BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-103-109

Особенности течения ЖКБ у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Уфимцева И. В.[2], Пирогова И. Ю.[1], Синицын С. П.[1], Яковлева С. В.[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия

[2] ООО Медицинский центр Лотос, Челябинск, ул. Ленина, д. 17, Россия

Для цитирования: Уфимцева И. В., Пирогова И. Ю., Синицын С. П., Чулков В. С., Яковлева С. В. Особенности течения ЖКБ у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 103–109. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-103-109

✉ *Для переписки:*
Пирогова Ирина Юрьевна
irina_pirogova@inbox.ru

Пирогова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, руководитель центра гастроэнтерологии МЦ Лотос Челябинск
Синицын Сергей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии
Уфимцева Ирина Владимировна, врач гастроэнтеролог
Яковлева София Васильевна, врач кардиолог

Резюме

Цель работы: усовершенствовать диагностическую и лечебную тактику у пациентов с ЖКБ в сочетании с НАЖБП с учетом влияния коморбидности.

Материалы и методы: Обследовано 180 человек, обратившихся в МЦ Лотос г. Челябинска в период 2018–2020 гг с ЖКБ и НАЖБП в возрасте от 19 до 65 лет. В исследование включены 128 женщин (72%) и 52 мужчины (28%). Средний возраст участников составил 51,3 ±9 лет. В работе учитывались анамнестические (коморбидная патология) антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность талии). Всем пациентам были выполнены общеклинические, биохимические анализы крови, УЗИ брюшной полости, МСКТ брюшной полости с оценкой плотности ткани печени, желчи и камней желчного пузыря.

Результаты исследования: Исследование показало, что среди пациентов с ЖКБ в сочетании с НАЖБП коморбидность имели 56%. Желчные камни малой плотности выявлены у 41,6%, большой плотности у 58,4%. Коморбидная патология была представлена ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией эндокринной системы, заболеваниями ЖКТ и заболеваниями почек и мочевыделительной системы. В группе пациентов с желчными камнями плотности более 75 ед по Хаунсфилду чаще встречалась коморбидная патология, была выше степень стеатоза и фиброза печени. На фоне лечения УДХК 15 мг\кг положительная динамика была у пациентов с камнями малой плотности: снижение показателей плотности и размера камня(эффективный литолиз), нормализация плотности печени, нормализация показателей цитолиза, холестаза, углеводного обмена. У пациентов с желчными камнями более 75 ед по Хаунсфилду наблюдалось снижение плотности желчи без эффективного литолиза, нормализация стигм цитолиза, холестаза, коррекция показателей липидного и углеводного обмена.

Заключение: у пациентов с ЖКБ в сочетании с НАЖБП чаще встречается коморбидная патология, которая отрицательно влияет на результативность литолиза и ухудшает прогноз у данных пациентов. Медикаментозный литолиз у данных пациентов возможен лишь на начальной стадии заболевания при наличии камней малой плотности и размеров. Терапия УДХК позволяет контролировать плотность желчи и размер камней желчного пузыря, активность воспалительного процесса в печени, профилактируя прогрессирование и осложнения НАЖБП и ЖКБ у коморбидных пациентов.

EDN: HWYFEM

Ключевые слова: Желчекаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, литолиз, коморбидность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-103-109

Features of the course of gallstone disease in comorbid patients with non-alcoholic fatty liver disease

I. V. Ufimtseva[2], I. Y. Pirogova[1], S. P. Sinitsyn[1], S. V. Yakovleva[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

[2] OOO Medical Center Lotos, build.17, Lenina str, Chelyabinsk, Russia

For citation: Ufimtseva I. V., Pirogova I. Y., Sinitsyn S. P., Chulkov V. S., Yakovleva S. V. Features of the course of gallstone disease in comorbid patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;203(7): 103–109. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-103-109

✉ *Corresponding author:*
Irina Yu. Pirogova
irina_pirogova @inbox.ru

Irina Yu. Pirogova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy, Head of the Gastroenterology Center
Sergey P. Sinitsyn, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy
Irina V. Ufimtseva, gastroenterologist
Sofiya V. Yakovleva, cardiologist

Summary

Objective: to improve diagnostic and therapeutic tactics in patients with cholelithiasis in combination with NAFLD, taking into account the impact of comorbidity.

Materials and methods: We examined 180 people who applied to the Lotos Medical Center in Chelyabinsk in the period 2018–2020 with cholelithiasis and NAFLD at the age of 19 to 65 years. The study included 128 women (72%) and 52 men (28%). The mean age of the participants was 51.3±9 years. The work took into account anamnestic (comorbid pathology) anthropometric data (height, body weight, body mass index, waist circumference). All patients underwent general clinical, biochemical blood tests, ultrasound of the abdominal cavity, MSCT of the abdominal cavity with an assessment of the density of liver tissue, bile and gallbladder stones.

Results of the study: The study showed that among patients with cholelithiasis in combination with NAFLD, 56% had comorbidity. Gallstones of low density were found in 41.6%, high density in 58.4%. Comorbid pathology was represented by obesity, cardiovascular diseases, pathology of the endocrine system, diseases of the gastrointestinal tract and diseases of the kidneys and urinary system. In the group of patients with gallstones with a density of more than 75 Hounsfield units, comorbid pathology was more common, and the degree of liver steatosis and fibrosis was higher. During treatment with UDCA 15 mg/kg, positive dynamics was observed in patients with low-density stones: a decrease in stone density and size (effective litholysis), normalization of liver density, normalization of cytolysis, cholestasis, and carbohydrate metabolism. In patients with gallstones over 75 Hounsfield units, there was a decrease in bile density without effective litholysis, normalization of cytolysis stigmas, cholestasis, correction of lipid and carbohydrate metabolism.

Conclusion: in patients with cholelithiasis in combination with NAFLD, comorbid pathology is more common, which negatively affects the effectiveness of litholysis and worsens the prognosis in these patients. Medical litholysis in these patients is possible only at the initial stage of the disease in the presence of stones of low density and size. UDCA therapy makes it possible to control the density of bile and the size of gallbladder stones, the activity of the inflammatory process in the liver, preventing the progression and complications of NAFLD and cholelithiasis in comorbid patients.

Keywords: Cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, litholysis, comorbidity

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Коморбидность пациентов в общетерапевтической практике является скорее правилом, чем исключением. Отмечается увеличение частоты коморбидности с возрастом, особенно у женщин. Так, количество сосуществующих заболеваний у молодых пациентов в среднем составляет 2,8, у людей старшего возраста – 6,8. Частота встречаемости коморбидности наблюдается у 69% больных в возрасте 18–44 лет, достигает 93% у пациентов 45–64 лет и 98% у лиц старше 65 лет [1].

Стремительный рост ожирения и метаболического синдрома (МС) среди населения увеличивает распространенность НАЖБП и ЖКБ. В метаанализе, проведенном M. Chowdhury и соавт. в 2018 г., включающем 10 исследований, были получены данные, свидетельствующие о том, что распространенность МС варьирует от 20 до 37% среди населения [2]. Положительная корреляция между избыточной массой тела икамнеобразованием зафиксирована во многих исследованиях, в которых была изучена взаимосвязь между МС и ЖКБ [3–7]. В метаанализе, проведенном C. Fairfieldи соавт. в 2019 г., анализирующим 14 исследований, была доказана ассоциация между ЖКБ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Обсуждается формирование гастроэнтерологических кластеров метаболического синдрома, называемых «метаболической триадой». К ним относят заболевания пищевода, включающие эндоскопически негативную ГЭРБ с внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; заболевания печени и билиарного тракта – неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, ЖКБ, заболевания толстой кишки – дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы [9]. Данные ряда авторов показывают, что высокий уровень триглицеридов приводит к снижению моторики желчного пузыря, что является несомненным фактором, влияющим на развитие и течение ЖКБ [10].

В исследованиях приводятся убедительные данные о том, что МС является не только фактором риска манифестации ЖКБ, но и ее осложненного течения [11]. МС также часто определяет возникновение таких распространенных и опасных для жизни осложнений ЖКБ, как острый холецистит, острый холангит и билиарный панкреатит. Поэтому решение данной проблемы связано с необходимостью раннего выявления дополнительных факторов риска холелитиаза, оптимизации ранней диагностической и прогностической модели существующей полиорганной патологии с целью уменьшения прогрессирования заболевания и его осложнений.

Вклад во взаимное отягчающее влияние двух заболеваний вносит воспаление, запускающее развитие стеатогепатита и фиброгенез в печени, а также поддерживающее литогенез в желчном пузыре [12]. Кроме того, механизм камнеобразования при НАЖБП может быть запущен нарушением липидного обмена, угнетением окисления жирных кислот и усилением липогенеза [13]. При хронических заболеваниях печени повышенный риск камнеобразования в желчном пузыре связан с поражением гепатоцитов, следствием чего являются снижение синтеза и нарушение транспорта желчных кислот, уменьшение секреции аполипопротеинов AI и AII [16].

Таким образом, образование холестериновых камней в желчном пузыре является следствием сочетанного влияния целого ряда местных и общих факторов, а ЖКБ следует рассматривать как проявление системных нарушений метаболического и воспалительного генеза.

Рутинным методом исследования печени и желчного пузыря является УЗИ брюшной полости. Чувствительность и специфичность УЗИ по выявлению стеатоза и фиброза печени составляет 60–94% и 88–95% соответственно и снижается по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза [14]. Для неинвазивной оценки стадии фиброза у больных НАЖБП предложены различные расчетные формулы (NAS, Bard, ELF, FIB 4, APRI, Fibrotest и др.) Из инструментальных неинвазивных методов диагностики для определения стадии фиброза и стеатоза успешно используется эластография, которая выполняется с помощью аппарата фиброскан (FibroScan).

УЗИ не позволяет определить плотность камня и предположить его состав, что необходимо для выбора тактики лечения ЖКБ. Тактика лечения ЖКБ будет определяться плотностью и размером камня. Плотность до 100 ед Хаунсфилда по МСКТ и размер камня до 15 мм дает возможность консервативной терапии (литолиза) препаратами УДХК, при условии наличия единичных камней или заполнения менее 1\3 желчного пузыря. Камни плотностью более 100 ед и более 15 мм являются пигментными или содержат билирубинат кальция, эффективность литолиза таких камней минимальна [15]. Оценка состава желчных камней исходя из плотности в единицах Хаунсфилда по данным МСКТ представлена *в таблице 1.*

Цель работы: усовершенствовать диагностическую и лечебную тактику у пациентов с ЖКБ в сочетании с НАЖБП с учетом влияния коморбидности.

Таблица 1. Плотность камней по данным МСКТ желчного пузыря у пациентов с ЖКБ (*Скворцова Т. Э. 2007*)

Средняя плотность желчи	Рентгенонегативные камни	Слабоконтрастные камни	Рентгенопозитивные камни
10–15 HU	40–75 HU	75–100 HU	Более 100 HU

Материалы и методы

Исследование проведено методом поперечного среза. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южноуральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Метод выборки: сплошной по мере обращения.

Критерии включения:

1. Возраст 18–60 лет.
2. Наличие сочетания НАЖБП и ЖКБ.
3. Плотность камня по шкале Хаунсфилда не более 120 ед
4. Согласие на участие в исследовании

Критерии исключения:

1. Злокачественные новообразования (в анамнезе до 5 лет).
2. Ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие контакт.
3. Наличие других по этиологии заболеваний печени.

Для сбора данных и их последующего анализа разработана индивидуальная регистрационная карта, где отмечали жалобы, возраст, пол, данные анамнеза заболевания (продолжительность заболевания), данные анамнеза жизни (сопутствующие заболевания), данные физикального осмотра (масса тела, рост, окружность талии), результаты проведенных лабораторных, инструментальных обследований, данные о приеме лекарственных препаратов на момент включения пациента в исследование по поводу основного заболевания и сопутствующей патологии.

Обследовано 180 человек, обратившихся в МЦ «Лотос» г. Челябинска в период 2018–2020 г с ЖКБ и НАЖБП в возрасте от 19 до 65 лет. В исследование включены 128 женщин (72%) и 52 мужчины (28%). Средний возраст участников составил 51,3±9 лет. Среди 180 пациентов коморбидность имели 102 человека (56%). Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла от полугода до 18 лет (средний показатель 4,8±0,31 лет). В работе учитывались анамнестические (коморбидная патология), антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность талии). Всем пациентам были выполнены общеклинические, биохимические анализы крови, УЗИ брюшной полости (для верификации стеатоза, и камней желчного пузыря), МСКТ брюшной полости (для определения плотности камня, размера камня, плотности печени и поджелудочной железы, атеросклероза сосудов, а также сопутствующих заболеваний ЖКТ), всем пациентам рассчитан индекс коморбидности CIRS-G. Всем пациентам назначалась УДХК в дозе 15 мг/кг на 6 месяцев. Для проведения статистического анализа использовался пакет прикладных программ MicrosoftExcel, STATISTICA 6.1, $p<0,05$ считался статистически значимым.

Результаты исследования

Результаты МСКТ печени и желчного пузыря позволили определить состав камня желчного пузыря и разделить пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ на группы. Желчные камни малой плотности (до 75 ед) выявлены у 75 человек (41,6%) – 1 группа, большей плотности у 105 человек (58,4%) – 2 группа. Анализ результатов исследования показал преобладание камней большой плотности у пациентов, имеющих коморбидность (*таблица 2*).

Коморбидная патология была представлена ожирением в 1 группе – 32%, во 2 группе – 46%, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)выявлены в 1 группе в 43%, во 2 группе – в 61%, эндокринные заболевания (ЭЗ) в 1 группе – 42%, во 2 группе - 68%, патология органов пищеварения (ЖКТ) в 1 группе – 87%, во 2 группе- 95%, патология почек и мочевыделительной системы в 1 группе-10%, во 2 группе 13%.

Коморбидная патология в группах пациентов 1 и 2 представлена *на рисунке 1*.

Для интегральной оценки коморбидности в обеих группах применялся индекс коморбидности CIRS-G. Для пациентов первой группы индекс коморбидности CIRS-G в средних значениях составил 1,5 (0,9–2,2). Индекс коморбидности CIRS-Gв средних значениях второй группы пациентов составил 2.5 (1,9–3,1). Таким образом, во 2 группе пациентов достоверно ($p<0,05$) чаще встречалась коморбидная патология, была выше плотность камня и степень стеатоза и фиброза печени. Это говорит об отягощающем влиянии коморбидности на течение ЖКБ и НАЖБП.

На фоне лечения УДХК положительная динамика была у пациентов 1 группы: достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей плотности и размера камня и нормализация плотности печени (повышение

Таблица 2.
Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование

	Всего n= 180	**Пациенты с камнями в желчном пузыре плотностью до 75 ед n=75**	**Пациенты с камнями в желчном пузыре плотностью 75–120 ед n= 105**
Мужчины (n,%)	52 (28)	23 (31)	24 (23)
Женщины (n,%)	128 (72)	52 (69)	81 (77)
Длительность заболевания, лет, Me (25–75%)	(2–15)	(2–5)	(6–15)
Факторы риска:			
Неправильное питание (n,%)	140 (78)	72 (97,3)	101 (97)
Наследственность (n,%)	97 (54)	36 (49)	66 (63)
Ожирение	63 (35)	24 (32)	48 (46)
Сопутствующая патология:			
Сердечно-сосудистой системы (n,%)	95 (53,5)	32 (43)	64 (61)
Эндокринной системы (n,%)	95 (53)	31 (42)	71 (68)
Почек и мочевыделительной системы (n,%)	19 (11,2)	7 (10,4)	13 (13)
Органов пищеварения (n,%)	153 (85)	66 (87)	99 (95)

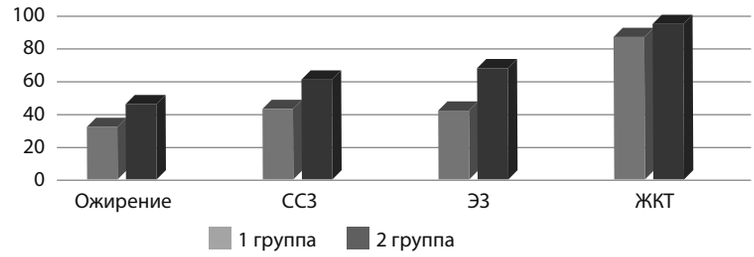

Рисунок 1.
Распространенность коморбидной патологии в группах,%
Сокращения:
ССЗ-заболевания сердечно-сосудистой системы,
ЭЗ-эндокринные заболевания,
ЖКТ-заболевания желудочно-кишечного тракта

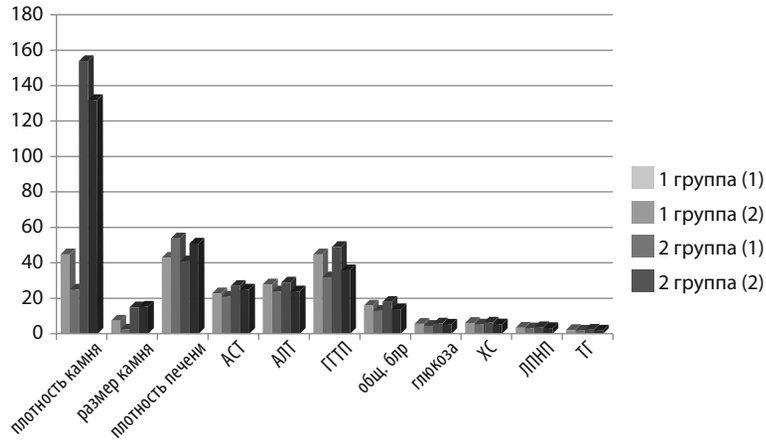

Рисунок 2.
Динамика средних значений изучаемых параметров через 6 месяцев литолитической терапии в группах, (1)- до лечения, (2) – после лечения

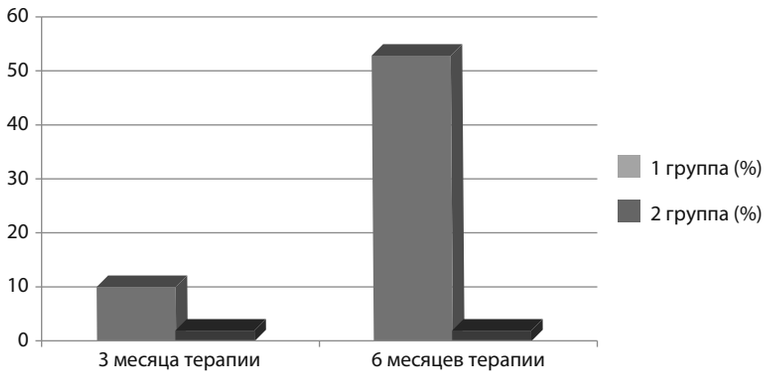

Рисунок 3.
Эффективность (полный литолиз, количество пациентов, в% от общего количества по группе) литолитической терапии в группах пациентов

плотности печени более 50 ед Хаунсфилда говорит о регрессе стеатоза), нормализация показателей цитолиза и холестаза($p < 0,05$), улучшение показателей углеводного обмена ($p < 0,05$). У пациентов 2 группы наблюдалось улучшение показателей плотности желчи ($p < 0,05$), размеры камня изменились незначительно, улучшились показатели липидного и углеводного обмена при стойкой коррекции стигм цитолиза и холестаза (*рисунок 2*).

Эффективность литолиза оценивалась в обеих группах. *На рисунке 3* представлена эффективность литолитической терапии (полный литолиз, количество пациентов, в % от общего количества по группе в группах пациентов.

Пациентам 1 группы, не достигших литолиза, рекомендовано продолжить курс терапии УДХК до 12 месяцев с дальнейшим решением вопроса о тактике ведения. Основание для такого решения является достоверное снижение плотности желчи, ассоциированное с регрессом холестериновых камней, эффективный контроль синдрома цитолиза, холестаза, дислипидемии и инсулинорезистентности. Не смотря на малую эффективность литолитической терапии у пациентов 2 группы, на фоне лечения УДХК достоверно снизились показатели плотности желчи, что позволяет профилактировать дальнейший рост камня в желчном пузыре. Стойкая нормализация активности воспалительного процесса в печени (уровень АЛТ, АСТ) снижает риски трансформации НАЖБП в НАСГ. Коррекция дислипидемии, индекса инсулинорезистентности говорит о положительном влиянии на метаболические процессы. Для пациентов 2 группы без эффективного литолиза была рекомендована плановая холецистэктомия в плановом порядке.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что проведение литолитической терапии возможно в группе пациентов с размерами камня желчного пузыря до 10 мм и плотностью камня до 100 ед Хаунсфилда. Такие параметры имеют холестериновые единичные камни, занимающие не более ⅓ просвета желчного пузыря. Наши данные совпадают с проведенными ранее исследованиями, где также была продемонстрирована возможность растворения холестериновых камней и уменьшения их на 1 мм в месяц в 30–60% случаев [17]. Полное растворение мелких камней (<5 мм) через 6 мес. отмечалось в 90% случаев. В исследовании, где УДХК назначалась в дозе 600 мг/сут в течение месяца пациентам с холестериновыми камнями диаметром менее 15 мм, полное растворение было достигнуто в 43,2% случаев, частичное – в 16,2% [18]. Клиническое исследование P. Portincasa и соавт. продемонстрировало полное растворение мелких камней (<5 мм) с помощью УДХК после 6 месяцев (примерно 90% случаев). После полного растворения прием УДХК рекомендовалось продолжить 3 месяца. Отсутствие динамики или минимальное изменение диаметра камня желчного пузыря в течение 6–12 месяцев на фоне лечения УДХК представляет собой плохой прогностический признак. Вероятность растворения камня большого размера (>20 мм в диаметре) или нескольких камней очень низкая (менее 40%-50% после 1 года лечения) [19].

Терапия УДХК позволяет не только произвести литолиз, но положительно влиять на метаболические процессы (улучшить показатели липидного и углеводного обмена), улучшить показатели работы печени (уменьшение цитолиза и холестаза) и степень стеатоза печени. УДХК представляет собой гидрофильную желчную кислоту. Ее основные фармакологические эффекты при ЖКБ связаны со способностью снижать насыщение желчи холестерином за счет подавления его кишечной абсорбции и реабсорбции, угнетения синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь. Кроме того, УДХК уменьшает всасывание гидрофобных эндогенных желчных кислот из тонкой кишки, растворяет их соли и оказывает желчегонное действие. Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, это выражается в наличии многофакторного действия на состояние гепатобилиарной системы и метаболизм в целом [20]. Сообщается, что препараты УДХК оказывают комплексное позитивное воздействие налипидный обмен. Прием УДХК сопровождается увеличением концентрации ЛПВП и снижением ЛПНП. Подчеркивается, что прием УДХК при НАЖБП позволяет не только снизить уровень АЛТ, АСТ, ГГТ, но и уменьшить степень стеатоза и фиброза печени [21]. УДХК рассматривается в настоящее время как регулятор апоптоза, воспаления, фиброза, липидного и углеводного обменов, иммунных реакций, снижения канцерогенеза. Международное многоцентровое исследование «Успех» (2019) под руководством В. Т. Ивашкина показало, что монотерапия УДХК у пациентов с НАЖБП достоверно снижает гепатологические (биохимические показатели цитолиза и холестаза, снижение степени стеатоза и фиброза) и сердечно-сосудистые (снижение ЛПНП, ТГ, повышение ЛПВП, снижение ТКИМ) риски коморбидных пациентов с НАЖБП.

Выводы

Результаты исследования показали, что при ЖКБ в сочетании с НАЖБП чаще встречается такая коморбидная патология, как ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринная патология, заболевания ЖКТ, которая отрицательно влияет на результативность литолиза и ухудшает прогноз у данных пациентов. Медикаментозный литолиз у данных пациентов возможен лишь на начальной стадии заболевания при наличии камней малой плотности и размеров. Терапия УДХК позволяет контролировать плотность желчи и размер камней желчного пузыря, активность воспалительного процесса в печени, опосредованно корригировать дислипидемию и нарушения углеводного обмена, профилактируя прогрессирование и осложнения НАЖБП и ЖКБ у коморбидных пациентов.

Литература | References

1. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005 May-Jun;3(3):223–8. doi: 10.1370/afm.272
2. Chowdhury M. Z.I., Anik A. M., Farhana Z., et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health*. 2018 Mar 2;18(1):308. doi: 10.1186/s12889–018–5209-z.
3. Osadchuk M. A., Kireeva N. V., Vasilieva I. N., Mironova E. D. The influence of the severity of metabolic disorders on the diameter of the stones in the gallbladder: clinical and instrumental and laboratory data. Therapy. 2019;5(3):55–59. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.3.55–59

   Осадчук М. А., Киреева Н. В., Васильева И. Н., Миронова Е. Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клинико-инструментальные илабораторные данные. Терапия. 2019; 5 (3): 55.
4. ChenL-Y., Qiao Q-H., Zhang S-Cetal. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 21;18(31):4215–20. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215
5. Ata N., Kucukazman M., Yavuz B., et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone dis-

ease. *Can J Gastroenterol*. 2011 May;25(5):274–6. doi: 10.1155/2011/356761

6. Marques P., Collado A., Martinez-Hervás S., et al. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX_3CL1/CX_3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *J Clin Med*. 2019 May 18;8(5):708. doi: 10.3390/jcm8050708.
7. Lin I. C., Yang Y. W., Wu M. F., Yeh Y. H., Liou J. C., Lin Y. L., Chiang C. H. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract*. 2014 Jul 29;15:138. doi: 10.1186/1471–2296–15–138.
8. Fairfield C. J., Wigmore S. J., Harrison E. M. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Sci Rep*. 2019 Apr 9;9(1):5830. doi: 10.1038/s41598–019–42327–2.
9. Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A., Sousova J. V., Gulunov Z. H., Niyazov R. M. Gastrointestinal manifestations of metabolic syndrome. *Doctor*. 2018;29(12): 3–8. doi:10.29296/25877305–2018–12–0.
10. Smelt A. H. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta*. 2010 Nov 11;411(21–22):1625–31. doi: 10.1016/j.cca.2010.08.003.
11. Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol*. 2011 May;25(5):274–6. doi: 10.1155/2011/356761
12. Zhao S. F., Wang A. M., Yu X. J., Wang L. L., Xu X. N., Shi G. J. Association between gallstone and cardiocerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019 Apr;17(4):3092–3100. doi: 10.3892/etm.2019.7291.
13. 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. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2019–29–1–17–23

    Буеверов А. О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП ЖКБ. Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;-29(1):17–23.
14. Komshilova K. A., Troshina E. A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Treatment and prevention*. 2012;1:99–108. (in Russ.)

    Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. Лечение и профилактика. 2012;1:99–108.
15. Skvortsova T. E., Sitkin S. I., Radchenko V. G., Seliverstov P. V. Gallstone disease Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention: a guide for doctors. Moscow: Forte print Publ., 2013. 32 P. (in Russ.)

    Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. Желчнокаменная болезнь Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2013. 32с
16. Li X., Guo X., Ji H., Yu G., Gao P. Gallstones in Patients with Chronic Liver Diseases. Biomed Res Int. 2017;2017:9749802. doi: 10.1155/2017/9749802.
17. Tint G. S., Salen G., Colalillo A., Graber D., Verga D., Speck J., Shefer S. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med*. 1982 Sep;97(3):351–6. doi: 10.7326/0003–4819–97–3–351.
18. Lee J. M., Hyun J. J., Choi I. Y., et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(50): e2037. doi: 10.1097/MD.0000000000002037.
19. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999 Jul;30(1):6–13. doi: 10.1002/hep.510300108.
20. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42

    Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24–41.
21. 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. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2019–29–1–17–23

    Буеверов А. О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП и ЖКБ. Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):17–23.
22. Mayevskaya M. V., Nadinskaia M. Yu., Lunkov V. D., et al. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2019–29–6–22–29

    Маевская М. В., Надинская М. Ю., Луньков В. Д., Пирогова И. Ю., Чесноков Е. В., Кодзоева Х. Б., Ивашкин В. Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22–29. doi:10.22416/1382–4376–2019–29–6–22–29