве ключевого патофизиологического звена НАЖБП [18], а печеночная ИР играет важнейшую роль в формировании холестериновых конкрементов [11]. Связь ИР с ЖКБ прослеживается как в общей популяции, так и в группах повышенного риска по билиарному камнеобразованию – больных диабетом 2-го типа, латиноамериканцев, американских индейцев, беременных [19–21]. Однако в последние годы появляется все больше данных, что эта связь неоднозначная и нарушение нормального функционирования желчного пузыря может инициировать либо усиливать ИР, по крайней мере у некоторых пациентов [15, 22]. Формирование холестериновых конкрементов включает как изменение композитного состава желчи, в частности перенасыщение ее холестерином, так и снижение сократительной активности желчного пузыря. Дополнительным звеном служит нарушение эпителиальной секреции растворимых протеинов, что способствует нуклеации холестериновых кристаллов. Печеночная ИР ведет к повышению билиарной секреции холестерина при одновременном сниже-

¹ FGF15 у мыши, FGF19 у человека.

нии синтеза ЖК, что обуславливает усиление литогенных свойств желчи [15, 23].

Получены доказательства, что не только печеночная, но и периферическая ИР способствует образованию желчных камней. Так, типичная для НАЖБП системная ИР вызывает снижение контрактильности желчного пузыря у лиц без сахарного диабета и с нормальной массой тела [24]. Усиленный липогенез *de novo* в условиях ИР способствует развитию печеночного стеатоза посредством активации «липогенной ветви» инсулинового сигнального пути в гепатоцитах [25, 26]. В регуляции печеночного липогенеза участвуют несколько транскрипционных факторов, в т. ч. печеночный X-рецептор (LXR). Последний относится к суперсемейству гетеродимерных ядерных рецепторов, активируемых оксистеролами и вовлеченных в процесс билиарной секреции холестерина. LXR регулирует экспрессию ABC-транспортёров ABCG5/ABCG8, ответственных за каналикулярную экскрецию холестерина и играющих важнейшую роль в патогенезе ЖКБ. Способность свободного холестерина к мощному непосредственному усилению синтеза жирных кислот и скорости эстерификации холестерина определяет его патогенетическую роль в формировании как желчных камней, так жировой инфильтрации печени [27]. В подтверждение этой концепции продемонстрировано, что LXR опосредует индуцированный диетой литогенез у мышей с участием рецепторов липопротеинов низкой плотности [28], а уровень экспрессии мРНК LXR и ABCG5/G8 оказался повышенным в группе больных ЖКБ без ожирения [29]. Наряду с этим, у людей печеночная экспрессия LXR коррелировала с тяжестью течения НАЖБП [27].

Еще один ключевой транскрипционный фактор, патофизиологически связывающий ЖКБ и НАЖБП, – фарнезоидный X-рецептор (FXR). Он экспрессируется в кишечнике и печени и выступает в качестве метаболического интегратора, регулирующего гомеостаз холестерина, триглицеридов и глюкозы [27]. FXR также регулирует экспрессию каналикулярных транспортёров ABCB11 и ABCB4, которые перемещают, соответственно, ЖК и фосфатидилхолин в желчь, что влияет на билиарную растворимость холестерина. FXR-дефицитные мыши более подвержены развитию НАЖБП на фоне обогащенной жиром диеты; при этом у них наблюдалось быстрое насыщение желчи холестерином, сопровождающееся преципитацией холестериновых кристаллов в желчном пузыре, смещение соотношения желчных солей в пользу гидрофобных и склонность к воспалению стенки пузыря. Роль FXR в патогенезе как НАЖБП, так и ЖКБ позволяет рассматривать его в качестве перспективной терапевтической мишени [30, 31].

Помимо билиарных конкрементов, по-видимому, сходные механизмы участвуют в формировании холестериновых псевдополипов желчного пузыря [17].

К 2010 г. стали накапливаться наблюдения, указывающие на усиление ИР и связанных с ней заболеваний, включая НАЖБП, после холецистэктомии. Это еще раз заставляет задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регуляции действия инсулина и обмена веществ в целом. Так, холецистэктомия у мышей ведет к повыше-

нию расхода энергии, билиарной секреции холестерина и ЖК, сопряженной с повышением концентрации последних в крови [22].

Холецистэктомия статистически значимо увеличивает содержание в ткани печени триглицеридов и скорость секреции липопротеинов очень низкой плотности при отсутствии влияния на уровни тощакового инсулина и глюкозы [32]. Механизмы указанных метаболических последствий остаются предметом изучения, однако очевидно, что они включают изменения в обмене и метаболических эффектах ЖК. Последние посредством активации специфических ядерных и мембранных рецепторов, таких как FXR и TGR5, регулируют метаболизм липидов, глюкозы, а также энергетический гомеостаз в печени, кишечнике, жировой ткани [13, 27]. Удаление желчного пузыря, в свою очередь, нарушает энтерогепатическую циркуляцию ЖК [33].

Как и в случае ассоциации НАЖБП и ЖКБ, в цепи патологических процессов задействованы несколько типов рецепторов. Установлено, что ЖК индуцируют синтез и высвобождение FGF 15/19 в энтероцитах, и этот процесс опосредован FXR. FGF 15/19 поступает в печень по воротной вене и снижает интенсивность синтеза ЖК, подавляя активность CYP7A1 через транскрипционные механизмы [34]. Обнаружено, что FGF19 продуцируется эпителиальными клетками желчного пузыря у человека и его синтез снижается у больных как ЖКБ [35], так и НАЖБП [36]. Скорее всего, описанные изменения обусловлены общим патогенетическим звеном – ИР [11, 12].

Другой ЖК-зависимый сигнальный путь, регулирующий энтерогепатическую циркуляцию, опосредован мембранным рецептором ЖК TGR5 [13, 37]. На модели TGR5-дефицитных мышей доказана роль этого рецептора в изменении энергетического баланса после холецистэктомии [22]. Активация TGR5 в энтероэндокринных L-клетках подвздошной кишки и периферических тканях модулирует гомеостаз глюкозы и липидов посредством стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 [38]. Потенциально подавление активации TGR5 в бурой жировой ткани и скелетных мышцах может привести к снижению интенсивности окисления жирных кислот, что повлечет за собой аккумуляцию триглицеридов в ткани печени.

Рассмотренные выше механизмы свидетельствуют в пользу гипотезы увеличения циркулирующего пула ЖК вследствие холецистэктомии или, возможно, выраженной дисфункции желчного пузыря вследствие ЖКБ, ведущего к накоплению в печени триглицеридов [12, 39–41]. Более того, подтверждение данной гипотезы позволит рассматривать роль желчного пузыря как органа, регулирующего метаболические процессы в организме в целом.

Определенный интерес представляют результаты исследования О.В. Лебедевой и соавт., указывающие на значительное нарастание частоты синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и его ассоциации с активностью стеатогепатита [42]. Нельзя исключить, что прекращение порционного поступления концентрированной желчи в кишечник создает благоприят-

а также длительностью постхолецистэктомического периода ($r = 0,32$; $p < 0,05$). У пациентов после холецистэктомии отмечено более раннее выявление фиброза печени относительно естественного течения НАЖБП, при этом установлена прямая сильная корреляционная связь между степенью тяжести фибротических изменений и длительностью постхолецистэктомического периода ($r = 0,77$; $p = 0,047$) [42].

В наиболее крупном исследовании A. Kichloo et al. проанализированы данные более 14 млн пациентов в США, госпитализированных за 2016–2017 гг., у 159 259 из которых была диагностирована НАЖБП. Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал наличие сильной связи между НАЖБП и желчными конкрементами (ОР 6,32; 95%-ный ДИ 6,15–6,48; $p < 0,001$). Ассоциация НАЖБП и холецистэктомии при этом была менее выраженной (ОР 1,97; 95%-ный ДИ 1,93–2,01; $p < 0,001$) [56].

Следует отметить, что наличие НАЖБП повышает риск развития не только ЖКБ, но и другой патологии билиарного тракта.

D.W. Ahn et al. установили, что стеатоз печени является независимым фактором риска формирования полипов желчного пузыря (ОР 1,4; 95%-ный ДИ 1,23–1,64; $p < 0,001$), причем умеренный и выраженный стеатоз ассоциировался с наличием крупных полипов (≥ 5 мм). При этом не было обнаружено ассоциации полипов желчного пузыря с саркопенией и количеством висцерального жира [17].

В недавнем исследовании J. Park et al. в течение среднего периода наблюдения 7,2 года более 8 млн человек установили связь НАЖБП с повышенным риском рака билиарного тракта (скорректированный ОР 1,28; 95%-ный ДИ 1,20–1,37), при этом риск достоверно повышался с увеличением тяжести печеночного стеатоза [57].

Интересно, что холецистэктомия сопряжена также с повышенным риском карциноида тонкой кишки [15]. Механизмы данной ассоциации пока не расшифрованы, но можно предполагать, что они по крайней мере частично пересекаются с таковыми при НАЖБП.


Необходимо учитывать, что у пациентов с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, часто наблюдаются метаболические нарушения, не устраняющиеся и даже усугубляющиеся после оперативного вмешательства, а также появляются жалобы, связанные с выпадением резервуарной функции желчного пузыря. С целью лечебного воздействия на оба типа нарушений рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан). В то же время, являясь препаратом с литолитическим и холеретическим действием, УДХК улучшает все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот, оказывая при этом противовоспалительный эффект и позитивно влияя на состояние гепатоцитов [58–60]. Назначение УДХК пациентам с ЖКБ в сочетании с НАЖБП является патогенетически обоснованным и имеет большие преимущества, приводя к уменьшению степени стеатоза, воспаления в печени (нормализации трансаминаз), предотвращению прогрессирования фиброза, снижению пече-

ночных и сердечно-сосудистых рисков [61, 62]. УДХК обладает доказанной эффективностью в отношении не только растворения холестериновых желчных конкрементов, но и профилактики их образования [63], что указывает на целесообразность раннего ее назначения у пациентов, относящихся к группам риска (наличие ЖКБ у пациентов с НАЖБП не является противопоказанием к назначению УДХК, а служит маркером назначения этого препарата).

УДХК – плейотропный препарат с высочайшим профилем безопасности, не вызывающий значимых нежелательных эффектов при длительном, в т. ч. многолетнем, приеме [58, 59, 63]. Наиболее веским доказательством безопасности УДХК можно считать ее успешное применение при внутрипеченочном холестазах беременных с достижением позитивного эффекта на состояние как матери, так и плода [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно с уверенностью утверждать, что между НАЖБП и ЖКБ имеется двунаправленная ассоциация. ЖКБ не только служит независимым фактором риска метаболической НАЖБП, но и способствует ускорению ее прогрессирования. В то же время у пациентов с НАЖБП чаще возникает ЖКБ. Более того, накапливаются данные о повышенном риске у пациентов с НАЖБП другой патологии билиарного тракта, в частности полипов желчного пузыря и опухолей желчевыводящих путей. Патогенез этой взаимосвязи продолжает изучаться, но уже ясно, что центральное место принадлежит ИР. Рассматривая перспективы общих терапевтических подходов к лечению обоих заболеваний, необходимо упомянуть об инсулинотерапии нового поколения, а также агонистах FXR, которые уже появились на фармацевтическом рынке. При этом в качестве средства профилактики и лечения билиарной патологии сохраняет свое значение УДХК, не только характеризующаяся высоким профилем безопасности, но и уменьшающая побочное действие агонистов FXR.

Все больше появляется убедительных данных – как экспериментальных, так и клинических – о связи холецистэктомии с прогрессированием НАЖБП. Среди предполагаемых патогенетических механизмов безусловный интерес представляют данные о роли желчного пузыря в качестве модулятора инсулинового сигнала посредством секреции FGF15/19. Нельзя также сбрасывать со счетов уменьшение бактерицидного эффекта порционного поступления желчи в тонкую кишку, что ведет к развитию синдрома избыточного бактериального роста и последующей бактериальной и эндотоксиновой транслокации. Таким образом, выполнение «профилактической» холецистэктомии при отсутствии четких показаний может быть не только нецелесообразным, но и опасным, принимая во внимание риск поздних осложнений НАЖБП и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. 

Поступила / Received 27.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021

Принята в печать / Accepted 17.08.2021

- Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):789–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
- Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138–1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>.
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(4):32–38. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/files/_2014_4_s4_1417549799.pdf.
- Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.-F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
- Gill M.G., Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2020;12(12):1168–1181. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1168>.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2011;140(2):508–516. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.060>.
- Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sánchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G. et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):827–830. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41214.x>.
- Ahmed F., Baloch Q., Memon Z.A., Ali I. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;17:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.03.015>.
- Arrese M., Cortés V., Barrera F., Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(2):90–96. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000416>.
- Cortés V.A., Barrera F., Nervi F. Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity. *Obes Rev.* 2020;21(4):e12983. <https://doi.org/10.1111/obr.12983>.
- Finn P.D., Rodríguez D., Kohler J., Jiang Z., Wan S., Blanco E. et al. Intestinal TGR5 agonism improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in Western diet-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;316(3):G412–G424. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00300.2018>.
- Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehens Physiol.* 2013;3(3):1191–1212. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>.
- Housset C., Chretien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol.* 2016;6(3):1549–1577. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>.
- Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2389–2396. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>.
- Ahn D.W., Jeong J.B., Kang J., Kim S.H., Kim B.G. et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J Gastroenterol.* 2020;26(44):6979–6992. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6979>.
- Koller T., Kollerova J., Hlavaty T., Huorka M., Payer J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):197–203. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.643481>.
- Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70032-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70032-4).
- Yener O., Aksoy F., Demir M., Özcelik A. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21:411–415. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
- Zhu Q., Sun X., Ji X., Zhi L., Xu J., Wang C. et al. The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Scientific Reports.* 2016;6:29937. <https://doi.org/10.1038/srep29937>.
- Cortés V., Amigo L., Zanlungo S., Galgani J., Robledo F., Arrese M. et al. Metabolic effects of cholecystectomy: gallbladder ablation increases basal metabolic rate through G-protein coupled bile acid receptor Gpbar1-dependent mechanisms in mice. *PLoS ONE.* 2015;10:e0118478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118478>.
- Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
- Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M., Salomone F., Gambino R., Marengo A. et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63(1):107–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28287>.
- Li S., Brown M.S., Goldstein J.L. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:3441–3446. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107>.
- Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146(3):726–735. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>.
- Tanaka N., Aoyama T., Kimura S., Gonzalez F.J. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2017;179:142–157. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.011>.
- Uppal H., Zhai Y., Gangopadhyay A., Khadem S., Ren S., Moser J.A., Xie W. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology.* 2008;47(4):1331–1342. <https://doi.org/10.1002/hep.22175>.
- Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G., Davis M.A., Hu H., Suo G.-J. et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res.* 2008;49(2):464–472. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700295-JLR200>.
- Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65(1):350–362. <https://doi.org/10.1002/hep.28709>.
- Yu D.D., Andrali S.S., Li H., Lin M., Huang W., Forman B.M. Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(18):3986–3993. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.039>.
- Amigo L., Huscche C., Zanlungo S., Lütjohann D., Arrese M., Miquel J.F. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31(1):52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
- Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H., Palasciano G., van Erpecum K.J., Moschetta A., Wang D. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology.* 2008;47(6):2112–2126. <https://doi.org/10.1002/hep.22204>.
- Inagaki T., Choi M., Moschetta A., Peng L., Cummins C.L., McDonald J.G. et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.* 2005;2(4):217–225. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001>.
- Barrera F., Azocar L., Molina H., Schalper K.A., Ocares M., Liberona J. et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol.* 2015;14(5):710–721. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256900>.
- Wojcik M., Janus D., Dolezal-Oltarzewska K., Kalicka-Kasperczyk A., Poplawska K., Drozd D. et al. A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1089–1093. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0253>.
- Keitel V., Haussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(5):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.008>.
- Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167–177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>.
- Jones S.A. Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:171–182. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_11.
- Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;368(1-2):17–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.05.004>.
- Cortés V., Quezada N., Uribe S., Arrese M., Nervi F. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0525-3>.
- Лебедева О.В., Никитина Л.О., Буевров А.О. Особенности течения желчнокаменной болезни в постхолецистэктомическом периоде у молодых пациентов с метаболическим синдромом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014;5(5):13–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22022157>.
- Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated

- factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
44. Liu J., Lin H., Zhang C., Wang L., Wu S., Zhang D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:213. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0213-y>.
 45. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4215>.
 46. Lin I.C., Yang Y.W., Wu M.F., Yeh Y.H., Liou J.C., Lin Y.L., Chiang C.H. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract*. 2014;15:138. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-138>.
 47. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e41183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
 48. Yilmaz Y., Ayyildiz T. Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2014;8(3):313–317. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.3.313>.
 49. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.
 50. Ioannou G.N. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1364–1373. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.737>.
 51. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E., Kim W., Kim Y.J., Yoon J.H. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6287–6295. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.
 52. Yun S., Choi D., Lee K.G., Kim H.J., Kang B.K., Kim H., Paik S.S. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg*. 2016;40:1412–1421. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3396-7>.
 53. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):959–961. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
 54. Shen C., Wu X., Xu C., Yu C., Chen P., Li Y. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS ONE*. 2014;9:e88189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088189>.
 55. Khaw K.B.C., Choi R.H., Kam J.H., Chakraborty B., Chow P.K. H. Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J*. 2017;58(12):703–707. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016189>.
 56. Kichloo A., Solanki S., Haq K.F., Dahiya D., Bailey B., Solanki D. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2021;12(2):14–24. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>.
 57. Park J.H., Hong J.Y., Kwon M., Lee J., Han K., Han I.W. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of biliary tract cancers: a South Korean nationwide cohort study. *Eur J Cancer*. 2021;150:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.024>.
 58. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5029–5034. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5029>.
 59. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Бакулина Н.В., Коржева М.Д., Калинина М.А. Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии. *Медицинский алфавит*. 2019;4(38):37–43. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-37-43](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-37-43).
 60. Wu L., Wang Y., Zhu S., Bao X., Fu Z., Zhen T. et al. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01512-8>.
 61. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva Kh., Pirogova I., Chesnokov E. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
 62. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Медицинский алфавит*. 2019;2(13):52–56. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13\(388\)-52-56](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56).
 63. Choi J.H., Lee S.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., Kim Y.T. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(5):409–418. <https://doi.org/10.1002/jhpb.946>.
 64. Kong X., Kong Y., Zhang F., Wang T., Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4949. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004949>.

References

1. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):7896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
2. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138–1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
4. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.) Available at: http://old-gastro.ru/files/_2014_4_s4_1417549799.pdf.
5. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.-F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>.
6. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
7. Gill M.G., Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol*. 2020;12(12):1168–1181. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1168>.
8. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2011;140(2):508–516. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.060>.
9. Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sánchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G. et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):827–830. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41214.x>.
10. Ahmed F., Baloch Q., Memon Z.A., Ali I. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;17:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.03.015>.
11. Arrese M., Cortés V., Barrera F., Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):90–96. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000416>.
12. Cortés V.A., Barrera F., Nervi F. Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity. *Obes Rev*. 2020;21(4):e12983. <https://doi.org/10.1111/obr.12983>.
13. Finn P.D., Rodriguez D., Kohler J., Jiang Z., Wan S., Blanco E. et al. Intestinal TGR5 agonism improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in Western diet-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;316(3):G412–G424. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00300.2018>.
14. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehens Physiol*. 2013;3(3):1191–1212. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>.
15. Housset C., Chretien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol*. 2016;6(3):1549–1577. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>.
16. Jaruvongvanich V., Sanguankee A., Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2389–2396. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>.
17. Ahn D.W., Jeong J.B., Kang J., Kim S.H., Kim J.W., Kim B.G. et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J Gastroenterol*. 2020;26(44):6979–6992. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6979>.
18. Koller T., Kollerova J., Hlavaty T., Huorka M., Payer J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):197–203. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.643481>.
19. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70032-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70032-4).

20. Yener O., Aksoy F., Demir M., Özçelik A. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Türk J Gastroenterol.* 2010;21:411–415. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
21. Zhu Q., Sun X., Ji X., Zhu L., Xu J., Wang C. et al. The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Scientific Reports.* 2016;6:29937. <https://doi.org/10.1038/srep29937>.
22. Cortes V., Amigo L., Zanlungo S., Galgani J., Robledo F., Arrese M. et al. Metabolic effects of cholecystectomy: gallbladder ablation increases basal metabolic rate through G-protein coupled bile acid receptor Gpbar1-dependent mechanisms in mice. *PLoS ONE.* 2015;10:e0118478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118478>.
23. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
24. Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M., Salomone F., Gambino R., Marengo A. et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63(1):107–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28287>.
25. Li S., Brown M.S., Goldstein J.L. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:3441–3446. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107>.
26. Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146(3):726–735. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>.
27. Tanaka N., Aoyama T., Kimura S., Gonzalez F.J. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2017;179:142–157. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.011>.
28. Uppal H., Zhai Y., Gangopadhyay A., Khadem S., Ren S., Moser J.A., Xie W. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology.* 2008;47(4):1331–1342. <https://doi.org/10.1002/hep.22175>.
29. Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G., Davis M.A., Hu H., Suo G.-J. et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res.* 2008;49(2):464–472. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700295-JLR200>.
30. Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65(1):350–362. <https://doi.org/10.1002/hep.28709>.
31. Yu D.D., Andrali S.S., Li H., Lin M., Huang W., Forman B.M. Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(18):3986–3993. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.039>.
32. Amigo L., Husche C., Zanlungo S., Lütjohann D., Arrese M., Miquel J.F. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31(1):52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
33. Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H., Palasciano G., van Erpecum K.J., Moschetta A., Wang D. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology.* 2008;47(6):2112–2126. <https://doi.org/10.1002/hep.22204>.
34. Inagaki T., Choi M., Moschetta A., Peng L., Cummins C.L., McDonald J.G. et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.* 2005;2(4):217–225. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001>.
35. Barrera F., Azocar L., Molina H., Schalper K.A., Ocares M., Liberona J. et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol.* 2015;14(5):710–721. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256900>.
36. Wojcik M., Janus D., Dolezal-Oltarzewska K., Kalicka-Kasperczyk A., Poplawska K., Drozd D. et al. A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1089–1093. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0253>.
37. Keitel V., Haussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(5):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.008>.
38. Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167–177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>.
39. Jones S.A. Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:171–182. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_11.
40. Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;368(1-2):17–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.05.004>.
41. Cortes V., Quezada N., Uribe S., Arrese M., Nervi F. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0525-3>.
42. Lebedeva O.V., Nikitina L.O., Buyeverov A.O. Course of gallstone disease in postcholecystectomy period in young patients with metabolic syndrome. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology.* 2014;5(5):13–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22022157>.
43. Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(8):1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
44. Liu J., Lin H., Zhang C., Wang L., Wu S., Zhang D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:213. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0213-y>.
45. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4215>.
46. Lin I.C., Yang Y.W., Wu M.F., Yeh Y.H., Liou J.C., Lin Y.L., Chiang C.H. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract.* 2014;15:138. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-138>.
47. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2012;7:e41183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
48. Yilmaz Y., Ayıldız T. Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver.* 2014;8(3):313–317. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.3.313>.
49. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.
50. Ioannou G.N. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1364–1373. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.737>.
51. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E., Kim Y.J., Yoon J.H. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol.* 2015;21(20):6287–6295. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.
52. Yun S., Choi D., Lee K.G., Kim H.J., Kang B.K., Kim H., Paik S.S. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg.* 2016;40:1412–1421. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3396-7>.
53. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):959–961. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
54. Shen C., Wu X., Xu C., Yu C., Chen P., Li Y. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS ONE.* 2014;9:e88189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088189>.
55. Khaw K.B.C., Choi R.H., Kam J.H., Chakraborty B., Chow P.K.H. Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J.* 2017;58(12):703–707. <https://doi.org/10.11662/smedj.2016189>.
56. Kichloo A., Solanki S., Haq K.F., Dahiya D., Bailey B., Solanki D. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2021;12(2):14–24. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>.
57. Park J.H., Hong J.Y., Kwon M., Lee J., Han K., Han I.W. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of biliary tract cancers: a South Korean nationwide cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;150:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.024>.
58. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029–5034. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5029>.
59. Tikhonov S.V., Dekkanova V.D., Bakulina N.V., Korzheva M.D., Kalina M.A. Functional and metabolic disorders in patients with cholelithiasis after undergone cholecystectomy. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019;4(38):37–43. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-37-43](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-37-43).
60. Wu L., Wang Y., Zhu S., Bao X., Fu Z., Zhen T. et al. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01512-8>.
61. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva Kh., Pirogova I., Chesnokov E. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
62. Akhmedov V.A., Gaus O.V. Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with

- metabolic syndrome. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2019;2(13):52–56. (In Russ.) [https://doi.org/doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13\(388\)-52-56](https://doi.org/doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56).
63. Choi J.H., Lee S.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., Kim Y.T. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(5):409–418. <https://doi.org/10.1002/jhbp.946>.
64. Kong X., Kong Y., Zhang F., Wang T., Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4949. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004949>.

Информация об авторе:

Бугаев Алексей Олегович, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; bcl72@yandex.ru

Information about the author:

Alexey O. Bueverov, Dr. Sci. (Med.), Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Lead Researcher, Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; bcl72@yandex.ru