

Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз

Рассмотрены подходы к лечению пациентов с сочетанием желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени, включающие уменьшение влияния факторов риска, лечебное питание, аэробные физические нагрузки, применение препаратов, улучшающих гепатоэнтеральную циркуляцию, реологические свойства желчи, которые являются антиоксидантным и антифибротическим потенциалом.

#03/17 Ключевые слова / keywords: **Актуальная тема, Желчнокаменная болезнь, Лечение, Неалкогольная жировая болезнь печени, Факторы риска, Cholelithiasis, Treatment, Nonalcoholic fatty liver disease, Risk factors**

С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева

Cholelithiasis and non-alcohol fat hepatic disease: combination and forecast

We considered approaches to treatment of patients with combination of cholelithiasis and non-alcohol fat hepatic disease, which include reduction of influence of risk factors, dietary nutrition, aerobic physical exercises, application of preparations improving hepatointestinal circulation, rheologic characteristics of bile, which have antioxidant and antifibrotic potential. Improvement of intestinal microflora is also an important aspect of the treatment.

На сегодняшний день желчнокаменная болезнь (ЖКБ) представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем из-за ее значительной распространенности (не менее 10–15% среди взрослого населения) и устойчивой тенденции к росту числа пациентов с этим заболеванием во всем мире. Так, например, в США ежегодно выявляется 1 млн. новых случаев ЖКБ [1].

Другой не менее важной проблемой современного здравоохранения является неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), занимающая первое место по распространенности среди всех заболеваний печени. По данным последнего мета-анализа 86 клинических исследований с включением 8 515 431 пациента из 22 стран, частота НЖБП в общей популяции составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10; 28,26), достигая максимальных значений среди населения Ближнего Востока и Южной Востока и Южной Америки, 32% и 30,5% соответственно [2].

Как полагают эксперты, к 2030 г. НЖБП станет основной причиной трансплантации печени в развитых странах [3].

При этом хорошо известно, что и ЖКБ, и НЖБП тесно ассоциированы с такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена. Так, например, ожирение диагностируется у 51%, сахарный диабет 2-го типа (СД) у 22,5%, гиперлипидемия у 70%, артериальная гипертензия у 40%, а метаболический синдром (МС) у 42,5% пациентов с НЖБП [2].

По данным крупного наблюдательного исследования с участием более 7500 пациентов риск развития ЖКБ у пациентов с наличием 5 критериев метаболического синдрома увеличивается почти в 4 раза по сравнению с лицами без МС независимо от пола. При этом частота ЖКБ колеблется от 5% у лиц без наличия МС до 25% в случае наличия 5 критериев МС [4, 5].

Высокая распространенность ЖКБ и НЖБП, их частое сочетание с другими метаболическими нарушениями ставят перед заинтересованными специалистами важные вопросы:

1. Какова частота сочетания ЖКБ и различных форм НЖБП, каково клиническое значение этого сочетания?
2. Каковы общие и специфические факторы риска (ФР) развития ЖКБ и НЖБП?
3. Взаимосвязаны ли патогенетические механизмы ЖКБ и НЖБП?
4. Влияет ли холецистэктомия на течение и прогноз НЖБП?
5. Каковы принципы терапии пациента с сочетанием ЖКБ и НЖБП?

Задача данной статьи — дать ответы на эти вопросы.

Какова частота сочетания НЖБП и ЖКБ?

Интерес к данной теме подтверждается большим количеством исследований, проведенных в последнее десятилетие и посвященных изучению проблемы сочетания и взаимовлияния ЖКБ и НЖБП.

Так, мета-анализ 12 наблюдательных исследований (9 поперечных исследований, 1 исследование «случай-контроль» и 2 когортных исследования) с включением 79 629 пациентов в возрасте от 45 до 60 лет показал, что у пациентов с НЖБП риск ЖКБ увеличен в 1,5 раза (ОР 1,55 (95% ДИ: 1,31; 1,82)). Результаты этого мета-анализа не противоречат данным крупного исследования, проведенного в США, в котором был проанализирован национальный госпитальный регистр, включающий 7 800 441 выписной эпикриз пациентов, с

целью оценить взаимосвязь НЖБП и других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Анализ показал, что НЖБП в 3,5 раза чаще ассоциирована с ЖКБ, чем другие заболевания ЖКТ [6].

В исследованиях отечественных авторов также было показано, что среди пациентов с ожирением сочетание жирового гепатоза (ЖГ) и ЖКБ выявляется в 100%, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и ЖКБ в 42% случаев [7, 8].

По результатам ряда наблюдательных исследований частота НАСГ, подтвержденного результатами биопсии, у пациентов с ЖКБ варьирует от 10% до 77% случаев, что может быть связано с использованием различных гистологических критериев диагноза НАСГ [9–12].

Многие научные работы свидетельствуют о тесной взаимосвязи МС и ЖКБ, обнаруживая корреляцию между индексом инсулинорезистентности (ИР) НОМА-IR и ЖКБ (ОР = 2,25; $p = 0,03$). Так, среди пациентов с ЖКБ МС наблюдается в 40% случаев, тогда как в группе контроля только в 17,2% (ОШ = 2,79; $p = 0,002$) [5].

Сочетание ЖКБ не только с компонентами МС, но и с НЖБП было показано в проспективном когортном исследовании с включением 215 пациентов с ЖКБ, направленных на холецистэктомию [10].

В выборку были включены преимущественно лица женского пола (76,3%), средний возраст которых составил $48,9 \pm 13,5$ лет, из них 66,1% пациентов были европеоидной расы. У 36,7% обследуемых было выявлено ожирение, у 7% — СД 2-го типа, у 23,3% — артериальная гипертензия (АГ), а у 25,6% — наличие всех компонентов МС. Пациентам были выполнены: биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени до оперативного вмешательства, биопсия печени во время лапароскопической холецистэктомии с оценкой степени стеатоза по Brunt и проявлений НАСГ по гистологической шкале Kleiner. В результате обследования у 51,6% больных с ЖКБ была обнаружена НЖБП. Частота стеатоза печени составила 41,4%, а НАСГ — 10,2%, при этом 87% пациентов с НЖБП имели нормальную активность трансаминаз (91% со стеатозом и 68% с НАСГ). Интересно, что частота стеатоза печени и НАСГ была значительно выше в группе пациентов с МС, 58,2% и 18,2% соответственно, в сравнении с группой пациентов без МС, 35,6% и 7,5%, соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

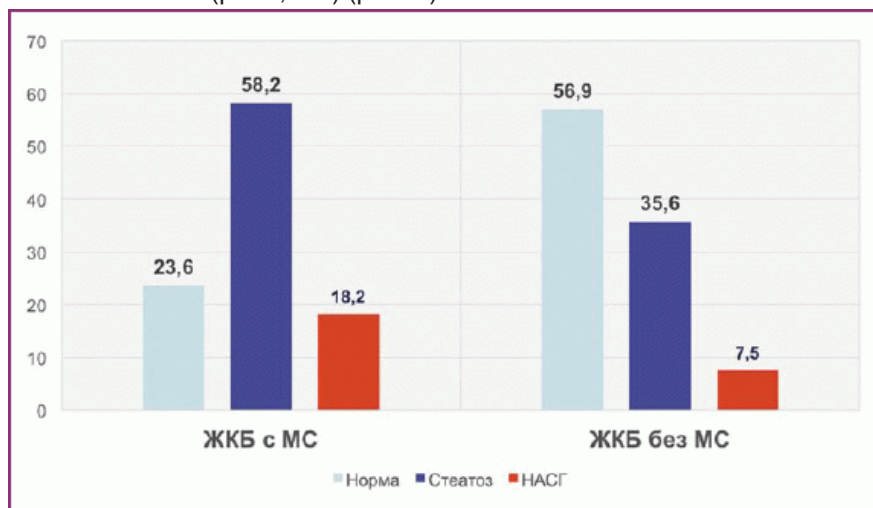


Рис. 1. Распространенность стеатоза и НАСГ у пациентов с ЖКБ и МС

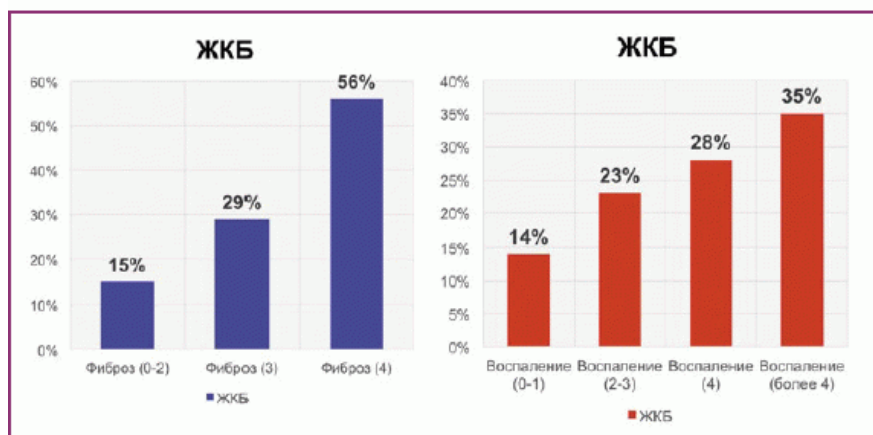


Рис. 2. Распространенность ЖКБ у пациентов с НАСГ в зависимости от тяжести фиброза и воспалительной активности

При этом у 77% больных НАСГ выявлялся фиброз печени F0 и F1, а у 23% пациентов — фиброз от стадии F2 до F4. Важно отметить, что все пациенты с выраженным фиброзом имели МС.

В другой работе по оценке распространенности ЖКБ у пациентов с НЖБП было показано, что 19,9% больных НЖБП имели ЖКБ [13].

Это совпадало с результатами, полученными другими исследователями, показавшими, что ЖКБ у лиц с НЖБП выявлялась в 20% случаев. Интересно, что распространенность ЖКБ увеличивалась соответственно нарастанию тяжести фиброза и воспалительной активности в печени (рис. 2) [9].

Итак, существует большая доказательная база в отношении высокой частоты сочетания ЖКБ и НЖБП. При этом остается до конца не ясным, что развивается первично, или эти нозологии формируются параллельно. Анализируя данные исследований, более часто наблюдается присоединение ЖКБ к уже имеющейся НЖБП на фоне ожирения. Очевиден факт негативного влияния этих заболеваний друг на друга и их прогрессирующего течения, связанного с нарастанием проявлений МС.

Каковы общие и специфические факторы риска развития ЖКБ и НЖБП?

Высокая распространенность и темпы прогрессирования ЖКБ и НЖБП зависят от совокупности ФР этих заболеваний, которые в большинстве своем являются общими (табл. 1) [3, 14].

Факторы риска развития ЖКБ и НЖБП		
ФР	ЖКБ	НЖБП
1. Наследственная предрасположенность	+	+
2. Пол	Женский	Женский (у европеоидов) Мужской (у монголоидов)
3. Возраст старше 45 лет	+	+
4. Народность	Американские индейцы	Латиноамериканцы
5. Ожирение	+	+
6. Сахарный диабет 2-го типа	+	+
7. Дислипидемия	+	+
8. Питание с избытком животных жиров и углеводов	+	+
9. Быстрое похудание, длительное голодание или парентеральное питание	+	+
10. Гиподинамия	+	+
11. Курение	+	+
12. Стрессы	+	+
13. Сопутствующие заболевания: • дисбактериоз кишечника; • заболевания илеоцекальной области (болезнь Крона); • гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова; • вирусный гепатит С	+ + ? ?	+ + + +
14. Прием лекарственных препаратов (синтетические эстрогены, антагонисты кальция, амиодарон, глюкокортикоиды, метотрексат, делагил, фибраты, НПВС, парацетамол, цефтриаксон, тетрациклин)	+	+

Взаимосвязаны ли патогенетические механизмы ЖКБ и НЖБП?

Общность ФР ЖКБ и НЖБП обуславливает наличие множества патогенетических механизмов взаимосвязи этих метаболических заболеваний.

Так, в основе формирования холестериновых камней при ЖКБ лежит перенасыщение желчи холестерином, развивающееся вследствие дислипидемии, нарушения гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот (рис. 3). Важную роль в развитии ЖКБ играет также нарушение моторики желчного пузыря [14].



ИР, в свою очередь, ключевое звено возникновения НЖБП, является значимым фактором развития ЖКБ [15]. Гиперинсулинемия напрямую влияет на метаболизм липидов в печени, увеличивая синтез холестерина и триглицеридов в гепатоцитах, накопление в них липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Инсулин, как биологический агент, подавляет базальную и стимулированную холецистокинином моторику желчного пузыря, способствуя застою желчи. Кроме того, при ИР формируется центральная симпатикотония, вследствие гипергликемии и повышения поглощения и метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиального отдела гипоталамуса. Повышение тонуса симпатической нервной системы стимулирует в жировой ткани процессы липолиза, способствует повышению концентрации жирных кислот и в целом усугубляет проявления ИР. При этом симпатикотония оказывает тормозящее действие на сократительную способность желчного пузыря, приводя к замедлению его опорожнения и спазму сфинктера Одди. В свою очередь, нарушение экскреции холестерина с желчью, через основной путь его выведения, способствует накоплению липидов в печени.

Порочный круг замыкается, так, при НЖБП накопление липидов в печени является причиной ухудшения физико-химических свойств желчи и увеличения риска ЖКБ. Нарушение экскреции липидов с желчью у пациентов с ЖКБ в свою очередь приводит к усугублению НЖБП.

Влияет ли холецистэктомия на течение и прогноз НЖБП?

Поскольку холецистэктомия, как оперативное вмешательство, является мощным источником оксидативного стресса для всего организма, серьезной представляется проблема влияния холецистэктомии у больных ЖКБ на развитие НЖБП. По результатам III национального исследования здоровья и питания населения США (1988–1994) с включением 12 тысяч пациентов без вирусного гепатита, не злоупотребляющих алкоголем, НЖБП выявлялась в 2 раза чаще у лиц с ЖКБ (у 34,4%), чем у больных без наличия камней в желчном пузыре (17,9%). При этом после холецистэктомии НЖБП обнаруживалась в 48,4% случаев (рис. 4) [16].

В результате мультивариантного анализа факторов риска НЖБП и ЖКБ было установлено, что холецистэктомия увеличивала риск НЖБП в 2,4 раза. Тогда как сама по себе ЖКБ риск НЖБП не повышала.

Как показали результаты исследования, проведенного Национальным госпиталем университета Сеула, развитие НЖБП после холецистэктомии было подтверждено у лиц азиатской популяции. Так, при наблюдении более 17 тысяч пациентов с ЖКБ, без вирусного гепатита, не злоупотребляющих алкоголем, холецистэктомия увеличивала риск развития НЖБП на 35% (OR = 1,35, 95% ДИ: 1,03; 1,77, p = 0,028). Тогда как сама ЖКБ не приводила к возникновению НЖБП (OR = 1,15, 95% ДИ: 0,95–1,39, p = 0,153) [17].

Что же может быть причиной развития и прогрессирования НЖБП после холецистэктомии?

В исследовании, проведенном на животных моделях — мышах, было выявлено, что холецистэктомия увеличивает риск развития НАСГ на 50%. Авторы обнаружили, что после холецистэктомии, в результате

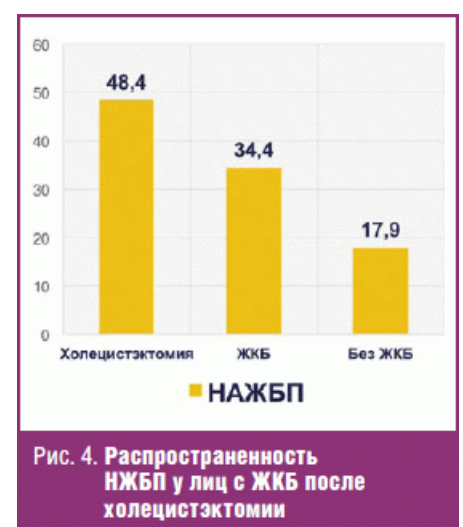


Рис. 4. Распространенность НАЖБП у лиц с ЖКБ после холецистэктомии

(OR = 1,15, 95% ДИ: 0,95–1,39, p = 0,153)

расстройства ГЭЦ, отмечалось нарушение транспорта желчных кислот, увеличивалась активность микросомального белка-переносчика триглицеридов (ТГ), что приводило к повышению накопления ТГ в печени на 25%, а синтеза ЛПОНП на 25%. При этом синтез свободных жирных кислот (СЖК) в печени не изменялся, но повышалось их поступление в печень из жировой ткани [18].

Таким образом, потенциальными механизмами, способствующими развитию НЖБП после холецистэктомии, по мнению экспертов, могут быть:

1. Нарушение ГЭЦ и увеличение циркуляции пула измененных желчных кислот, что приводит к изменению сигнализации, зависящей от желчных кислот, энтерогепатических и периферических мишеней.
2. Изменение действия гормональных факторов (фактора роста фибробластов 15/19 и глюкагоноподобного пептида-1), участвующих в регуляции процессов липолиза и постпрандиальной гипергликемии.
3. Прогрессирование ИР. СЖК, поступающие в печень из жировой ткани, вовлекаются в процесс липолиза и глюконеогенеза, с развитием последующей гипергликемии, снижением клиренса инсулина печенью, гиперинсулинемией и ИР [19].

По мнению большинства специалистов, занимающихся этой проблемой, требуется дальнейший поиск предикторов развития НЖБП у больных, перенесших холецистэктомию.

Таким образом, холецистэктомия может быть добавлена к уже известным ФР и прогрессирования НЖБП. Это важно учитывать в связи с растущей частотой выполняемых холецистэктомий у лиц с бессимптомным холелитиазом. В настоящее время нет общепринятых международных рекомендаций в отношении показаний для проведения холецистэктомии в целом, что обусловлено отсутствием данных рандомизированных клинических исследований и приводит к тому, что показания для операции варьируют в различных странах [20]. По мнению большинства специалистов, данное оперативное вмешательство должно проводиться по строгим показаниям: «фарфоровый» желчный пузырь, размер камней более 30 мм, одновременное наличие камней и быстрорастущих полипов желчного пузыря. При наличии показаний к плановому хирургическому вмешательству рекомендуется проводить подготовительное, а после операции реабилитационное медикаментозное лечение, направленное на профилактику развития не только постхолецистэктомического синдрома, рецидивов ЖКБ, но и НЖБП.

Каковы принципы терапии пациента с сочетанием ЖКБ и НЖБП?

Рассмотрим основные подходы к терапии пациентов с ЖКБ и НЖБП (табл. 2) [21, 22].

Направления терапии	Виды лечения, лекарственные препараты
1. Воздействие на факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • Отмена гепатотоксичных препаратов, коррекция артериальной гипертензии • Нормализация углеводного обмена, нормализация липидного обмена • Исключение курения, стрессов • Борьба с гиподинамией • Диета, сбалансированная по белкам, жирам, углеводам
2. Коррекция ИР, СД 2-го типа, ожирения	<ul style="list-style-type: none"> • Коррекция массы тела (безопасно снижение до 500 г в неделю для детей и до 1,5 кг в неделю для взрослых) • Диета с высоким содержанием белка 1,5 г/кг, с уменьшением поступления СЖК (животные жиры, жареное), легкоусвояемых углеводов • Индивидуальный подбор сахароснижающей терапии в случае СД 2-го типа для достижения целевых значений глюкозы крови
3. Терапия ЖГ	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение массы тела • Физические нагрузки
4. Терапия НАСГ	<ul style="list-style-type: none"> • Препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) • Препараты интарной кислоты (Ремаксол) • Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)
5. Терапия фиброза/цирроза печени	<ul style="list-style-type: none"> • Глицирризиновая кислота • Силимарин (парентеральные формы) • УДХК (Урдокса)
6. Улучшение ГЭЦ	<ul style="list-style-type: none"> • УДХК (Урдокса) • Селективные спазмолитики (Одастон) • Энтеросорбенты? • Коррекция кишечной микрофлоры
7. Терапия ассоциированных клинических состояний: Дискрипия желчи Дислипидемия Дисбактериоз	<ul style="list-style-type: none"> • УДХК • Гипохолестеринемическая диета, статины (розувастатин), зетимиб, УДХК (Урдокса) • Зубиотики, пробиотики, пребиотики

Важнейшим направлением лечения является воздействие на ФР, учитывая их универсальность при ЖКБ и НЖБП.

Отдельным показанием является коррекция ИР, СД 2-го типа и ожирения путем соблюдения диетических рекомендаций, выполнения аэробных физических нагрузок и применения сахароснижающих препаратов для достижения целевых значений гликемии.

Терапия жирового гепатоза на сегодняшний день заключается, прежде всего, в снижении массы тела и физических нагрузках. Так, доказано, что похудание на 5% приводит к уменьшению степени стеатоза, а на 10% — вызывает уменьшение некрозов и воспаления в печеночной ткани (уровень доказательности 1, В).

Физические упражнения, особенно в аэробных условиях, у взрослых пациентов с НЖБП также уменьшают степень ЖГ, так как способствуют утилизации СЖК мышцами (1, В). В отношении применения гепатопротекторов при жировом гепатозе убедительной доказательной базы не существует [23].

При установлении диагноза НАСГ важным направлением терапии является воздействие на оксидативный стресс, развивающийся в печени, вследствие перекисного окисления липидов. Гепатопротектором, обладающим антиоксидантными свойствами, является Ремаксол, который путем транссульфурирования приводит к восстановлению синтеза глутатиона — основного внутриклеточного детоксиканта. По данным исследований, включение ремаксола в схемы терапии пациентов с НАСГ уменьшает выраженность МС за счет снижения проявлений цитолиза, холестаза, улучшения показателей липидного, углеводного обменов, антиоксидантной системы крови [24, 25].

Уменьшают высвобождение свободных радикалов и их повреждающее действие урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препараты янтарной кислоты (Ремаксол), липоевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [26].

В случае обнаружения признаков фиброза печени у больных НЖБП необходимо назначать гепатопротекторы, замедляющие процесс фиброгенеза, поскольку на этом фоне не только значительно возрастают риски трансформации заболевания в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, но и усугубляются проявления эндотелиальной дисфункции, приводящие к сердечно-сосудистым катастрофам [27]. В этой связи представляют интерес сведения о снижении выраженности гипергомоцистеинемии на фоне применения препарата ремаксол, что существенно может уменьшать риск кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных [28].

Восстановление эффективной ГЭЦ желчных кислот является надежной мерой профилактики возникновения и прогрессирования ЖКБ и НЖБП. Препаратом, влияющим на все этапы энтерогепатической циркуляции: синтез желчных кислот, холерез, выведение токсичных желчных кислот, является УДХК (Урдокса). Дополнительно могут применяться средства, улучшающие состояние кишечной стенки, процессы пищеварения и всасывания в тонкой кишке: ферменты, про- и пребиотики, энтеросорбенты, селективные спазмолитики (Одестон).

Медикаментозная терапия ЖКБ предусматривает использование УДХК в качестве литолитического средства при наличии билиарного сладжа, холестериновых конкрементов диаметром до 20 мм, сохраненной сократительной функции желчного пузыря и проходимости холедоха, заполнении желчного пузыря камнями менее 50%.

В своей клинической практике мы пользуемся препаратом УДХК — Урдокса, который представляет качественный препарат УДХК с биэквивалентностью, адекватной референтному препарату.

Это лекарственное средство оказывает профилактическое действие в отношении развития холедохолитиаза у пациентов, перенесших холецистэктомию. Помимо УДХК, улучшающей реологические свойства желчи, в качестве адъювантной терапии при ЖКБ применяются препараты, нормализующие моторику желчного пузыря, тонкой кишки, сфинктера Одди (Одестон); восстанавливающие нормальный состав кишечной микробиоты (про- и пребиотики, кишечные антисептики); улучшающие процессы пищеварения и всасывания (ферменты, буферные антациды).

В терапии дислипидемии у больных ЖКБ и НЖБП важно соблюдать принцип безопасности в отношении гепатотоксичности липидснижающих препаратов. В последние годы появились сведения об относительной безопасности применения розувастатина, учитывая его эффекты в отношении повышения ЛПВП. Необходимо подчеркнуть, что статины назначают у всех пациентов, не только с НЖБП, при повышении трансаминаз не более 3 норм. Использование фибратов при ЖКБ ограничено, поскольку они способствуют образованию камней в желчном пузыре. В случае выраженной гиперхолестеринемии возможно применение селективного ингибитора абсорбции холестерина в тонкой кишке — эзетимиба, который уменьшает поступление холестерина в печень.

Следует отметить позитивные эффекты УДХК в отношении ее гипохолестеринемического эффекта, за счет активации фарнезоид X-ассоциированного рецептора и рецептора TGR-5, а также снижения секреции холестерина в желчь. Кроме того, УДХК повышает расход энергии и основной обмен [29]. По сути, препарат является важным средством «терапии сопровождения» у больных, получающих статины.

В заключение необходимо отметить, что, учитывая «лавинообразный» рост заболеваемости гепатобилиарной системы метаболического генеза, связанный с воздействием множества ФР, требуется дальнейшее изучение патогенетических механизмов взаимосвязи ЖКБ и НЖБП, поиск предикторов прогрессирования этих состояний и универсальных способов их терапии. Наиболее взвешенный подход следует применять в отношении определения показаний для холецистэктомии, так как данная операция является ФР развития и прогрессирования НЖБП. На сегодняшний день наибольшей доказательной базой в отношении эффективного лечения пациентов с сочетанием ЖКБ и НЖБП является: уменьшение влияния ФР, лечебное питание, аэробные физические нагрузки, применение препаратов, улучшающих ГЭЦ, реологические свойства желчи, обладающих антиоксидантным и антифибротическим потенциалом. Разумеется, универсальных средств не существует, но в наибольшей степени отвечают этим требованиям УДХК в сочетании с селективным спазмолитиком (Гимекромон). Важным аспектом лечения является улучшение кишечной микробиоты, которая служит мощным фактором регуляции холестерина обмена, метаболизма желчных кислот и углеводов.

Литература

1. *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, Aug; 28 (4): 623–635.
2. *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, Jul; 64 (1): 73–84.
3. *Byrne C. D., Targher G.* NAFLD: a multisystem disease // *J Hepatol.* 2015 Apr; 62 (1 Suppl): S47–64.
4. *Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C., Chen Y. H., Chao G. Q., Fang L. Z.* Metabolic syndrome and gallstone disease // *World J Gastroenterol.* 2012, 18, p. 4215–4220.
5. *Mendes-Sanchez et al.* Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (11): 1653–1657.
6. *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, Dec 7; 19 (45): 8301–8311.
7. *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.
8. *Корнеева О. Н., Драпкина О. М.* Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Приложение* 29. 2007. Т. 1. № 17. С. 65.
9. *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. Epub 2012 Jul 25.
10. *García-Monzón C., Vargas-Castrillón J., Porrero J. L.* et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones // *Liver Int.* 2015 Aug; 35 (8): 1983–1991.
11. *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.
12. *Yener O., Aksoy F., Demir M.* et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome // *Turk J Gastroenterol.* 2010; 21: 411–415.
13. *Loria P., Lonardo A., Lombardini S.* et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors // *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Aug; 20 (8): 1176–1184.
14. *Gurusamy K. S., Davidson B. R.* Gallstones // *BMJ.* 2014, Apr 22; 348: g2669. DOI: 10.1136/bmj.g2669.
15. *Biddinger S. B., Haas J. T., Yu B. B., Bezy O., Jing E.* et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008. 14: 778–782.
16. *Ruhl C. E., Everhart J. E.* Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population // *Am J Gastroenterol.* 2013, Jun; 108 (6): 952–958.
17. *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, May 28; 21 (20): 6287–6295.
18. *Amigo L., Husche C., Zanlungo S.* et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice // *Liver Int.* 2011, Jan; 31 (1): 52–64.
19. *Nervi F., Arrese M.* Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? // *Am J Gastroenterol.* 2013, Jun; 108 (6): 959–961.
20. *Van Dijk A. H., Lamberts M., van Laarhoven C. J.* et al. Laparoscopy in cholecysto-choledocholithiasis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014, Feb; 28 (1): 195–209.
21. *Мехтеев С. Н., Мехтеева О. А., Бращенкова А. В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: вопросы и ответы. СПб: ИнформМед, 2010. 56 с.
22. *Мехтеев С. Н., Мехтеева О. А., Богданов П. Н.* Алгоритм ведения пациентов с желчно-каменной болезнью // *Лечащий Врач.* 2011. № 2. С. 22–28.
23. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease* // *J Hepatol.* 2016, Jun; 64 (6): 1388–1402.
24. *Дударенко С. В., Коваленко А. Л., Прокопенко С. М., Белогурова Е. В.* Применение ремакосла в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. Вып. 30. № 6. С. 89–94.
25. *Стельмах В. В., Козлов В. К.* Метаболическая коррекция при дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии // *Терапевтический архив.* 2013. Вып. 85. № 4. С. 71–76.
26. *Lindor K. D.* et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology.* 39: 770–778.
27. *Ekstedt M., Hagström H.* et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // *Hepatology.* 2015, May; 61 (5): 1547–1554.
28. *Женило В. М., Авсарагова А. З., Астахова З. Т.* Повышение эффективности терапии больных инфарктом миокарда, осложненным недостаточностью кровообращения // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2016. Т. 79. № 3. С. 13–17.
29. *Haedrich M., Dufour J. F.* UDCA for NASH: end of the story? // *J Hepatol.* 2011, May; 54 (5): 856–858. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.009. Epub 2010 Oct 25.

С. Н. Мехтиев¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург