

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-04>

Какие выводы следует сделать из ассоциации заболеваний печени и холелитиаза?

Ю.Л. Тонких, кандидат медицинских наук,
А.В. Васютин, кандидат медицинских наук,
В.В. Цуканов, доктор медицинских наук, профессор
Федеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН»,
обособленное подразделение «Научно-исследовательский
институт медицинских проблем Севера»
E-mail: gastro@impn.ru

Выполнен обзор современных данных, который позволил установить выраженную ассоциацию распространенности холелитиаза и заболеваний печени. Полуторавековая дискуссия о превалировании основных концепций патогенеза холелитиаза привела к объединению метаболической и инфекционной теорий. В настоящее время в подходе к лечению желчнокаменной болезни (ЖКБ) доминирует хирургическая тактика, заключающаяся в проведении холецистэктомии у лиц с симптоматическим или осложненным холелитиазом. Мультидисциплинарный взгляд на диагностику, патогенез, лечение и профилактику ЖКБ, признание тесной взаимосвязи функционального состояния и патологии печени и желчевыводящих путей обосновывает целесообразность тщательной диагностики патологии печени и коррекции ее функционального состояния у больных холелитиазом. Хорошим примером терапии, улучшающей функциональное состояние как печени, так и желчевыводящих путей, является урсодезоксихолевая кислота.

Ключевые слова: гепатология, гастроэнтерология, холелитиаз, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота, патогенез, лечение.

Для цитирования: Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В. Какие выводы следует сделать из ассоциации заболеваний печени и холелитиаза? *Врач.* 2020; 31 (6): 24–27. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-04>

Основные теории патогенеза холелитиаза восходят к середине XIX – началу XX века. В этот период времени М. Hemsbach (1856) и В. Naunin (1892) предложили пузырьно-инфекционную теорию возникновения желчнокаменной болезни (ЖКБ). В свою очередь, L. Aschoff высказал взгляд о значении нарушения обмена холестерина (ХС), которые послужили отправной точкой для рождения метаболической теории холелитиаза. В течение последующего времени появлялись новые данные по различным аспектам литогенеза, которые заслуживают внимательного рассмотрения.

АССОЦИАЦИЯ ЧАСТОТЫ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖКБ

В ряде современных работ показано, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана

с увеличением частоты образования желчных камней (ЖК) [1, 2]. Большой метаанализ данных 9 поперечных исследований, 1 – «случай-контроль» и 2 когортных (n=79 629), подтвердил наличие значительной ассоциации между ЖКБ и НАЖБП (отношение шансов – ОШ – 1,33; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,14–1,5) [3]. Продемонстрирована независимая связь холецистэктомии с НАЖБП (ОШ – 2,4; 95% ДИ – 1,8–3,3) [4, 5].

Несколько исследований сообщают о более высокой частоте холелитиаза у пациентов циррозом печени (ЦП), в сравнении с больными хроническим гепатитом [6, 7]. Так, при множественном логистическом регрессионном анализе медицинской документации за 1990–1993 гг. пациентов с различными формами болезней печени (n=38 459) и лиц без патологии печени (n=69 336) в США ЖКБ в контрольной группе определялась у 5,2%, тогда как в смешанной группе доля пациентов со всеми заболеваниями печени составляла 7,5% (ОШ – 1,31; 95% ДИ – 1,25–1,38). При этом холелитиаз диагностировался у 9,5% лиц с алкогольным ЦП (ОШ – 1,62; 95% ДИ – 1,54–1,72) и у 13,7% больных с неалкогольным ЦП (ОШ – 2,07; 95% ДИ – 1,94–2,21) [8].

Риск развития холелитиаза, вероятно, не имеет четкой ассоциации с конкретным видом гепатита, приведшим к ЦП [9]. Так, характер структурных изменений в ткани печени не оказывал значительного влияния на риск развития холелитиаза у 313 пациентов с ЦП различной этиологии [10]. В ряде других исследований также подтверждено, что риск развития ЖКБ в большей степени связан с тяжестью цирроза печени по Чайлд–Пью, нежели с этиологией хронического заболевания печени [6, 8, 11].

ПАТОГЕНЕЗ ЖКБ

В 1968 г. была опубликована работа W. Admirand и D. Small, которую можно назвать этапной в клиническом изучении взаимодействия липидов желчи. Основываясь на принципах физической химии *in vitro*, авторы предложили математическую модель для подсчета вероятности перенасыщения желчи ХС при определенной концентрации в ней желчных кислот и фосфолипидов [12]. Была использована треугольная система координат для наглядного выражения математических показателей. Это позволило предложить физико-химическую концепцию патогенеза холестеринowego холелитиаза: перенасыщенная желчь ответственна за формирование холестеринowych ЖК. После этой работы в Европе и Северной Америке доминирующее значение приобрела метаболическая концепция развития ЖКБ [13].

В середине 90-х годов стало очевидным, что объяснить инициацию литогенеза только метаболическими процессами невозможно. Показано, что первым этапом камнеобразования является белковая преципитация, в большинстве случаев детерминированная инфекционным воспалением в желчном пузыре (ЖП). Подобная

модель была подтверждена обнаружением в билиарных протоках различных микроорганизмов. К концу 90-х годов официально признано, что теория патогенеза холелитиаза сводится к объединению метаболической и инфекционных теорий [14, 15].

Доказательства генетической основы холестериновой ЖКБ опираются на наличие географических и этнических отличий в распространенности патологии, а также на результаты исследований случаев ЖКБ среди близнецов. В Швеции при обследовании 43 141 пары близнецов генетические факторы составляли 25% в сравнении со вкладом фенотипических влияний, при этом уровень конкордантности был значительно выше у однояйцовых близнецов в сравнении с дизиготами [16]. Аналогичные данные получены в работе из штата Висконсин: в 358 семьях среди родных братьев, страдающих тучностью, наследование симптоматических ЖК составило 29% [17].

В последние годы подробно изучаются генетические основы процесса секреции ХС в желчь. Важной следует считать работу Ф. Ламмерта, вышедшую в 2008 г., в которой был представлен список потенциальных генов, ответственных за формирование ЖКБ у людей (*LITN*-гены). Гепатоциты экспрессируют определенные транспортные белки для доставки желчных липидов к каналикулярной мембране, известные как АТФ- (или АТР-) связывающие кассеты, или АВС-транспортеры [18]. Проведенное в Германии исследование генома на большой когорте пациентов с ЖКБ идентифицировало общий вариант полиморфизма гена гепатоканаликулярного транспортера ХС АВСG5/АВG8 (p.D19H) как генетический фактор риска для ЖК. Наличие p.D19H варианта увеличивало общий риск ЖКБ до 8–11%, при этом среди гетерозиготных носителей ОШ составляло 2–3, а среди гомозигот возрастало до 7 [19]. В целом генетика является сейчас одним из активных направлений в изучении ЖКБ [20].

Быстро развиваются новые аспекты понимания патогенеза холелитиаза после установления взаимосвязи частоты ЖКБ и НАЖБП. В настоящее время установлено, что инсулинорезистентность (ИР) может вести к увеличению литогенности желчи, оказывая влияние на несколько путей патогенеза ЖКБ. Она способствует секреции ХС в желчь, стимулируя экспрессию белков-переносчиков желчного ХС, а также подавляет синтез желчных кислот, недостаток которых не только снижает детергентные свойства желчи в отношении ХС, но и усугубляет неспособность ЖП к сокращению. В эксперименте с удалением рецептора инсулина в гепатоцитах отмечалось повышение уровня экспортеров ХС АВСG5/G8 в канальцах печени и снижение ключевых ферментов биосинтеза ЖК — холестерин-7- α -гидроксилазы (CYP7A1) и стерол-12-гидроксилазы (CYP8B1) [21].

Увеличение *de novo* липогенеза является основной движущей силой стеатоза печени при состояниях ИР

вследствие чрезмерной активации липогенной ветви сигнального пути инсулина в гепатоцитах [22]. Печеночный липогенез жестко регулируется несколькими факторами транскрипции, включая рецептор печени X (LXR) — один из ядерных рецепторов, активируемых оксистеролами, который является также одним из ключевых участников секреции желчного ХС, регулируя экспрессию АВС транспортеров АВСG5/АВСG8, отвечающих за канальцевое выведение ХС и в этой связи ассоциированных с камнеобразованием. Свободный ХС напрямую и сильно увеличивает синтез жирных кислот *de novo* и скорость этерификации ХС, способствуя тем самым камнеобразованию в ЖП и стеатозу печени. С другой стороны, ИР стимулирует липолиз в жировой ткани с увеличением притока свободных жирных кислот в печень, которые, в свою очередь, могут усугубить ИР в печени [23].

Другой ключевой фактор, связывающий ЖКБ и НАЖБП — фарнезоидный рецептор X (FXR), который является ядерным рецептором желчных кислот и экспрессируется в печени и кишечнике [23]. Он участвует в регуляции гомеостаза ХС, триглицеридов и глюкозы, канальцевых транспортеров желчных кислот и фосфатидилхолина (АВСВ11 и АВСВ4), участвующих в сольubilизации желчного ХС. Таким образом, нарушенная функция FXR может потенцировать развитие как ЖКБ, так и НАЖБП, и, следовательно, может быть важной терапевтической целью для обоих заболеваний [24, 25]. Большую роль в формировании метаболической патологии печени и ЖП играет мембранный рецептор желчных кислот TGR5, участвующий в метаболизме глюкозы за счет стимуляции выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также снижения ИР периферических тканей [26]. Комбинация гиперинсулинемии и ИР имеет связь с конкрементами в ЖП [27].

ЛЕЧЕНИЕ ЖКБ

Несмотря на очевидные изменения представлений о патогенезе холелитиаза, вытекающие из сложных патофизиологических взаимосвязей и ассоциации с патологией печени, сахарным диабетом 2 типа [28, 29], кардиологическими заболеваниями [30–32], представления о целесообразности применения мультидисциплинарного подхода к терапии ЖКБ только начинает развиваться [33]. Следует указать на принятые в настоящее время стандарты. Сейчас тактику лечения пациентов с ЖКБ принято определять в зависимости от клинической стадии: бессимптомное течение патологии; симптоматический холелитиаз (боли в правом подреберье, печеночная колика) и осложненное заболевание. Методом выбора терапии симптоматического и осложненно-го холелитиаза принято считать холецистэктомию [34, 35]. Сейчас стандартом оперативного лечения является лапароскопическая холецистэктомию. По результатам многих исследований, включая гайдлайн Национального института здоровья в США [36] и современные евро-

пейские рекомендации [34], заключено, что эта методика чувствительна, безопасна и рентабельна.

В контексте данной статьи, обращающей внимание на тесную взаимосвязь патологического и функционального состояния ЖП и печени, представляется рациональным у всех пациентов с холелитиазом проводить диагностику и лечение заболеваний печени. С нашей точки зрения диагностика патологии печени должна включать изучение показателей липидного и углеводного обмена, исследование основных этиологических факторов заболевания печени (вирусы В и С, паразитарные инвазии, НАЖБП и т.д.), определение выраженности фиброза печени. Среди лекарственных средств следует обратить внимание на препараты с цитопротективной активностью: урсодезоксихолевая кислота (УДХК), адеметионин, эссенциальные фосфолипиды. Наибольшей доказательной базой для терапии как заболеваний печени, так и холелитиаза обладает УДХК. Следует заметить, что УДХК входит в международные рекомендации по лечению холестатических заболеваний печени [37] и обладает реальной эффективностью для растворения холестериновых ЖК с диаметром <1 см и терапии билиарного сладжа [38].

Итак, полуторавекковая дискуссия о превалировании основных концепций патогенеза холелитиаза привела к признанию мультидисциплинарного подхода к этиологии, патогенезу, лечению и профилактике ЖК. С нашей точки зрения, данный обзор обосновывает тесную взаимосвязь функционального состояния и патологии печени и ЖП. В свою очередь это детерминирует целесообразность тщательной диагностики патологии печени и коррекции ее функционального состояния у больных холелитиазом. Актуальным примером параллельного воздействия на состояние печени, состава желчи и ЖК являются препараты УДХК.

* * *

Авторы не имеют финансовых и иных конфликтных интересов.

Литература/Reference

- Kim Y.K., Kwon O.S., Her K.H. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease: An observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (27): e16018. DOI: 10.1097/MD.00000000000016018
- Lee Y.C., Wu J.S., Yang Y.C. et al. Moderate to severe, but not mild, nonalcoholic fatty liver disease associated with increased risk of gallstone disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014; 49 (8): 1001–6. DOI: 10.3109/00365521.2014.920912
- Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. et al. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61 (8): 2389–96. DOI: 10.1007/s10620-016-4125-2
- Kwak M.S., Kim D., Chung G.E. et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (20): 6287–95. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6287
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (6): 952–8. DOI: 10.1038/ajg.2013.70
- Benvengù L., Noventa F., Chemello L. et al. Prevalence and incidence of cholelithiasis in cirrhosis and relation to the etiology of liver disease. *Digestion*. 1997; 58 (3): 293–8. DOI: 10.1159/000201457
- Conte D., Fraquelli M., Fornari F. et al. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med*. 1999; 159 (1): 49–52. DOI: 10.1001/archinte.159.1.49
- Buchner A.M., Sonnenberg A. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97 (4): 905–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05607.x
- Acalovschi M., Badea R., Pascu M. Incidence of gallstones in liver cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1991; 86 (9): 1179–81.
- Del Olmo J.A., Garcia F., Serra M.A. et al. Prevalence and incidence of gallstones in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 (10): 1061–5. DOI: 10.3109/00365529709011225
- Elzouki A.N., Nilsson S., Nilsson P. et al. The prevalence of gallstones in chronic liver disease is related to degree of liver dysfunction. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46 (29): 2946–50.
- Admirand W.H., Small D.M. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest*. 1968; 47 (5): 1043–52. DOI: 10.1172/JCI105794
- Carey M.C. Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg*. 1993; 165 (4): 410–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80932-8
- Тонких Ю.Л., Цуканов В.В. *Helicobacter Pylori* и заболевания желчевыводящих путей: существует ли взаимосвязь? *Врач*. 2013; 10: 66–8 [Tonkikh J.L., Tsukanov V.V. Association of infectious factors with biliary tract diseases? *Vrach*. 2013; 10: 66–8 (in Russ.)].
- Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16024. DOI: 10.1038/nrdp.2016.24
- Katsika D., Grijbovski A., Einarsson C. et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology*. 2005; 41 (5): 1138–43. DOI: 10.1002/hep.20654
- Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg*. 2002; 235 (6): 842–9. DOI: 10.1097/00000658-200206000-00012
- Lammert F., Miquel J.F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol*. 2008; 48 (Suppl 1): S124–35. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.012
- Buch S., Schafmayer C., Völzke H. et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet*. 2007; 39 (8): 995–9. DOI: 10.1038/ng2101
- Rebholz C., Krawczyk M., Lammert F. Genetics of gallstone disease. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48 (7): e12935. DOI: 10.1111/eci.12935
- Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008; 14 (7): 778–82. DOI: 10.1038/nm1785
- Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D. et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 146 (3): 726–35. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049
- Tanaka N., Aoyama T., Kimura S. et al. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 179: 142–57. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.011
- Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A. et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017; 65 (1): 350–62. DOI: 10.1002/hep.28709
- Yu D.D., Andrali S.S., Li H. et al. Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: Potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem*. 2016; 24 (18): 3986–93. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.06.039
- Drapkina O.M., Fomicheva E.I. Membrane bile acid receptor TGR5 – a new target in the study of metabolic, inflammatory and neoplastic diseases. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016; 12 (3): 344–50. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-344-350
- Liu C.M., Tung T.H., Tsai S.T. et al. Serum insulin, insulin resistance, beta-cell dysfunction, and gallstone disease among type 2 diabetics in Chinese population: a community-based study in Kinmen, Taiwan. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (45): 7159–64. DOI: 10.3748/wjg.v11.i45.7159
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Липидный состав крови и желчи и риск развития желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (4): 36–40 [Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Vasyutin A.V. Blood and bile lipid composition and the risk of gallstones at diabetes mellitus of the 1st and 2nd type. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27 (4): 36–40 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-36-40>

29. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Тер арх.* 2005; 77 (2): 15–8. [Tsukanov V.V., Seliverstova E.V., Dogadin S.A. Lipid composition of blood serum and bile in biliary diseases in patients with diabetes mellitus. *Ter Arkh.* 2005; 77 (2): 15–8 (in Russ.)].
30. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П. и др. Механизм нормолипидемии у северных народностей. *Клин мед.* 1999; 77 (2): 38–9. [Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Bronnikova E.P. et al. The mechanism of normolipidemia among the Northern area ethnic groups. *Klin Med.* 1999; 77 (2): 38–9 (in Russ.)].
31. Цуканов В.В. Клинико-биохимические особенности заболеваний желчевыводящих путей у населения Азиатского Севера. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1996; 40 с. [Tsukanov V.V. Kliniko-biokhimicheskiye osobennosti zabolevaniy zhelchevyvodyashchikh putey u naseleniya Aziatskogo Severa. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 1996; 40 с. (in Russ.)].
32. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. и др. Метаболические факторы защиты коренного населения Севера при ИБС и холелитиазе. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2006; 26 (2): 100–4 [Tsukanov V.V., Nozdrachev K.G., Tonkikh Yu.L. et al. Metabolic factors of protection from ischemic heart disease and cholelithiasis in native populations of the North. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2006; 26 (2): 100–4 (in Russ.)].
33. Scherber P.R., Zúniga S.E., Glanemann M. et al. Gallstone disease – interdisciplinary treatment. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020; 145 (5): 287–95. DOI: 10.1055/a-0944-8655
34. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016; 65 (1): 146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
35. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (31): 5029–34. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5029
36. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy [No authors listed]. *Am J Surg.* 1993; 165 (4): 390–8. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80929-8
37. Beuers U., Boberg K.M., Chapman R.W. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 51 (2): 237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
38. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L. et al. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012; 3 (2): 7–20. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7

WHAT CONCLUSIONS SHOULD BE DRAWN FROM THE ASSOCIATION BETWEEN LIVER DISEASES AND CHOLELITHIASIS?

Yu. Tonkikh, Candidate of Medical Sciences; *A. Vasyutin*, Candidate of Medical Sciences; Professor *V. Tsukanov*, MD
Research Institute for Medical Problems of the North (Separate Subdivision),
Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk

The authors reviewed current data, which could establish a pronounced association between the prevalence of cholelithiasis and liver diseases. A century-and-a-half discussion about the prevalence of the basic concepts of the pathogenesis of cholelithiasis led to the unification of metabolic and infectious theories. Currently, surgical tactics involving cholecystectomy in individuals with symptomatic or complicated cholelithiasis predominates in an approach to treating gallstones. A multidisciplinary view on the diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention of cholelithiasis and the recognition of a close relationship between the functional state and pathology of the liver and biliary tract justifies the feasibility of a thorough diagnosis of pathology of the liver and correction of its functional state in patients with cholelithiasis. Ursodeoxycholic acid is a good example of therapy that improves both the functional state of the liver and that of the biliary tract.

Key words: hepatology, gastroenterology, cholelithiasis, gallstones, non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid, pathogenesis, treatment.

For citation: Tonkikh Yu., Vasyutin A., Tsukanov V. What conclusions should be drawn from the association between liver diseases and cholelithiasis? *Vrach.* 2020; 31 (6): 24–27. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-04>

Об авторах / About the authors: Tonkikh Yu.L. ORCID 0000-0001-7518-1895; Vasyutin A.V. ORCID 0000-0002-6481-3196; Tsukanov V.V. ORCID 0000-0002-9980-2294