



# Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни

А. О. Буюверов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** проанализировать накопленные данные по патогенетической связи желчнокаменной болезни (ЖКБ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также оценить влияние холецистэктомии на течение последней.

**Основное содержание.** Отношения между ЖКБ и НАЖБП весьма сложные и, по-видимому, взаимоотноотяжающие. Не вызывает сомнений факт повышенного риска ЖКБ у пациентов с НАЖБП, 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) и мембранных рецепторов желчных кислот (TGR5). Одновременно предполагается влияние ЖКБ на течение НАЖБП, хотя патогенетические факторы этой ассоциации пока остаются неизвестными. В последние годы появились убедительные данные о роли холецистэктомии в прогрессировании НАЖБП, что может быть обусловлено развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также нарушением эндокринного баланса и сигнальной функции желчных кислот.

**Заключение.** Связь НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомии комплексная и многогранная; ее дальнейшее изучение открывает перспективы разработки новых методов лечения.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Буюверов А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):17–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23>

## Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease

Aleksey O. Bueverov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to analyze the data that has so far been accumulated on the pathogenetic association of gallstone disease (GD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as to assess the effect of cholecystectomy on the NAFLD course.

**Key findings.** The relationship between GD and NAFLD is very complex and seems to be mutually aggravating. There is no doubt that there is an increased risk of GB in NAFLD patients, which is primarily associated with common pathogenetic mechanisms. These include central and peripheral insulin resistance, changes in the expression of transcription factors (liver X-receptor and farnesoid X-receptor) and the bile acid membrane receptors (TGR5). Conversely, the effect of GD on the NAFLD course is assumed, although the pathogenetic factors of this association are still unknown. In recent years, convincing data has emerged concerning the role of cholecystectomy in the NAFLD progression, which may be connected with the development of small intestinal bacterial overgrowth, as well as with the disruption of the endocrine balance and the signal function of bile acids.

**Conclusion.** The connection between NAFLD, GD and cholecystectomy is complex and multifaceted. The study of this connection will allow new methods of treatment to be developed.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, cholecystectomy

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Bueverov A.O. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):17–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относятся к числу наиболее распространенных нозологических форм в общей популяции. Широкая вариабельность течения НАЖБП служит основанием для поиска факторов риска, определяющих скорость ее прогрессирования и вероятность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Среди них наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома (МС) — ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия [1, 2]. В последние годы пересматривается традиционное представление о ключевой роли воспаления как основного звена печеночного фиброгенеза, поскольку установлена возможность развития септального фиброза и цирроза не только при неалкогольном стеатогепатите, но и при неалкогольном стеатозе печени. Кроме того, сегодня можно с уверенностью утверждать, что НАЖБП, наблюдающаяся в разных странах у 20–40 % населения, является мультиорганным заболеванием, тесно сопряженным с сердечно-сосудистой, эндокринной, почечной патологией, а также злокачественными опухолями [3–5].

ЖКБ развивается у 20 % лиц общей популяции с определенным преобладанием в некоторых этнических группах [6]. Аналогично НАЖБП, ЖКБ ассоциирована с ИР и компонентами МС, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз [7]. Заболеваемость обеими нозологическими формами выше у представителей ряда национальностей и увеличивается с возрастом. Как НАЖБП, так и ЖКБ сопряжены с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [1, 7–11]. Указанные факты дают основание для изучения общих патогенетических звеньев рассматриваемых болезней.

### Зачем нужен желчный пузырь?

Традиционное представление о желчном пузыре как о пассивном резервуаре желчи в настоящее время пересматриваются. Его функция не ограничивается 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. К последним относятся, в частности, холецистокинин и фактор роста фибробластов (FGF15 у мыши, FGF19 у человека) — интестинальные субстанции гормональной природы, инициирующие, соответственно, опорожнение и наполнение пузыря. Цикл наполнения-опорожнения желчного пузыря контролирует поступле-

ние ЖК в тонкую кишку и их энтерогепатическую циркуляцию [1, 6].

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 [12, 13]. 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 изменения состава желчи [13, 14].

### Связь НАЖБП и ЖКБ

Ассоциация НАЖБП и ЖКБ прослежена в нескольких наблюдательных исследованиях. Так, Koller et al. [15] выявили существенно более высокую распространенность ЖКБ среди лиц с НАЖБП по сравнению с контрольной группой (47 vs. 26 %, соответственно;  $p < 0,0001$ ), при этом НАЖБП оказалась независимым предиктором холелитиаза. Аналогичные результаты получены Logia et al. [16], продемонстрировавшими значимое преобладание ЖКБ в когорте, включавшей 161 пациента с ультразвуковыми признаками стеатоза печени. Эти данные подтверждаются крупным лонгитудинальным азиатским исследованием, в котором показана более выраженная ассоциация двух рассматриваемых заболеваний у женщин [17]. В некоторых работах указывается, что фактором риска ЖКБ выступает МС, а не собственно НАЖБП [18, 19]. С другой стороны, Fracazani et al. [20] указывают, что среди 524 итальянцев с гистологически доказанной НАЖБП стеатогепатит выявлялся значительно чаще при наличии ЖКБ по сравнению с ее отсутствием (77 vs. 56 %,  $P < 0,01$ ).

Весьма интересно, что наличие ЖКБ сочеталось с более выраженным фиброзом печени (F0-1 14 %, F2-3 23 %, F4 56 %;  $P < 0,01$ ), а также некровоспалительной активностью [20]. Между тем Yilmaz et al. корреляцию между ЖКБ и печеночным фиброзом у 441 турецкого пациента не выявили [21]. Вероятно, в основе приведенных разногласий лежат разные диагностические критерии НАЖБП

и стеатогепатита. Систематический обзор и метаанализ 8 исследований с общим числом участников 43 749 человек разных рас позволил установить, что НАЖБП, а также МС и его компоненты по отдельности являются независимым предиктором ЖКБ с усредненным относительным риском (ОР) 1,75 [9]. Многие авторы придают ключевое значение ИР как общему звену патогенеза МС, НАЖБП и ЖКБ, что будет обсуждено ниже [11, 22, 23]. Метаанализ 9 кросс-секционных, 2 когортных и 1 исследования «случай-контроль» с общим числом участников 79 629 установил значимую ассоциацию между ЖКБ и НАЖБП (ОР 1,33; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,55) [13].

Суммируя накопленные данные, можно утверждать, что между НАЖБП и ЖКБ имеется определенная и при этом обоюдная ассоциация. Вместе с тем нельзя утверждать, что эта ассоциация — именно причинная взаимосвязь, поскольку влияние сопутствующих метаболических факторов полностью исключить нельзя.

## Холецистэктомия как фактор риска НАЖБП

Большинство вышеупомянутых исследований включали пациентов, перенесших холецистэктомию, что представляется логичным, так как последняя в подавляющем большинстве случаев выполняется по поводу ЖКБ. Однако работы последних лет свидетельствуют о самостоятельной роли холецистэктомии как фактора риска НАЖБП. Так, в исследовании NHANES с 12 232 участниками НАЖБП после холецистэктомии встречалась достоверно чаще: ОР 2,4; 95%-ный ДИ 1,8–3,3, при этом у них в 1,8 раза чаще была повышенной активностью АЛТ и в 1,7 раза — ГГТ [24]. Более того, у лиц с холецистэктомией в анамнезе отмечена в 2 раза большая вероятность госпитализации или смерти вследствие цирроза печени (ОР 2,1, 95%-ный ДИ 1,1–4,0) [25].

Еще в двух работах отмечено нарастание частоты НАЖБП после холецистэктомии в сравнении как с контролем, так и с пациентами с ЖКБ [26, 27]. Таким образом, ассоциация НАЖБП именно с холецистэктомией, а не с ЖКБ, по поводу которой она проводилась, позволяют обозначить ее в качестве самостоятельного этиопатогенетического фактора [13, 28]. В подтверждение этой гипотезы свидетельствуют кросс-секционные исследования, результаты которых указывают на повышенный риск МС именно у лиц после холецистэктомии, а не у пациентов с ЖКБ и здоровых лиц [26, 29]. Магнитно-резонансное определение протонной фракции жира показало, что через 2 года после холецистэктомии у пациентов с нормальной массой тела доля жировой ткани значительно увеличилась [30]. Ниже будут рассмотрены гипотетические механизмы влияния холецистэктомии на развитие и прогрессирование НАЖБП.

Khaw et al. сравнили две когорты пациентов с ЖКБ, оперированных в 2001–2004 и 2011–2014 гг. Во второй когорте отмечена достоверно более высокая частота не только НАЖБП (56,6 vs. 40,2 %;  $p < 0,015$ ), но и дислипидемии (45,5 vs. 18,9 %;  $p < 0,001$ ) по сравнению с первой [31]. Не вполне ясно, можно ли рассматривать эти различия как результат нарастания распространенности НАЖБП в популяции, либо определенную роль играют сроки выполнения холецистэктомии.

Наши собственные данные, полученные в группе молодых больных с НАЖБП и ЖКБ, позволили выявить ассоциацию гистологической активности стеатогепатита в постхолецистэктомическом периоде с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке ( $p = 0,026$ ), а также длительностью постхолецистэктомического периода ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,050$ ). 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 ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,047$ ) [32].

Следует отметить, что холецистэктомия сопряжена также с повышенным риском карциноида тонкой кишки [14]. Механизмы данной ассоциации пока не расшифрованы, но можно предполагать, что они, по крайней мере частично, пересекаются с таковыми при НАЖБП.

## Патофизиология

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 [15], 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 [22, 23, 33]. Однако в последние годы появляется все больше данных, что эта связь не однонаправленная и нарушение нормального функционирования желчного пузыря может инициировать либо усиливать ИР, по крайней мере у некоторых пациентов [14, 34]. 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 [6]. Печеночная ИР ведет к повышению билиарной секреции холестерина при одновременном снижении синтеза ЖК,

что способствует усилению литогенных свойств желчи [35].

Получены доказательства, что не только печеночная, но и периферическая ИР способствует образованию желчных камней. Так, типичная для НАЖБП системная ИР обуславливает снижение контрактильности желчного пузыря у лиц без сахарного диабета и с нормальной массой тела [36]. Усиленный липогенез *de novo* в условиях ИР способствует развитию печеночного стеатоза посредством активации «липогенной ветви» инсулинового сигнального пути в гепатоцитах [37, 38]. В регуляции печеночного липогенеза участвуют несколько транскрипционных факторов, в том числе печеночный X-рецептор (LXR). Последний относится к суперсемейству гетеродимерных ядерных рецепторов, активируемых окислительными и вовлеченными в процесс билиарной секреции холестерина. LXR регулирует экспрессию ABC-транспортеров 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 как в формировании желчных камней, так и жировой инфильтрации печени [39]. В подтверждение этой концепции продемонстрировано, что LXR опосредует индуцированный диетой литогенез у мышей с участием рецепторов липопротеинов низкой плотности [40], а уровень экспрессии мРНК LXR и ABCG5/G8 оказался повышенным в группе больных ЖКБ без ожирения [41]. Наряду с этим у людей печеночная экспрессия LXR коррелировала с тяжестью течения НАЖБП [39].

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 [39]. FXR также регулирует экспрессию каналикулярных транспортеров 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 [42, 43].

Наблюдения, указывающие на усиление ИР и связанных с ней заболеваний, включая НАЖБП, после холецистэктомии, заставили задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регу-

ляции действия инсулина и обмена веществ в целом. Так, холецистэктомия у мышей ведет к повышению расхода энергии, билиарной секреции холестерина и ЖК, сопряженной с повышением концентрации последних в крови [34].

Холецистэктомия также умеренно, но статистически значимо увеличивает содержание в ткани печени триглицеридов и скорость секреции липопротеинов очень низкой плотности; влияния на уровни тощачевого инсулина и глюкозы при этом отмечено не было [44]. Механизмы указанных метаболических последствий остаются предметом изучения, однако очевидно, что они включают изменения в обмене и метаболических эффектах ЖК. Давно известно, что желчный пузырь регулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК [45], а его удаление значительно увеличивает скорость этого процесса [46]. ЖК, 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 [39, 47].

На модели TGR5-дефицитных мышей доказана роль этого рецептора в изменении энергетического баланса после холецистэктомии [34], тогда как влияние последней на FXR-опосредованные сигнальные пути пока находится в процессе изучения. Некоторые предварительные результаты весьма любопытны. 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 [48]. У мышей с сахарным диабетом он также регулирует энергообмен и чувствительность тканей к инсулину, по-видимому, путем активации термогенеза в бурой жировой ткани [49]. Недавно обнаружено, что FGF19 также продуцируется эпителиальными клетками желчного пузыря у человека и его синтез снижается у больных ЖКБ [50]. Оказалось, что уровень FGF15/19 снижен и у пациентов с НАЖБП [51]. Скорее всего, описанные изменения обусловлены общим патогенетическим звеном — ИР [11].

Другой ЖК-зависимый сигнальный путь, регулирующий энтерогепатическую циркуляцию, опосредован мембранным рецептором ЖК TGR5 [52, 53]. Активация TGR5 в энтероэндокринных L-клетках подвздошной кишки и периферических тканях модулирует гомеостаз глюкозы и липидов посредством стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 [54]. 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 ЖП, ведущей



го к накоплению в печени триглицеридов [30, 55, 56]. Более того, подтверждение данной гипотезы позволит рассматривать роль ЖП как органа, регулирующего метаболические процессы в организме в целом.

Определенный интерес представляют результаты исследования Лебедевой и соавт., указывающие на значительное нарастание частоты синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и его ассоциации с активностью стеатогепатита [32]. Нельзя исключить, что прекращение порционного поступления концентрированной желчи в кишечник создает благоприятные условия для роста патогенной микрофлоры. Последняя, в свою очередь, продуцирует избыточное количество эндотоксина, который, проникая в печень с портальным кровотоком, стимулирует клетки Купфера к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление ткани печени и фиброгенез.

Установленные и предполагаемые механизмы связи НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомии схематически представлены на рисунке.

### Предварительные итоги и перспективы

На сегодня можно с уверенностью утверждать, что между НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомией существует многозвеньевая связь. Между НАЖБП и ЖКБ, без сомнения, имеется двунаправленная

ассоциация. ЖКБ не только служит независимым фактором риска НАЖБП, но и способствует ускорению ее прогрессирования. С другой стороны, у пациентов с НАЖБП чаще возникает ЖКБ. Патогенез этой ассоциации продолжает изучаться, но уже ясно, что центральное место принадлежит ИР. Следовательно, рассматривая перспективы общих терапевтических подходов к лечению обоих заболеваний, необходимо упомянуть об инсулиносенситайзерах нового поколения, а также агонистах FXR, которые уже появились на фармацевтическом рынке. 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.

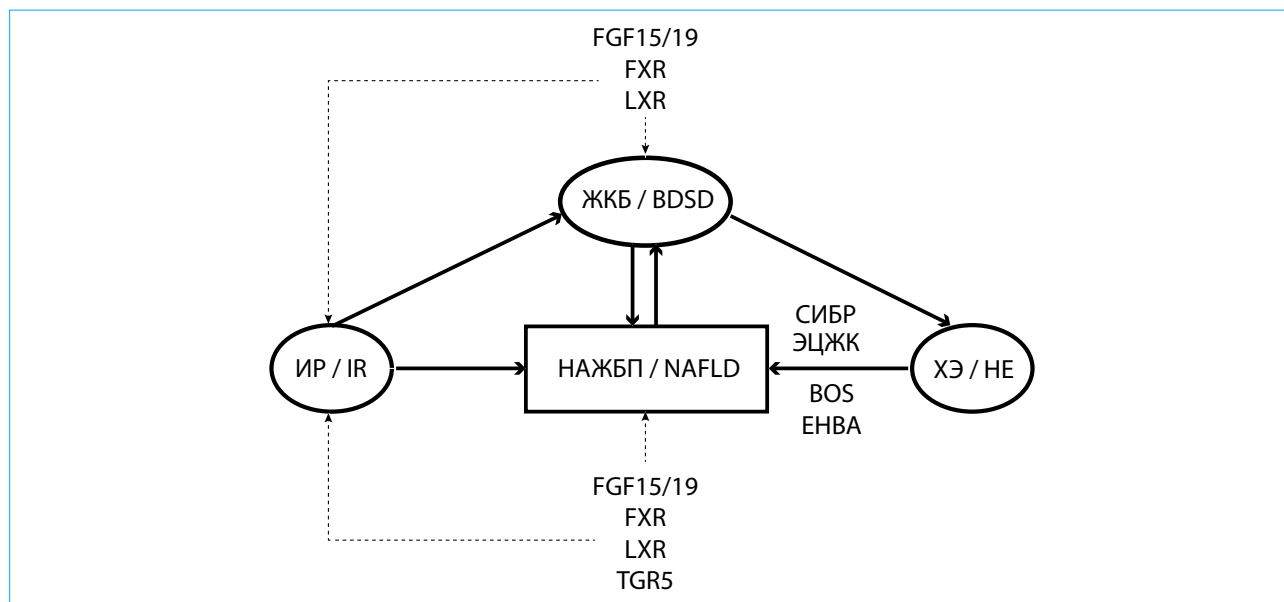


Рис. 1. Патогенетические связи НАЖБП и ЖКБ, влияние на них холецистэктомии.

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ИР — инсулинорезистентность, ХЭ — холецистэктомия, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ЭЦЖК — энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, FGF15/19 — фактор роста фибробластов 15/19, FXR — фанезоидный X-рецептор, LXR — печеночный X-рецептор, TGR5 — мембранный рецептор желчных кислот.

Fig. 1. Pathogenetic links between NAFLD and BDS, as well as the effect of cholecystectomy of these diseases.

Note: NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease, BDS — bile duct stone disease, IR — insulin resistance, HE — cholecystectomy, BOS — bacterial overgrowth syndrome, EHBA — enterohepatic circulation of biliary acids, FGF15/19 — fibroblast growth factor 15/19, FXR — farnesoid X receptor, LXR — liver X receptor, TGR5 — bile acid membrane receptor.

## Литература / References

- Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis.* 2016;20:205–14.
- Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(Suppl 1):81–4.
- Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15080.
- Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T. Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018 Jun 7. pii: S0168-8278(18)32121–4.
- Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66:1138–53.
- Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65:146–81.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2011;140:508–16.
- Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C. et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:827–30.
- Ahmed M.H., Ali A. Nonalcoholic fatty liver disease and cholesterol gallstones: which comes first? *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:521–7.
- 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):90–6.
- Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehens Physiol.* 2013;3:1191–212.
- 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;61:2389–96.
- Housset C., Chretien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol.* 2016;6:1549–77.
- Koller T., Kollerova J., Hlavaty T. et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:197–203.
- Loria P., Lonardo A., Lombardini S. et al. Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1176–84.
- Liu J., Lin H., Zhang C. 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.
- Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4215–20.
- Lin I.C., Yang Y.W., Wu M.F. et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract.* 2014;15:138.
- Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS one.* 2012;7:e411183.
- Yilmaz Y., Ayyildiz T., Akin H. et al. Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver.* 2014;8:313–7.
- Yki-Jarvinen H. Nonalcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:901–10.
- Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:411–5.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:952–8.
- Ioannou G.N. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1364–73.
- Kwak M.S., Kim D., Chung G.E. et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol.* 2015;21:6287–95.
- Yun S., Choi D., Lee K.G. et al. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg.* 2016;40:1412–21.
- Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol.* 2013;108:959–61.
- Shen C., Wu X., Xu C. et al. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS one.* 2014;9:e88189.
- Cortes V., Quezada N., Uribe S. et al. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids in health and disease.* 2017;16:129.
- 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):703–7.
- Лебедева О.В., Буверов А.О., Буверова Е.Л., Никитина Л.О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. *Альманах клин мед.* 2017;45(6):326–33 [Lebedeva O.V., Bueverov A.O., Bueverova E.L., Nikitina L.O. The influence of cholecystectomy at a young age on the course of the metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(6):326–33 (In Rus.)].
- Zhu Q., Sun X., Ji X. et al. The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Scientific Reports.* 2016;6:29937.
- Cortes V., Amigo L., Zanlungo S. 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.
- Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–82.
- Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M. et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63:107–16.
- 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;107:3441–6.
- 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;146:726–35.
- Tanaka N., Aoyama T., Kimura S., Gonzalez F.J. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2017;179:142–57.
- Uppal H., Zhai Y., Gangopadhyay A. et al. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology.* 2008;47:1331–42.
- Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G. 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;49:464–72.
- Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A. et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65:350–62.
- Yu D.D., Andrali S.S., Li H. et al. Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem.* 2016;24:3986–93.

44. *Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al.* Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31:52–64.
45. *Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H. et al.* Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology.* 2008;47:2112–26.
46. *Roda E., Aldini R., Mazzella G. et al.* Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut.* 1978;19:640–9.
47. *Deutschmann K., Reich M., Klindt C. et al.* Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2017. [Epub ahead of print]
48. *Inagaki T., Choi M., Moschetta A. et al.* Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.* 2005;2:217–25.
49. *Kliewer S.A., Mangelsdorf D.J.* Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway. *Dig Dis.* 2015;33:327–31.
50. *Barrera F., Azocar L., Molina H. et al.* Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol.* 2015;14:710–21.
51. *Wojcik M., Janus D., Dolezal-Oltarzewska K. 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):1089–93.
52. *Pols T.W., Noriega L.G., Nomura M. et al.* The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis.* 2011;29:37–44.
53. *Keitel V., Haussinger D.* Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:412–9.
54. *Thomas C., Gioiello A., Noriega L. et al.* TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10:167–77.
55. *Jones S.A.* Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:171–82.
56. *Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J.* FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;368(1–2):17–29.

### Сведения об авторе

**Буеверов Алексей Олегович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.  
Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 117556, г. Москва, ул. Фруктовая, д. 12.

### Information about the author

**Aleksey O. Bueverov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient therapy, Institute of Vocational Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading researcher, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).  
Contact information: bcl72@yandex.ru; 117556, Moscow, Fruktova str., 12.

Поступила: 30.08.2018 Принята после доработки: 29.10.2018 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 30.08.2018 Revised: 29.10.2018 Published: 25.02.2019