

# Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени

Н.А. Черкашенко<sup>1</sup>, М.А. Ливзан<sup>2</sup>, Т.С. Кролевец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

## Резюме

**Цель.** Для повышения эффективности ведения пациентов определить диагностическую ценность клинических особенностей коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

**Материалы и методы.** В открытое сравнительное исследование включены 183 пациента с НАЖБП. Основная группа представлена пациентами с НАЖБП и ЖКБ ( $n=88$ ), из которых 53 перенесли холецистэктомию (ХЭ), группа сравнения – пациенты с НАЖБП без ЖКБ ( $n=95$ ). Проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование, в том числе оценка стадии фиброза печени с помощью эластометрии.

**Результаты.** В основной группе женщин статистически достоверно больше ( $\chi^2=8,48$ ;  $p\leq 0,01$ ). Имелись положительные корреляционные взаимосвязи возраста пациентов, длительности течения НАЖБП с наличием ЖКБ и ХЭ ( $r_s=0,135$ ;  $p\leq 0,01$  и  $r_s=0,168$ ;  $p\leq 0,01$  соответственно). Общая слабость и быстрая утомляемость более часто встречались у пациентов основной группы ( $\chi^2=11,33$ ,  $r_s=0,234$ ;  $p\leq 0,01$  и  $\chi^2=15,68$ ,  $r_s=0,281$ ;  $p\leq 0,01$  соответственно), а также ощущение горечи во рту ( $\chi^2=11,66$ ;  $p\leq 0,01$ ;  $r_s=0,147$ ;  $p\leq 0,01$ ). Среди лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, чаще диагностирована ишемическая болезнь сердца (25% против 9,47% у пациентов группы сравнения;  $p\leq 0,01$ ). Сочетание НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с развитием сахарного диабета 2-го типа ( $r_s=0,164$ ;  $p\leq 0,01$ ). У лиц с сопутствующей ЖКБ и перенесенной ХЭ отмечаются более высокие показатели липопротеидов низкой плотности и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $r_s=0,228$ ;  $p\leq 0,01$  и  $r_s=0,298$ ;  $p\leq 0,01$  соответственно). Достоверно выше число лиц с прогрессирующими стадиями фиброза в группе ЖКБ (26,31%), особенно у лиц после ХЭ (30,18%). Стадия фиброза печени имела положительную достоверно значимую взаимосвязь с ХЭ ( $r_s=0,366$ ;  $p\leq 0,01$ ).

**Заключение.** Коморбидное течение ЖКБ и НАЖБП клинически характеризуется симптомами диспепсии и общесоматическими жалобами. У пациентов с ЖКБ и перенесенной ХЭ установлена высокая распространенность сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца, отмечаются более высокие показатели липопротеидов низкой плотности и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. Перенесенная ХЭ у пациентов, страдающих ЖКБ и НАЖБП, ассоциирована с формированием прогрессирующих стадий фиброза печени.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, клинические проявления, коморбидность.

*Для цитирования:* Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (8): 29–36. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000764

## Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease

N.A. Cherkashchenko<sup>1</sup>, M.A. Livzan<sup>2</sup>, T.S. Krolevets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>West Siberian Medical Center, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**Aim.** To determine the diagnostic value of clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GD) to improve the effectiveness of patient management.

**Materials and methods.** 183 patients with NAFLD were included into the open comparative study. The main group was represented by patients with NAFLD and GD ( $n=88$ ), of which 53 patients underwent cholecystectomy (CE). The comparison group was represented by patients with NAFLD without GD ( $n=95$ ). A standard laboratory and instrumental examinations were performed, including elastometry to assess of the stage of liver fibrosis.

**Results.** There were more women in the main group ( $\chi^2=8.48$ ;  $p\leq 0.01$ ). There were positive correlations between the age of patients and the duration of NAFLD with the presence of GD and CE ( $r_s=0.135$ ;  $p\leq 0.01$  and  $r_s=0.168$ ;  $p\leq 0.01$  respectively). Patients of the main group had the general weakness and fatigue ( $\chi^2=11.33$ ,  $r_s=0.234$ ;  $p\leq 0.01$  and  $\chi^2=15.68$ ,  $r_s=0.281$ ;  $p\leq 0.01$  respectively), as well as a bitter taste in the mouth ( $\chi^2=11.66$ ;  $p\leq 0.01$ ;  $r_s=0.147$ ;  $p\leq 0.01$ ). Coronary heart disease was diagnosed more often among people suffering from NAFLD and GD (25% vs 9.47% in patients of the comparison group,  $p\leq 0.01$ ). Both of NAFLD and GD were associated with the development of type 2 diabetes ( $r_s=0.164$ ;  $p\leq 0.01$ ). Individuals suffering from GD after CE had higher LDL and GGT values ( $r_s=0.228$ ;  $p\leq 0.01$  and  $r_s=0.298$ ;  $p\leq 0.01$  respectively). The number of people with advanced fibrosis were significantly higher (26.31%) in the GD group, especially among people after CE (30.18%). The stage of liver fibrosis had a positive significant relationship with CE ( $r_s=0.366$ ;  $p\leq 0.01$ ).

**Conclusion.** Patients suffering from GD and NAFLD had a symptom of dyspepsia and general weakness. High prevalence of type 2 diabetes and coronary heart disease, high level of LDL and GGT were found in patients with GD and after CE. CE in patients suffering from GD and NAFLD was associated with the formation of progressive stages of liver fibrosis.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, clinical implications, comorbidity.

*For citation:* Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 29–36. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000764

АГ – артериальная гипертензия  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГГТ –  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер  
СД – сахарный диабет  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХЭ – холецистэктомия  
FGF – фактор роста фибробластов  
FXR (farnesoid X receptor) – фарнезонд X-рецептора

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – мультифакторное заболевание, которое не связано с употреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах, имеет различные гистологические варианты – от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита или фиброза и потенциально может прогрессировать до терминальной стадии заболевания печени, цирроза или рака печени [1]. Последствия НАЖБП не ограничиваются заболеваемостью и смертностью, ассоциированными с прогрессированием заболевания, так как заболевание тесно связано с внепеченочными рисками, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническую болезнь почек, сахарный диабет (СД) 2-го типа, остеопороз [2–5].

Биологические механизмы, с помощью которых НАЖБП приводит к ассоциированным с ней заболеваниям, полностью не установлены. Однако накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что периферическая резистентность к инсулину, дислипидемия, активация воспаления и фиброгенеза вследствие ожирения и гормональной активности висцеральной жировой ткани, изменение качественного и/или количественного состава кишечной микробиоты, ассоциированных с НАЖБП, имеют отношение к развитию и прогрессированию напрямую не связанных с ней заболеваний, [6–11], в том числе и желчнокаменной болезни (ЖКБ) [12].

Распространенность НАЖБП составляет от 6,3 до 33% с медианой 20% в общей популяции. В США достигает 46% среди взрослого населения [13–15]. ЖКБ развивается у 20% лиц общей популяции с преобладанием в некоторых этнических группах [16].

Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют частое сочетание НАЖБП и ЖКБ. Основываясь на данных крупного исследования, включающего анализ 7 800 441 выписного эпикриза, среди которых 32 347 (0,4%) и 271 049 (3,5%) включали диагноз НАЖБП и другие хронические заболевания печени, соответственно, выявлено, что НАЖБП в 3,5 раза чаще ассоциирована с ЖКБ, нежели другие заболевания желудочно-кишечного тракта [17]. Аналогичными являются данные, описанные отечественными специалистами, указывающие, что третья часть пациентов с НАЖБП на момент обследования имеют ЖКБ [18]. Метаанализ 12 наблюдательных исследований с включением 76 629 пациентов продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП риск возникновения ЖКБ больше в 1,5 раза [12]. Имеются данные о том, что пациенты с ЖКБ как в стадии формирования и наличия конкрементов, так и в постхолецистэктомическом периоде имеют повышенную общую смертность и смертность от ССЗ и рака [19, 20].

Ввиду высокой распространенности, сочетаемости НАЖБП и ЖКБ нам представляется интересным выявление клинических стигм коморбидного течения ЖКБ у больных НАЖБП.

**Цель исследования** – для повышения эффективности ведения пациентов определить диагностическую ценность клинических особенностей коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ.

### Сведения об авторах:

Черкашенко Наталья Александровна – зав. терапевтическим отд-нием, врач-терапевт, гастроэнтеролог ФГБУЗ ЗСМЦ. ORCID: 000-003-3743-143X

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6581-7017; Scopus ID: 24341682600

## Материалы и методы

Мы провели открытое сравнительное исследование пациентов с установленным диагнозом НАЖБП в возрасте старше 18 лет. Критериями исключения считались подозрение на чрезмерное и/или опасное употребление спиртных напитков по результатам опросников AUDIT и CAGE, также подозрение по результатам обследования на лекарственный гепатит, аутоиммунный, гемохроматоз или болезнь Вильсона–Коновалова. Из исследования исключались пациенты с циррозом печени, онкологическими заболеваниями, сопутствующими заболеваниями в случае недостижения целевых уровней основных показателей, характеризующих их течение и риски (такие как артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС, СД 2-го типа и др.). Нами сформирована исследовательская группа из 183 человек, среди которых 127 (69,39%) мужчин и 56 (30,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил 48,9 года, в частности 46,9 года у мужчин и 53,1 года у женщин.

Для достижения цели исследования мы осуществили клиническое и лабораторное обследование пациентов, стандартное для лиц с заболеваниями гастроэнтерологического профиля. Из инструментальных методов диагностики применены ультразвуковое абдоминальное исследование и эластометрия печени для установления стадии фиброза печени.

Для определения диагностически ценных клинических признаков коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ полученные результаты обследования изучались в группах: в основную вошли пациенты, страдающие НАЖБП и ЖКБ ( $n=88$ ), из которых 53 пациента перенесли холецистэктомию (ХЭ), в группу сравнения – пациенты, страдающие НАЖБП без ЖКБ ( $n=95$ ).

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проводились при помощи программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (с указанием межквартильного размаха), при нормальном – в виде указания среднего и стандартного отклонения. Нулевая гипотеза отвергалась при значениях  $p \leq 0,01$ . Сравнение 2 и более не связанных друг с другом групп проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis H test) и Манна–Уитни (Mann–Withney U test) для количественных показателей и с использованием точного двустороннего критерия Фишера (Fisher exact  $p$ ), критерия сопряженности  $\chi^2$  Пирсона для номинальных данных. Взаимосвязи между показателями оценивались при помощи корреляционного анализа Спирмена (Spearman  $r_s$ ).

## Результаты

Выяснено, что в группе лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, женщин статистически достоверно больше [36 (40,9%) пациенток, в группе сравнения – 20 (21,1%),  $\chi^2=8,48$ ;  $p \leq 0,01$ ]. При анализе распределения пациентов по возрасту как с наличием ЖКБ, так и без ЖКБ статистически достоверных различий не получено, так же как и в отношении давности НАЖБП. Вместе с тем имелись положительные корреляционные взаимосвязи возраста пациентов, длительности течения НАЖБП с наличием ЖКБ и ХЭ ( $r_s=0,135$ ;  $p \leq 0,01$  и  $r_s=0,168$ ;  $p \leq 0,01$  соответственно).

### Контактная информация:

Кролевец Татьяна Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. Тел.: +7(913)156-04-14; e-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230; Scopus ID: 56848263100

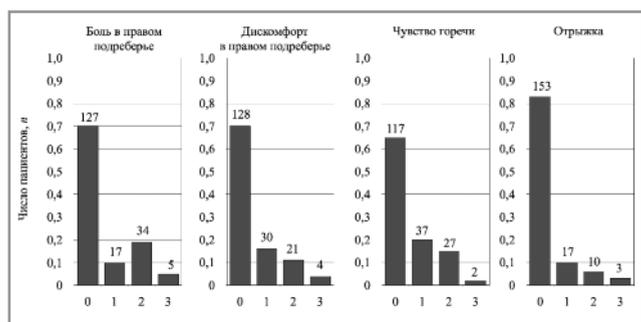


Рис. 1. Распределение пациентов, страдающих НАЖБП, по выраженности основных жалоб.

По результатам опроса пациентов с оценкой наличия и выраженности жалоб нами выявлено, что у 55 (30,05%) пациентов не имелось жалоб вовсе, а у 120 (65,57%) отсутствовали основные жалобы, указывающие на патологию гепатобилиарной системы (по критериям – боль в правом подреберье, дискомфорт в правом подреберье, отрыжка, горечь). Структура жалоб представлена в табл. 1.

Для оценки выраженности жалоб мы применяли балльную систему со следующей градацией:

- 0 – отсутствие симптомов;
- 1 – слабая выраженность симптома;
- 2 – умеренная выраженность симптома;
- 3 – выраженность симптома значительной степени.

На рис. 1 представлено распределение пациентов по выраженности основных жалоб.

Установлено, что такие жалобы, как боли в правом подреберье и дискомфорт в правом подреберье, одинаково часто встречаются как у лиц с наличием ЖКБ, так и у пациентов группы сравнения. Вместе с тем неспецифические симптомы, такие как общая слабость и быстрая утомляемость при привычной физической нагрузке, более часто

Таблица 1. Структура жалоб у пациентов, страдающих НАЖБП (n=183)

Жалоба	Пациенты, n	Пациенты, %
Боль в правом подреберье	56	30,6
Чувство тяжести (дискомфорт) в правом подреберье	55	30,1
Чувство горечи во рту	66	36,1
Отрыжка	30	16,4
Слабость	50	27,3
Утомляемость	52	28,4
Боль в эпигастрии	101	55,2
Изжога	95	51,9

Таблица 2. Распространенность сопутствующей патологии в группах сравнения (значения указаны в процентах от общего числа пациентов в каждой исследовательской группе)

Сопутствующая патология	Хронический панкреатит*	ИБС*	АГ	СД 2-го типа	Нарушенная толерантность*
Группа сравнения (n=95)	87,23	9,47	64,21	11,58	28,42
Группа НАЖБП + ЖКБ (n=35)	97,14	14,29	62,86	11,43	14,29
Группа НАЖБП + ЖКБ + ХЭ (n=53)	58,49	32,08	71,7	24,53	9,43

\*Различия статистически значимы,  $p \leq 0,01$ .

встречались у пациентов основной группы ( $\chi^2=11,34$ ,  $r_s=0,234$ ;  $p \leq 0,01$  и  $\chi^2=15,68$ ,  $r_s=0,281$ ;  $p \leq 0,01$  соответственно). Достоверно чаще встречалось и ощущение горечи во рту ( $\chi^2=11,66$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $r_s=0,147$ ;  $p \leq 0,01$ ), сила положительной взаимосвязи которого возрастала с фактом ХЭ ( $r_s=0,231$ ;  $p \leq 0,01$ ). Указанные отличия во встречаемости жалоб говорят о более частом проявлении синдрома диспепсии и общих симптомов среди пациентов основной группы.

При анализе сопутствующей патологии (табл. 2) выявлено, что среди лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, чаще диагностирована ИБС (в целом 25% у пациентов с ЖКБ, включая ХЭ, против 9,47% у пациентов группы сравнения), что подтверждается наличием соответствующих положительных корреляционных связей ( $r_s=0,207$ ;  $p \leq 0,01$  для ЖКБ и  $r_s=0,258$ ;  $p \leq 0,01$  для ХЭ). В отношении заболеваний эндокринной системы мы обнаружили, что сочетание НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с развитием СД 2-го типа ( $r_s=0,164$ ;  $p \leq 0,01$ ), тогда как отсутствие ЖКБ – с наличием предиабета (нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе) [ $r_s=(-0,212)$ ;  $p \leq 0,01$ ]. Указанные различия свидетельствуют о том, что коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ можно отнести к метаболически активным. Нами также выявлено, что у лиц основной группы чаще в качестве сопутствующей патологии диагностирован хронический панкреатит. Вероятно, более частая встречаемость хронического панкреатита обусловлена как метаболическими факторами, общими для формирования НАЖБП и хронического панкреатита, так и определенной долей билиарно-зависимого поражения поджелудочной железы. Следует отметить, что у лиц, включенных в исследование, не встречалось тяжелого течения хронического панкреатита с выраженной панкреатической недостаточностью. По остальным анализируемым параметрам, таким как болезни органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, статистически достоверных различий не получено.

Нами также анализирован прием препаратов, необходимых для контроля сопутствующей патологии. Пациенты исследуемой когорты чаще принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл, периндоприл, эналаприл) – 42,23%,  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, небивалол) – 31,15%, антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан) – 16,39%, диуретики (гидрохлоротиазид, торасемид) – 20,77%, бигуаниды (метформин) – 27,2%, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 26,2%, блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин) – 9,83%. Проведенный сравнительный статистический анализ выявил достоверно более частый прием амлодипина у пациентов с сопутствующей ЖКБ [13 (14,77%) в сравнении с 5 (5,26%) без ЖКБ ( $\chi^2=4,66$ ;  $p \leq 0,01$ )]. В отношении статинов и диуретиков выявлено, что больший процент принимающих лиц среди сопутствующей ЖКБ в подгруппе с сохраненным желчным пузырем (процент принимающих статины в подгруппе с сохраненным желчным пузырем составил 17,14%, в подгруппе с удаленным желчным пузырем – 41,51%, в

группе сравнения – 27,37%,  $\chi^2=6,45$ ;  $p \leq 0,01$ ; процент принимающих диуретики в подгруппе с сохраненным желчным пузырем составил 5,71%, в подгруппе с удаленным желчным пузырем – 30,19%, в группе сравнения – 21,05%,  $\chi^2=7,68$ ;  $p \leq 0,01$ ). По остальным препаратам статистически достоверных различий не выявлено.

При объективном осмотре нами оценивались состояния кожных покровов, наличие «печеночных» знаков. «Рубиновые» пятна встречались у 87 (47,54%) больных. Пациенты с НАЖБП страдали ожирением или имели избыточную массу тела. Пациентов с нормальной массой тела не зафиксировано, 50 (27,32%) человек имели избыток массы тела, среднее значение индекса массы тела –  $33,2 \pm 4,49$  кг/м<sup>2</sup>. Следует отметить, что у лиц как основной группы, так и группы сравнения показатели индекса массы тела не имели статистически достоверных различий. Известно, что висцеральный тип ожирения вносит наиболее существенный вклад в формирование метаболических расстройств, поэтому ключевым показателем, который рассчитывался нами для диагностики абдоминального типа ожирения, стало соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Данный показатель соответствовал абдоминальному характеру распределения жировой ткани независимо от пола пациентов (среднее значение ОТ/ОБ =  $1,02 \pm 0,07$ ). При анализе этого показателя установлено, что пациенты группы сравнения имеют более высокие значения в сравнении с пациентами с сопутствующей ЖКБ ( $U=1,96$ ;  $p \leq 0,01$ ,  $r_s = (-0,164)$ ;  $p \leq 0,01$ ), что наглядно представлено на рис. 2.

При осмотре органов брюшной полости увеличение размеров живота за счет увеличения объема жировой ткани отмечено у 103 (56,28%) пациентов. Перкуторно и методом флюктуации признаков наличия жидкости в брюшной полости ни у одного пациента не выявлено. При глубокой пальпации болезненность в эпигастрии зафиксирована у 101 (55,19%) пациента, в правом подреберье – у 125 (83,06%), болезненность при пальпации поджелудочной железы по Гроту – у 21 (12,4%), симптомы желчного пузыря (Кера, Ортнера, Мюсси) положительны у 80 (43,72%). Увеличение размеров печени по Курлову отмечено у 78 (42,62%) лиц.

Боль в правом подреберье у пациентов без ЖКБ выявлена достоверно чаще: 73 (76,84%) пациента в сравнении с сопутствующей ЖКБ – 52 (59,09%) человека ( $\chi^2=6,65$ ;  $p \leq 0,01$ ), что может быть обусловлено, по-видимому, увеличением печени в размерах, нежели билиарными симптомами. Симптом болезненности при пальпации поджелудочной железы по Гроту, наоборот, в 2 раза чаще у пациентов с ЖКБ – 18 (20,45%) пациентов против 9 (9,47%) без ЖКБ ( $\chi^2=4,38$ ;  $p \leq 0,01$ ), что отражает частоту билиарнозависимого панкреатита у данной категории лиц.

При анализе данных, полученных в результате проведения общего анализа крови, отклонений от нормы не выявлено. Наличие лейкоцитоза, повышенного СОЭ, являющееся проявлением обострения заболевания, отмечено критерием исключения. При анализе показателей биохимического исследования крови активность заболевания (неалкогольный стеатогепатит) выявлена у 89 (53%) пациентов, при этом повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – у 55 (30,05%), увеличение аспартатаминотрансферазы (АСТ) – у 35 (19,13%), повышение  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) – у 42 (22,95%) и щелочной фосфатазы – у 36 (19,67%). Повышение уровня маркеров цитолиза в пределах минимальной степени активности (до 5 норм) выявлено у 89 (48,63%) человек, умеренной степени (от 5 до 10 норм) не выявлено. В исследование не включались пациенты с высокой биохимической активностью (повышение трансаминаз более

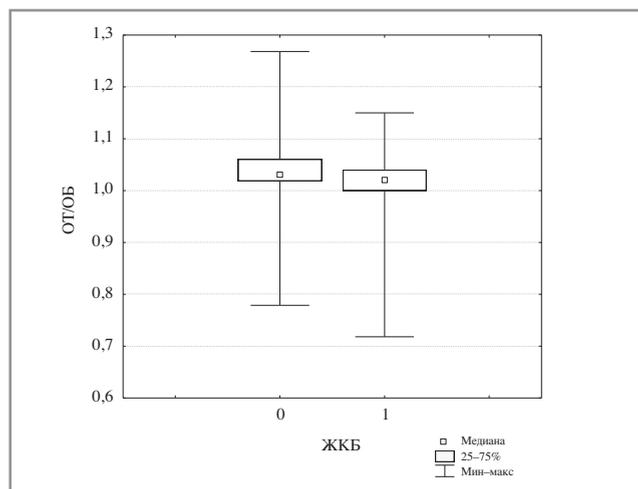


Рис. 2. Значение отношения ОТ/ОБ в группе пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ (1), и группе сравнения (0).

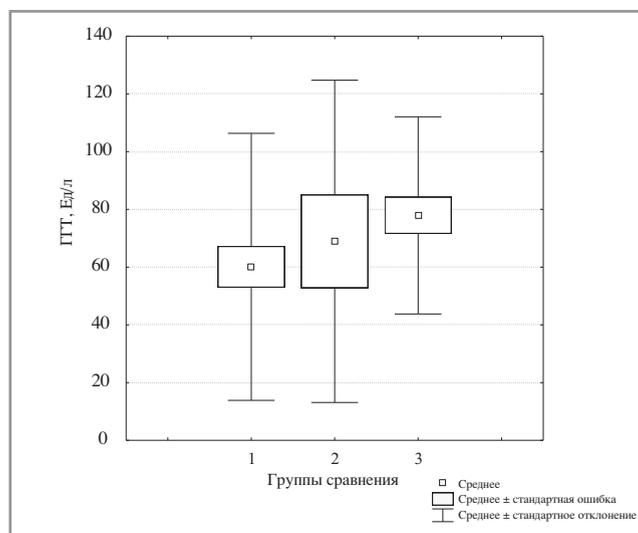
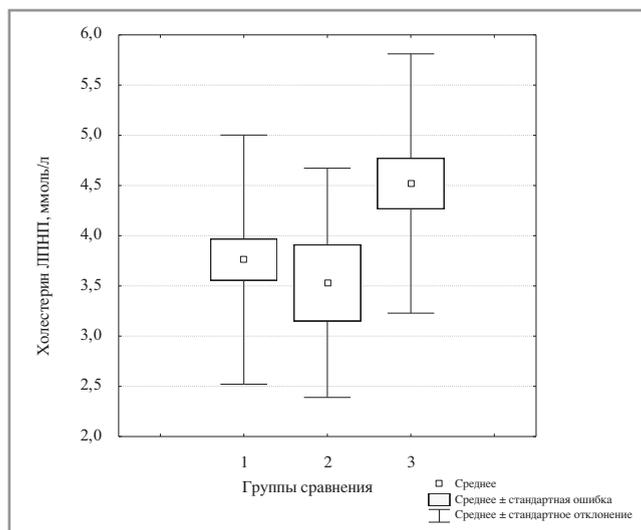


Рис. 3. Значение ГГТ в группах пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, перенесших ХЭ (3), страдающих НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем (2) и группе сравнения (1).

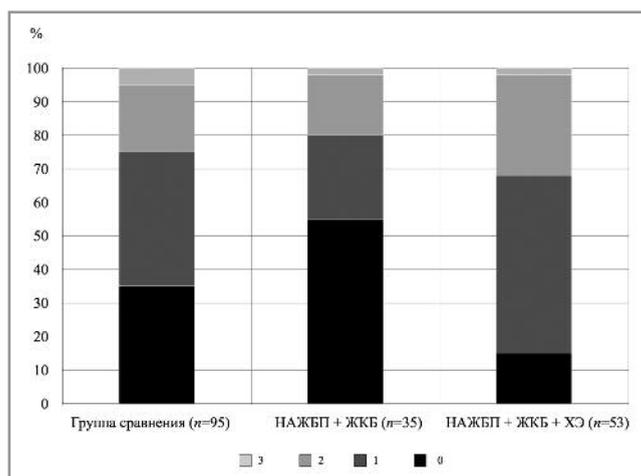
10 норм), поскольку высокая активность процесса могла исказить данные по фиброзу печени, оцениваемые по эластомерии, и затруднять проведение статистического анализа.

Дополнительно нами рассчитывался коэффициент соотношения АЛТ и АСТ. Известно, что доминирование АСТ над АЛТ является косвенным признаком токсического поражения печени и требует дополнительного внимания для исключения как алкогольного, так и лекарственного поражения печени. Вместе с тем, согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП [13], преобладание АСТ над АЛТ – неблагоприятный фактор прогрессирования НАЖБП от стеатогепатита в цирроз печени. Соотношение трансаминаз (АЛТ и АСТ) в нашем исследовании продемонстрировало доминирование АЛТ над АСТ и составило более 1,0 у всех обследуемых пациентов ( $1,69 \pm 0,85$ ).

Помимо оценки функциональных печеночных проб нами проведен анализ данных лабораторных исследований, полученных в ходе биохимического анализа крови, по выявлению тех изменений, которые свидетельствуют о наличии выраженности факторов риска прогрессирования НАЖБП. Уро-



**Рис. 4.** Значение холестерина ЛПНП в группах пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ перенесших ХЭ (3), страдающих НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем (2) и группе сравнения (1).



**Рис. 5.** Стадии фиброза по данным эластометрии в группах сравнения.

вень гликемии натощак оценен у всех пациентов. Повышение уровня глюкозы отмечено у 47 (27,8%) пациентов, гипер- и дислипидемия – у 130 (77%), гипертриглицеридемия – у 49 (29%).

При сравнительном анализе данных биохимического исследования крови установлено, что показатели цитолиза (повышение уровня АЛТ, АСТ) не имели статистически достоверных различий. Вместе с тем такой показатель, как ГГТ, повышен прежде всего среди пациентов основной группы, имеющих сопутствующую ЖКБ, имел статистически значимую прямую корреляционную связь с ЖКБ и ХЭ ( $r_s=0,242$ ;  $p \leq 0,01$  и  $r_s=0,298$ ;  $p \leq 0,01$  соответственно). Из показателей, отражающих метаболические стигмы жирового и углеводного обмена, установлено, что у лиц с сопутствующей ЖКБ и перенесенной ХЭ отмечаются более высокие показатели липопротеидов низкой плотности – ЛПНП ( $r_s=0,228$ ;  $p \leq 0,01$ ). Графическое отображение уровня ГГТ и ЛПНП в группах сравнения представлено на рис. 3, 4. Также нами выявлены более низкие значения гемоглобина, эрит-

роцитов, протромбинового индекса и более высокие – международного нормализованного отношения у пациентов с коморбидностью.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости является обязательным методом по оценке структуры печени для пациентов, страдающих НАЖБП. Наиболее информативными признаками, указывающими на наличие НАЖБП у лиц с факторами риска этого заболевания, считаются: увеличение размеров печени и повышение ее эхогенности, которое по данным УЗИ зафиксировано у 130 (71,43%) пациентов. У 88 (48,09%) человек по данным УЗИ диагностирована ЖКБ разной стадии, из них у 31 (18,3%) выявлено наличие конкрементов и билиарной взвеси в полости желчного пузыря, а именно: конкременты – у 20 (11,98%) пациентов, сладж – у 12 (7,19%), а у 53 (28,96%) проведена ХЭ, поэтому по УЗИ описано отсутствие желчного пузыря и проводилась оценка состояния его ложа, которое у всех пациентов без особенностей. У 159 (86,89%) лиц по данным УЗИ при описании структуры поджелудочной железы выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, а также повышенная эхогенность у 92 (50,27%) и зернистость – у 5 (2,73%) пациентов.

Достоверные различия при анализе данных мы выявили по показателю эхогенности печени: у пациентов без ЖКБ она у всех повышена, а у лиц с ЖКБ – без такого признака [13 (15,12%) человек ( $\chi^2=14,38$ ;  $p \leq 0,01$ )]. Также выявлена отрицательная корреляционная связь с ЖКБ и ХЭ и диаметром портальной вены [ $r_s=(-0,345)$ ,  $p \leq 0,01$ ].

Нашим пациентам проведена эластометрия печени, которая позволяет оценить неинвазивно стадию фиброза. Выявлено преобладающее большинство пациентов с I и II стадией фиброза печени – 71 (38,79%) и 40 (21,86%) человек соответственно. У 61 (33,3%) пациента фиброз не выявлен. Результаты распределения стадии фиброза в группах сравнения представлены на рис. 5. Обращает на себя внимание соотношение лиц с прогрессирующими стадиями фиброза (II и III) и непрогрессирующими (I и II) или его отсутствием у лиц в зависимости от сопутствующей ЖКБ или перенесенной ХЭ. У основной группы статистически достоверно выше число лиц с прогрессирующими стадиями фиброза (26,31% против 20,45% у пациентов группы сравнения), особенно у лиц после ХЭ (30,18%). Стадия фиброза печени имела положительную достоверно значимую взаимосвязь с ХЭ ( $r_s=0,366$ ;  $p \leq 0,01$ ).

## Обсуждение

Очевидным становится тот факт, что коморбидность НАЖБП и ЖКБ обусловлена общими факторами риска развития и прогрессирования болезней. Метаболический синдром (МС), ведущими механизмами развития которого являются висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, лежит в основе патогенетического взаимодействия рассматриваемых патологий. Результаты крупных исследований на популяциях лиц различных национальностей (азиатской, европейской, американской) демонстрируют существенно более высокую распространенность ЖКБ среди лиц с НАЖБП, при этом последняя рассматривается в качестве независимого предиктора холелитиаза [21–23]. В некоторых работах указывается, что фактором риска ЖКБ выступает первоначально МС, а не самостоятельно НАЖБП, которая рассматривается только как его компонент [24]. Привлекают внимание исследования, презентующие ХЭ как неблагоприятный фактор по прогрессированию проявлений МС (гипер- и дислипидемии, стеатоза печени, АГ) и ставящие под сомнение безобидность данной процедуры у пациентов с ЖКБ [25].

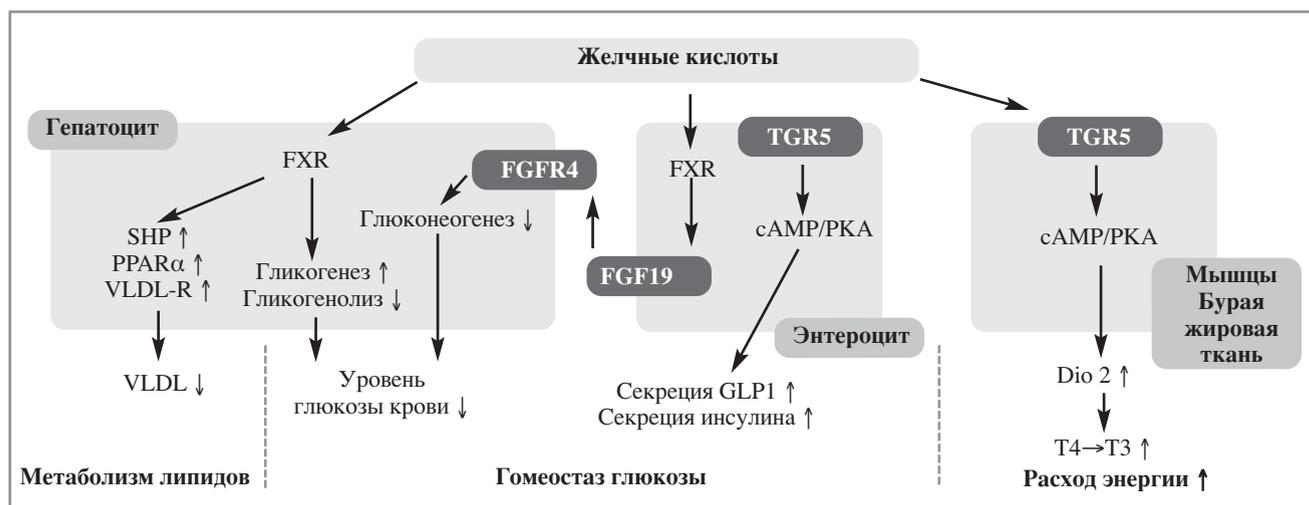


Рис. 6. Роль желчных кислот в метаболической регуляции [25].

Примечание. Dio 2 – йодтиронин дейоксидаза типа 2, T4 – тироксин, T3 – трийодтиронин, FGFR4 – рецептор 4 фактора роста фибробластов, PPAR $\alpha$  – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, SHP – малый гетеродимерный партнер, VLDL – холестерин ЛПНП, VLDL-R – рецепторы к холестерину ЛПНП, TGR5 – мембранный рецептор желчных кислот, cAMP/PKA – цАМФ/протеинкиназа А – зависимый путь, GLP1 – глюкагонподобный пептид 1.

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что пациенты с осложненной ЖКБ с высокой потребностью в ХЭ более подвержены формированию МС, чем пациенты без осложненной ЖКБ [26]. В поперечном исследовании С. Shen и соавт., проанализировав данные 5672 пациентов, установили, что распространенность МС зафиксирована на уровне 53,2% среди лиц с ЖКБ и 63,5% среди лиц с ХЭ [27].

Наша группа пациентов с НАЖБП имела все компоненты МС, что подтверждается отсутствием среди пациентов лиц с нормальной массой тела, высокой распространенностью АГ, СД 2-го типа, анамнестических и клинико-биохимических признаков нарушения обмена липидов и глюкозы. Распространенность ЖКБ среди наших пациентов оказалась на уровне 48,09%, среди которых в 60,23% проведена ХЭ. ЖКБ в нашем исследовании чаще регистрировалась у лиц старшей возрастной группы, женского пола и длительным течением НАЖБП, что согласуется с отечественными и зарубежными литературными данными о частой ассоциации ЖКБ с возрастом, женским полом, а это, в свою очередь, рассматривается как фактор риска развития болезни [23, 28, 29].

Мы установили, что у коморбидных пациентов при общей малосимптомности течения заболеваний высока частота и интенсивность синдрома диспепсии. Данный феномен объясним нарушением соотношения пула первичных и вторичных желчных кислот, их энтерогапатической циркуляции, повышением осмотического давления в кишечнике, развитием гипо- и гипермоторной дискинезии тонкой и толстой кишки, ведущих к нарушению состава кишечной микробиоты, что подтверждено клиническими и экспериментальными исследованиями у пациентов с ЖКБ и после ХЭ [30]. В частности, О.В. Лебедева в своем исследовании особенностью течения ЖКБ у молодых лиц с МС продемонстрировала, что особенностью являются более позднее выявление заболевания, текущего без характерной классической манифестации, и превалирование симптомов диспепсии (отрыжка, вздутие живота, диарея), что автор связывает с признаками синдрома избыточного бактериального роста у пациентов в постхолестистэктомическом периоде, ассоциированного с клинико-гистологической активностью НАЖБП [31]. Зарубежные коллеги, исследуя состав желчных кислот и микробиоту методами жидкостной хро-

матографии и секвенирования 16S-субъединицы РНК, установили, что пациенты с ЖКБ имели более высокие общие концентрации фекальных желчных кислот и сниженное микробное разнообразие, сопровождающееся уменьшением полезного рода *Roseburia* и обогащением некультивируемого рода *Oscillospira* по сравнению с контролем. Бактериальный состав у пациентов после ХЭ значительно изменен с увеличением числа видов рода *Bacteroidetes* [32].

Мы установили высокую распространенность и положительные взаимосвязи СД 2-го типа, ИБС, нарушения липидного обмена (увеличение уровня ЛПНП) у коморбидных пациентов, сила которых возрастала у лиц с удаленным желчным пузырем. Данные результаты подтверждают метаболическую активность двух рассматриваемых заболеваний. По данным итальянского исследования, только уровень тощаковой глюкозы ассоциирован с ЖКБ, а не СД 2-го типа [33]. В популяционном анализе типа «случай–контроль» базы данных практических исследований в Великобритании (22 574 случая ХЭ и 72 476 контроля) исследователи пришли к выводу, что ни наличие или длительность СД, ни использование пероральной антидиабетической терапии не ассоциированы с риском ХЭ [34]. Противоположное мнение в США, где ретроспективный анализ нескольких баз данных больных СД 2-го типа установил повышение в 1,9 раза риска развития заболеваний желчевыводящих путей (определяется как возникновение ЖКБ, острого холестистита или ХЭ) [35]. Литературные данные также свидетельствуют о высокой распространенности ССЗ среди пациентов с ЖКБ. Данная категория пациентов имеет на 23% выше риск возникновения крупных сердечно-сосудистых катастроф, который возрастает у лиц женского пола и в постхолестистэктомическом периоде [36]. По нашему мнению, необходимо также принимать во внимание приверженность пациентов приему статинов, для которых сообщалось положительное влияние как в отношении ЖКБ, так и клинико-гистологической активности НАЖБП [37, 38]. В нашей группе пациентов процент принимающих статины в группе после ХЭ статистически ниже, чем у пациентов с сохраненным желчным пузырем или лиц из группы сравнения.

Предполагается, что изменения гомеостаза глюкозы и липидов у пациентов с ЖКБ и после ХЭ могут быть объяснимы уменьшением скорости и объема выделения желчи в двенад-

цатиперстную кишку в ответ на прием пищи, что изменяет энтерогепатическую циркуляцию и индуцирует гиперактивность периферических ядерных и мембранных рецепторов желчных кислот. В частности, фарнезид X-рецептора (farnesoid X receptor – FXR), регулирующего глюкогеноз и липолиз на уровне гепатоцита и энтероцита. Взаимодействие с GPR116/TGR5 в жировой ткани и скелетных мышцах ведет к увеличению расхода энергии и предотвращению диет-индуцированного ожирения, а на уровне энтероцита данное взаимодействие может изменять инсулинорезистентность через стимулирование секреции инкретинового гормона глюконоподобного пептида-1 (GLP-1) [25, 39].

Установлено, что желчные кислоты индуцируют синтез и высвобождение фактора роста фибробластов (FGF) 15/19 в энтероцитах и желчном пузыре, и этот процесс опосредован FXR. Зная, что основными эффектами FGF19 является гиполлипидемический и гипогликемический, мы можем предположить его влияние на метаболический статус пациента (рис. 6) [40].

В вопросе влияния ЖКБ на течение НАЖБП имеются спорные данные, демонстрирующие как отсутствие воздействия [41], так и негативное воздействие – ухудшение состояния печеночной ткани (некровооспалительная инфильтрация, фиброз) по результатам биопсии печени [33]. Некоторые исследования говорят о двунаправленном влиянии в данном случае: в течение 5 лет наблюдения НАЖБП ассоциировалась с повышенным риском развития ЖКБ, а с другой стороны, ЖКБ и ХЭ связаны с повышенным риском развития инсульта и новых случаев стеатоза печени [42]. В этом же исследовании установлено, что пациенты с НАЖБП независимо от стадии фиброза печени по результатам неинвазивных тестов имели статистически значимую ассоциацию с развитием ЖКБ, даже после исключения возможных кофакторов (липиды, НОМА-IR, масса тела и др.).

В отношении ХЭ есть исследования, которые показывают значительное увеличение случаев развития стеатоза печени через 3 мес после операции [43]. Когортное исследование США Национального института здравоохранения и питания (NHANES III) продемонстрировало, что НАЖБП ассоциирована с ХЭ, а не с ЖКБ. Эта ассоциация сильнее у

мужчин, чем у женщин, так как 68% мужчин после ХЭ имели НАЖБП, что в 2 раза больше, чем у лиц противоположного пола. Кроме того, пациенты после ХЭ склонны к повышению трансаминаз и ГГТ в сыворотке крови и имеют в 2 раза больше шансов смерти от цирроза печени [44].

В нашем исследовании получилось, что биохимическая активность НАЖБП не ассоциирована с риском развития ЖКБ, и факт наличия камней в желчном пузыре или состояния после ХЭ не имели корреляционных взаимосвязей с уровнем аминотрансфераз, однако у пациентов с ХЭ достоверно выше показатель ГГТ. По нашим данным, больные после ХЭ имели достоверно чаще прогрессирующие стадии фиброза печени по данным эластометрии, обнаружены корреляции фиброза с фактом ХЭ, а не с ЖКБ в целом.

## Заключение

Установлена высокая распространенность ЖКБ среди пациентов с НАЖБП. Коморбидное течение ЖКБ и НАЖБП клинически характеризуется симптомами диспепсии (чувство горечи во рту, отрыжка) и общесоматическими жалобами (чувство слабости, повышенная утомляемость). У пациентов с ЖКБ и перенесенной ХЭ установлена высокая распространенность СД 2-го типа и ИБС. У лиц с сопутствующей ЖКБ и перенесенной ХЭ отмечаются более высокие показатели ЛПНП и ГГТ в сравнении с лицами без ЖКБ. Перенесенная ХЭ у пациентов, страдающих ЖКБ и НАЖБП, ассоциирована с формированием прогрессирующих стадий фиброза печени.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний номер НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl.):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, et al. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e0214. doi: 10.1097/MD.00000000000010214
- Abdeldyem SM, Goda T, Khodeir SA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with acute ischemic stroke is associated with more severe stroke and worse outcome. *J ClinLipidol.* 2017;11:915-9. doi: 10.1016/j.jacl.2017.04.115
- Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Гаус О.В., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: случайное или закономерное сочетание? *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum.* 2019;3:40-4 [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Gaus OV, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a random or regular combination? *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum.* 2019;3:40-4 (In Russ.)]. doi: 10.26442/26583739.2019.3.190489
- Henson JB, Simon TG, Kaplan A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(7):728-36. doi: 10.1111/apt.15660
- Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Translat Hepatol.* 2017;5:384-93. doi: 10.14218/JCTH.2017.00013
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;155(7):43-51 [Krolevets TS, Livzan MA. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastroenterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;155(7):43-51 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 38200880
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкащенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Мед. совет.* 2015;13:58-63 [Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Cherkashchenko NA. Leptin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. *Medical Council.* 2015;13:58-63 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X2015-13-58-63
- Da Zhou, Jian-Gao Fan. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2019-28. doi: 10.3748/wjg.v25.i17.2019
- Краснер Я.А., Осипенко М.Ф., Валуевских Е.Ю. и др. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019;3:63-73 [Krasner YaA, Osipenko MF, Valuyskikh EYu, et al. Frequency and features of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019;3:63-73 (In Russ.)].

11. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):57-65 [Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevets TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10):57-65 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
12. Jaruvongvanich V, Sanguankee A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digest Dis Sci*. 2016;61:2389-96. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2
13. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>
14. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124-31. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038
15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК*. 2015;6:31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *RZHGGK*. 2015;6:31-41 (In Russ.)].
16. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024.
17. Reddy SK, Zhan M, Alexander HR, El-Kamary SS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8301-11. doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8301
18. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):20-3 [Dicheva DT, Kuznetsova EI. Modern aspects of nonalcoholic fatty liver disease patients treatment. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):20-3 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.8.20-23
19. Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2011;140:508-16. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.060
20. Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):48-54 [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS. Features of the course of gallstone disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):48-54 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000550
21. 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. doi: 10.3109/00365521.2011.643481
22. 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. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x
23. 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. doi: 10.1186/s12876-014-0213-y
24. Lin IC, Yang YW, Wu MF, et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract*. 2014;15:138. doi: 10.1186/1471-2296-15-138
25. Yongsheng Chen, Shuodong Wu, Yu Tian. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest*. 2018;98:7-14. doi: 10.1038/labinvest.2017.95
26. Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol*. 2011;25:274-6. doi: 10.1155/2011/356761
27. Shen C, Wu X, Xu C, et al. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS ONE*. 2014;9:e88189. doi: 10.1371/journal.pone.0088189
28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya YeK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
29. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:38-44. doi: 10.1093/ajcn/80.1.38
30. Макарова Ю.В., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б. Гастроинтестинальные симптомы у больных желчнокаменной болезнью в динамике 10-летнего наблюдения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;155(7):30-6 [Makarova YV, Osipenko MF, Litvinova NV, Voloshina NB. Gastrointestinal symptoms in patients with gallstone disease in the dynamics of 10-year observation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;155(7):30-6 (In Russ.)].
31. Лебедева О.В., Буеверов А.О., Буеверова Е.Л., Никитина Л.О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. *Альманах клин. медицины*. 2017;45(5):384-91 [Lebedeva OV, Bueverov AO, Bueverova EL, Nikitina LO. The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):384-91 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391
32. Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. *Environ Microbiol Rep*. 2015;7:874-80. doi: 10.1111/1758-2229.12319
33. Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone Disease Is Associated with More Severe Liver Damage in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41183. doi: 10.1371/journal.pone.0041183
34. Bodmer M, Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Diabetes mellitus and the risk of cholecystectomy. *Dig Liver Dis*. 2011;43:742-7. doi: 10.1016/j.dld.2011.04.014
35. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32:834-8. doi: 10.2337/dc08-1755
36. Lailai Fan, Baihui Chen, Zhijuan Dai. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *Sci Reports*. 2017;7:15104. doi: 10.1038/s41598-017-15430-5
37. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology*. 2009;136:1593-600. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.042
38. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS, Ciccarone JH. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ*. 2014;349:g3743. doi: 10.1136/bmj.g3743:10.1136/bmj.g3743
39. Буеверов А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):17-23 [Bueverov AO. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23
40. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Мед. алфавит*. 2019;2(13):52-6 [Akhmedov VA, Gaus OV. Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with metabolic syndrome. *Medical Alphabet*. 2019;2(13):52-6 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56
41. Yilmaz Y, Ayyildiz T, Akin H, et al. Gallstone Disease Does Not Predict Liver Histology in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2014;8(3):313-7. doi: 10.5009/gnl.2014.8.3.313
42. Yoosoo Chang, Yoo-Hun Noh, Byung-Seong Suh, et al. Bidirectional Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease: A Cohort Study. *J Clin Med*. 2018;7:458. doi: 10.3390/jcm7110458
43. Yun S, Choi D, Lee KG, et al. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg*. 2016;40:1412-21. doi: 10.1007/s00268-015-3396-7
44. Kwak MS, Kim D, Chung GE, et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6287-95. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6287

Поступила 18.05.2020