

# Тактика ведения пациента с неалкогольной жировой болезнью печени, протекающей на фоне полиорганной патологии пищеварительного тракта: клиническое наблюдение

**А.М. Осадчук**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>, a.m.osadchuk2020mail.ru

**Н.А. Фадеева**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>, chuevana@mail.ru

**И.Д. Лоранская**<sup>1</sup>, [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

## Резюме

Препараты глицирризиновой кислоты (ГК) и урсодезоксихолевой (УДХК) являются эффективными средствами лечения различных форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), протекающей на фоне дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Однако их эффективность в терапии хологенной диареи и рефлюкс-гастрита недостаточно изучена. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с хологенной диареей и рефлюкс-гастритом, в т. ч. у лиц с ожирением и НАЖБП. Предполагается, что сочетанное назначение ГК и УДХК способно сопровождаться взаимным потенцированием эффекта препаратов. В статье представлен клинический случай пациента с НАЖБП, ожирением, дислипидемией, ГЭРБ, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы, связанной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, рефлюкс-гастритом и хологенной диареей. Показано, что ГЭРБ, рефлюкс-гастрит и хологенная диарея развились в отдаленном периоде после холецистэктомии. При этом назначение комплексного препарата, содержащего ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), позволило купировать проявления типичного рефлюксного синдрома у пациентов с рефрактерной к ингибиторам протонной помпы формой ГЭРБ, рефлюкс-гастрита, диарейного синдрома, ассоциированного с избытком поступления в кишечник желчных кислот, улучшить параметры липидного профиля. Показано, что назначение препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) позволяет улучшить параметры кишечного микробиома, показатели липидного обмена, что может использоваться при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией. При этом пациенты с коморбидной патологией, включающей НАЖБП, ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит, хологенную диарею и дислипидемию, требуют длительной поддерживающей терапии препаратом ГК (35 мг) и УДХК (250 мг).

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, рефлюкс-гастрит, хологенная диарея

**Для цитирования:** Осадчук А.М., Фадеева Н.А., Лоранская И.Д. Тактика ведения пациента с неалкогольной жировой болезнью печени, протекающей на фоне полиорганной патологии пищеварительного тракта: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2022;16(7):52–58. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-52-58>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Tactics of managing a patient with fatty liver disease coursing in the background of a polyorgan digestive tract: clinical observation

**Alexey M. Osadchuk**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>, a.m.osadchuk2020mail.ru

**Nina A. Fadeeva**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>, chuevana@mail.ru

**Irina D. Loranskaya**<sup>1</sup>, [gastromapo@yandex.ru](mailto:gastromapo@yandex.ru)

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

## Abstract

Preparations of glycyrrhizic acid (GA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) are effective in the treatment of various forms of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) occurring against the background of duodeno-gastroesophageal reflux. However, their effectiveness in the treatment of hologenic diarrhea and reflux gastritis has not been

sufficiently studied. Currently, there are no clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with hologenic diarrhea and reflux gastritis, including those with obesity and NAFLD. It is assumed that the combined administration of GA and UDCA can be accompanied by a mutual potentiation of the effect of the drugs. The article presents a clinical case of a patient with NAFLD, obesity, dyslipidemia, GERD, refractory to treatment with proton pump inhibitors, associated with duodenogastroesophageal reflux, reflux gastritis and hologenic diarrhea. It was shown that GERD, reflux gastritis, and hologenic diarrhea developed in the long-term period after cholecystectomy. At the same time, the appointment of a complex preparation containing GA (35 mg) and UDCA (250 mg) made it possible to stop the manifestations of a typical reflux syndrome in patients with a form of GERD refractory to proton pump inhibitors, reflux gastritis, and diarrheal syndrome associated with an excess of bile acids, improve lipid profile parameters. It has been shown that the administration of GA (35 mg) and UDCA (250 mg) can improve the parameters of the intestinal microbiome and lipid metabolism, which can be used in the treatment of patients with atherogenic dyslipidemia. At the same time, patients with comorbid pathology, including NAFLD, GERD, reflux esophagitis, hologenic diarrhea, and dyslipidemia require long-term maintenance therapy with GA (35 mg) and UDCA (250 mg).

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, reflux gastritis, hologenic diarrhea

**For citation:** Osadchuk A.M., Fadeeva N.A., Loranskaya I.D. Tactics of managing a patient with fatty liver disease coursing in the background of a polyorgan digestive tract: clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(7):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-52-58>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Статистические данные свидетельствуют о том, что с 1975 по 2016 г. распространенность ожирения во всем мире почти утроилась, и в настоящее время 11% мужчин и 15% женщин в мире страдают ожирением<sup>1</sup>. В России у 26,2% взрослого населения имеется диагноз ожирения [1]. Ожирение выступает фоновым заболеванием при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), желчнокаменной болезни (ЖКБ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Так, показатели распространенности стеатоза и стеатогепатита составляют 15 и 3%, соответственно, у лиц без ожирения, 65 и 20% – у лиц с ожирением 1-й и 2-й степени и 85 и 40% – у пациентов с ожирением 3-й степени [2]. Считается, что НАЖБП определяется у 20–30% населения развитых стран и в ближайшее десятилетие может стать главной причиной трансплантации печени [3]. Наличие ожирения повышает риск развития ГЭРБ более чем в 1,5 раза [4]. Появление НАЖБП повышает риск развития ЖКБ в 1,7 раза [5]. При определенных показаниях холецистэктомия является эффективным способом лечения ЖКБ. Тем не менее у 10–40% больных после холецистэктомии определяется возобновление более билиарного типа [6, 7]. При этом холецистэктомия может служить причиной развития хологенной диареи, определяющейся у 8,5–17% больных, перенесших холецистэктомию [8, 9], что объясняется повышением количества желчных кислот в просвете кишечника после удаления желчного пузыря [10]. Кроме того, холецистэктомия достаточно часто сочетается с ГЭРБ, в т. ч. ее рефрактерной к ингибиторам протонной помпы формой. ГЭРБ может являться поздним проявлением постхолецистэктомического синдрома, возникающего не ранее чем через 6 мес. после холецистэкто-

мии [11, 12], что связано с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом [13, 14]. Интересным фактом является значительное увеличение частоты развития НАЖБП после выполненной холецистэктомии [15]. Препаратами выбора в лечении НАЖБП выступают гепатопротекторы, в т. ч. препараты глицирризиновой кислоты (ГК) и урсодезокси-холевой кислоты (УДХК). УДХК показала высокую эффективность в терапии НАЖБП и атерогенной дислипидемии у пациентов с ожирением [16]. УДХК эффективна в лечении дуоденогастрального [17] и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [18]. Интересным представляется дозозависимая способность УДХК предотвращать апоптоз эпителиальных клеток пищевода, желудка [19] и кишечника, подавлять воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки при колите, уменьшать концентрацию цитотоксичных желчных кислот, способствовать восстановлению кишечной микрофлоры и активности кишечных дисахаридаз [20–22]. Сходные с УДХК фармакологические эффекты оказывает и ГК. Так, ГК обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, что предупреждает прогрессирование НАЖБП, купирует явления холестаза [23, 24]. В настоящее время накоплен опыт использования корня солодки, содержащего большое количество ГК, для купирования воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и снижения кислотности желудочного сока [25]. Описаны результаты исследования, в соответствии с которым солодка оказывала значимое положительное влияние на выраженность клинических симптомов и качество жизни пациентов с синдромом диспепсии [25] и ГЭРБ [26, 27]. ГК, подобно УДХК, обладает иммуномодулирующим эффектом, способствует восстановлению кишечной микрофлоры и нормализации кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот [28]. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с хологенной диареей и рефлюкс-гастритом, в т. ч. у лиц с ожирением и НАЖБП, нередко

<sup>1</sup> WHO. Obesity and overweight. 1 April 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Facts%20about%20overweight%20and%20obesity&text=In%202016%2C%2039%25%20of%20adults,tripled%20between%201975%20and%202016>.

являющимися проявлениями постхолецистэктомического синдрома. С одной стороны, это создает трудности для своевременной диагностики и лечения этих страданий, но с другой – дает большую свободу специалистам в выборе тактики лечения таких больных. Следует предпочесть сочетание назначения ГК и УДХК способно сопровождаться потенцированием эффекта как ГК, так и УДХК. При этом достигнутый фармакологический эффект будет большим при использовании комбинации данных препаратов по сравнению с применением только одного из них. Таким образом, учитывая высокую актуальность проблемы терапии пациентов с НАЖБП, ГЭРБ, холерной диареей и рефлюкс-гастритом после холецистэктомии и порой недостаточную эффективность лечения данной коморбидной патологии, мы представляем опыт применения комплексного препарата, содержащего ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), в лечении данной патологии.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной К., 61 год, предъявляет жалобы на ежедневную изжогу (3 балла по шкале Likert), горечь во рту в утренние часы (2 балла по шкале Likert), тошноту (1 балл по шкале Likert), умеренные боли в эпигастральной области, преимущественно после приема пищи, оцениваемые по шкале Likert в 2 балла, нарушение стула – кашицеобразный стул (3–5 раз в сутки) желтоватого цвета, оцененный по шкале Likert в 2 балла, вздутие живота (3 балла по шкале Likert). При оценке симптомов была использована пятибалльная шкала Likert, где 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – слабовыраженный симптом, который не влияет на повседневную активность, 2 балла – умеренно выраженный симптом, причиняющий беспокойство, 3 балла – выраженный симптом, причиняющий сильное беспокойство, 4 балла – очень выраженный симптом, причиняющий очень сильное беспокойство.

Из анамнеза известно, что считает себя больным с 2014 г., когда стали появляться подобные жалобы. В 2016 г. при выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости был диагностирован хронический калькулезный холецистит. В мае 2018 г. в связи с повторяющимися рецидивами хронического калькулезного холецистита была выполнена холецистэктомия. В течение двух лет чувствовал себя удовлетворительно. Ничем не лечился. Однако спустя два года без видимых причин стали появляться изжога и диарея. В результате проведенной эзофагогастродуоденоскопии обнаружен катаральный дистальный эзофагит, поверхностный антральный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. Проведение гистологического исследования слизистой оболочки желудка выявило умеренную степень ее инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами и лимфоцитами. В соответствии со шкалой OLGA выявлена 0 стадия и 2-я степень гастрита. Инфекция *H. pylori* не диагностирована. При колоноскопии патологии толстой кишки не выявлено. Результат посева микрофлоры кала на патогенную кишечную микрофлору оказался отрицательным. В соответствии с полученными результа-

тами пациенту был поставлен диагноз: «ГЭРБ. Неэрозивная форма. Хронический гастрит, не ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. ЖКБ. Холецистэктомия в 2018 г.».

Для лечения ГЭРБ и хронического гастрита был рекомендован прием омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. Во время повторного визита через 4 нед. положительная динамика отсутствовала: сохранились симптомы изжоги, диспепсии и диарейного синдрома. В связи с недостаточным эффектом от проводимого лечения пациенту было рекомендовано заменить омепразол на рабепразол в суточной дозе 10 мг. Лечение продолжать 4 нед. Также был добавлен эзофагопротектор на основе комбинации натрия гиалуроната, хондроитина сульфата и Полоксамера 407 по 1 пакетик-саше после еды и на ночь в течение 1 мес. Для лечения диспепсического синдрома и диареи были назначены тримезбутин в дозе 200 мг 3 раза в сутки на 1 мес. Следует отметить, что клинический эффект от терапии рабепразолом, эзофагопротектором, тримезбутином также был незначительным. При этом суммарное снижение уровня клинической симптоматики оценивалось на 36,3% от исходного уровня по шкале Likert. При повторных приемах пациенту дополнительно назначались итотрипид гидрохлорид, пробиотики и рифаксимин. Однако полного купирования клинической симптоматики изжоги, диспепсии и диареи также не происходило. В связи с сохранением указанных жалоб пациент обратился в филиал МКНЦ имени А.С. Логинова для дообследования и оптимизации проводимого лечения.

Пациент не курит, алкоголь употребляет в дозе менее 20 мл в сутки, токсические для печени лекарственные препараты не принимает. Аллергологический анамнез без особенностей. Состояние больного относительно удовлетворительное. При физикальном обследовании выявлено, что пациент избыточного питания. ИМТ = 32,6 кг/м<sup>2</sup>. Край печени пальпируется на 2 см ниже реберной дуги (+2 см), плотноватой консистенции, ровный. В остальном без особенностей.

Биохимическое обследование крови выявило увеличение уровня АЛТ до 85 Ед/л (норма до 32 Ед/л), АСТ до 67 Ед/л, (норма до 31 Ед/л), холестерин 7,8 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,2 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 6,6 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 2,1 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) – 5,5. Показатели гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций не отличались от нормы. Маркеры вирусных гепатитов HBsAg, РНК HCV, ДНК HBV не обнаружены. Маркеры аутоиммунных гепатитов (ASMA, LKM, ANA) не выявлены. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены эхопризнаки диффузных изменений печени, увеличение левой доли печени и эхопризнаки диффузных изменений поджелудочной железы.

В связи с отсутствием достаточной эффективности ингибиторов протонной помпы для подтверждения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса была выполнена манометрия и одновременная рН-метрия желудка и пищевода на аппарате Гастроскан-Д [29]. Уровень дав-

ления покоя в нижнем пищеводном сфинктере составил 6 мм рт. ст., при нижней границе нормы 10 мм рт. ст. рН-метрии дистального отдела пищевода показала, что 9,1% суточного времени внутрипищеводная рН превышала 7. При этом суммарное время с рН менее 4 в дистальном отделе пищевода составило 10,8%, что также превышало уровень целевых показателей. Всего обнаружено 45 эпизодов кислого рефлюкса (рН < 4) продолжительностью от 1 до 7 мин в ночной период времени, из них 15 имели продолжительность более 5 мин. В дневное время патологических кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов не обнаруживалось. При рН-метрии антрального отдела желудка выявлялись эпизоды повышения рН более 5 в количестве 67. При этом величина рН более 5, измеренного в антральном отделе желудка, превышала 42,3% суточного времени, что трактовалось как наличие патологического дуоденогастрального рефлюкса. Следует отметить, что в ночной период времени констатировалось 25 дуоденогастральных рефлюксов продолжительностью более 5 мин. Измерения рН пищевода сравнивали за 30 мин до и после периодов повышения рН в желудке. Показано, что рН пищевода был выше после эпизодов значительного повышения рН антрального отдела желудка, что свидетельствовало о гастродуоденальном происхождении ощелачивания пищевода. В интерпретации полученных результатов рН-метрии желудка мы пользовались литературными данными, полученными И.Ю. Колесниковой и соавт. [30]. Концентрация эластазы-1 в кале составила 360 мк/г.

При фибросканировании печени выявлена F1-стадия фиброза по классификации Metavir (*pus.*).

Для оценки численности и состава кишечной микробиоты применялся метод газовой хромато-масс-спектрометрии по Г.А. Осипову. Численность микроорганизмов оценивалась в грамме кала [31]. При проведении хромато-масс-спектрометрии выявлено значительное увеличение общего числа резидентных микроорганизмов до 24 187 ( $\times 10^5$ )/г кала (норма до 19 656  $\times 10^5$ /г) на фоне

снижения разнообразия микроорганизмов. Определялось увеличение содержания анаэробной микрофлоры до 22 913 ( $\times 10^5$ )/г при норме до 19 656 ( $\times 10^5$ )/г. Определялось значительное увеличение грибов (*Micromyces spp.*) до 4 049 ( $\times 10^5$ )/г при норме до 2 332 ( $\times 10^5$ )/г и вирусной нагрузке (*Herpes simplex*) до 3 730 ( $\times 10^5$ )/г при норме до 1 444 ( $\times 10^5$ )/г.

В связи с отсутствием эффективности от проводимой терапии, холецистэктомии в анамнезе было заподозрено наличие хологенной диареи. Для исключения этого патологического состояния проведено исследование концентрации желчных кислот в кале фотометрическим методом. Выявлено, что суммарная концентрация желчных кислот в кале составила 43,2 мкмоль/г, что существенно превышает нормальные показатели, не выходящие за 7 мкмоль/г.

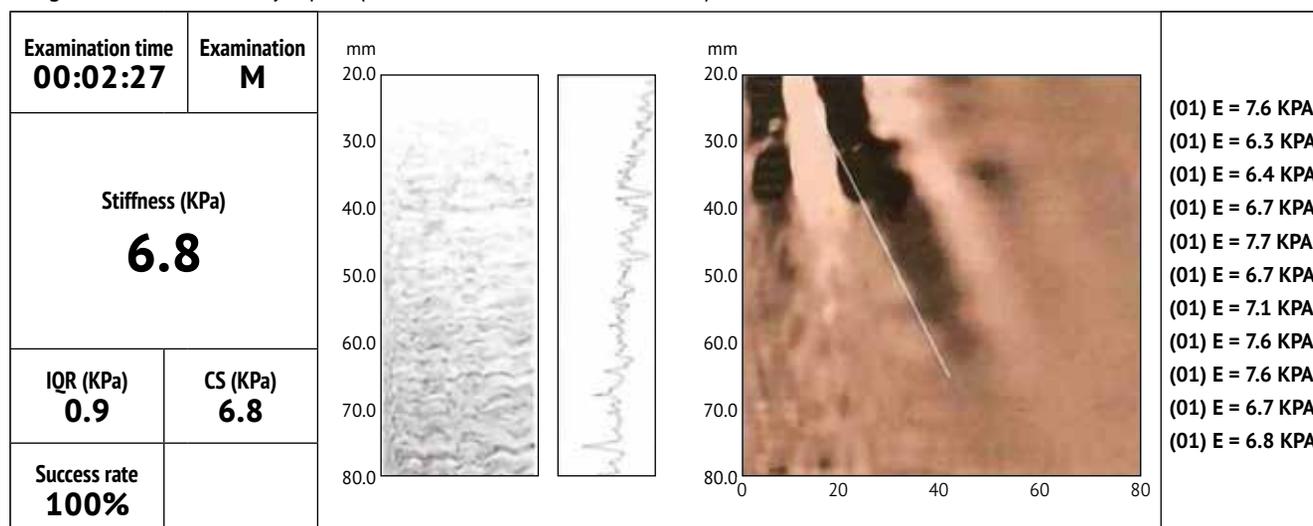
На основании полученных результатов исследования был поставлен диагноз: «Неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатогепатита. Стадия 1 по Metavir. Активность 1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии неэрозивного эзофагита. Хронический гастрит, не ассоциированный с *H. pylori*. ЖКБ. Холецистэктомия в 2018 г. Хологенная диарея. Ожирение. Алиментарно-конституциональное 1-й степени. Атерогенная дислипидемия».

Рекомендовано повышение физической активности и уменьшение потребления углеводов с целью уменьшения массы тела. Назначено лечение препаратом, содержащим ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), в дозе 2 капсулы 3 раза в сутки продолжительностью 1 мес. Доза препарата назначалась из расчета УДХК по 15 мг/кг массы тела в сутки. Рабепразол в дозе 10 мг 2 раза в сутки на 4 нед. Двукратный прием рабепразола выбирался с учетом наличия ночных патологических кислотных рефлюксов.

Пациент был обследован через 4 нед. от начала терапии. Констатируется полное купирование клинической симптоматики, снижение ИМТ до 31,2 кг/м<sup>2</sup>, нормализация показателей печеночных трансфераз и улучшение показателей липидного профиля. Стадия фиброза печени оставалась

● **Рисунок.** Протокол эластометрии печени (на аппарате FibroScan)

● **Figure.** Liver elastometry report (obtained on a FibroScan machine)



лась прежней. Эндоскопических и гистологических проявлений гастрита и эзофагита обнаружено не было. Определялось отсутствие существенных изменений в показателях давления в нижнем пищеводном сфинктере. Общее количество и продолжительность дуоденогастральных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов через 4 нед. терапии препаратом, содержащим ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), существенно снижалось. При этом патологические кислотные рефлюксы отсутствовали. Исследование кала выявило достоверное улучшение показателей кишечной микробиоты, сопровождающееся уменьшением микробной нагрузки, снижением содержания желчных кислот в кале (табл.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай показал, что препарат, содержащий ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), является эффективным средством лечения НАЖБП. Через 4 нед. приема препарата в дозе 15 мг/кг массы тела происходила нормализация показателей печеночных трансфераз. За 4 нед. приема препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) совместно с рабепразолом в дозе 10 мг 2 раза в сутки констатировалась клинко-эндоскопическая и гистологическая ремиссия рефлюкс-гастрита, клинко-эндоскопическая ремиссия ГЭРБ, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом.

● **Таблица.** Результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования у пациента с НАЖБП, рефлюкс-гастритом, неэрозивной формой ГЭРБ и хологенной диареей на фоне терапии препаратом, содержащим ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), до начала лечения и через 4 нед.

● **Table.** The results of clinical, laboratory and instrumental examinations in a patient with NAFLD, reflux gastritis, non-erosive GERD and bile acid diarrhea while taking a drug containing glycyrrhizic acid (35 mg) and UDCA (250 mg), before and after 4 weeks of the treatment

Исследуемый параметр	Период до начала лечения	Через 4 нед. от начала лечения
Масса тела	32,6 кг/м <sup>2</sup>	31,2 кг/м <sup>2</sup>
Изжога	3 балла по шкале Likert	-
Горечь во рту	2 балла по шкале Likert	-
Тошнота	1 балл по шкале Likert	-
Боль в эпигастрии	2 балла по шкале Likert	-
Нарушение стула	2 балла по шкале Likert	-
Вздутие живота	3 балла по шкале Likert	-
Концентрация желчных кислот в кале, мкмоль/г	43,2	16,4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• АЛТ, Ед/л</li> <li>• АСТ, Ед/л</li> <li>• Общий холестерин, ммоль/л</li> <li>• ЛПВП, ммоль/л</li> <li>• ЛПНП, ммоль/л</li> <li>• КА</li> <li>• Триглицериды, ммоль/л</li> </ul>	85 67 7,8 1,2 6,6 5,5 2,1	38 31 6,7 1,5 5,2 3,46 1,8
Данные эзофагогастродуоденоскопии и гистологического исследования	Катаральный эзофагит, антральный рефлюкс-гастрит <ul style="list-style-type: none"> <li>• (стадия 0, степень 2)</li> <li>• <i>H. pylori</i>-негативный статус</li> </ul>	Патологии не выявлено
Манометрия нижнего пищеводного сфинктера	6 мм рт. ст.	6 мм рт. ст.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pH дистального отдела пищевода</li> <li>  - &gt;7 (% от 24 ч)</li> <li>  - &lt;4 (% от 24 ч)</li> <li>• Количество периодов с pH &lt; 4 длительностью &gt; 5 мин</li> <li>• pH антрального отдела желудка &gt;5 (% от 24 ч)</li> <li>• Количество периодов с pH &gt; 5 длительностью &gt; 5 мин</li> </ul>	9,1 10,8 15 42,3 25	3,9 2,4 - 30,1 11
Эластометрия печени	F1-стадия фиброза по шкале Metavir	F1-стадия фиброза по шкале Metavir
Показатели микробиома <ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее число резидентных микроорганизмов</li> <li>• Анаэробные микроорганизмы</li> <li>• <i>Micromycetes spp.</i></li> <li>• <i>Herpes simplex</i></li> </ul>	24187 (x10 <sup>5</sup> )/г 22913 (x10 <sup>5</sup> )/г 4049 (x10 <sup>5</sup> )/г 3730 (x10 <sup>5</sup> )/г	23090 (x10 <sup>5</sup> )/г 20906 (x10 <sup>5</sup> )/г 3500 (x10 <sup>5</sup> )/г 3580 (x10 <sup>5</sup> )/г

В нашем клиническом случае мы наблюдали уменьшение выраженности синдрома избыточного бактериального роста после 4 нед. приема препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) и купирование диарейного синдрома, связанного с избыточным поступлением желчных кислот в просвет кишечника. Наши данные подтверждают способность препарата, содержащего ГК (35 мг) и УДХК (250 мг), восстанавливать кишечную микробиоту, что находит отражение в научной литературе [24, 30]. Купирование хологенной диареи обусловлено снижением концентрации желчных кислот в кале, что объясняется способностью УДХК увеличивать экспрессию фактора роста фибробластов-19 (FGF19) и тем самым снижать продукцию эндогенных желчных кислот. Следует предположить, что, несмотря на то, что показатели желчных кислот в кале остаются несколько

повышенными, в их структуре доминируют нетоксичные гидрофильные фракции, неспособные повреждать эпителиоциты кишечника. Повышение синтеза FGF19 под влиянием УДХК способно улучшать показатели липидного обмена, что мы наблюдали на клиническом примере применения препарата ГК (35 мг) и УДХК (250 мг) [32]. Данный эффект препарата может быть использован для лечения пациентов с атерогенной дислипидемией. При этом пациенты с коморбидной патологией, включающей НАЖБП, ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит, хологенную диарею и дислипидемию, требуют длительной поддерживающей терапии препаратом ГК (35 мг) и УДХК (250 мг).



Поступила / Received 03.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2022

Принята в печать / Accepted 24.03.2022

## Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
3. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679–689. <https://doi.org/10.1002/hep.23280>.
4. Sarwar R., Pierce N., Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:533–542. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S146339>.
5. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
6. Liu J., Lin H., Zhang C., Wang L., Wu S., Zhang D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:213. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0213-y>.
7. Borly L., Anderson I.B., Bardram L., Christensen E., Sehested A., Kehlet H. et al. Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(11):1144–1152. <https://doi.org/10.1080/003655299750024968>.
8. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Крелевец Т.С., Киселев И.Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2016;(2):21–27. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31908/pdf>.
9. Livzan M.A., Lapteva I.V., Korolevets T.S., Kiselev I.E. Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(2):21–27. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31908/pdf>.
10. Fisher M., Spiliadis D.C., Tong L.K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg*. 2008;78(6):482–486. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x>.
11. Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Сильвестрова С.Ю. Биохимический состав операционной желчи при различных видах холецистолитиаза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(6):3–6. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-biohimicheskogo-sostava-operatsionnoy-zhelchi-pri-razlichnyh-vidah-cholestistolitiaz.pdf>.
12. Bystrovskaya E.V., Ilchenko A.A., Silvestrova S.Yu. Biochemical composition of operating bile in various types of cholecystolithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(6):3–6. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-biohimicheskogo-sostava-operatsionnoy-zhelchi-pri-razlichnyh-vidah-cholestistolitiaz.pdf>.
13. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Губина А.В., Сильвестрова С.Ю., Смирнова А.В. Хологенная диарея – вариант постхолецистэктомического синдрома. *Терапевтический архив*. 2013;(2):32–35. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31199>.
14. Krums L.M., Parfenov A.I., Gubina A.V., Silvestrova S.Yu., Smirnova A.V. Cholagenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;(2):32–35. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31199>.
15. Литвинова Н.В., Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Холин С.И. Постхолецистэктомический синдром: синдром изжоги у пациентов через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(10):51–52.
16. Litvinova N.V., Osipenko M.F., Voloshina N.B., Kholin S.I. Postcholecystectomy syndrome: heartburn syndrome in patients 6 months after cholecystectomy for cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(10):51–52. (In Russ.)
17. Sureka B., Mukund A. Review of imaging in post-laparoscopy cholecystectomy complications. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(4):470–481. [https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI\\_489\\_16](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_489_16).
18. Shah Gilani S.N., Bass G.A., Kharytaniuk N., Downes M.R., Caffrey E.F., Tobbia I., Walsh T.N. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? *J Am Coll Surg*. 2017;224(3):319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003>.
19. Mercan E., Duman U., Tihan D., Dilektaşlı E., Senol K. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects under the gastric mucosa. *Springer Plus*. 2016;5(1):1970. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3641-z>.
20. Yue W., Sun X., Du T. Cholecystectomy versus central obesity or insulin resistance in relation to the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0423-y>.
21. Marshall H.U., Wagner M., Zollner G., Fickert P., Lackner C., Thorell A., Trauner M. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients. *Dig Dis*. 2011;29(1):117–118. <https://doi.org/10.1159/000324146>.
22. Zhao Z.F., Gao H.L., Yao P. Ursodeoxycholic acid for treatment of bile reflux gastritis: a systematic review. *World Chinese Journal of Digestology*. 2013;21(26):2708–2716. <https://doi.org/10.11569/wjcd.v21.i26.2708>.
23. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2017;(4):57–63. <https://doi.org/10.17116/ter-arkh201789457-63>.
24. Lishchuk N.B., Simanenkova V.I., Tikhonov S.V. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789457-63>.
25. Zhou Y., Doyen R., Lichtenberger L.M. The role of membrane cholesterol in determining bile acid cytotoxicity and cytoprotection of ursodeoxycholic acid. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1788(2):507–513. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2008.12.008>.
26. Martínez-Moya P., Romero-Calvo I., Requena P., Hernández-Chirlaque C., Aranda C.J., González R. et al. Dose-dependent anti-inflammatory effect of ursodeoxycholic acid in experimental colitis. *Int Immunopharmacol*. 2013;15(2):372–380. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.11.017>.
27. Ward I.B.J., Lajczak N.K., Kelly O.B., O'Dwyer A.M., Giddam A.K., Gabhann J.N. et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(6):G550–G558. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2016>.
28. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med*. 2019;8(2):617–628. <https://doi.org/10.1002/cam4.1965>.

23. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(12):96–108. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.  
Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(12):96–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.
24. Yan T., Wang W., Cao L., Wang Q., Takahashi S., Yagai T. et al. Glycyrrhizin Alleviates Nonalcoholic Steatohepatitis via Modulating Bile Acids and Meta-Inflammation. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(9):1310–1319. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.082008>.
25. Raveendra K.R., Jayachandra, Srinivasa V., Sushma K.R., Allan J.J., Goudar K.S. et al. An Extract of Glycyrrhiza glabra (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:216970. <https://doi.org/10.1155/2012/216970>.
26. Taylor T.V. Gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 1995;82(5):579–581. <https://doi.org/10.1002/bjts.1800820503>.
27. van der Heijden H.S., Tabbers M.M. GER and Complementary Medicine. In: Vandenplas Y. (ed.) *Gastroesophageal Reflux in Children*. Springer; 2017, pp. 293–301. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-60678-1\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60678-1_21).
28. Wang C., Chen H., Xiong Y., Zhang J., Yang J., Liu X. et al. Modulation of intestinal microbiota by glycyrrhizic acid prevents high-fat diet-enhanced pre-metastatic niche formation and metastasis. *Mucosal Immunol*. 2019;12(4):945–957. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0144-6>.
29. Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Лазебник Л.Б. (ред.). *Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода*. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2009. 24 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/229.html?ysclid=l168izzh8j>.
- Bordin D.S., Valitova E.R.; Lazebnik L.B. (ed.) *Methodology and clinical significance of esophageal manometry*. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 24 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/229.html?ysclid=l168izzh8j>.
30. Колесникова И.Ю. Качественно-количественная оценка дуоденального рефлюкса при суточной pH-метрии. *Терапевтический архив*. 2006;(2):32–35.  
Kolesnikova I.Yu. Quantitative-Qualitative assessment of Duo-Denogastric Reflux in 24-H PH-Metry. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2006;(2):32–35. (In Russ.)
31. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В., Ручкина И.Н., Курчавов В.А., Бойко В.А., Рогатина Е.Л. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;(4):59–67. Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/microbdiag/klgastart.htm>.  
Osipov G.A., Parfyonov A.I., Verkhontseva N.V., Ruchkina I.N., Kurchavov V.A., Boiko N.B., Rogatina E.L. Clinical value of studies of the bowel mucous coat microorganisms by cultural-biochemical and chromat-mass-spectrometric methods. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2003;(4):59–67. (In Russ.) Available at: <http://www.rusmedserv.com/microbdiag/klgastart.htm>.
32. Ovadia C., Perdones-Montero A., Fan H.M., Mullish B.H., McDonald J.K., Papatheooulou G. et al. Ursodeoxycholic acid enriches intestinal bile salt hydrolase-expressing *Bacteroidetes* in cholestatic pregnancy. *Sci Rep*. 2020;10(1):3895. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60821-w>.

#### Информация об авторах:

**Осадчук Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 9455-3982, Scopus Author ID: 24576966600; ResearchID: P-9213-2015; a.m.osadchuk2020@mail.ru

**Фадеева Нина Александровна**, к.м.н., главный гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, заведующая гастроэнтерологическим филиалом, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; Scopus Author ID: 55618510300; SPIN-код: 6047-7590; chuevana@mail.ru

**Лоранская Ирина Дмитриевна**, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Scopus Author ID: 36164230100; SPIN-код: 1793-1080; gastromapo@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Alexey M. Osadchuk**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Scopus Author ID: 24576966600; ResearchID: P-9213-2015; a.m.osadchuk2020@mail.ru

**Nina A. Fadeeva**, Cand. Sci. (Med.), Chief Gastroenterologist NWAO of Moscow, Head of the Gastroenterology Branch, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Enthusiasts Shosse, Moscow, 111123, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for Gastroenterology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Scopus Author ID: 55618510300; chuevana@mail.ru

**Irina D. Loranskaya**, Head of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Scopus Author ID: 36164230100; gastromapo@yandex.ru