



Обзорная статья
УДК [616.366-003.7-089.85] : 616.36-003.826-036.8.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-41-49>

РОЛЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В ПРОГНОЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

С. Н. МЕХТИЕВ, О. А. МЕХТИЕВА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 10.06.2024; одобрена после рецензирования 17.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Существует тесная взаимосвязь между желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), в основе которых лежат общие факторы риска, инсулинорезистентность, нарушения углеводного, липидного обмена, гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот, состояния кишечной микрофлоры. Холецистэктомия (ХЭ) у пациентов с ЖКБ в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования НЖБП и метаболических нарушений. В этой связи требуется индивидуальный подход к пациенту, страдающему ЖКБ и НЖБП, в отношении определения показаний для ХЭ. Пациентам с ЖКБ и НЖБП, перенесшим ХЭ, рекомендуется динамическое наблюдение, включающее контроль общего состояния, биохимических показателей печени, липидного, углеводного обмена, а также параметров фиброэластографии печени. Лечебные мероприятия у данной категории пациентов направлены на исключение факторов риска, строгое соблюдение диеты, режима физических нагрузок с целью коррекции ожирения, дислипидемии, гипергликемии; применение лекарственных средств, улучшающих состояние ГЭЦ, липидного и углеводного обмена, метаболической функции гепатоцитов и тормозящих процессы фиброгенеза в печени. При этом базисными препаратами в лечении данной категории пациентов являются урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, фосфолипиды, антиоксиданты, средства для лечения синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, фиброз печени, холецистэктомия, гепатоэнтеральная циркуляция, желчные кислоты, синдром избыточного бактериального роста, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота

Для цитирования: Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Роль желчнокаменной болезни и холецистэктомии в прогнозе неалкогольной жировой болезни печени: рекомендации по ведению пациентов. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):41–49. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-41-49>.

* **Автор для переписки:** Сабир Насреддинович Мехтиев, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>.

Review article

THE ROLE OF CHOLELITHIASIS AND CHOLECYSTECTOMY IN THE PROGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: RECOMMENDATIONS FOR PATIENT MANAGEMENT

SABIR N. MEKHTIEV, OLGA A. MEKHTIEVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 10.06.2024; approved after reviewing 10.06.2024; accepted for publication 25.09.2024

Summary

There is a close connection between cholelithiasis (GSD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It is based on common risk factors, insulin resistance, disorders of carbohydrate and lipid metabolism, hepato-enteric circulation (HEC) of bile acids and the state of intestinal microflora. Chole-cystectomy (CE) is currently considered as an independent risk factor for the development and progression of NAFLD and metabolic disorders in patients with cholelithiasis.

That is why a patient suffering from cholelithiasis and NAFLD needs an individual approach before cholecystectomy. Patients with cholelithiasis and NAFLD are recommended to undergo a dynamic monitoring after cholecystectomy. The monitoring includes a control of general condition, biochemical parameters of the liver, lipid and carbohydrate metabolism, liver fibroelastography parameters. The treatment for this category of patients is aimed at eliminating risk factors, strict adherence to diet, physical activity regimen, in order to correct obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, the use of drugs that improve the condition of the hepatocytes, lipid and carbohydrate metabolism, the metabolic function of hepatocytes and inhibiting the processes of fibrogenesis in liver. At the same time, the common medicines of this category of patients are ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, phospholipids, antioxidants, and drugs to cure bacterial overgrowth syndrome in the intestines.

Keywords: cholelithiasis, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, liver fibrosis, cholecystectomy, hepato-enteric circulation, bile acids, bacterial overgrowth syndrome, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid

For citation: Mehtiev S. N., Mehtieva O. A. The role of cholelithiasis and cholecystectomy in the prognosis of non-alcoholic fatty liver disease: Recommendations for patient management. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):41–49. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-41-49>.

* **Corresponding author:** Sabir N. Mekhtiev, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) среди взрослого населения на сегодняшний день составляет 10–15% и продолжает увеличиваться [1]. При этом обнаруживается тесная взаимосвязь ЖКБ с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), общепопуляционная встречаемость которой достигает 32,4% и нарастает с каждым годом [2].

Несмотря на существенно изменившиеся представления о роли желчного пузыря (ЖП) в организме человека, холецистэктомия (ХЭ) остается одной из самых частых операций [2, 3]. Для многих практикующих врачей плановая лапароскопическая ХЭ является предпочтительным методом лечения ЖКБ в связи с опасениями по поводу развития осложнений ЖКБ, таких как острый холецистит, билиарнозависимый панкреатит, механическая желтуха, холангит и другие. При этом известно, что клинические симптомы появляются у 1–4% пациентов с ЖКБ в год, а годовая частота перечисленных осложнений составляет всего 0,1–0,3% [2, 3].

Высокая распространенность ЖКБ и НЖБП, а также частое применение ХЭ при данной коморбидной патологии ставят перед врачами-клиницистами важные вопросы: в чем заключается роль ЖП у пациентов с НЖБП, какие существуют механизмы взаимосвязи между ЖКБ и НЖБП, как определяются показания для проведения ХЭ у больных НЖБП, какие возможны последствия и как следует курировать данную категорию пациентов после ХЭ?

Значение ЖП для пациента с НЖБП

На сегодняшний день известно, что ЖП – это не простой резервуар для накопления и концентрирования желчи, а орган, необходимый для поддержания эффективной гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) и сохранения метаболического гомеостаза липидов и желчных кислот [4, 5, 6]. Клетки ЖП способны абсорбировать избыточный холестерин и синтезировать антихолецистокинин, который ограничивает действие холецистокинина в межпищеварительный период и тем самым способствует расслаблению ЖП и повышению тонуса сфинктера Одди. Благодаря моторной функции ЖП регулируется поступление желчных кислот в тонкую кишку и их ГЭЦ. Желчные кислоты играют большую роль в процессе пищеварения. Они способствуют перевариванию и всасыванию жиров за счет их эмульгирования и активации панкреатической липазы, стимулируют кишечную перистальтику, препятствуют развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке вследствие их бактерицидных свойств. Важно отметить, что в настоящее время желчные кислоты пузырной желчи рассматриваются как важный фактор регуляции липидного, углеводного и основного обменов через их воздействие в качестве сигнальных молекул на

фарнезоидный X-рецептор (FXR), мембранный рецептор желчных кислот (TGR5), а также стимуляцию синтеза в энтероцитах фактора роста фибробластов (FGF 15/19), который способен подавлять глюконеогенез, стимулировать синтез гликогена и белков в печени. Тем самым, желчные кислоты способны регулировать экспрессию глюкагоноподобного пептида, проглюкагона, блокировать воспаление в печени, эндотелии и жировой ткани, регулировать процессы липолиза и постпрандиальной гликемии [4, 5]. В свою очередь, желчные кислоты печеночной желчи, не прошедшие концентрирование и изменение молекулярной структуры в ЖП вследствие ХЭ, меняют свою сигнальную реакцию на эти виды рецепторов, способствуя развитию инсулинорезистентности и другим метаболическим нарушениям.

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

Патогенетические механизмы взаимосвязи ЖКБ и НЖБП

Частое сочетание ЖКБ и НЖБП обусловлено наличием общих факторов риска данных заболеваний, к которым относятся такие как: наследственная предрасположенность; женский пол; возраст старше 45 лет; высококалорийная диета с избытком насыщенных животных жиров, фруктозы и углеводов, дефицит растительной клетчатки; низкая физическая активность; висцеральное ожирение; дислипидемия; сахарный диабет 2 типа (СД); прием ряда лекарственных препаратов (синтетические эстрогены, цефтриаксон, глюкокортикоиды и др.) [7]. По данным крупного наблюдательного исследования с участием более 7500 пациентов, риск развития ЖКБ увеличивается почти в 4 раза у пациентов с наличием метаболического синдрома (МС), независимо от пола [8]. В то же время, при НЖБП – полный МС выявляется у 42,5% пациентов, ожирение – у 51%, СД 2 типа – у 22,5%, гиперлипидемия – у 70%, артериальная гипертензия у 40% [9]. Метаанализ 12 наблюдательных исследований с включением более 79 тыс. пациентов в возрасте от 45 до 60 лет, показал, что у пациентов с НЖБП риск ЖКБ увеличен в 1,5 раза. Причем, при наличии нескольких компонентов МС у этих больных, вероятность развития ЖКБ по-вышается в 3–5,5 раз [10, 11]. Авторами было отмечено, что распространенность ЖКБ увеличивается соответственно нарастанию тяжести фиброза и воспалительной активности в печени [12, 13, 14].

Остается неясным, какое из этих патологических состояний развивается первично, или они формируются параллельно. Можно предположить факт взаимного отягощения данных заболеваний, при этом нельзя отрицать первоначально компенсирующую роль ЖП в отношении накопления избытка липидов и их «концентрирования» в стенке и полости ЖП. Так, известно, что при НЖБП более чем в 50% случаев выявляется холестероз ЖП и билиарный сладж [14, 15].

В основе патогенетической взаимосвязи ЖКБ и НЖБП рассматриваются такие факторы, как инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, расстройство ГЭЦ с нарушением сигнальной функции желчных кислот. ИР способствует развитию гиперсимпатикотонии, которая, в свою очередь, оказывает тормозящее влияние на сократительную способность ЖП. Инсулин также подавляет моторику ЖП, способствуя развитию застоя желчи. Нарушение экскреции холестерина с желчью через основной путь его выведения способствует отложению липидов в печени. Повышение тонуса симпатической нервной системы стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, способствует повышению концентрации жирных кислот. В результате увеличивается синтез холестерина и триглицеридов в гепатоцитах, происходит накопление в них и крови липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности. Атерогенные нарушения липидного обмена у больных ЖКБ встречаются от 27 до 81%, а у больных НЖБП – от 20 до 81% случаев, что демонстрирует общие этиопатогенетические предпосылки развития этих заболеваний [4, 15, 16].

Расстройство ГЭЦ желчных кислот, изменение их соотношения, повышение билиарной секреции холестерина приводят к развитию нарушений реологических свойств желчи. При этом недостаточная эффективность сигнальной функции желчных кислот вызывает дезинтеграцию работы FXR и TGR5 и усугубление нарушений метаболизма липидов и глюкозы, а также энергетического гомеостаза в печени и жировой ткани у больных с ЖКБ и НЖБП [4].

Влияние ХЭ при ЖКБ на развитие НЖБП

На сегодняшний день ХЭ у пациентов с ЖКБ рассматривается как самостоятельный фактор развития и прогрессирования НЖБП [17]. По данным ряда исследований было выявлено, что в течение 1 года после ХЭ НЖБП развивается у 36,6% больных, а в течение 4 лет – у 42,5% пациентов [10, 18]. При этом после ХЭ обнаруживается более раннее выявление фиброза печени, относительно естественного течения НЖБП, тяжесть которого ассоциирована с длительностью периода после ХЭ [12]. В результате другого анализа, включившего 12 тыс. пациентов США, было показано, что НЖБП без ЖКБ встречается в 17,9% случаев, НЖБП с ЖКБ выявляется у 34,4% больных, а НЖБП после ХЭ обнаруживается у 48,4% пациентов (рис. 1). При последующем мультивариантном анализе факторов риска НЖБП и ЖКБ было установлено, что именно ХЭ, а не сама по себе ЖКБ, повышает риск НЖБП в 2,4 раза [16, 19].

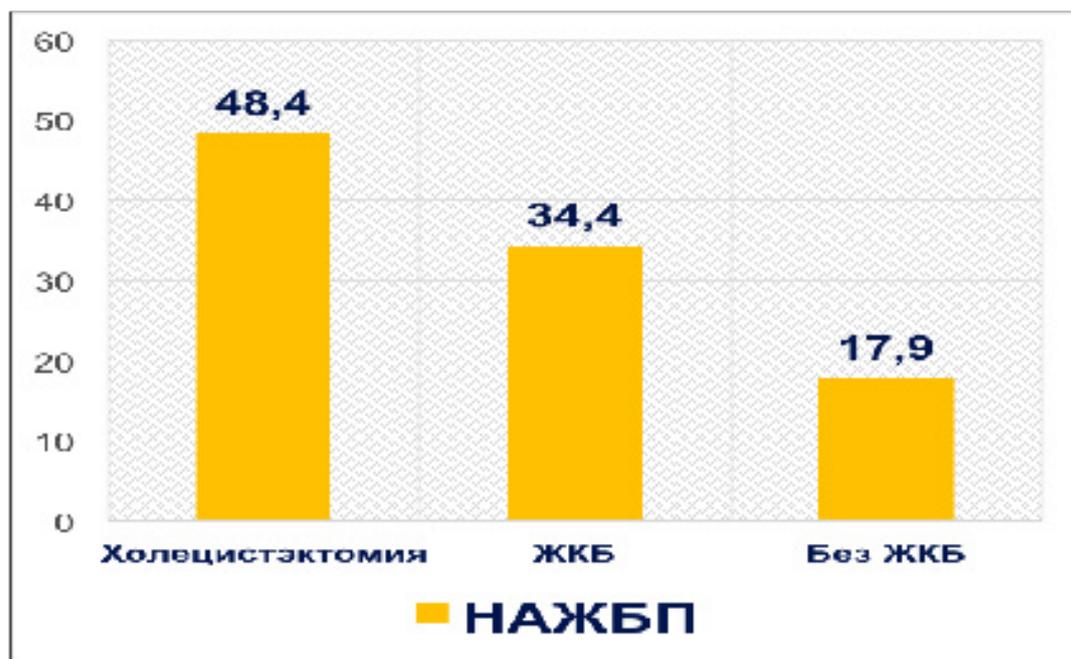


Рис. 1. Распространенность НЖБП у пациентов с ЖКБ после ХЭ [19]

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

Fig. 1. Prevalence of NAFLD in patients with cholelithiasis after cholecystectomy [19]

Эти данные были подтверждены в корейском поперечном исследовании, продемонстрировавшем увеличение риска развития НЖБП после ХЭ на 35% [20].

В результате метаанализа, включившего 12 исследований (9 поперечных, 2 когортных, 1 по типу случай контроль), было сделано заключение об увеличении риска НЖБП у пациентов с ЖКБ в 1,38 раза, а после произведенной у них ХЭ — в 1,75 раза [10].

В основе развития и прогрессирования НЖБП после ХЭ прежде всего лежит нарушение ГЭЦ и изменение сигнальной функции желчных кислот, что приводит к подавлению гормональных факторов (FGF-15/19, ГПП-1), участвующих в метаболизме липидов и глюкозы [7, 21, 22]. В результате происходит прогрессирование метаболических нарушений — дислипидемии, гиперинсулинемии и ИР [23, 24]. Кроме этого, увеличение циркулирующего пула гидрофобных желчных кислот после ХЭ, обладающих гепатотоксичными свойствами, способствует развитию стеатоза, апоптоза и некроза печеночной ткани. При этом некоторые из желчных кислот обладают канцерогенными свойствами [25].

Отсутствие эффекта концентрирования желчи при удалении ЖП приводит к развитию СИБР в тонкой кишке. Избыточная микробная контаминация

вызывает преждевременную деконъюгацию желчных кислот, нарушение их всасывания в подвздошной кишке, что усугубляет нарушения ГЭЦ и билиарную недостаточность. Кроме этого, СИБР и связанные с этим эндотоксинемия и продукция различных цитокинов приводят к стимуляции купферовских макрофагов, прогрессированию воспаления и фиброгенеза в печеночной ткани [4].

Развитие фиброзных изменений печени при НЖБП является серьезным фактором, влияющим на прогноз жизни пациента, так как повышаются риски развития сердечнососудистых осложнений в 3–5 раз и гепатоцеллюлярной карциномы, даже до этапа формирования цирроза печени [9, 26].

Определение показаний для ХЭ у больных ЖКБ и НЖБП

По мнению многих специалистов, принципиально важной в настоящее время представляется стратегия максимально длительного сохранения ЖП у пациентов с МС и НЖБП, в особенности на I стадии (билиарного сладжа) и II стадии (бессимптомного камненосительства). В этой связи определяются индивидуальные показания для выполнения ХЭ при ЖКБ, в том числе при НЖБП (табл. 1).

Таблица 1

Показания для проведения ХЭ у пациентов с ЖКБ и НЖБП [2, 3]

Table 1

Indications for cholecystectomy in patients with cholelithiasis and NAFLD

Показания	Комментарии
Плановая ХЭ	
Камни ЖП, проявляющиеся клиническими симптомами (наличие 2 и более желчных колик)	ХЭ показана, так как у 50% больных ЖКБ колики склонны к рецидивированию в течение года. При этом у пациентов с ЖКБ без желчных колик в течение последних 5 лет можно воздержаться от оперативного вмешательства
«Фарфоровый» ЖП (с очаговой кальцификацией)	ХЭ показана, так как даже при бессимптомном камненосительстве 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 замаскообразная 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	Относительное показание. При отсутствии других показаний может быть выбрана выжидательная тактика

Полипы ЖП более 10 мм и быстро растущие (более 2 мм в 6 месяцев). 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
Экстренная ХЭ	
Острый холецистит	Рекомендуется проведение ранней лапароскопической ХЭ (в течение 72 часов 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 недель, 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 окончания 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 Мириizzi (обструкция общего печеночного протока в результате сдавления камнем, находящимся в пузырном протоке или шейке ЖП)	
Холедохолитиаз	Предпочтительно применение эндоскопических методов лечения

Рекомендации по ведению пациентов с ЖКБ и НЖБП после ХЭ

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

Важным направлением терапии является воздействие на общие факторы риска развития ЖКБ и НЖБП. Это, прежде всего, специальная диета и физические нагрузки, направленные на снижение массы тела на 5–10% (безопасно снижение до 500 г в неделю) [27].

Рекомендуется переход на «средиземноморскую диету», богатую растительной клетчаткой, с калорийностью до 1500 ккал/сут и содержанием белка до 1,5 г/кг: растительные масла, в которых сбалансировано соотношение омега-3 и омега-6 жирных кислот (например, оливковое масло первого холодного отжима, льняное), овощи и фрукты (красный лук, брокколи, цветная капуста, тимьян, яблоки, цитрусовые), цельные зерна (рожь, киноа), рыба (лосось, тунец, скумбрия) и морепродукты [28]. Важным аспектом является коррекция пищевого поведения, отказ от употребления фаст-фудов, фруктозосодержащих продуктов. Физические нагрузки должны составлять не менее 30–40 мин в день 3 раза в неделю (предпочтительно

аэробные, наиболее приемлемые и комфортные для самого пациента), целесообразна ходьба не менее 10 тыс. шагов в день или не менее 30 мин 5 раз в неделю.

По возможности рекомендуется исключить длительный прием препаратов, ухудшающих реологические свойства желчи (пероральных контрацептивов, фибратов, цефтриаксона, соматостатина), а также средств, ухудшающих морфофункциональное состояние печени (амиодарона, эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных препаратов).

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

1. Коррекцию ГЭЦ, реологических свойств желчи и желчеоттока: препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), листьев артишока, дополнительно в ряде случаев — селективные спазмолитики (гимекромон, мебеверин, тримебутин) [13, 29, 30, 31].

2. Лечение СИБР и нормализацию состояния кишечной микробиоты: рифаксимин, метабиотики, симбиотики, пребиотики [32].

3. Терапию стеатоза печени и нормализацию метаболических функций гепатоцитов: гепатопротекторы с антиоксидантными свойствами: препараты янтарной, липоевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, УДХК [33, 34].

4. Замедление процессов фиброгенеза в печени: глицирризиновая кислота + фосфолипиды, силимарины (парентеральные формы), УДХК [35, 36].

5. Улучшение процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке: ферменты, антациды.

6. Коррекцию липидного и углеводного обменов до достижения целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c), параметров липидограммы: статины, эзимиб, метформин, УДХК, экстракт листьев артишока. При наличии СД 2 типа пациентам требуется индивидуальный подбор сахароснижающей терапии.

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 [2, 29, 31]. 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 у худеющих пациентов с НЖБП 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 X-ассоциированного рецептора и рецептора TGR-5, а

также снижения секреции холестерина в желчь. В качестве адьювантной 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 [37].

Учитывая риски прогрессирования НЖБП после ХЭ пациентам рекомендуется назначение гепатопротекторов. Из всего арсенала данных средств наиболее предпочтительными являются препараты, обладающие антиоксидантными и антифибротическими свойствами. В этой связи может быть рекомендован комбинированный лекарственный препарат, который содержит УДХК и соль глицирризиновой кислоты (глицирризинат натрия), обладающую доказанным антифибротическим, противовоспалительным действием, вследствие угнетения образования провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1). Помимо этого, глицирризиновая кислота обладает антиоксидантной активностью — связывает свободные кислородные радикалы, подавляет синтез NO [35, 36].

Собственные рекомендации по наблюдению и лечению пациента с ЖКБ и НЖБП после ХЭ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Рекомендации по наблюдению и лечению пациента с ЖКБ и НЖБП после ХЭ

Table 2

Recommendations for monitoring and treatment of patients with cholelithiasis and non-clinical disease after cholecystectomy

Срок после ХЭ	Диагностические мероприятия	Лечебно-профилактические мероприятия
В первые 2–4 недели	-Контроль клинического и биохимического анализа крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина и его фракций, липидограммы, глюкозы) -УЗИ брюшной полости (по показаниям)	-Селективные спазмолитики (гимекромон, мебеверин) -Ферменты — по показаниям -Энтеросорбенты (полиметилсилоксана полигидрат, смектит диоктаэдрический) или антациды (алюминия фосфат) — при развитии хологенной диареи -Ингибиторы протонной помпы (рабепразол) — при наличии признаков панкреатита
Через 1–3 месяца	-Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубина, липидограммы, глюкозы, HbA1	-По показаниям (при развитии папил-лита, СИБР) — курс рифаксимина (или нифуроксазида, ципрофлоксацина) 7–10 дней -Курс про-метабиотиков — до 4 недель -Курс УДХК или УДХК + глицирризинат натрия по 1 капсуле 3 раза в день до 8–24 недель
Через 6 месяцев	-Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидограммы, глюкозы, HbA1 -Фиброэластография печени	-Повторные курсы УДХК или УДХК + глицирризинат натрия по 1 капсуле 3 раза в день до 4–52 недель -Коррекция дислипидемии (статины, эзимиб) -Курсы пре-про-метабиотиков; лечение СИБР — по показаниям
Через 12 месяцев и ежегодно	-УЗИ брюшной полости -Фиброэластография печени -Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидограммы, глюкозы, HbA1 -Фиброэластография печени	-Повторные курсы УДХК или УДХК + глицирризинат натрия по 1 капсуле 3 раза в день 8 недель -Коррекция дислипидемии -Курсы пре-про-метабиотиков; лечение СИБР — по показаниям

Таким образом, ХЭ у пациентов с ЖКБ в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования НЖБП, а также нарушений липидного, углеводного обменов и ИР. В этой связи требуется индивидуальный подход к пациенту, страдающему ЖКБ и НЖБП, в отношении определения абсолютных показаний для ХЭ. При отсутствии клинических проявлений ЖКБ по возможности целесообразно выбрать выжидательную тактику с исключением воздействия факторов, способных вызвать осложнения.

Пациентам с ЖКБ и НЖБП, перенесшим ХЭ, через 3–6–12 месяцев и далее ежегодно рекомендуется динамическое наблюдение, направленное на выявление и своевременную коррекцию нарушений липидного и углеводного обменов, уменьшение прогрессирования воспалительных и фиброзных изменений в печени. Диспансерное наблюдение такого пациента должно включать контроль общего состояния, биохимических показателей крови и параметров фиброэластографии печени.

Основные лечебные мероприятия у больных ЖКБ и НЖБП после ХЭ включают: 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 обменов, метаболической функции гепатоцитов и тормозящих процессы фиброгенеза в печени. При этом, базисными препаратами в лечении данной категории пациентов являются УДХК, глицирризиновая кислота + фосфолипиды, УДХК + глицирризинат натрия, антиоксиданты, метабиотики.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016. № 3. С. 64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- Riazi K., Azhari H., Charette J. H., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 7, № 9. P. 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0).
- EASL clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of cholelithiasis // *Journal of Hepatology.* 2016. № 65. P. 146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
- Буеверов А. О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2019. Т. 29, № 1. С. 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). С. 384–391. <https://doi.org/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. Vol. 20, № 8. P. 1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
- Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, 1 Suppl. P. 47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
- Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease // *World J Gastroenterol.* 2012. № 18. P. 4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4215>.
- 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. Vol. 64, № 1. P. 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
- 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. Vol. 61, № 8. P. 2389–96. <https://doi.org/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. Vol. 11, № 11. P. 1653–7. <https://doi.org/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. Vol. 7, № 7. P. e41183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
- Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. аг-во, 2011. 880 с.
- 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. С. 78–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688978-83>.
- Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome // *Turk J Gastroenterol.* 2010. № 21. P. 411–15. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
- Ruhl C. E., Everhart J. E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. № 108. P. 952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.
- 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. Vol. 19, № 45. P. 8301–11. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8301>.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* 2016. Vol. 64, № 6. P. 1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз // *Лечащий врач.* 2017. № 3. С. 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. Vol. 21, № 20. P. 6287–95. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.

21. 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. Vol. 152, № 7. P. 1679–94.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>.
22. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? // *Am. J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 108, № 6. P. 959–61. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
23. Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice // *Liver Int*. 2011. Vol. 31, № 1. P. 52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
24. Biddinger S. B., Haas J. T., Yu B. B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones // *Nat Med*. 2008. Vol. 14. P. 778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
25. Debruyne P. R., Bruyneel E. A., Li X. et al. The role of bile acids in carcinogenesis // *Mutat. Res*. 2001. Vol. 480–481. P. 359–369. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00195-6](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00195-6).
26. 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. Vol. 61, № 5. P. 1547–54. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>.
27. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. Т. 2, № 138. С. 22–37.
28. Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2018. №28(5). С. 105–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>.
29. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. Vol. 18, № 10. P. 963–72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>.
30. Мишушкин О. Н. Применение препарата «Одестон» (Нумесгомопе) в клинической практике: пособие для врачей общей практики – терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских институтов. М. : АдамантЪ, 2014. 80 с.
31. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology*. 2003. № 39. P. 770–778. <https://doi.org/10.1002/hep.20092>.
32. Селиверстов П. В., Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения // *Фарматека*. 2018. № 3. С. 68–75. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s3.68-74>.
33. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // *Лечащий врач*. 2010. № 2. С. 43–45. [https://doi.org/10.1016/s1474-5151\(11\)60076-5](https://doi.org/10.1016/s1474-5151(11)60076-5).
34. Дударенко С. В., Коваленко А. Л., Прокопенко С. М., Белогурова Е. В. Применение ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 30, № 6. С. 89–94.
35. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. Т. 184, № 12. P. 96–108. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.
36. 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. P. 271–279. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047>.
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. P. 668–75. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.03.001>.

References

1. Ivashkin V. T., Maev I. V., Baranskaya E. K. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Ross. magazine gastroenterol., hepatol., coloproctol*. 2016;(3):64–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
2. Riazi K., Azhari H., Charette J. H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0).
3. EASL clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Journal of Hepatology*. 2016;(65):146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
4. Bueverov A. O. Clinical and pathogenetic parallels of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Ros. magazine gastroenterol. hepatol. coloproctol*. 2019;29(1):17–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23>.
5. Lebedeva O. V., Bueverov A. O., Bueverova E. L., Nikitina L. O. The influence of cholecystectomy at a young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):384–391. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391>.
6. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
7. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
8. Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;(18):4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4215>.
9. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
10. 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):2389–96. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>.
11. 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):1653–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i11.1653>.
12. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
13. Ilchenko A. A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: a guide for doctors. 2nd ed., revised. and additional. Moscow, Med. information ag-vo, 2011. 880 p. (In Russ.).
14. Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Ledentsova S. S., Manyakov A. V. Non-alcoholic steatohepatitis and biliary sludge in persons with metabolic syndrome. *Therapeutic archive*. 2016;(9):78–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201688978-83>.
15. Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2010;(21):411–15. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
16. Ruhl C. E., Everhart J. E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am. J. Gastroenterol*. 2013;(108):952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.

17. Reddy S. K., Zhan M., Alexander H. R., El-Kamary S. S. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8301–11. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8301>.
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004).
19. Mehtiev S. N., Mehtieva O. A. Gallstone disease and non-alcoholic fatty liver disease: combination and prognosis. *Attending physician.* 2017;(3):77–82. (In Russ.).
20. Kwak M. S., Kim D., Chung G. E. et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol.* 2015;21(20):6287–95. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.
21. 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):1679–94.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>.
22. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(6):959–61. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
23. Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31(1):52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
24. Biddinger S. B., Haas J. T., Yu B. B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
25. Debruyne P. R., Bruyneel E. A., Li X. et al. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2001;(480–481):359–369. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00195-6](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00195-6).
26. 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):1547–54. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>.
27. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (Recommendations for therapists, 2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(2):22–37. (In Russ.)
28. Mayevskaya M. V., Ivashkin V. T. Liver and nutrition. Optimal diet for non-alcoholic fatty liver disease. *Ros. magazine gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 2018.;28(5):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>.
29. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>.
30. Minushkin O. N. The use of the drug “Odeston” (Hymecromone) in clinical practice: a manual for general practitioners – therapists, gastroenterologists, students of medical institutes. Moscow, Adamant, 2014. 80 p. (In Russ.).
31. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2003;(39):770–778. <https://doi.org/10.1002/hep.20092>.
32. Seliverstov P. V., Skvortsova T. E., Sitkin S. I., Radchenko V. G. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new look at old relationships. *Pharmateka.* 2018;(3):68–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.s3.68-74>.
33. Drapkina O. M., Korneeva O. N., Ivashkin V. T. Therapy of non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome: focus on essential phospholipids. *Attending physician.* 2010;(2):43–45. (In Russ.). [https://doi.org/10.1016/s1474-5151\(11\)60076-5](https://doi.org/10.1016/s1474-5151(11)60076-5).
34. Dudarenko S. V., Kovalenko A. L., Prokopenko S. M., Belogurova E. V. The use of remacсол in the treatment of metabolic syndrome in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2016;30(6):89–94. (In Russ.).
35. Okovity S. V., Raikhelson K. L., Volnukhin A. V., Kudlay D. A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020;184(12):96–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.
36. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047>.
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):668–75. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.03.001>.

Информация об авторах

Мехтиев Сабир Насрединович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>; **Мехтиева Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), olgam-pantera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>.

Information about authors

Sabir N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with the clinic, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>; **Olga A. Mekhtieva**, Cand of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with the clinic, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), olgam-pantera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>.