

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445

## Современный взгляд на значение холецистэктомии в прогнозе пациента с неалкогольной жировой болезнью печени: алгоритм наблюдения и терапевтические подходы

С.Н. Мехтиев<sup>1</sup>, О.А. Мехтиева<sup>1</sup>, М.В. Ухова<sup>2</sup>, З.М. Ибрагимова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Желчный пузырь (ЖП) — это орган, играющий важную роль в поддержании эффективной гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчи и сохранении метаболического гомеостаза липидов и желчных кислот. Несмотря на современные представления о роли ЖП в организме человека, в особенности у лиц с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), холецистэктомия (ХЭ) остается одной из наиболее частых операций, в том числе и у этой категории пациентов. В обзоре рассматриваются роль ЖП у пациентов с НАЖБП, связь между НАЖБП и желчнокаменной болезнью (ЖКБ), показания к ХЭ у пациентов с НАЖБП, а также последствия данного вмешательства. Авторами обсуждаются вопросы тактики ведения пациентов с НАЖБП после ХЭ. Пациенты с ЖКБ и НАЖБП, перенесшие ХЭ, нуждаются в проведении ряда диагностических мероприятий, направленных на выявление и своевременную коррекцию нарушений, а также в комплексном лечении, которое включает устранение факторов риска, строгое соблюдение диеты, режима физических нагрузок, применение лекарственных средств, улучшающих состояние ГЭЦ, липидного и углеводного обмена, метаболической функции гепатоцитов и тормозящих процессы фиброгенеза в печени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** холецистэктомия, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ухова М.В., Ибрагимова З.М. Современный взгляд на значение холецистэктомии в прогнозе пациента с неалкогольной жировой болезнью печени: алгоритм наблюдения и терапевтические подходы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):438–445. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445.

## Modern view of the importance of cholecystectomy in the prognosis of a patient with non-alcoholic fatty liver disease: follow-up algorithm and therapeutic approaches

S.N. Mekhtiev<sup>1</sup>, O.A. Mekhtieva<sup>1</sup>, M.V. Ukhova<sup>2</sup>, Z.M. Ibragimova<sup>2</sup><sup>1</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>Gastroenterology Center "Expert" LLC, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The gallbladder is an organ that plays an important role in maintaining effective enterohepatic circulation (EHC) of bile and preserving the metabolic homeostasis of lipids and bile acids. Despite modern ideas about the role of the gallbladder in the human body, especially in subjects with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholecystectomy (CE) remains one of the most common surgeries, including in this patient category. The review examines the following in patients with NAFLD: the gallbladder role, the association between NAFLD and cholelithiasis (C), indications for CE, as well as the consequences of this intervention. The authors discuss the issues of patient management with NAFLD after CE. Patients with C and NAFLD who have undergone CE need a number of diagnostic measures aimed at identifying and timely correction of disorders, as well as complex treatment, which includes the risk factors elimination, strict adherence to diet, exercise regime, the use of drugs improving the EHC state, lipid and carbohydrate metabolism, the metabolic function of hepatocytes and inhibiting the liver fibrogenesis.

**KEYWORDS:** cholecystectomy, non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, metabolic syndrome, insulin resistance.

**FOR CITATION:** Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ukhova M.V., Ibragimova Z.M. Modern view of the importance of cholecystectomy in the prognosis of a patient with non-alcoholic fatty liver disease: follow-up algorithm and therapeutic approaches. Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):438–445 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существенно изменившиеся представления о роли желчного пузыря (ЖП) в организме человека, в особенности у лиц с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), холецистэк-

томия (ХЭ) остается одной из самых частых операций, в том числе и у этой категории пациентов [1–3]. Большинство хирургов, терапевтов и гастроэнтерологов направляют пациентов на плановую «профилактическую» лапароскопическую ХЭ по поводу даже бессимптомных конкремен-

тов в ЖП, опасаясь осложнений желчнокаменной болезни (ЖКБ), таких как острый холецистит, билиарнозависимый панкреатит, механическая желтуха и холангит. При этом известно, что клинические симптомы появляются у 1–4% пациентов с ЖКБ в год, а годичная частота перечисленных осложнений составляет всего 0,1–0,3%. Принимая решения об операции, необходимо иметь в виду, что, по оценке отечественных и европейских экспертов, ХЭ у пациентов с бессимптомными камнями ЖП не увеличивает продолжительность жизни, тогда как операционный риск и риск последствий операции превышают риск осложнений заболевания [1, 2].

В данной статье авторы, полагаясь на результаты современных исследований, последние Российские и Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ (2016), а также собственный опыт, обсуждают следующие вопросы и дают на них ответы:

1. Какова роль ЖП у пациентов с НАЖБП?
2. Какова взаимосвязь между ЖКБ и НАЖБП?
3. К каким последствиям приводит ХЭ у больных с НАЖБП и в какие сроки они развиваются?
4. Каковы основные показания к проведению ХЭ у пациентов с НАЖБП?
5. Каковы диагностический алгоритм и лечебная тактика ведения пациентов с НАЖБП после ХЭ?

## ЗНАЧЕНИЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА С НАЖБП

На сегодняшний день известно, что ЖП — это не просто резервуар для скопления и концентрирования желчи, а орган, играющий важную роль в поддержании эффективной гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчи и сохранении метаболического гомеостаза липидов и желчных кислот [4–6]. Клетки ЖП не только секретируют муцин и бикарбонаты, но и способны абсорбировать холестерин, играя роль холецистогепатического шунта для холестерина и желчных кислот. Кроме этого, ЖП обладает инкреторной функцией. Он синтезирует сигнальные молекулы, регулирующие метаболические процессы, и антихолецистокинин (антагонист холецистокинина (ХК)), который ограничивает действие ХК в межпищеварительный период и способствует расслаблению ЖП и повышению тонуса сфинктера Одди. Благодаря моторной функции ЖП регулируется поступление желчных кислот в тонкую кишку и их ГЭЦ. Желчные кислоты (первичные, секретируемые печенью — холевая и хенодесоксихолевая; вторичные, образующиеся из первичных в толстой кишке под действием кишечной микрофлоры — дезоксихолевая, литохолевая) играют важную роль в процессе пищеварения, стимулируют кишечную перистальтику, а также препятствуют развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке за счет бактерицидных свойств (концентрированная в ЖП желчь обладает более мощными бактерицидными свойствами, нежели протоковая желчь). В настоящее время желчные кислоты рассматриваются как мощный фактор регуляции углеводного, липидного и основного обмена через их воздействие на фарнезоидный X-рецептор (farnesoid X receptor, FXR), мембранный рецептор желчных кислот (G protein-coupled receptor 5, TGR5), а также стимуляцию синтеза в энтероцитах фактора роста фибробластов-15/19 (Fibroblast Growth Factor-15/19, FGF-15/19), который способен подавлять глюконеогенез, стимулиро-

вать синтез гликогена и белков в печени. Тем самым желчные кислоты способны регулировать экспрессию глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), проглюкагона, блокировать воспаление печени, эндотелия и жировой ткани, регулировать процессы липолиза и постпрандиальной гликемии, влияние тиреоидных гормонов на периферии [4, 5].

Таким образом, можно определенно утверждать, что ЖП у пациента с НАЖБП играет важную роль не только в обеспечении эффективного процесса пищеварения (в особенности переваривания и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов), в противостоянии развитию СИБР, но и в регуляции жирового, углеводного и основного обмена за счет участия в ГЭЦ и поддержания баланса желчных кислот.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ЖКБ И НАЖБП

Наличие тесной взаимосвязи между НАЖБП и ЖКБ в настоящее время не вызывает сомнений, это связано с их общими факторами риска и патогенетическими механизмами. Остается неясным, развивается ли какое-либо из этих патологических состояний первично или они формируются параллельно. С одной стороны, можно предположить факт взаимного отягощения данных заболеваний, с другой — нельзя отрицать первоначально компенсирующую роль ЖП в отношении накопления избытка липидов и их концентрирования в стенке и полости ЖП. Так, при НАЖБП часто выявляются ЖКБ, холестероз ЖП с усилением его концентрационно-депонирующей и замедлением моторно-эвакуаторной функций [5, 7, 8]. У больных НАЖБП ЖКБ на стадии билиарного сладжа, а также холестероз ЖП встречаются более чем в 50% случаев [9–11].

Метаанализ 12 наблюдательных исследований с включением более 79 тыс. пациентов в возрасте от 45 до 60 лет показал, что у пациентов с НАЖБП риск развития ЖКБ увеличен в 1,55 раза. Причем при наличии нескольких компонентов метаболического синдрома у этих больных вероятность развития ЖКБ повышается в 3–5,5 раза [12, 13]. Авторами отмечено, что распространенность ЖКБ увеличивается соответственно нарастанию тяжести фиброза и воспалительной активности в печени [14].

В основе патогенетической взаимосвязи ЖКБ и НАЖБП рассматриваются такие факторы, как инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, нарушение сигнальной функции желчных кислот, расстройство ГЭЦ.

Инсулинорезистентность способствует развитию гиперсимпатикотонии, которая в свою очередь оказывает тормозящее влияние на сократительную способность ЖП. Инсулин также подавляет моторику ЖП, базальную и стимулированную ХК, способствуя развитию застоя желчи. Нарушение экскреции холестерина с желчью через основной путь его выведения способствует отложению липидов в печени. С повышением тонуса симпатической нервной системы усиливаются процессы липолиза в жировой ткани, повышается концентрация жирных кислот. В результате увеличивается синтез холестерина и триглицеридов в гепатоцитах, происходит накопление в них липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, что способствует активации окислительного стресса в эндотелиоцитах и развитию эндотелиальной дисфункции. Атерогенные нарушения липидного обмена у больных ЖКБ встречаются в 27–81%, а у больных НАЖБП — в 20–81% случаев, что демонстрирует общие

этиопатогенетические предпосылки развития этих заболеваний [4, 15, 16].

Большую роль в развитии ЖКБ при НАЖБП играют нарушение синтеза желчных кислот из холестерина, изменение соотношения гидрофильных и гидрофобных желчных кислот, повышение билиарной секреции холестерина, что приводит к развитию дискринии желчи. В свою очередь, нарушение метаболизма желчных кислот приводит к дезинтеграции работы FXR и TGR5, что влечет за собой усугубление нарушений метаболизма липидов и глюкозы, а также энергетического гомеостаза в печени, кишечнике и жировой ткани [4].

## Последствия ХЭ у больных с НАЖБП

В настоящее время появилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что ХЭ является самостоятельным фактором риска НАЖБП [17]. Так, по свидетельству ряда авторов, НАЖБП развивается в течение 1 года после ХЭ у 36,6% больных, а в течение 4 лет — у 42,5% [9, 12, 18]. Кроме того, у пациентов после ХЭ обнаруживается более раннее выявление фиброза печени относительно естественного течения НАЖБП, тяжесть которого ассоциирована с длительностью периода после ХЭ [5, 14].

По данным III Национального исследования здоровья и питания населения США, при обследовании 12 тыс. пациентов без вирусного гепатита, не злоупотребляющих алкоголем, было выявлено, что НАЖБП без ЖКБ встречается в 17,9% случаев, НАЖБП с ЖКБ — в 34,4%. При этом НАЖБП после ХЭ обнаруживается у 48,4% пациентов. В результате последующего мультивариантного анализа факторов риска НАЖБП и ЖКБ было установлено, что именно ХЭ увеличивает риск НАЖБП в 2,4 раза, тогда как сама по себе ЖКБ риск НАЖБП не увеличивала [15, 19].

Этот факт был также подтвержден в азиатской популяции в поперечном исследовании Национального госпиталя Университета Сеула. Было показано, что ХЭ увеличивает риск развития НАЖБП на 35% [20].

И наконец, метаанализ, включающий 12 исследований (9 поперечных, 2 когортных, 1 по типу «случай — контроль»), продемонстрировал увеличение риска НАЖБП у пациентов с ЖКБ в 1,38 раза, а после произведенной у них ХЭ — в 1,75 раза [12].

Патогенетическими механизмами, способствующими прогрессированию НАЖБП после ХЭ, по мнению многих исследователей, являются нарушение ГЭЦ и изменение обмена желчных кислот, что приводит к изменению сигнализации от желчных кислот к энтерогепатическим и периферическим мишеням, а также подавление гормональных факторов (FGF-15/19, ГПП-1), участвующих в метаболизме липидов и глюкозы [21–23]. Таким образом, ХЭ может рассматриваться как фактор прогрессирования метаболических нарушений — дислипидемии, гиперинсулинемии и ИР [12, 20, 24, 25]. Увеличение после ХЭ циркулирующего пула прежде всего гидрофобных желчных кислот, которые обладают гепатотоксичными свойствами, способствует развитию стеатоза, апоптоза и некроза печеночной ткани. Кроме того, некоторые из желчных кислот обладают канцерогенным действием [26]. При отсутствии ЖП возрастает холерез и прогрессирует билиарная недостаточность (снижение количества желчных кислот, поступающих обратно в кишку), что компенсаторно вызывает ускорение ГЭЦ. По данным исследований, билиарная недостаточ-

ность встречается у 100% больных в первые 10 сут после ХЭ и более чем у 70% пациентов через год после данного оперативного вмешательства [7]. В результате происходит подавление синтеза желчных кислот в печени, усугубляются нарушения реологических свойств желчи.

В дополнение ко всему отсутствию эффекта концентрирования желчи при удалении ЖП приводит к развитию СИБР в тонкой кишке и преждевременной деконъюгации желчных кислот, усугублению нарушений ГЭЦ, а также возникновению эндотоксинемии, приводящей к стимуляции купферовских макрофагов, образованию провоспалительных цитокинов и прогрессированию воспаления и фиброгенеза в ткани печени [4, 5].

Важно отметить, что возникновение и прогрессирование фиброзных изменений печени при НАЖБП — серьезный фактор, влияющий на прогноз жизни пациента [27, 28]. По сути, фиброз печени служит маркером формирования эндотелиальной дисфункции и предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, у пациентов с НАЖБП на стадии фиброобразования значительно увеличивается риск гепатоцеллюлярной карциномы, даже до формирования цирроза печени [16].

## Основные показания к проведению ХЭ у больных ЖКБ и НАЖБП

Учитывая вышеизложенные сведения о роли ЖП и последствиях ХЭ у больных НАЖБП, довольно важным представляется четкое определение показаний для хирургического лечения ЖКБ у данной категории пациентов. Согласно мнению ведущих российских и европейских специалистов на сегодняшний день показания для выполнения ХЭ при ЖКБ и НАЖБП представлены в таблице 1.

## Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ЖКБ и НАЖБП после ХЭ

В связи с неблагоприятными последствиями ХЭ у больных НАЖБП в виде усугубления нарушений липидного, углеводного и основного обмена, а также прогрессирования фиброзного процесса в ткани печени данная категория пациентов нуждается в дополнительном наблюдении, лечении и профилактике после оперативного вмешательства. Стоит не забывать врачебную позицию: ХЭ не излечивает пациента от ЖКБ.

Важнейшим направлением терапии является воздействие на общие факторы риска развития ЖКБ и НАЖБП (табл. 2). Это прежде всего специальная диета и физические нагрузки, направленные на снижение массы тела на 5–10%, улучшение показателей липидного и углеводного обмена [8, 29–32].

Основные направления медикаментозной терапии пациентов с НАЖБП и ЖКБ после ХЭ включают:

- 1) коррекцию ГЭЦ, реологических свойств желчи (урсодезоксихолевая кислота (УДХК)) [33];
- 2) коррекцию билиарной недостаточности: замещение дефицита желчных кислот (УДХК), восстановление оттока желчи (селективные спазмолитики) [34, 35];
- 3) коррекцию СИБР, восстановление состава нормальной микрофлоры (рифаксимин, метабиотики, симбиотики, пребиотики) [36];
- 4) коррекцию желчеоттока (селективные спазмолитики, УДХК, препараты артишока, гимекромон) [37, 38];

**Таблица 1.** Показания для проведения ХЭ у пациентов с ЖКБ и НАЖБП [1, 2]**Table 1.** Indications for CE in patients with cholelithiasis and NAFLD [1, 2]

Показания / Indications	Комментарии / Comments
<b>Плановая ХЭ</b>	
Камни ЖП, проявляющиеся клиническими симптомами (наличие 2 и более желчных коликов)	ХЭ показана, так как у 50% больных ЖКБ колики склонны к рецидивированию в течение года. При этом у пациентов с ЖКБ без желчных коликов в течение последних 5 лет можно воздержаться от оперативного вмешательства
«Фарфоровый» ЖП (с очаговой кальцификацией)	ХЭ показана даже при бессимптомном камненосительстве, так как риск карциномы ЖП в данном случае составляет 7%. По мнению специалистов, у пациентов с гомогенной кальцификацией ЖП, подтвержденной данными компьютерной томографии, при отсутствии других показаний, от ХЭ можно воздержаться ввиду крайне низкой частоты развития рака ЖП
Отключенный (нефункционирующий) ЖП	Необходимо первоначально выполнение визуализирующих методов исследования (эндосонографии, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии), учитывая разные причины (конкремент или замазкообразная желчь в шейке ЖП, полное заполнение ЖП камнями, стриктура пузырного протока, склероз стенки ЖП)
Камни размером более 3 см	Относительное показание. При отсутствии других показаний может быть выбрана выжидательная тактика, однако крупные конкременты могут вызывать пролежень стенки ЖП и обтурацию тонкой кишки
Множественные конкременты, занимающие более 1/3 ЖП	Относительное показание. При отсутствии других показаний может быть выбрана выжидательная тактика
Низкая фракция выброса ЖП (менее 30%) после желчегонного завтрака	
Полипы ЖП более 10 мм и быстро растущие (более 2 мм за 6 мес.). Подозрение на аденокарциному ЖП — при наличии одиночного полипа с неровным контуром, пониженной экзогенности, с признаками васкуляризации	ХЭ показана, так как до 50% полипов более 10 мм содержат карциному. Для дифференциальной диагностики характера полипа размером 6–10 мм и в случае подозрения на рак ЖП показано проведение эндосонографии
<b>Экстренная ХЭ</b>	
Острый холецистит	Рекомендуется проведение ранней лапароскопической ХЭ (в течение 72 ч от момента госпитализации). Если не проведено плановое хирургическое лечение в течение недели из-за поздней диагностики или по медицинским противопоказаниям, то следует воздержаться от ХЭ в течение 6 нед., так как частота осложнений ХЭ в период между 7 и 45 днями в 2–3 раза выше, чем при вмешательстве в раннем периоде или после 6-недельного перерыва
Острый или рецидивирующий панкреатит	При данных осложнениях ЖКБ увеличиваются периоперационные риски и сроки госпитализации вследствие необходимости проведения открытой ХЭ
Обтурационная желтуха	
Холангит	
Перфорация и пенетрация ЖП и формирование свищей	
Эмпиема ЖП	
Водянка ЖП	
Синдром Мириззи (обструкция общего печеночного протока в результате сдавления камнем, находящимся в пузырном протоке или шейке ЖП)	
Холедохолитиаз	Предпочтительно применение эндоскопических методов лечения

- 5) нормализацию метаболических функций гепатоцитов (гепатопротекторы с антиоксидантными свойствами, препараты янтарной, липоевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, УДХК) [39–41];
- 6) замедление процессов фиброгенеза в печени (глицирризиновая кислота + фосфолипиды [Фосфоглив®]);
- 7) улучшение процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке (ферменты, антациды);
- 8) коррекцию липидного и углеводного обмена (статины, эзетимиб, метформин, УДХК, экстракт листьев артишока) [18, 37, 42].

В качестве базисной терапии у данной категории больных в настоящее время используется УДХК в дозе 10–

15 мг/кг массы тела однократно на ночь длительно, так как именно этот препарат способен положительно воздействовать на все звенья ГЭЦ желчных кислот [1, 33, 41]. УДХК улучшает реологические свойства желчи, препятствуя формированию конкрементов в протоковой билиарной системе. Это особенно важно учитывать при целенаправленном снижении веса у пациента с ожирением и избыточной массой тела. Поэтому УДХК включена в перечень лекарственных средств, рекомендованных худеющим пациентам с НАЖБП для профилактики у них камнеобразования [18].

Кроме этого, УДХК в настоящее время является средством, необходимым при коррекции дислипидемии, спутником статиновой терапии, учитывая ее позитивные эффекты в отношении активации фарнезоид-Х-ассоциированного ре-

**Таблица 2.** Факторы риска прогрессирования ЖКБ и НАЖБП у больных, перенесших ХЭ, и пути их коррекции [1, 2, 32]  
**Table 2.** Risk factors for cholelithiasis and NAFLD progression in patients who have undergone CE, and ways to correct them [1, 2, 32]

Факторы риска / Risk factors	Пути коррекции / Ways of correction
Малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность	Физические нагрузки не менее 30–40 мин в день 3 р/нед. (предпочтительно аэробные, наиболее приемлемые и комфортные для самого пациента), ходьба не менее 10 тыс. шагов в день или не менее 30 мин 5 р/нед.
Высококалорийная диета с большим количеством насыщенных жиров, мяса, фруктозы, легкоусвояемых углеводов, бедная растительной клетчаткой, фаст-фуд	Отказ от данной диеты и переход на «средиземноморскую диету»: 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. Ограничение мяса, молочных продуктов [32]. Коррекция пищевого поведения
Висцеральное ожирение	Физические нагрузки.
Сахарный диабет	Диета: 1500–2000 ккал/сут (безопасно снижение до 500 ккал/нед.).
Дислипидемия	Предпочтительна «средиземноморская диета». Урсодезоксихолиевая кислота
Прием препаратов, ухудшающих реологические свойства желчи	Ограничить прием препаратов: пероральные контрацептивы, в том числе длительная заместительная гормональная терапия в период постменопаузы, фибраты, цефтриаксон, соматостатин, никотиновая кислота
Прием препаратов, ухудшающих морфофункциональное состояние печени	Ограничить прием препаратов: амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, НПВП, антибиотики, глюкокортикостероиды
Сопутствующие заболевания (гипотиреоз, хронические заболевания гастродуоденальной зоны, поджелудочной железы, кишечника; анемия, сердечная и дыхательная недостаточность)	Этиопатогенетическое лечение сопутствующих заболеваний с исключением гепатотоксичных препаратов

**Примечание:** НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

цептора и рецептора TGR-5, а также снижения секреции холестерина в желчь. В качестве адъювантной терапии может применяться также экстракт листьев артишока, способный уменьшать образование *de novo* молекул холестерина путем ингибирования ГМГКоА-редуктазы, а также увеличивать выведение холестерина вместе с желчью [18].

Учитывая риски прогрессирования НАЖБП после ХЭ, пациентам рекомендуют назначение гепатопротекторов. Из всего арсенала данных средств наиболее предпочтительны препараты, обладающие антиоксидантными и антифибротическими свойствами.

В этой связи весьма перспективным комбинированным лекарственным средством является Фосфоглив® УРСО (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия), который благодаря наличию в нем двух компонентов (УДХК и соли глицирризиновой кислоты — глицирризината натрия) обладает комплексным воздействием на ключевые звенья патогенеза НАЖБП — субклиническое воспаление, нарушения физико-химических свойств желчи и энтерогепатической циркуляции желчи [33, 43, 44]. Основным фармакологическим эффектом глицирризиновой кислоты является противовоспалительное действие вследствие угнетения образования провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1). Помимо этого, глицирризиновая кислота обладает антиоксидантной активностью — связывает свободные кислородные радикалы, подавляет синтез NO [45, 46]. Так, по результатам проспективного открытого сравнительного исследования, на фоне терапии препаратом Фосфоглив® УРСО наблюдается достоверная положительная динамика болевого абдоминального синдрома в виде уменьшения частоты возникновения и выраженности билиарной боли, снижения активности показателей синдрома цитолиза аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). При этом была выявлена достоверная разница в повышении уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижения коэффи-

циента атерогенности между основной группой и группой, находящейся на монотерапии УДХК в пользу основной группы. Также наблюдалась стабильная тенденция к уменьшению размеров холедоха у пациентов с функциональным расстройством билиарного сфинктера Одди, более выраженная в основной группе, чем в группе с монотерапией препаратом УДХК [47, 48].

Собственные рекомендации по наблюдению и лечению пациентов с ЖКБ и НАЖБП после ХЭ представлены в таблице 3.

## Выводы

1. На сегодняшний день ХЭ рассматривается как самостоятельный фактор риска прогрессирования НАЖБП, а также нарушений липидного, углеводного обмена и развития ИР.
2. Требуется индивидуализированный подход к пациенту, страдающему ЖКБ и НАЖБП, в отношении определения показаний для ХЭ. При отсутствии клинических проявлений ЖКБ (желчных колик, рецидивирующих холецистита и панкреатита, желтухи и холангита), очаговой кальцификации стенки ЖП и растущих полипов ЖП размером более 10 мм целесообразно выбрать выжидательную тактику с исключением воздействия факторов, способных вызвать осложнения.
3. Пациенты с ЖКБ и НАЖБП, перенесшие ХЭ, нуждаются в проведении комплекса диагностических мероприятий, направленных на выявление и своевременную коррекцию нарушений липидного и углеводного обмена, уменьшения прогрессирования воспалительных и фиброзных изменений в печени, которые заключаются в динамическом контроле общего состояния, биохимических показателей крови и параметров фиброэластографии печени.

**Таблица 3.** Рекомендации по наблюдению и лечению пациентов с ЖКБ и НАЖБП после ХЭ  
**Table 3.** Recommendations for the follow-up and treatment of a patient with cholelithiasis and NAFLD after CE

Срок после ХЭ Period after CE	Диагностические мероприятия Diagnostic measures	Лечебно-профилактические мероприятия Therapeutic and preventive measures
Первые 2–4 нед.	Контроль клинического и биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, липидограмма, глюкоза) УЗИ брюшной полости (по показаниям)	Селективные спазмолитики (гимекромон, мебеверин) Ферменты по показаниям Антациды при развитии хологенной диареи Ингибиторы протонной помпы (рабепразол) при наличии признаков панкреатита
Через 1–3 мес.	Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубина, липидограммы, глюкозы, HbA1c	По показаниям (при развитии папиллита, СИБР) курс рифаксимины (или нифуроксазида, ципрофлоксацина) 7–10 дней Курс пробиотиков и метабиотиков Курс препарата Фосфоглив® УРСО по 1 капсуле 3 р/сут до 8–24 нед.
Через 6 мес.	Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидограммы, глюкозы, HbA1c Фиброэластография	Повторные курсы препарата Фосфоглив® УРСО по 1 капсуле 3 р/сут до 4–52 нед. Коррекция дислипидемии (статины, эзетимиб) Курсы пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков; лечение СИБР по показаниям
Через 12 мес. и ежегодно	УЗИ брюшной полости Фиброэластография печени Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидограммы, глюкозы, HbA1c	Повторные курсы препарата Фосфоглив® УРСО по 1 капсуле 3 р/сут в течение 8 нед. Коррекция дислипидемии Курсы пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков; лечение СИБР по показаниям

**Примечание.** ГГТП —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза; HbA1c — гликированный гемоглобин.

- Основными лечебными мероприятиями у больных ЖКБ и НАЖБП, перенесших ХЭ, являются: исключение факторов риска; строгое соблюдение диеты (предпочтительно «средиземноморской»), режима физических нагрузок, направленных на коррекцию ожирения, дислипидемии, гипергликемии; применение лекарственных средств, улучшающих состояние ГЭЦ, липидного и углеводного обмена, метаболической функции гепатоцитов и тормозящих процессы фиброгенеза в печени.
- Базисными препаратами в лечении пациентов с ЖКБ и НАЖБП, перенесших ХЭ, являются УДХК, глицирризиновая кислота и фосфолипиды, антиоксиданты, метабиотики. Перспективным комбинированным лекарственным средством, позволяющим воздействовать на все звенья патогенеза, является Фосфоглив® УРСО.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию ОАО «Фармстандарт-Лексредства» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

#### Acknowledgement

Editorial Board is grateful to Phs-Leksredstva JSC for their assistance in the technical editing of this publication.

#### Литература

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(3):64–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol. 2016;65(1):146–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- Van Dijk A.H., Lamberts M., van Laarhoven C.J. et al. Laparoscopy in cholecystocholedocholithiasis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(1):195–209. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.015.
- 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.
- 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.

- Loria P., Lonardo A., Lombardini S. 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.
- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
- 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.
- 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;9:78–83.
- Liew P.L., Lee W.J., Wang W. et al. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. Obes Surg. 2008;18:847–853. DOI: 10.1007/s11695-007-9355-0.
- Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. Turk J Gastroenterol. 2010;21:411–415. DOI: 10.4318/tjg.2010.0128.
- Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2016;61(8):2389–2396. DOI: 10.1007/s10620-016-4125-2.
- Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D. 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.
- Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M. 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.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. Am J Gastroenterol. 2013;108(6):952–958. DOI: 10.1038/ajg.2013.70.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. 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.
- Reddy S.K., Zhan M., Alexander H.R., El-Kamary S.S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. World J Gastroenterol. 2013;19(45):8301–8311. DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8301.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–1402.
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз. Лечащий врач. 2017;3:77–82.
- Kwak M.S., Kim D., Chung G.E. et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. World J Gastroenterol. 2015;21(20):6287–6295. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6287.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- 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.
- 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.



25. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14(7):778–782. DOI: 10.1038/nm1785.
26. Debruyne P.R., Bruyneel E.A., Li X. et al. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat Res.* 2001;480–481:359–369. DOI: 10.1016/S0027-5107(01)00195-6.
27. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Smirnova M.N. Liver fibrosis as an indication for therapy in patients with chronic hepatitis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya.* 2015;2:22–34 (in Russ.).
28. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547–1554. DOI: 10.1002/hep.27368.
29. Ivashkin V.T., Lapina T.L. *Gastroenterology: National Guide.* M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
30. Korneeva O.N., Drapkina O.M. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii (prilozheniye 29).* 2007;1(17):65 (in Russ.).
31. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, 2nd version). *Ekspertimnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017;(2):22–37 (in Russ.).
32. Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Liver and nutrition. Optimal diet for non-alcoholic fatty liver disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2018;28(5):105–116 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116.
33. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid — adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–972. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
34. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Bogdanov R.N. Algorithm for the management of patients with cholelithiasis. *Lechashchiy vrach.* 2011;2:22–28 (in Russ.).
35. Leishner W. *A practical guide to diseases of the biliary tract.* M.: GEOTAR-Media; 2001 (in Russ.).
36. Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease: a new look at old relationships. *Farmateca.* 2018;3:68–75 (in Russ.).
37. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2008;15:668–675.
38. Minushkin O.N. Application of the drug "Odeston" (Hymecromone) in clinical practice: a guide for general practitioners — therapists, gastroenterologists, medical students. M.: LLC Publishing House "Adamant"; 2014 (in Russ.).
39. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Therapy of non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome: focus on essential phospholipids. *Lechashchiy vrach.* 2010;2:43–45 (in Russ.).
40. Dudarenko S.V., Kovalenko A.L., Prokopenko S.M., Belogurova E.V. The use of remakosil in the treatment of metabolic syndrome in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. *Ekspertimnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2016;30(6):89–94 (in Russ.).
41. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. 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.
42. Barrios V., Escobar C., Cicero A.F. et al. A nutraceutical approach (Armoliplus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl.* 2017;24:1–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.003.
43. Phosphogliv® URSO. Instructions for medical use (in Russ.). (Electronic resource.) URL: [https://grls.pharm-portal.ru/grls/d75e622b-96fb-4018-8020-271af6147277?filters%5Btrade\\_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B2%20%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE&search=%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B2%20%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE#summary](https://grls.pharm-portal.ru/grls/d75e622b-96fb-4018-8020-271af6147277?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B2%20%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE&search=%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B2%20%D1%83%D1%80%D1%81%D0%BE#summary) (access date: 12.07.2021).
44. Alvisi V., Tralli M., Loponte A. et al. [Ursodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic-painful disorders of biliary origin: report of a controlled multicenter study]. *Clin Ter.* 1982;100(1):21–33.
45. Okovityy S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Ekspertimnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2020;184(12):96–108 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
46. Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier — From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *International Journal of Pharmaceutics.* 2019;559:271–279.
47. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. and other Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary disorder of the sphincter of Oddi. *Meditsinskiy sovet.* 2021;(5)102–110 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110.
48. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. Functional disorders of the gallbladder and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet.* 2020;(15):44–55 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мехтиев Сабир Насрединович** — д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-7367-9219.

**Мехтиева Ольга Александровна** — к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-0842-855X.

**Ухова Мария Владимировна** — врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт»; 197110, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; ORCID iD 0000-0003-2309-5789.

**Ибрагимова Зейнаб Магомедовна** — врач-гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт»; 197110, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; ORCID iD 0000-0002-9096-8618.

**Контактная информация:** Мехтиев Сабир Насрединович, e-mail: [sabirm@mail.ru](mailto:sabirm@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 19.07.2021.

Поступила после рецензирования 11.08.2021.

Принята в печать 03.09.2021.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Sabir N. Mekhtiev** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7367-9219.

**Olga A. Mekhtieva** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named acad. M. V. Chernorutsky, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0842-855X.

**Maria V. Ukhova** — gastroenterologist, Gastroenterology Center "Expert" LLC; 16, Pionerskaya str., 197110, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2309-5789.

**Zeinab M. Ibragimova** — gastroenterologist, Gastroenterology Center "Expert" LLC; 16, Pionerskaya str., 197110, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9096-8618.

**Contact information:** Sabir N. Mekhtiev, e-mail: [sabirm@mail.ru](mailto:sabirm@mail.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests.

Received 19.07.2021.

Revised 11.08.2021.

Accepted 03.09.2021.

# Фосфоглив УРСО

Новый шаг в лечении билиарной патологии

Первая фиксированная комбинация глицирризиновой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты для лечения заболеваний желчевыводящих путей и печени<sup>1</sup>



Комплексное воздействие на гепатобилиарную систему<sup>2</sup>



Способствует устранению холестаза и воспаления<sup>2</sup>



Благоприятный профиль безопасности<sup>2</sup>

1. Данные IQVIA

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосфоглив УРСО



Урсодезоксихолевая кислота 250 мг

Глицирризиновая кислота 35 мг

Желчнокаменная болезнь



Воспаление и боль



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ