CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64

Оригинальная статья / Original article

Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии

С.Н. Мехтиев[1,2]✉, e-mail: sabirm@mail.ru
О.А. Мехтиева[1,2], e-mail: olgam-pantera@mail.ru
З.М. Ибрагимова[2], e-mail: ziya.valdman@gmail.com

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[2] Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

Резюме
Введение. Статистические данные свидетельствуют о частом сочетании функциональных билиарных расстройств с неалкогольной жировой болезнью печени.
Цель. Изучить эффективность и безопасность препарата Фосфоглив® УРСО у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря, билиарным сладжем в сочетании с жировым гепатозом в сравнении с группой, получавшей монотерапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).
Материалы и методы. В исследование вошло 30 пациентов с диагнозом «функциональное расстройство желчного пузыря, билиарный сладж в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени». Пациенты основной группы получали монотерапию препаратом Фосфоглив® УРСО. Группа сравнения получала монотерапию УДХК. По завершении трехмесячной терапии была проведена оценка динамики клинических симптомов, лабораторных показателей, ультразвуковых параметров.
Результаты. Положительная динамика клинических проявлений функциональных расстройств желчного пузыря, а также параметров холестатического синдрома и уровня билирубина наблюдалась в обеих группах. В группе Фосфоглив® УРСО регистрировалось достоверное уменьшение показателей синдрома цитолиза, выявлена достоверная разница в отношении повышения уровня ЛПВП и снижения коэффициента атерогенности в основной группе. При оценке ультразвуковых параметров желчного пузыря у пациентов 1-й группы выявлялось достоверное уменьшение толщины его стенки, обратное развитие билиарного сладжа, улучшение сократительной функции желчного пузыря в сравнении с группой монотерапии УДХК.
Выводы. Применение комбинированного препарата, содержащего глицирризиновую кислоту и УДХК (Фосфоглив® УРСО), может быть рекомендовано пациентам с функциональными расстройствами желчного пузыря, билиарным сладжем и неалкогольной жировой болезнью печени, учитывая его более выраженное антицитолитического действие, восстановление функциональных расстройств желчного пузыря и разрешение билиарного сладжа в сравнении с монотерапией УДХК.

Ключевые слова: функциональные расстройства, билиарный тракт, желчный пузырь, билиарный сладж, неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность, глицирризиновая кислота, урсодезоксихолевая ксилота

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020;(15):54–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy

Sabir N. Mekhtiev[1,2]✉, e-mail: sabirm@mail.ru
Olga A. Mekhtieva[1,2], e-mail: olgam-pantera@mail.ru
Zinab M. Ibragimova[2], e-mail: ziya.valdman@gmail.com

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
[2] Gastroenterologicheskiy Tsentr Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

Abstract
Introduction. Statistical data indicate a frequent combination of functional biliary disorders with non-alcoholic fatty liver disease.
Aim. To study the efficacy and safety of Phosphogliv® URSO in patients with functional disorders of the gall-bladder, biliary sludge in combination with fatty hepatosis in comparison with the group receiving monotherapy ursodeoxycholic acid (UDCA).
Materials and methods. The study included 30 patients with a diagnosis of functional gall-bladder disorder, biliary sludge in combination with non-alcoholic fatty liver disease. Patients of the main group received monotherapy with Phosphogliv® URSO. The comparison group received monotherapy UDCA. After three-month therapy, the dynamics of clinical symptoms, laboratory parameters, and ultrasound parameters were assessed.
Results. Positive dynamics of clinical manifestations of functional disorders of the gallbladder, as well as parameters of cholestatic syndrome and bilirubin level was observed in both groups. In patients taking Phosphogliv® URSO, a significant decrease in

© Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., 2020

cytolysis syndrome indicators was recorded, a significant difference was revealed in relation to an increase in HDL levels and a decrease in the atherogenic coefficient in the main group. When assessing the ultrasound parameters of the gall-bladder in patients of group 1, a significant decrease in the thickness of its wall, reverse development of biliary sludge, an improvement in the contractile function of the gall-bladder in comparison with the UDCA monotherapy group were revealed.
Conclusion. The use of a combined medicine containing glycyrrhizic acid and UDCA (Phosphogliv® URSO) can be recommended for patients with functional disorders of the gallbladder, biliary sludge and non-alcoholic fatty liver disease, given its more pronounced anticytolytic effect, restoration of functional disorders of the gallbladder and resolution of biliary sludge in comparison with monotherapy UDCA.

Keywords: functional disorders, biliary tract, gallbladder, biliary sludge, non-alcoholic fatty liver disease, comorbidity, glycyrrhizic acid, ursodeoxycholic acid

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):54–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день врачам-специалистам хорошо известно о большой распространенности функциональных билиарных расстройств (ФБР) и их частом сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) среди пациентов гастроэнтерологического профиля, в особенности при наличии у них проявлений метаболического синдрома. Билиарные нарушения выявляются у 10–15%, а НЖБП – у 25–30% населения Земли (в России – у 37,3%) [1–4]. При этом у подавляющего большинства пациентов с НЖБП имеются ФБР, в особенности функциональные расстройства желчного пузыря (ФРЖП): у 85–90%[1] [5, 6]. Нередко именно эта патология вызывает субъективные жалобы, ухудшает качество жизни и в итоге приводит пациента к врачу, в ходе обследования у которого впоследствии выявляется НЖБП. Кроме того, нарушения в работе билиарного тракта могут способствовать прогрессированию поражения печеночной ткани у пациента с НЖБП [7–9].

В этой связи весьма актуальным становится вопрос доступных алгоритмов своевременной клинической и лабораторно-инструментальной диагностики данной коморбидной патологии, а также подходов к ее терапии.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ФРЖП И НЖБП

Развитие ФРЖП у пациентов с НЖБП обуславливается многими общими факторами риска (*табл. 1*) [10–12].

Помимо этого, большую роль в развитии данной коморбидной патологии играет анатомическая близость и сходная физиологическая роль печени и желчного пузыря (ЖП) в регуляции липидного обмена и метаболизма желчных кислот. Неслучайно в последние годы внимание клиницистов серьезно акцентируется на том, что холецистэктомия у больных НЖБП может вызывать возрастание накопления жира в печени в 2,4 раза и усугублять в ней гистологические изменения [13, 14].

По мнению исследователей, центральное место в развитии сочетанной патологии в виде ФРЖП и НЖБП занимает инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, вследствие которой происходит подавление базальной и стимулированной холецистокинином (ХЦК) моторики ЖП [7, 15, 16]. Кроме этого, в формировании ФРЖП большое значение может иметь возникновение микролитиаза, т. к. в условиях ИР снижается синтез желчных кислот и повышается секреция холестерина в желчь, вызывая нарушение физико-химических свойств желчи [17, 18]. Дополнительно ряд авторов рассматривает роль

Таблица 1. Факторы риска развития НЖБП и ФРЖП
Table 1. Risk factors for the development of NAFLD and FGBDs

Факторы риска	НЖБП	ФРЖП
Наследственная предрасположенность	+	+
Пол	Женский	Женский
Возраст	Старше 45 лет	Старше 45 лет
Ожирение	+	+
Сахарный диабет 2-го типа	+	+
Дислипидемия	+	+
Питание с избытком животных жиров и углеводов	+	+
Быстрое похудание, длительное голодание или парентеральное питание	+	+
Гиподинамия	+	+
Курение	+	+
Стрессы	+	+
Сопутствующие заболевания: • дисбактериоз кишечника, • заболевания илеоцекальной области	 + +	 + +
Прием лекарственных гепатотоксических препаратов (синтетические эстрогены, антагонисты кальция, амиодарон, глюкокортикоиды, метотрексат, делагил, фибраты, НПВС, парацетамол, цефтриаксон, тетрациклин)	+	+

[1] Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Пермь; 2018. 43 с.

воспалительных изменений стенки ЖП, которые приводят к нарушениям чувствительности ЖП к регулирующим гормонам [19, 20]. При этом у большинства пациентов с НЖБП развивается увеличение концентрационно-депонирующей и замедление моторно-эвакуаторной функции ЖП. Лишь в 30% ФРЖП обусловлено его повышенной сократимостью и гипертонусом, которые могут быть связаны с выраженной ваготонией, а также воспалительными изменениями [19, 21, 22].

Необходимо отметить, что при нарушениях работы ЖП и оттока желчи развивается целый комплекс нарушений, усугубляющих патологию печени. Важнейшими из них являются:

- развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) вследствие снижения бактериостатического эффекта желчи и мальдигестии в двенадцатиперстной кишке;
- нарушение гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот вследствие неадекватного оттока желчи, преждевременной деконъюгации желчных кислот в двенадцатиперстной кишке и потери их с калом в условиях СИБР.

С другой стороны, при НЖБП в самой печени уже на стадии стеатоза происходит изменение спектра синтезируемых желчных кислот, снижение поглотительной функции гепатоцитов и пассажа желчи[2]. Это усугубляет нарушения гидролиза липидов, являющихся субстратом для избыточного роста бактерий в тонкой кишке. Наличие СИБР, по данным многих авторов, обнаруживается у 50–58% пациентов с НЖБП, в особенности на стадии НАСГ [23–25].

Таким образом, при наличии ФРЖП и НЖБП очевиден факт взаимоотягощающего влияния данных заболеваний вследствие формирования порочных кругов (*рис. 1*).

[2] Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Пермь; 2018. 43 с.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФРЖП У ПАЦИЕНТОВ С НЖБП

Как упоминалось выше, клинические проявления именно ФРЖП у пациентов с НЖБП могут быть единственным поводом для обращения к врачу, т. к. сама НЖБП часто протекает бессимптомно. При этом у 70–85% пациентов ФРЖП протекает по гипотоническому типу, для которого характерны:

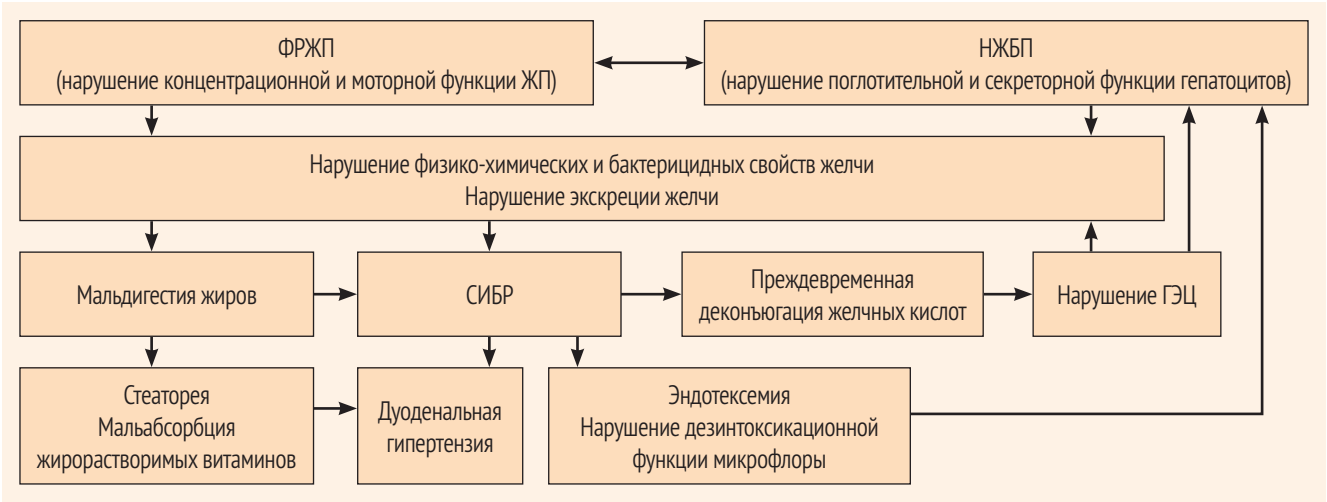
- *болевой синдром* – ноющая, иногда распирающая боль в правом подреберье, чувство тяжести в правом подреберье, уменьшающаяся после желчегонных средств;
- *синдром билиарной диспепсии* – горечь во рту, отрыжка воздухом или горьким, тошнота, неустойчивый стул в виде чередования запоров и диареи со стеатореей после жирной пищи, вздутие в животе;
- *синдром дуоденальной гипертензии* – вздутие и дискомфорт в правой половине эпигастральной области, горечь во рту, тошнота и эпизодическая рвота с желчью;
- *синдром СИБР* – вздутие, дискомфорт в околопупочной области, эпизоды водянистой диареи;
- *астеновегетативный синдром* – раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, повышенная потливость.

При установлении диагноза «ФРЖП» клиницисты на сегодняшний день ориентируются на критерии, предложенные Римским консенсусом в 2016 г. [26].

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФРЖП У БОЛЬНЫХ НЖБП

При диагностике ФРЖП у пациента с НЖБП важно учитывать не только клинические признаки, но и лабораторно-инструментальные параметры, которые дают возможность окончательно верифицировать данную нозологию, а также провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями (с холециститом, панкреатитом, эрозивно-язвенным поражением двенадцатиперстной кишки (ДПК), функциональным расстройством сфинктера Одди и др.).

Рисунок 1. Патогенетические механизмы коморбидности при ФРЖП и НЖБП
Figure 1. Pathogenetic mechanisms of comorbidity in FGBDs and NAFLD



План лабораторного обследования пациента с ФРЖП и НЖБП включает:

1. *Исключение активного воспалительного процесса в ЖП* (клинический анализ крови, С-реактивный белок).
2. *Дифференциальный диагноз с функциональными расстройствами сфинктера Одди* (СО) (при билиарном расстройстве СО возможно повышение АЛТ, АСТ, билирубина, а при панкреатическом расстройстве – повышение амилазы/липазы в течение 6 ч после болевого эпизода).
3. *Оценка функционального состояния печени* (биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин и его фракции, общий белок, альбумин. При возможности – проведение Фибро-теста).
4. *Оценка метаболического статуса пациента* (липидограмма, гликемия натощак, гликированный гемоглобин).
5. *Оценка выраженности синдромов мальдигестии и СИБР:* копрограмма, фекальная эластаза, посев кала на дисбактериоз (ориентировочный метод). Одним из более точных и относительно доступных методов диагностики СИБР в настоящее время следует признать водородный дыхательный тест с лактулозой.

План инструментального обследования пациента с ФРЖП и НЖБП

1. *Обязательные методы.* Согласно рекомендациям ведущих специалистов, к обязательным исследованиям при подозрении на ФРЖП относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и стандартная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром области большого сосочка ДПК, позволяющие исключить органические изменения в ЖП, поджелудочной железе, ДПК и функциональные нарушения сфинктера Одди [27].
2. *Уточняющие методы.* Уточняющим методом диагностики ФРЖП является динамическое УЗИ с желчегонным завтраком (или УЗИ-холецистография). Этот наиболее доступный и неинвазивный метод дает возможность определить сократительную функцию ЖП, которая считается нормальной, если объем ЖП к 30–40 мин после приема желчегонного завтрака уменьшается на 1/2 от первоначального, а коэффициент опорожнения составляет 50–80%. Снижение данного показателя менее 40% свидетельствует о наличии гипомоторной дискинезии ЖП.

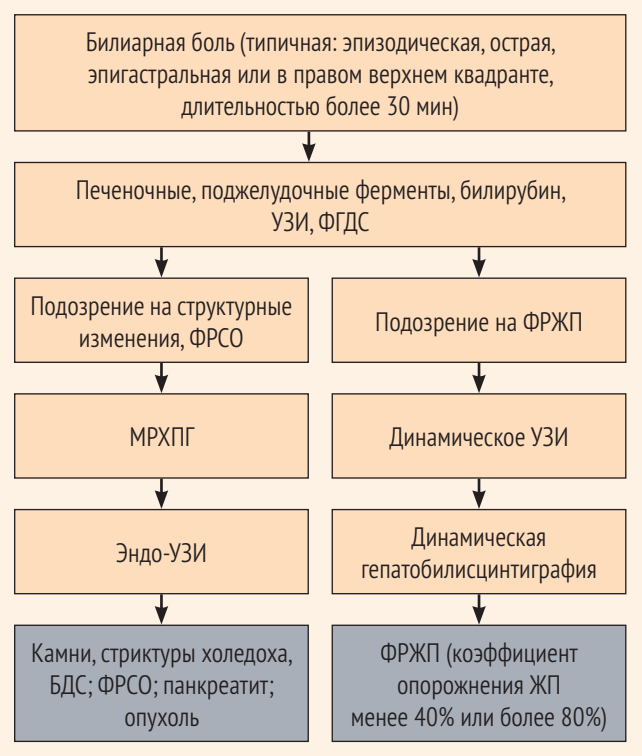
   По результатам исследований состояния функции ЖП у пациентов с НЖБП методом динамической УЗИ-холецистографии нормальный тонус ЖП обнаруживается только у 11% больных, тогда как гипотонус – в 85% случаев, а гипертоническое состояние ЖП выявляется лишь у 3% больных[3].
3. *Дополнительные (специальные) методы* используются только в спорных случаях, когда необходимо проведение дифференциальной диагностики с органической патологией билиарного тракта, холедохолитиазом, обструкцией или функциональным расстройством сфинктера Одди. Наиболее эффективным неинвазивным методом диагностики в данном случае является магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) [28–30]. Если существует необходимость в дальнейшем уточнении диагноза, выполняется эндоскопическое УЗИ (эндо-УЗИ), которое является самым высокочувствительным методом обнаружения микрохолецистохоледохолитиаза с размерами конкрементов менее 3 мм, стриктур холедоха и других органических изменений панкреатобилиарной системы. С целью оценки состояния ГЭЦ, параметров накопления и выделения желчи используется динамическая гепатобилиарная сцинтиграфия (ДГБС), но данный метод выполняется только в специализированных учреждениях, и трактовка его результатов до настоящего времени является спорной.

   Тем не менее, по данным наших отечественных исследователей, применение ДГБС у больных НЖБП дало возможность обнаружить снижение поглотительной способности гепатоцитов на 43,2%, пассажа желчи из паренхимы печени в протоки – на 43,7%, увеличение концентрационно-депонирующей функции ЖП – на 21,1% и замедление моторно-эвакуаторной функции ЖП[4] .

Алгоритм диагностики ФРЖП у пациента с НЖБП в целом не зависит от характера поражения печени и представлен на *рис. 2*.

Рисунок 2. Алгоритм верификации диагноза «ФРЖП» у пациента с НЖБП

Figure 2. Algorithm for verifying the diagnosis of FGBD in a patient with NAFLD



[3] Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Пермь; 2018. 43 с.

[4] Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Пермь; 2018. 43 с.

Необходимо отметить, что все пациенты с ФРЖП и НЖБП нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении в связи с высоким риском развития у них ЖКБ и прогрессирования фиброзных изменений в печени.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ФРЖП У ПАЦИЕНТОВ С НЖБП

Лечение ФРЖБ у пациентов с НЖБП принципиально не отличается от терапии изолированной дискинезии ЖП, однако, учитывая факт взаимного отягощения при данной коморбидной патологии, довольно актуальным является более пристальное отношение к этим больным. Лечение у них должно быть направлено на устранение основных факторов риска, воздействие на общие звенья патогенеза, уменьшение воспалительного и фиброзного процессов в ткани печени [3, 7, 27].

Большое внимание должно быть уделено рациональному питанию, соответствующему диете №5 по М.И. Певзнеру, с исключением избыточного потребления простых углеводов, холестерина, жареного, прием пищи каждые 3 ч небольшими порциями. При дисфункции ЖП по гипотоническому типу пища должна быть с достаточным содержанием растительного жира (до 80 г/сут), рекомендуется употреблять яйца, морковь, тыкву, кабачки, зелень, отруби.

Немедикаментозный подход включает также достижение и поддержание нормального индекса массы тела, нормализацию психоэмоциональной сферы, физической активности, соблюдение режима труда и отдыха, борьбу с вредными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), исключение применения лекарственных препаратов, ухудшающих физико-химические свойства желчи и моторику ЖП (эстрогены, фибраты, цефтриаксон, амиодарон), а также гепатотоксичных средств (НПВС, антибиотиков тетрациклинового ряда и др.).

При проведении медикаментозной терапии пациента с ФРЖП и НЖБП рекомендуется использовать следующие подходы:

1. *Нормализация моторики ЖП* (селективные спазмолитики, холекинетики, прокинетики, растительные препараты комбинированного действия). Среди селективных спазмолитиков, применяемых для лечения ФРЖП, используются мебеверин, тримебутин, гиосцина бутилбромид и гимекромон [31–35].
2. *Гепатопротективная терапия*, направленная на улучшение поглотительной и секреторной функции гепатоцитов путем уменьшения воспалительных и фибротических процессов в ткани печени (глицирризиновая кислота (ГК), эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), урсодезоксихолевая кислота (УДХК), янтарная и альфа-липоевая кислоты, обладающие антиоксидантным потенциалом, адеметионин) [3, 36].
3. *Улучшение физико-химических свойств желчи и профилактика камнеобразования* (УДХК, экстракт из листьев артишока) [37–39]. Эффективным лекарственным средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является УДХК, терапия которой общепризнанно рассматривается основой базисного лечения всех пациентов с ФРЖП. На сегодняшний день известно, что УДХК обладает литолитическим и холеретическим действием, а также оказывает противовоспалительный эффект на эпителиальные и мышечные клетки ЖП и, вероятно, восстанавливает чувствительность гладкомышечных клеток ЖП к ХЦК. Являясь гидрофильной кислотой, препарат имеет терапевтический потенциал в виде уменьшения избытка холестерина в гладкомышечных клетках ЖП у пациентов с литогенной желчью.
4. *Коррекция ГЭЦ желчных кислот* (УДХК; лечение СИБР – кишечные антисептики (рифаксимин), симбиотики).
5. *Коррекция процессов пищеварения и всасывания в ДПК, купирование стеатореи и дуоденальной гипертензии* (ферменты, антациды, прокинетики, лечение СИБР).
6. *Коррекция психовегетативного статуса.* Если у пациента с ФРЖБ и НЖБП имеют место нарушения психоэмоциональной сферы и стойкий болевой синдром вследствие невропатического компонента, терапия может быть усилена назначением седативных препаратов, при условии отсутствия тяжелой печеночно-клеточной недостаточности (амитриптилин 10–20 мг/сут, элениум, настойка валерьяны, пустырника).
7. *Противорецидивное лечение и вторичная профилактика.* Существенным дополнением медикаментозной терапии в фазу ремиссии является применение растительных препаратов комбинированного действия, оказывающих холеретическое, спазмолитическое, противовоспалительное и прокинетическое действие (бессмертник, кукурузные рыльца, мята, холосас, петрушка, гепабене, артишок, куркума, шиповник), а также минеральных вод без газа (ессентуки-4, арзни, боржоми, белинска киселка).

Если в ходе динамического наблюдения за пациентом с ФРЖП и НЖБП с коэффициентом опорожнения ЖП менее 35–30% на протяжении каждых 3 мес. в течение года у больного сохраняется упорный болевой синдром, резко ухудшающий трудоспособность и качество жизни, несмотря на все немедикаментозные и медикаментозные подходы, рассматривается вопрос о выполнении плановой холецистэктомии [26, 27, 40]. При этом облегчение симптомов после холецистэктомии регистрируется у 94% больных с низкой сократимостью ЖП и у 85% пациентов с нормальным коэффициентом опорожнения ЖП. Однако важно заметить, что в последующем у многих пациентов могут развиваться функциональные расстройства сфинктера Одди (более чем в 20% случаев) [27, 41, 42]. Но еще более неблагоприятным последствием холецистэктомии у больных НЖБП является усугубление нарушений липидного, углеводного и основного обменов, а также прогрессирования фиброзного процесса в ткани печени [7, 43]. Поэтому необходимо стремиться к максимальному сохранению ЖП у больных с НЖБП.

Перспективным в терапевтическом плане может быть одновременное воздействие на состояние желчи, воспалительный и фиброзный процессы в печени. В данном

аспекте весьма интересным представляется новый оригинальный двухкомпонентный гепатопротекторный препарат Фосфоглив® УРСО, имеющий в своем составе глицирризиновую кислоту и УДХК и обеспечивающий более эффективное воздействие на печень и ФРЖП, чем монопрепараты УДХК.

С целью изучения эффективности и безопасности препарата Фосфоглив® УРСО у пациентов с ФРЖП в сочетании с НЖБП было проведено пилотное исследование с оценкой динамики клинических симптомов заболевания, лабораторных показателей, а также ультразвуковых параметров, оценивающих состояние гепатобилиарной системы, в сравнении с группой больных, получавших монотерапию препаратом УДХК. В исследование вошло 30 человек с диагнозом «ФРЖП, билиарный сладж в виде эхо-неоднородной желчи в сочетании с жировой дегенерацией печени, подтвержденной методом УЗИ». Средний возраст пациентов составил 42,5 + 11,6 года, соотношение м. : ж. = 12 : 18. У 33,7% обследуемых было выявлено ожирение, у 4,0% – сахарный диабет 2-го типа, у 22,3% – артериальная гипертензия, у 22,6% – наличие всех компонентов метаболического синдрома. Все пациенты находились на диете №5 (по Певзнеру). Больные исследуемой 1-й группы (n = 15) получали монотерапию препаратом Фосфоглив УРСО в дозе 3 капс/сут длительностью 3 мес. В 1 капсуле данного препарата содержится 35 мг глицирризиновой кислоты и 250 мг УДХК. Группа сравнения – 2-я группа (n = 15), сопоставимая по полу и возрасту, получала 3-месячную монотерапию УДХК в дозе 750 мг/сут (*табл. 2*).

Таблица 2. Характеристика групп пациентов в зависимости от вида терапии
Table 2. Characteristics of patient groups depending on the type of therapy

Характеристика	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 15)	p-критерий
Пол, м./ж.	7/8	6/9	НД
Возраст, лет	42,5	44,8	НД
ИМТ, кг/м^2	31,8	30,9	НД
ОТ, см	102,7	100,8	НД

НД – недостоверные различия.

Как следует из *табл. 3*, у пациентов исследуемой группы отмечался несколько больший ИМТ и ОТ, однако эти различия не были достоверными.

Оценка динамики клинических проявлений ФРЖП свидетельствовала об их регрессировании в обеих группах на фоне терапии. При этом значимых различий в динамике выявления билиарной боли и диспепсии у пациентов исследуемой группой и группы сравнения выявлено не было (*табл. 3*).

Наиболее интересной оказалась динамика показателей синдрома цитолиза у пациентов, принимающих препарат Фосфоглив® УРСО. Так, спустя 3 мес. терапии регистрировалось их достоверное уменьшение по сравнению с группой больных, получающих монотерапию УДХК (*табл. 4*).

Таблица 3. Динамика клинических проявлений ФРЖП у больных НЖБП на фоне терапии, n (%)
Table 3. Dynamics of the clinical manifestations of FGBDs in patients with NAFLD during therapy, n (%)

Симптомы	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)	
	Старт терапии	Через 3 мес.	Старт терапии	Через 3 мес.
Билиарная боль	13 (86,6)	4 (26,6)*	12 (80,0)	3 (20,0)*
Билиарная диспепсия	11 (73,3)	3 (20,0)*	10 (66,6)	5 (33,3)*
Болезненность при пальпации в эпигастрии/правом подреберье	15 (100,0)	7 (46,6)*	14 (93,3)	8 (53,3)*

* Достоверность различий в группе на фоне терапии.

Параметры холестатического синдрома и уровень билирубина у обследуемых пациентов имели незначительные отклонения от референсных значений и в результате 3-месячной терапии снизились в обеих группах без достоверных различий (*табл. 5*).

Изменение показателей липидного спектра (общий холестерин, ЛПНП, ТГ) на фоне проводимой терапии

Таблица 4. Динамика показателей синдрома цитолиза у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии, M ± m
Table 4. Dynamics of cytolysis syndrome indices in patients with FGBDs and NAFLD during therapy, M ± m

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)		p-критерий
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.	
АЛТ, Ед/л	114,7 ± 46,7	36,4 ± 14,7*	118,3 ± 42,1	63,4 ± 22,8	<0,001
АСТ, Ед/л	76,2 ± 23,7	28,4 ± 12,3*	67,7 ± 20,2	48,2 ± 25,7	<0,001

* Достоверность различий в группе на фоне терапии.

Таблица 5. Динамика показателей синдрома холестаза и билирубина у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии, M ± m
Table 5. Dynamics of cholestasis and bilirubin syndrome indices in patients with FGBDs and NAFLD during therapy, M ± m

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)	
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.
ГГТП, Ед/л	149,6 ± 18,4	54,3 ± 6,2	138,2 ± 17,3	58,8 ± 7,7
ЩФ, Ед/л	125,2 ± 10,4	84,3 ± 5,2	119,7 ± 9,9	85,7 ± 8,4
Общий билирубин, мкмоль/л	19,4 ± 4,4	15,4 ± 3,2	18,2 ± 1,9	16,6 ± 1,2
Непрямой билирубин, мкмоль/л	12,6 ± 3,4	11,6 ± 3,2	13,9 ± 3,3	13,0 ± 3,2
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,2 ± 1,1	4,7 ± 0,9	5,8 ± 1,2	4,7 ± 1,0

также имело тенденцию к снижению в обеих группах. При этом была выявлена достоверная разница в отношении повышения уровня ЛПВП и снижения коэффициента атерогенности в 1-й группе по сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии УДХК (*табл. 6*).

Таблица 6. Динамика показателей липидограммы у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии, M ± m
Table 6. Dynamics of lipid profile indicators in patients with FGBDs and NAFLD during therapy, M ± m

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)		p-критерий
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.	
Холестерол общий, ммоль/л	6,5 ± 1,4	5,6 ± 1,2	6,2 ± 1,3	5,8 ± 1,7	НД
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 1,4	3,2 ± 1,2	4,7 ± 1,7	3,6 ± 1,4	НД
ЛПВП, ммоль/л	0,8 ± 0,2	1,2 ± 0,2*	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	3,6 ± 1,4	2,8 ± 1,2	3,2 ± 0,9	3,4 ± 0,7	НД
Коэффициент атерогенности	6,1 ± 1,4	3,7 ± 1,2*	5,8 ± 1,3	5,4 ± 0,4	<0,001

* Достоверность различий между группами на фоне терапии.

При оценке ультразвуковых параметров ЖП в обеих группах пациентов на фоне терапии наблюдалась положительная динамика. При этом у пациентов 1-й группы выявлялось достоверное уменьшение толщины стенки ЖП, обратное развитие билиарного сладжа, улучшение сократительной функции ЖП в виде увеличения ФВ (по данным динамического УЗИ после пробного завтрака) по сравнению со 2-й группой. Данный результат, вероятно, связан с улучшением функционального состояния гепатоцитов и восстановлением нормального желчеотделения на фоне лечения комбинированным препаратом Фосфоглив® УРСО (*табл. 7*).

Следует отметить, что на фоне терапии препаратом Фосфоглив® УРСО лишь у одного пациента отмечалось появление горечи во рту и у одного больного – умеренное повышение артериального давления. Среди пациентов группы сравнения у одного человека наблюдалась диарея и у двоих – горечь во рту. Все пациенты закончили курс терапии и не вышли из исследования.

Таким образом, применение комбинированного лекарственного средства, содержащего глицирризиновую кислоту и УДХК (Фосфоглив® УРСО), может быть рекомендовано пациентам с сочетанной патологией в виде ФРЖП, билиарного сладжа и НЖБП, учитывая его плейотропный эффект в виде более выраженного, в сравнении с монотерапией УДХК, антицитолитического действия, восстановления ФВЖП и разрешения билиарного сладжа. Препарат показал хорошую переносимость и минимальное количество побочных эффектов. Выявленные в исследовании факты открывают широкие

Таблица 7. Динамика ультрасонографических показателей у больных ФРЖП и НЖБП на фоне терапии
Table 7. Dynamics of ultrasonographic findings in patients with FGBDs and NAFLD during therapy

Показатели	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 15)		p-критерий
	В начале терапии	Через 3 мес.	В начале терапии	Через 3 мес.	
Толщина стенки ЖП, см	1,48 ± 0,7	1,12 ± 0,8*	1,39 ± 0,5	1,29 ± 0,7	<0,001
Объем ЖП натощак, мл	36,3 ± 2,8	21,7 ± 2,2	29,4 ± 3,6	25,7 ± 1,9	НД
Постпрандиальный объем ЖП, мл	17,8 ± 3,1	11,4 ± 3,2	19,8 ± 2,9	16,4 ± 1,3	НД
ФВ ЖП, %	36,2 ± 9,4	45,3 ± 8,8*	37,4 ± 9,2	39,8 ± 8,6	<0,001
Наличие билиарного сладжа, n (%)	15 (100,0)	4 (26,6)*	15 (100,0)	7 (46,6)	<0,001

* Достоверность различий между группами на фоне терапии.

перспективы для дальнейшего изучения его эффективности в более масштабных исследованиях.

С учетом существующих подходов лечения ФРЖП и НЖБП, а также собственного клинического опыта предлагается схема наблюдения, лечения и профилактики ФРЖП у пациента с НЖБП на амбулаторном этапе (*табл. 8*).

Кроме мультивекторного воздействия на ключевые звенья патогенеза, схема терапии ФРЖП у пациента с НЖБП подразумевает этапность лечебных мероприятий в целях избежания полипрагмазии, индивидуализированный подход динамического наблюдения за пациентом, что в перспективе поможет замедлить или избежать прогрессирование билиарной патологии (развитие холестероза ЖП, ЖКБ), а также НЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ФРЖП является распространенной коморбидной патологией у пациентов с НЖБП (у 85–90% больных) и часто обуславливает первую клиническую симптоматику у лиц с патологией печени. Поэтому целесообразным выглядит обследование всех пациентов с гипотонической формой ФРЖП на НЖБП.
2. ФРЖП и НЖБП имеют многие общие факторы риска и патогенетические механизмы, связанные с формированием метаболического синдрома и приводящие к нарушениям ГЭЦ желчных кислот и развитию СИБР в тонкой кишке, а также, как следствие, факту взаимного отягощения.
3. Наиболее часто ФРЖП у больных НЖБП протекает по гипотоническому типу (в 70–85% случаев), предрасполагая к развитию билиарного сладжа, холестероза ЖП и ЖКБ. При этом наличие ФРЖП может способствовать прогрессированию НЖБП.

Таблица 8. Рабочая схема амбулаторного наблюдения, лечения и профилактики ФРЖП у пациента с НЖБП

Table 8. Working regimen for outpatient observation, treatment and prevention of FGBD in a patient with NAFLD

Лечение обострения ФРЖП	Диагностические мероприятия
Диета №5, дробное питание не менее 5 раз в день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие желчеоттоку (овсянка, греча, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики **1-й этап – коррекция моторики ЖП и дуоденальной гипертензии:** • Эукинетик (гимекромон 200 мг за 30 мин до еды 3 раза в день – при гипомоторном типе; мебеверин 200 мг за 20–30 мин до завтрака и до ужина – при гипермоторном типе – 4–8 нед.) • Фермент (панкреатин по 10000 ЕД 3 раза в день во время еды – 4 нед., затем 1 раз в день в максимальный прием пищи) • Антацид 3–4 раза в день через 30 мин после еды и на ночь – 2 нед. **2-й этап – коррекция СИБР:** • Пребиотик – 4 нед. • Пробиотик – 4 нед. • Деконтаминация тонкой кишки (при избыточном росте условно-патогенной флоры) **3-й этап – нормализация реологических свойств желчи, купирование воспаления и профилактика фиброза в печени:** • Фосфоглив® УРСО по 1 капс. X 3 р. д. после еды в течение 3–6 мес.	**В течение 2 нед.:** 1. Клинический анализ крови. 2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, С-реактивный белок, глюкоза). 3. Копрограмма. 4. Анализ кала на эластазу-1 (при подозрении на внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы). 5. Посев кала на дисбактериоз, предпочтительнее водородный дыхательный тест (при подозрении на СИБР). 6. УЗИ брюшной полости. 7. ФГДС. 8. По показаниям (при синдроме холестаза, для исключения органической патологии) – МРХПГ, эндо-УЗИ
Противорецидивное лечение ФРЖП и лечение НЖБП	**Диагностические мероприятия**
Диета №5/«Средиземноморская»*; гидрохолеретики (щелочные минеральные воды: боржоми, ессентуки-4, -17, арзни, белинска киселка по ½–1 стакану без газа комнатной температуры за 30 мин до еды 3 раза в день. Курс 1 мес. 2–3 раза в год) **Режим:** физические нагрузки не менее 30–40 мин в день 3 раза в неделю (предпочтительно аэробные, наиболее приемлемые и комфортные для самого пациента), ходьба не менее 10 тыс. шагов в день или не менее 30 мин 5 раз в неделю **Курсы гепатопротективной терапии** (Фосфоглив® УРСО) по 1 капсуле 3 раза в сутки 1–3 мес. 2 раза в год **Курсы симбиотиков/метабиотиков** 2 раза в год **Курсы фитотерапии растительными препаратами комбинированного действия:** при гипотонии ЖП и отсутствии холелитиаза – беззондовые тюбажи (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, минеральной водой) 1 раз в неделю **Коррекция факторов риска** (дислипидемии, нарушений углеводного обмена): статины, метформин – по показаниям	**Контроль 1 раз в 3 мес.:** 1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, липидограмма, общий белок, альбумин, С-реактивный белок, глюкоза, HbA1c). 2. Клинический анализ крови – по показаниям. 3. Копрограмма – по показаниям. **Контроль 1 раз в 6 мес.:** 1. УЗИ брюшной полости/динамическое УЗИ с желчегонным завтраком. 2. Посев кала на дисбактериоз/водородный дыхательный тест – по показаниям. **Контроль 1 раз в 12 мес.:** 1. Фиброэластография печени или ФиброМакс-тест. 2. УЗИ органов брюшной полости. 3. ФГДС – по показаниям
Хирургическое лечение (лапароскопическая холецистэктомия)	**Диагностические мероприятия**
По возможности максимально отсроченно, учитывая оптимальную стратегию сохранения ЖП у пациента с НЖБП. Только по строгим показаниям: при отсутствии эффекта терапии ФРЖП в течение более года, резком нарушении качества жизни и трудоспособности, выявлении стойкого снижения коэффициента опорожнения ЖП менее 35–30%	1. Клинический анализ крови. 2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, амилаза, С-реактивный белок, глюкоза). 3. Коагулограмма. 4. УЗИ брюшной полости/динамическое УЗИ. 5. ФГДС. 6. По показаниям (при синдроме холестаза, для исключения органической патологии) – МРХПГ, эндо-УЗИ

* Диета содержит не более 1500–2000 ккал/сут и в совокупности с режимом физических нагрузок направлена на безопасное снижение массы тела – до 1,5 кг/нед. «Средиземноморская диета»: оливковое масло первого холодного отжима как основной источник жира, овощи и фрукты (красный лук, брокколи, цветная капуста, тимьян, яблоки, цитрусовые), цельные зерна (рожь, киноа), рыба (лосось, тунец, скумбрия) и морепродукты [44].

4. Для верификации ФРЖП у пациентов с НЖБП используются клинические критерии (Римский консенсус IV 2016 г., Клинические рекомендации РГА 2018 г.), а также уточняющие методики – УЗИ брюшной полости, УЗИ-холецистография и ГБСГ. Для дифференциальной диагностики и исключения органической патологии наиболее информативны ФГДС, МРХПГ и эндо-УЗИ.
5. Все пациенты с ФРЖП и НЖБП нуждаются в динамическом наблюдении 1 раз в 3 мес. в течение 1 года, затем 1 раз в 6–12 мес.
6. Основными направлениями терапии пациентов с ФРЖП и НЖБП является соблюдение диетических рекомендаций и режима физических нагрузок, этапное использование лекарственной терапии. Перспективным препаратом комбинированного действия, содержащим глицирризиновую кислоту и УДХК в качестве активных компонентов, является Фосфоглив® УРСО.

Поступила / Received 10.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2020
Принята в печать / Accepted 30.09.2020

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;(6):31–41. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462.
2. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl. 1):47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M . Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
5. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59(3):1174—1197. doi: 10.1002/hep.26717.
6. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2389–2396. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2.
7. Буеверов А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):17–23. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.
8. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. 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.
9. Liew P.L., Lee W.J., Wang W., Lee Y.C., Chen W.Y., Fang C.L., Huang M.T. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obes Surg.* 2008;18(7):847–853. doi: 10.1007/s11695-007-9355-0.
10. Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(8):1176–1184. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x.
11. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Baptista H. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(11):1653–1657. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1653.
12. Yener O., Aksoy F., Demır M., Özçelık A., Erengül C. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(4):411–415. doi: 10.4318/tjg.2010.0128.
13. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):959–961. doi: 10.1038/ajg.2013.84.
14. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):952–958. doi: 10.1038/ajg.2013.70.
15. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–782. doi: 10.1038/nm1785.
16. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4215–4220. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
17. Bonfrate L., Wang D.Q., Garruti G., Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):623–635. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.013.
18. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of clinical gastroenterology.* 2015;49(7):594–598. doi: 10.1097/MCG.0000000000000202.
19. Alcon S., Morales S., Camello P.J., Pozo M.J. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(7):1157–1167. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01259-5.
20. Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr Med Chem.* 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/0929867043364955.
21. Amaral J., Xiao Z.L., Chen Q., Yu P., Biancani P., Behar J. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology.* 2001;120(2):506–511. doi: 10.1053/gast.2001.21190.
22. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1679–1694.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
23. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;153(5): 24–31. Режим доступа: https://www.nogr.org/jour/article/view/607.
24. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *РМЖ.* 2016;(11):713–720. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Roly_kishechnoy_mikrobioty_v_razvitii_zabolevaniy_pecheni_i_ghelchevyvodyaschih_putey/.
25. Alisi A., Ceccarelli S., Panera N., Nobili V. Causative role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:132. doi: 10.3389/fcimb.2012.00132.
26. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):63–80. Режим доступа: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
28. Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(4):993–998. doi: 10.1002/jmri.23816.
29. DiBaise J.K., Richmond B.K., Ziessman H.A., Everson G.T., Fanelli R.D., Maurer A.H. et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med.* 2012;37(1):63–70. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823e26bb.
30. Fidler J.L., Knudsen J.M., Collins D.A., McGee K.P., Lahr B., Thistle J.L., Topazian M. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(2):271–282. doi: 10.2214/AJR.12.9538.
31. Ильченко А.А. *Болезни желчного пузыря и желчных путей.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 880 с.
32. Лейшнер У. *Практическое руководство по заболеваниям желчных путей.* М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001. 264 с.
33. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии. *РМЖ.* 2011;(28):1736–1741. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Disfunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalnoy_terapii/.
34. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2000;(3):87–90.
35. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(5–6):223–231. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951580/.
36. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39(3):770–778. doi: 10.1002/hep.20092.
37. Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. Возможности применения урсодеоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2010;(2–3):23–26. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf.
38. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2016;88(9):78–83. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=27012583.
39. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H. Artichoke leaf extract (Cynarascolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2008;15(9):668–675. doi: 10.1016/j.phymed.2008.03.001.

40. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyaee M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci*. 2014;59:2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
41. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Механизмы развития и подходы к лечению дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии. *Гастроэнтерология*. 2014;2(52):77–81. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592.
42. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gall-bladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498–1509. doi: doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
43. Лебедева О.В., Буеверов А.О., Буеверова Е.Л., Никитина Л.О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(5):384–391. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391.
44. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):105–116. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116.

References

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients of the russian federation: direg 2 study results. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(6):31–41. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462.
2. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl. 1):47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M . Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
5. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(3):1174—1197. doi: 10.1002/hep.26717.
6. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389–2396. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2.
7. Bueverov A.O. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):17–23. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.
8. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M., Miele L., Bertelli C., Bellia A. 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.
9. Liew P.L., Lee W.J., Wang W., Lee Y.C., Chen W.Y., Fang C.L., Huang M.T. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obes Surg*. 2008;18(7):847–853. doi: 10.1007/s11695-007-9355-0.
10. Loria P., Lonardo A., Lombardini S., Carulli L., Verrone A., Ganazzi D. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1176–1184. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x.
11. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Baptista H. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653–1657. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1653.
12. Yener O., Aksoy F., Demır M., Özçelık A., Erengül C. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2010;21(4):411–415. doi: 10.4318/tjg.2010.0128.
13. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):959–961. doi: 10.1038/ajg.2013.84.
14. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):952–958. doi: 10.1038/ajg.2013.70.
15. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14:778–782. doi: 10.1038/nm1785.
16. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215–4220. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
17. Bonfrate L., Wang D.Q., Garruti G., Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):623–635. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.013.
18. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(7):594–598. doi: 10.1097/MCG.0000000000000202.
19. Alcon S., Morales S., Camello P.J., Pozo M.J. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(7):1157–1167. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01259-5.
20. Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr Med Chem*. 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/0929867043364955.
21. Amaral J., Xiao Z.L., Chen Q., Yu P., Biancani P., Behar J. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology*. 2001;120(2):506–511. doi: 10.1053/gast.2001.21190.
22. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1679–1694.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
23. Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P. Effect of small intestinal bacterial overgrowth and bacterial endotoxemia on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2018;153(5):24–31. (In Russ.) Available at: https://www.nogr.org/jour/article/view/607.
24. Kostyukevich O.I., Bylova N.A., Simbirtseva A.S. The role of gut microbiota in liver and biliary tract disease development. *RMZH = RMJ*. 2016;(11):713–720. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Roly_kishechnoy_mikrobioty_v_razvitii_zabolevaniy_pecheni_i_ghelchevyvodyaschih_putey/.
25. Alisi A., Ceccarelli S., Panera N., Nobili V. Causative role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:132. doi: 10.3389/fcimb.2012.00132.
26. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
27. Ivashkin V.T., Mayev I.V, Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.) Available at: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
28. Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):993–998. doi: 10.1002/jmri.23816.
29. DiBaise J.K., Richmond B.K., Ziessman H.A., Everson G.T., Fanelli R.D., Maurer A.H. et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med*. 2012;37(1):63–70. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823e26bb.
30. Fidler J.L., Knudsen J.M., Collins D.A., McGee K.P., Lahr B., Thistle J.L., Topazian M. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):W271–W282. doi: 10.2214/AJR.12.9538.
31. Ilchenko A.A. *Gallbladder and biliary tract diseases*. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2011. 880 p. (In Russ.)
32. Leyshner U. *Practice guidelines for biliary tract diseases*. Moscow: GEOTAR-MED; 2001. 264 p. (In Russ.)
33. Maev I.V., Vyuchnova E.S., Levchenko O.B. Biliary tract dysfunction: from pathogenesis to the choice of optimal therapy. *RMZH = RMJ*. 2011;(28):1736–1741. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Disfunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalynoy_terapii/.

34. Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Odeston in the treatment of chronic gallbladder and biliary tract diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2000;(3):87–90. (In Russ.)
35. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(5–6):223–231. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951580/.
36. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39(3):770–778. doi: 10.1002/hep.20092.
37. Simanenkov V.I., Sablin O.A., Lutaenko E.A., Ilchishina T.A. Therapeutic potential of ursodeoxycholic acid (Urdoksa) in biliary dyskinesia. *Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga = St Petersburg Gastroenterology*. 2010;(2–3):23–26. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf/
38. Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Ledentsova S.S., Manyakov A.V. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2016;88(9):78–83. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=27012583.
39. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H. Artichoke leaf extract (Cynarascolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2008;15(9):668–675. doi: 10.1016/j.phymed.2008.03.001.
40. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyaee M., Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci*. 2014;59:2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
41. Zvyagintseva T.D., Gridnyova S.V. The mechanisms of development and approaches to the treatment of sphincter of oddi dysfunction after cholecystectomy. *Gastroehnterologiya = Gastoenterology.* 2014;2(52):77–81. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592.
42. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gall-bladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
43. Lebedeva O.V., Bueverov A.O., Bueverova E.L., Nikitina L.O. The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):384–391. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391.
44. Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Liver and nutrition. An optimal diet for nonalcoholic fatty liver disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):105–116. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116.

Информация об авторах:

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; председатель гепатосекции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина; главный врач, ООО «Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; e-mail: sabirm@mail.ru

Мехтиева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; кардиолог, гастроэнтеролог, врач-терапевт, ООО «Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; e-mail: olgam-pantera@mail.ru

Ибрагимова Зинаб Магомедовна, врач-терапевт, гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики; ООО «Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; e-mail: ziya.valdman@gmail.com

Information about the authors:

Sabir N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chernorutsky Department of Hospital Therapy with Allergology and Immunology Modul and Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chairman of Hepatosection, Botkin St. Petersburg Society of Physicians; Chief Physician, Gastroenterologicheskiy Tsentr Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chernorutsky Department of Hospital Therapy with Allergology and Immunology Modul and Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Cardiologist, Gastroenterologist, General Practitioner, Gastroenterologicheskiy Tsentr Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: olgam-pantera@mail.ru

Zinab M. Ibragimova, General Practitioner, Gastroenterologist, Ultrasonographer, Gastroenterologicheskiy Tsentr Ekspert, LLC; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: ziya.valdman@gmail.com