

Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

А.О. Буверов[✉]

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

АО «Группа компаний Объединенные медицинские системы», Москва, Россия

[✉]bcl72@yandex.ru

Аннотация

Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), желчнокаменной болезни (ЖКБ) и холецистэктомии (ХЭ) служит предметом исследования биохимиков, патофизиологов, морфологов, клиницистов. Взаимная ассоциация ЖКБ и НАЖБП реализуется в первую очередь посредством инсулинорезистентности. Однако в последние годы появились убедительные данные о том, что не только и не столько ЖКБ, сколько ХЭ играет важную роль в прогрессировании НАЖБП. Это обусловлено нарушением эндокринного баланса и сигнальной функции желчных кислот, а также развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Дальнейшее изучение этих взаимоотношений не только позволяет воздержаться от необоснованных оперативных вмешательств, но и открывает перспективы разработки новых методов лечения. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) может быть применена у таких пациентов с двойной целью – воздействие на патогенетические механизмы НАЖБП и уменьшение литогенности желчи.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, патогенез.

Для цитирования: Буверов А.О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 93–97. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190503

Review

Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression

Aleksei O. Bueverov[✉]

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

United Medical Systems Group of Companies, Moscow, Russia

[✉]bcl72@yandex.ru

Abstract

Association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholelithiasis, and cholecystectomy is a research subject for biochemists, pathophysiologists, morphologists and clinical physicians. Association between cholelithiasis and NAFLD is mostly presented by insulin resistance. Although in present years solid evidence have emerged showing that not so much cholelithiasis as cholecystectomy has an important role in NAFLD progression. It is determined by endocrine balance and bile acids signal function disturbance as well as by small bowel bacterial overgrowth syndrome development. Further study of these interrelations not only will allow holding from unreasonable surgeries, but will also offer perspectives for development of new treatment methods.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, cholecystectomy, pathogenesis.

For citation: Bueverov A.O. Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 93–97. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190503

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к числу наиболее распространенных хронических нозологических форм в общей популяции. НАЖБП представляет собой гетерогенную группу с широкой вариабельностью проявлений – от умеренного стеатоза до активного гепатита с развитием септального фиброза и цирроза печени. На сегодняшний день НАЖБП многими авторами рассматривается как мультисистемное заболевание с разнообразными внепеченочными проявлениями, такими как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, гипотиреоз, поликистоз яичников, псориаз. Более того, именно кардиоваскулярная патология выступает в качестве основной причины смерти больных НАЖБП; на 2-м месте находятся злокачественные опухоли, и лишь на 3-м – цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак [1–3].

Широкая вариабельность течения НАЖБП служит основанием для поиска факторов риска, определяющих скорость ее прогрессирования и вероятность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Среди них наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома (МС) – ожирение, инсулинорезистентность, диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия [4, 5]. В последние годы этот список пополнился двумя новыми факторами – желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и тесно связанной с последней холецистэктомией (ХЭ).

Аналогично НАЖБП ЖКБ ассоциирована с инсулинорезистентностью и компонентами МС, такими как ожирение, диабет 2-го типа и атеросклероз [6]. Заболеваемость обеими нозологическими формами выше у представителей ряда национальностей и увеличивается с возрастом. Наличие ЖКБ также сопряжено с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [4, 6–9]. При этом ХЭ, выполняемая зачастую без достаточных оснований пациентам с бессимптомной ЖКБ, не ведет к снижению упомянутых рисков [10]. Более того, новым аргументом против необоснованной ХЭ может служить более раннее возникновение или ускорение прогрессирования предшествующей НАЖБП.

Пересмотр представлений о функциях желчного пузыря

Традиционное представление о желчном пузыре как о пассивном резервуаре желчи в настоящее время подвергается ревизии. 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 (FGF15/19*) – 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 [11]. 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 продуцирует ряд сигнальных молекул, модулирующих важные метаболические процессы [12, 13]. Реверсивный транспорт жидкости в постпрандиальном периоде осуществляется одновременно с секрецией бикарбонатов; этот процесс опосредуется циклическим аденозинмонофосфатом и запускается рядом нейрогуморальных факторов, таких как вазоактивный интестинальный пептид. Секреция желчи в просвет пузыря представляет собой кальцийзависимый энергоемкий процесс с участием присутствующей в желчи аденозинтрифосфорной кислоты 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].

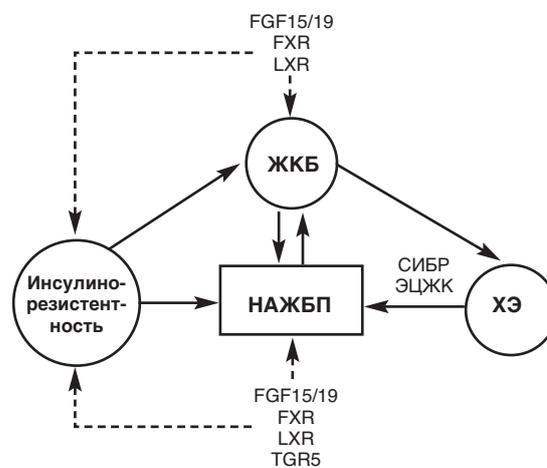
Патофизиологические связи НАЖБП, ЖКБ и ХЭ

При рассмотрении общих патогенетических механизмов НАЖБП и ЖКБ в первую очередь привлекает внимание инсулинорезистентность. Действительно, системная и печеночная инсулинорезистентность рассматривается в качестве ключевого патофизиологического звена НАЖБП [15], а печеночная – играет важнейшую роль в формировании холестериновых конкрементов [9]. В последние годы накоплены данные, что эта связь не однонаправленная, и нарушение нормального функционирования желчного пузыря может инициировать либо усиливать инсулинорезистентность [14, 16, 17].

Типичная для НАЖБП системная инсулинорезистентность обуславливает снижение контрактильности желчного пузыря у лиц без сахарного диабета и с нормальной массой тела [18]. Усиленный липогенез de novo в условиях инсулинорезистентности способствует развитию печеночного стеатоза посредством активации «липогенной ветви» инсулинового сигнального пути в гепатоцитах [19, 20]. В регуляции печеночного липогенеза участвуют несколько транскрипционных факторов, в том числе печеночный X-рецептор (LXR). 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, при этом печеночная экспрессия LXR коррелирует с тяжестью течения НАЖБП [21]. 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 [21]. FXR также регулирует экспрессию канали-

УДХК (Урсосан) может быть применена у таких пациентов с двойной целью – воздействие на патогенетические механизмы НАЖБП и уменьшение литогенности желчи.

Ursodeoxycholic acid (Ursosan) can be used in such patients with a double purpose – to influence the pathogenetic mechanisms of NAFLD and to reduce the lithogenicity of bile.



Примечание. ЭЦЖК – энтерогепатическая циркуляция ЖК, FGF15/19 – фактор роста фибробластов 15/19, FXR – фарнезоидный X-рецептор, LXR – печеночный X-рецептор, TGR5 – мембранный рецептор ЖК.

кулярных транспортеров ABCB11 и ABCB4, которые перемещают, соответственно, ЖК и фосфатидилхолин в желчь, что влияет на билиарную растворимость холестерина. Роль FXR в патогенезе как НАЖБП, так и ЖКБ позволяет рассматривать его в качестве перспективной терапевтической мишени [22].

Наблюдения, указывающие на усиление инсулинорезистентности и связанных с ней заболеваний, включая НАЖБП, после ХЭ заставили задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регуляции действия инсулина и обмена веществ в целом. Так, ХЭ у мышей ведет к повышению расхода энергии, билиарной секреции холестерина и ЖК, сопряженной с повышением концентрации последних в крови [16]. ХЭ также умеренно, но статистически значимо увеличивает содержание в ткани печени триглицеридов и скорость секреции липопротеинов очень низкой плотности; влияния на уровни тощакового инсулина и глюкозы при этом отмечено не было [23].

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 [24], а его удаление значительно увеличивает скорость этого процесса [25]. 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 [21, 26]. На модели TGR5-дефицитных мышей доказана роль этого рецептора в изменении энергетического баланса после ХЭ [16], 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 FGF15/19 в энтероцитах, и этот процесс опосредован FXR. FGF15/19 поступает в печень по воротной вене и снижает интенсивность синтеза ЖК, подавляя активность CYP7A1 через транскрип-

*FGF15 у мыши, FGF19 – у человека.

ционные механизмы [27]. У мышей с сахарным диабетом он также регулирует энергообмен и чувствительность тканей к инсулину, по-видимому, путем активации термогенеза в бурой жировой ткани [28]. Недавно обнаружено, что FGF19 также продуцируется эпителиальными клетками желчного пузыря у человека и его синтез снижается у больных ЖК [29]. Оказалось, что уровень FGF15/19 снижен и у пациентов с НАЖБП [30]. Скорее всего, описанные изменения обусловлены общим патогенетическим звеном – инсулино-резистентностью [9, 18].

Другой ЖК-зависимый сигнальный путь, регулирующий энтерогепатическую циркуляцию, опосредован мембранным рецептором ЖК TGR5 [31, 32]. Активация TGR5 в энтероэндокринных L-клетках подвздошной кишки и периферических тканях модулирует гомеостаз глюкозы и липидов посредством стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 [33]. 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 ХЭ или, возможно, выраженной дисфункции желчного пузыря, ведущего к накоплению в печени триглицеридов [17, 34–36]. 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 [37]. 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 ХЭ схематически представлены на рисунке.

Клинические последствия

В первую очередь необходимо отметить наличие убедительных клинических доказательств связи НАЖБП с

ЖКБ. В частности, 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 [7]. 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% доверительный интервал – ДИ 1,14–1,55) [13]. Большинство авторов придают ключевое значение в качестве общего звена патогенеза МС, НАЖБП и ЖКБ инсулинорезистентности [9, 18, 21].

Упомянутые работы включали пациентов, перенесших ХЭ, что представляется логичным, так как последняя в подавляющем большинстве случаев выполняется по поводу ЖКБ. Однако данные последних лет свидетельствуют о самостоятельной роли ХЭ как фактора риска НАЖБП.

Так, в исследовании NHANES с 12 232 участниками НАЖБП после ХЭ встречалась достоверно чаще – ОР 2,4, 95% ДИ 1,8–3,3, при этом у них в 1,8 раза чаще была повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) и в 1,7 раза – γ -глутамилтрансферазы [38]. Более того, у лиц с ХЭ в анамнезе отмечена в 2 раза большая вероятность госпитализации или смерти вследствие цирроза печени (ОР 2,1, 95% ДИ 1,1–4,0) [39]. Еще в 2 работах отмечено нарастание частоты НАЖБП после ХЭ в сравнении как с контролем, так и с пациентами с ЖКБ [40, 41]. Таким образом, ассоциация НАЖБП именно с ХЭ, а не с ЖКБ, по поводу которой она проводилась, позволяет обозначить ее в качестве самостоятельного этиопатогенетического фактора [13, 42]. В подтверждение этой гипотезы свидетельствуют кросс-секционные исследования, результаты которых указывают на повышенный риск МС именно у холецистэктомированных, а не у пациентов с ЖКБ и здоровых лиц [40, 43]. Магнитно-резонансное определение протонной фракции жира показало, что через 2 года после ХЭ у пациентов с нормальной массой тела доля жировой ткани значительно увеличивалась [36].

Из 200 пациентов с НАЖБП, перенесших ХЭ, включенных в исследование R. Najong и соавт., у 138 был установлен неалкогольный стеатогепатит. Эта группа характеризовалась более высокими показателями массы тела, индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также щелочной фосфатазы [44]. К. Khaw и соавт. сравнили две когорты пациентов с ЖКБ, оперированных в 2001–2004 и

2011–2014 гг. соответственно. 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 [45]. Не вполне ясно, можно ли рассматривать эти различия как результат нарастания распространенности НАЖБП в популяции, либо определенную роль играют сроки выполнения ХЭ. Наши собственные результаты, 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 ($r = 0,32$; $p < 0,05$). У пациентов после ХЭ 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 ($r = 0,77$; $p = 0,047$) [37]. В метаанализе 11 наблюдательных исследований, из которых 6 были когортными, а 5 типа «случай–контроль», показано, что как холецистолитиаз (ОР 5,40, 95% ДИ 3,69–7,89), так и ХЭ (ОР 1,59, 95% ДИ 1,01–2,51) ассоциировались со злокачественными новообразованиями печени, в большей степени с внутрипеченочной холангиокарциномой (холецистолитиаз 11,06, 95% ДИ 6,99–17,52; ХЭ – ОР 3,51, 95% ДИ 1,84–6,71) [46]. ХЭ оказалась также сопряженной с повышенным риском карцинома тонкой кишки [14]. Механизмы данной ассоциации пока не расшифрованы, но можно предположить, что они по крайней мере частично пересекаются с таковыми при НАЖБП. Недавно опубликованный метаанализ Y. Chen и соавт. подтвердил роль ХЭ в патогенезе НАЖБП, хотя и уменьшил ее риск по сравнению с предыдущими работами – 1,17 (95% ДИ 1,03–1,33) [47].

В задачу настоящего обзора не входит описание подходов к лечению НАЖБП после ХЭ, при том что они не отличаются от стандартных. Тем не менее следует обратить внимание, что урсодезоксихолевая кислота – УДХК (Урсосан) может быть применена у таких пациентов с двойной целью – воздействие на патогенетические механизмы НАЖБП и уменьшение литогенности желчи. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании V. Ratziu и соавт. терапия УДХК в дозе 28–35 мг/кг в день значительно снижала активность АЛТ по сравнению с плацебо: 28,3 и 1,6% соответственно, $p < 0,001$. У 24,5% больных к концу 12-месячной терапии уровень АЛТ нормализовался, причем этот результат не зависел от динамики массы тела. Более того, высокодозовая терапия УДХК уменьшала активность сывороточных маркеров фиброгенеза по данным FibroTest ($p < 0,001$), показателей гликемии и инсулинорезистентности [48]. Рандомизированное исследование с парными биопсиями печени продемонстрировало достоверное ($p = 0,011$) уменьшение выраженности лобулярного воспаления на фоне 18-месячного лечения УДХК в дозе 23–28 мг/кг в день [49]. Улучшению результатов способствует комбинированная терапия [50]. С другой стороны, в метаанализе 13 рандомизированных исследований подтверждено значимое снижение формирования желчных конкрементов на фоне применения УДХК (ОР 0,33, 95% ДИ 0,18–0,60) и риска ХЭ при клинически манифестных конкрементах (ОР 0,2, 95% ДИ 0,07–0,53) [51].

Выводы, итоги, перспективы

На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что между НАЖБП, ЖКБ и ХЭ 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 инсулинорезистентности. Следовательно, рассматривая перспективы общих терапевтических подходов к лечению обоих заболеваний, необходимо упомянуть об инсулиносенситизерах нового поколения, а также агонистах FXR, которые уже появились на фармацевтическом рынке. Все больше появляется убедительных данных – как экспериментальных, так и клинических – о связи ХЭ 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 (СИБР) и последующей бактериальной и эндотоксиновой транслокации. Таким образом, выполнение «профилактической» ХЭ при отсутствии четких показаний может быть не только нецелесообразным, но и опасным, принимая во внимание риск поздних осложнений НАЖБП и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138–53.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT. Modeling NAFLD burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018. pii: S0168-8278(18)32121–32124.
- Li AA, Ahmed A, Kim D et al. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver* 2019. DOI: 10.5009/gnl19069.
- Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. 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.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65: 146–81.
- Mendez-Sanchez N, Bahena-Aponte J, Chavez-Tapia NC et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 827–30.
- Ahmed MH, 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.
- Самсонов А.А., Плотнокова Е.Ю., Рубан А.П. и др. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия – что дальше? *Мед. совет.* 2014; 4: 50–4. [Samsonov A.A., Plotnikova E.Yu., Ruban A.P. et al. Zhelchnokamennaya bolezn', kholetsistektomiya – chto dal'she? *Med. sovet.* 2014; 4: 50–4 (in Russian).]
- Lammert F, Gurusamy K, Ko CW et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16024.
- Chiang JY. 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.
- Houssel 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.
- 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.
- Chang Y, Noh YH, Suh BS et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and gallstone disease: a cohort study. *J Clin Med* 2018; 7 (11). pii: E458.
- 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 MS, Goldstein JL. 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.

20. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 726–35.
21. Tanaka N, Aoyama T, Kimura S, Gonzalez FJ. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther* 2017; 179: 142–57.
22. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65: 350–62.
23. 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.
24. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008; 47: 2112–26.
25. Roda E, Aldini R, Mazzella G et al. Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut* 1978; 19: 640–9.
26. Deuschmann K, Reich M, Klindt C et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta* 2017.
27. 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.
28. Kiewer SA, Mangelsdorf DJ. Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway. *Dig Dis* 2015; 33: 327–31.
29. 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.
30. 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.
31. Pols TW, Noriega LG, Nomura M et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis* 2011; 29: 37–44.
32. Keitel V, Haussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 412–19.
33. Thomas C, Gioiello A, Noriega L et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167–77.
34. Jones SA. Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol* 2012; 728: 171–82.
35. Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 368 (1–2): 17–29.
36. 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.
37. 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. Vliianie kholetsistektomii v molodom vozraste na techenie metabolicheskogo sindroma u zhenshchin. *Al'manakh klin. med.* 2017; 45 (6): 326–33 (in Russian).]
38. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 952–8.
39. Ioannou GN. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1364–73.
40. 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.
41. Yun S, Choi D, Lee KG et al. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg* 2016; 40: 1412–21.
42. Nervi F, Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 959–61.
43. Shen C, Wu X, Xu C et al. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS One* 2014; 9: e88189.
44. Hajong R, Dhal MR, Naku N et al. Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Family Med Prim Care* 2018; 7 (6): 1375–8.
45. Khaw KBC, Choi RH, Kam JH et al. 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.
46. Guo L, Mao J, Li Y et al. Cholelithiasis, cholecystectomy and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 (4): 834–8.
47. Chen Y, Wu S, Tian Y et al. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest* 2018; 98 (1): 7–14.
48. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54 (5): 1011–9.
49. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52 (2): 472–9.
50. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
51. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (7): 1090–100.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Буверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», вед. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», президент Фонда поддержки и развития доказательной медицины, АО «Группа компаний Объединенные медицинские системы». E-mail: bcf72@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-5041-3466>

Aleksei O. Bueverov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, United Medical Systems Group of Companies. E-mail: bcf72@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-5041-3466>

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019