

Современный взгляд на проблему холестериновых полипов желчного пузыря у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

С.Н. Мехтиев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, sabirm@mail.ru

О.А. Мехтиева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, olgam-pantera@mail.ru

О.М. Берко², <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, berkoolesya@yandex.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

Резюме

Холестериновые псевдополипы являются наиболее часто встречающимся вариантом полипов желчного пузыря (ЖП). Их развитие патогенетически связано с компонентами метаболического синдрома, в особенности с дислипотеидемией и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП). Нарушение липидного обмена в виде повышения уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также стеатоз и воспаление печени приводят к нарушению энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот, изменению реологических свойств желчи, что в конечном счете может приводить к захвату избытка холестерина желчи эпителием ЖП в виде мицелл. Инфильтрация микроворсинок желчными мицеллами вызывает активацию тканевых макрофагов и запуск субклинического микровоспаления стенки ЖП. При слиянии соседних микроворсинок, переполненных пенными клетками, формируется холестериновый псевдополип, представляющий собой очаговую форму холестероза ЖП. Основным препаратом, влияющим на восстановление ЭГЦ и физико-химических свойств желчи, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Также имеются данные, что УДХК способна улучшать показатели липидного обмена, печеночных ферментов, уменьшать выраженность стеатоза печени. Применение УДХК у пациентов с полипозной формой холестероза ЖП продемонстрировало положительный результат в отношении холестериновых полипов. Глицирризиновая кислота (ГК), обладающая противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и другими полезными свойствами, может улучшить эффективность терапии полипов ЖП, воздействуя на компонент субклинического микровоспаления стенки ЖП. В проспективном наблюдательном исследовании применение фиксированной комбинации УДХК с ГК у пациентов с холестериновыми полипами ЖП и НЖБП в течение 3 мес. привело к уменьшению числа и размера полипов более чем у 50% пациентов, что сопровождалось достоверным улучшением показателей липидного спектра и печеночных ферментов. Требуются дальнейшие исследования комбинации «УДХК + ГК» при сочетании этих патологий.

Ключевые слова: холестериновые полипы желчного пузыря, холестероз желчного пузыря, неалкогольная жировая болезнь печени, микровоспаление, дислипотеидемия, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Современный взгляд на проблему холестериновых полипов желчного пузыря у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2022;16(14):70–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-70-78>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current perspective on the problem of cholesterol polyps of the gallbladder in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Sabir N. Mekhtiev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, olgam-pantera@mail.ru

Olesya M. Berko², <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, berkoolesya@yandex.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

Abstract

Cholesterol pseudopolyps are the most common variant of gallbladder polyps (GP). Their development is pathogenetically connected with the components of metabolic syndrome, especially with dyslipoproteinemia and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Lipid metabolism disorder in the form of increased levels of total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL),

decreased high-density lipoproteins (HDL), as well as steatosis and liver inflammation lead to disorders of enterohepatic circulation (EHC) of bile acids, changes in rheological properties of bile, which, eventually, can lead to uptake of excess bile cholesterol by epithelium of GP in form of micelles. Infiltration of microvilli with bile micelles causes activation of tissue macrophages and triggers subclinical microinflammation of GB wall. When neighboring microvilli, crowded with foamy cells, merge, cholesterol pseudopolyp is formed, which represents a focal form of GB cholestero-sis. The main drug that influences the recovery of EHC and physicochemical properties of bile is ursodeoxycholic acid (UDCA). There is also evidence that UDCA can improve parameters of lipid metabolism, liver enzymes, reduce the severity of hepatic steatosis. The use of UDCA in patients with polyposis form of GB cholestero-sis has demonstrated positive results against cholesterol polyps. Glycyrrhizic acid (GA), which has anti-inflammatory, antioxidant, antifibrotic, and other beneficial properties, can improve the effectiveness of therapy for GB polyps by acting on the subclinical microinflammation component of the GB wall. In a prospective observational study, the use of fixed combination of UDCA with GA in patients with cholesterol polyps of GB and NAFLD for 3 months resulted in reduction of polyp number and size in more than 50% of patients, which was accompanied by significant improvement of lipid spectrum and liver enzymes parameters. Further studies of UDCA+GA combination in the combination of these pathologies are required.

Keywords: cholesterol polyps of the gallbladder, cholestero-sis of the gallbladder, non-alcoholic fatty liver disease, microinflammation, dyslipoproteinemia, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. Current perspective on the problem of cholesterol polyps of the gallbladder in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-70-78>

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипами желчного пузыря (ЖП) называют округлые образования, которые выступают в просвет полости ЖП, связаны с его стенкой и не дают акустическую тень. Выделяют истинные полипы – неоплазии слизистой оболочки ЖП и псевдополипы. К последним относятся холестериновые, воспалительные, гиперпластические полипы и аденомиоз ЖП. Хотя псевдополипы не обладают злокачественным потенциалом, они способны вызывать билиарную симптоматику у ряда пациентов и могут стать причиной нарушения оттока желчи, развития холецистита, панкреатита или желчной колики.

Холестериновые полипы являются наиболее частым вариантом псевдополипоза ЖП, нередко сочетаются с холестерозом ЖП, неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) и метаболическим синдромом (МС). При этом наличие холестериновых полипов в ЖП является независимым фактором риска ишемической болезни сердца [1].

В статье рассматривается взаимосвязь перечисленных патологий, их распространенность, особенности диагностики, а также современные подходы к лечению.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным литературы, распространенность полипов ЖП в популяции составляет от 0,3 до 13,8% [2], при этом на долю истинных полипов (аденом и аденокарцином ЖП) приходится не более 5% случаев [3] (рис. 1).

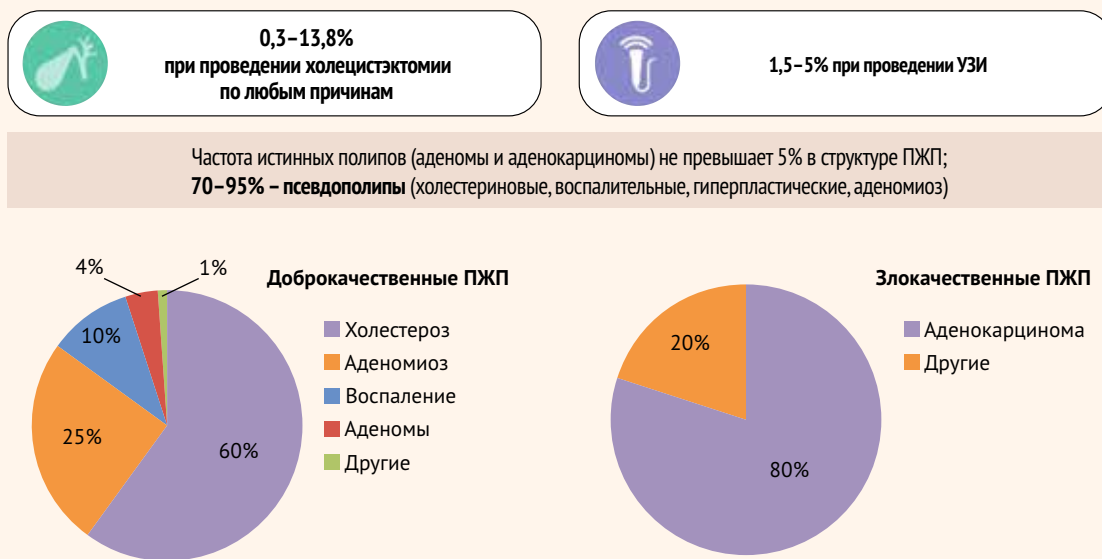
Общими факторами риска развития полипов ЖП, по данным метаанализа 16 исследований, являются мужской пол, абдоминальное ожирение, повышенное диастолическое артериальное давление, дислипотеидемия (ДЛП),

а также выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Формирование полипов ЖП, согласно данному метаанализу, не коррелирует с возрастом, сахарным диабетом (СД), курением, употреблением алкоголя и желчнокаменной болезнью [4]. Крупное исследование, включившее более 97 тыс. человек, выявило, что лица с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) имеют на 48% более высокий риск формирования полипов ЖП. При этом крупные полипы чаще сочетаются с высоким уровнем общего холестерина и низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Показатель триглицеридов в крови в данном исследовании не коррелировал ни с выявляемостью, ни с числом, ни с размерами полипов [5]. Роль мужского пола, уровней ЛПНП, ЛПВП, артериального давления, наличия HBsAg в формировании полипов ЖП, в т. ч. большого размера, была подтверждена и в последующих исследованиях [6, 7].

Важно отметить, что ДЛП является независимым фактором риска рака ЖП у пациентов с полипами, увеличивая вероятность его злокачественного поражения в 2,67 раза вне зависимости от наличия других факторов риска и компонентов МС [8].

Наиболее распространенными в популяции являются холестериновые полипы ЖП, количество которых составляет от 60 до 90% всех полипов ЖП [9]. Чаще они встречаются у повторнородящих женщин в возрасте 40–50 лет. Обычно эти полипы множественные (в 65% случаев), размерами менее 10 мм (2–10 мм), имеют тонкую ножку [10]. В 60% они сочетаются с холестерозом ЖП, являясь по своей сути выступающей в просвет очаговой формой холестероза [11]. Распространенность холестероза ЖП,

- **Рисунок 1.** Распространенность полипов желчного пузыря в общей популяции
 ● **Figure 1.** Prevalence of gallbladder polyps in the general population



по данным разных авторов, колеблется в крайне широких пределах – от 3–5 до 50% и более, что связано в первую очередь с различными методами диагностики. При этом в большинстве случаев выявляется сетчатая форма холестероза (71,8%), реже – полипозная (8,6%). На полипозно-сетчатую форму приходится 19,6% [12]. У большинства (≥80%) пациентов холестероз ЖП сочетается с различными проявлениями атеросклероза, неалкогольным стеатозом/стеатогепатитом, абдоминальным ожирением, СД и стеатозом поджелудочной железы. Холестероз ЖП выявляется более чем у 50% больных с МС [13].

Поперечное исследование 2015 г., включавшее 2 643 пациента, показало, что наличие НЖБП связано с увеличением риска развития полипов ЖП на 24% независимо от возраста, пола, курения и выраженности компонентов МС. При этом тяжесть стеатоза печени коррелировала с размерами полипов, и чем выраженнее был гепатостеатоз, тем выше был риск полипов размером более 5 мм [14]. Аналогичная работа 2020 г., включавшая 4 215 пациентов, продемонстрировала увеличение риска полипов ЖП на 41% при наличии стеатоза печени, который также имел тесную взаимосвязь с обнаружением полипов крупного размера. Так, выраженный гепатостеатоз повышал вероятность развития полипов ЖП размерами более 5 мм в 2 раза. При этом висцеральная жировая ткань, согласно полученным результатам, оказалась не связана с формированием полипов ЖП [15].

Таким образом, факторами риска развития полипов ЖП являются:

1. Мужской пол (исключение: холестериновые полипы чаще встречаются у повторнородящих женщин).
2. Абдоминальное ожирение.
3. Дислиппротеидемия (повышение уровней общего холестерина, ЛПНП, снижение ЛПВП).

4. НЖБП (корреляция размера полипов с тяжестью стеатоза печени).
5. Повышенное диастолическое артериальное давление.
6. Наличие HBsAg.

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ПСЕВДОПОЛИПОВ

В основе развития холестериновых полипов и холестероза ЖП лежит нарушение липидного обмена (увеличение уровня общего холестерина, ЛПНП и снижение ЛПВП в крови), перенасыщение желчи холестерином и/или изменение соотношения желчных кислот и холестерина в желчи. При этом происходит увеличение всасывания желчных мицелл, включающих холестерин, эпителием слизистой оболочки ЖП.

При избытке ЛПНП в плазме крови усиливается их захват и метаболизм клетками печени, что позволяет до определенного момента поддерживать концентрацию липопротеинов в крови на нормальном уровне. Однако при избыточном накоплении холестерина в гепатоцитах блокируется активность гена, ответственного за синтез ЛПНП-рецепторов, в результате чего ни гепатоциты, ни другие клетки не формируют эти рецепторы, и концентрация ЛПНП в крови постепенно нарастает. В гепатоцитах при этом запускается синтез холестерина *de novo* из триглицеридов, жирных кислот и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Активность синтеза холестерина в гепатоците и титры ЛПНП выше при неалкогольном стеатогепатите, чем при простом гепатостеатозе, и коррелируют со степенью инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и титрами аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Избыток холестерина в крови приводит к усиленной его секреции в желчь, преимущественно в форме ЛПНП.

В норме данный процесс компенсируется усиленным образованием желчных кислот, однако при недостаточном их синтезе (при НЖБП в гепатоците нарушается синтез желчных кислот из холестерина) или при нарушении их соотношения (преобладание хенодезоксихолевой кислоты над холевой под влиянием алиментарных и гормональных факторов, при некоторых заболеваниях печени, в т. ч. НЖБП) происходит изменение физико-химических свойств желчи, в результате которого увеличивается абсорбция холестерина в составе желчных мицелл каемчатым эпителием слизистой желчного пузыря. Свой вклад вносят изменения уровней апопротеинов в пузырной желчи: уменьшение концентрации апопротеина-В и увеличение концентрации апопротеина-А1, который выполняет роль солюбилизатора холестерина.

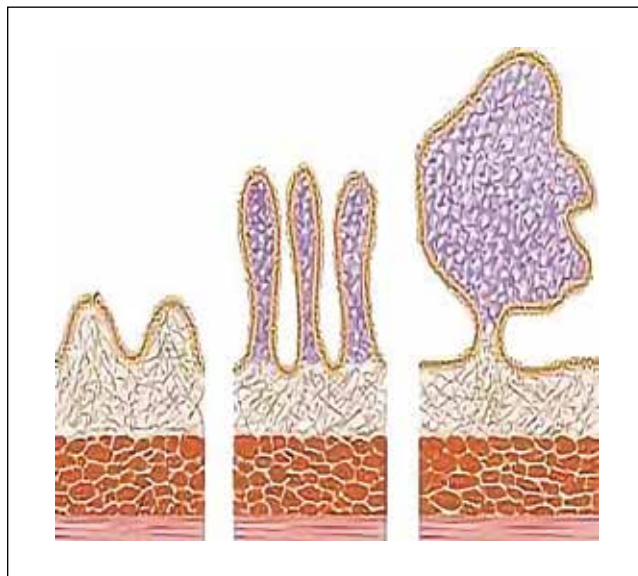
Важную роль в данном процессе играет изменение концентрации и соотношения аполипопротеинов сыворотки крови: снижение аполипопротеинов-А1, входящих в состав ЛПВП и обладающих антиатерогенным эффектом, и повышение аполипопротеинов-В, осуществляющих активный транспорт холестерина из кровяного русла и/или желчи в стенку ЖП. Так, в ряде случаев можно наблюдать развитие холестериновых полипов даже при нормальном уровне холестерина вследствие нарушений в системе транспорта аполипопротеинов, при котором преобладает приток холестерина в клетку.

Еще один существенный механизм, участвующий в развитии и прогрессировании холестероза ЖП и холестериновых полипов, – нарушение моторно-эвакуационной функции ЖП и тесно связанной с этим энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот, что усугубляет расстройства реологических свойств желчи. При этом если сохранена способность желчи солюбилизовать холестерин, то возникает холестероз ЖП, при снижении этой способности – ЖКБ.

Всасывание желчных мицелл в слизистую ЖП осуществляется как путем пассивной диффузии, так и с помощью энергозависимого эндоцитоза. Эпителиальные клетки ЖП накапливают мицеллы в своей цитоплазме в виде липидных капель, которые впоследствии фагоцитируются активированными тканевыми макрофагами. Считается, что в норме накопления холестерина и его метаболитов в слизистой оболочке ЖП не происходит, поскольку они не поступают в макрофаги, а напрямую переходят в капиллярное русло кровеносной и лимфатической систем. При нарушениях липидного обмена макрофаги трансформируют захваченные желчные мицеллы в вакуоли с эфирами холестерина. Когда таких вакуолей накапливается достаточно много, макрофаг полностью теряет свою подвижность и функциональную активность и становится стационарной пенистой клеткой. Наибольшие скопления пенистых клеток обнаруживаются в вершинах ворсинок. Когда пенистые клетки полностью заполняют все пространство собственной пластинки, образуя форму микрополипа, стромальные элементы практически полностью исчезают, происходит сдавление капиллярного русла, приводящее к ишемии участка поверхностного эпителия слизистой оболочки и к ухудшению его метаболизма. Макрофагальная

● **Рисунок 2.** Формирование холестериновых псевдополипов ЖП [13]

● **Figure 2.** Formation of the GB cholesterol pseudopolyps [13]



инфильтрация может распространяться как в глубину, вплоть до фиброзно-мышечного слоя ЖП, так и вширь, захватывая соседние ворсинки. При слиянии соседних микроворсинок, переполненных пенистыми клетками, формируется макрополип, хорошо видимый при ультразвуковом исследовании, – холестериновый псевдополип (рис. 2). При этом процессе в стенке ЖП персистирует субклиническое микровоспаление, которое усугубляет нарушение моторной функции ЖП [12, 13, 16, 17].

ДИАГНОСТИКА

Большинство полипов ЖП не имеет специфической клинической картины и зачастую характеризуется бессимптомным течением, однако их наличие могут сопровождать дискомфорт или боль в правом подреберье, тошнота, метеоризм, пищевая непереносимость [9]. При повреждении или отрыве полипа на ножке возможно развитие осложнений, таких как механическая желтуха, колика, холангит [18]. Холестероз ЖП может протекать с развитием приступообразных или тупых болей в правом подреберье, диспептических явлений, однако единого мнения о патогенезе данных симптомов нет [12].

В отношении выявления полипов ЖП трансабдоминальное УЗИ обладает чувствительностью 84% и специфичностью 96%, при этом по данным систематического обзора по достоверности оно не уступает эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) как в диагностической точности при определении истинных или псевдополипов, так и в дифференциальной диагностике диспластических полипов, карцином и аденом. Тем не менее чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ для дифференцировки между истинными и псевдополипами составляет 68% и 79% соответственно (для ЭУС – 85% и 90%). На гипердиагностику приходится 18,9% случа-

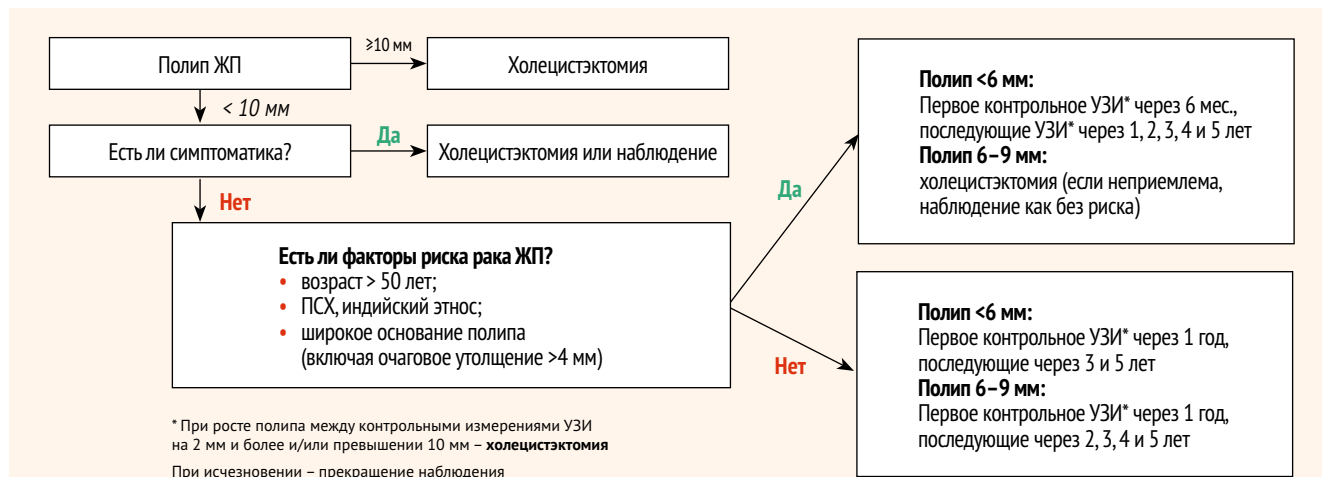
● **Таблица 1.** Основные характеристики истинных полипов желчного пузыря и холестериновых псевдополипов по данным УЗИ
 ● **Table 1.** Main features of true gallbladder polyps and cholesterol pseudopolyps according to ultrasound data

Признак	Холестериновые псевдополипы	Истинные полипы, имеющие «злокачественный потенциал»
Размер	4–10 мм	Более 10 мм
Локализация	Чаще проксимальная	Чаще дистальная (дно ЖП)
Количество	Чаще множественные	Одиночный
Контур	Ровный	Бугристый, неровный
Эхогенность	Равна печени	Пониженная эхогенность
Основание (ножка)	Чаще тонкая ножка	Без ножки, «сидячий полип», основание более 4 мм
Рост	Медленный, регрессирует на фоне терапии	Более 2 мм в течение 6 мес.
Васкуляризация	Нет	Есть
Факторы риска	НЖБП, МС	Возраст старше 50–60 лет, полипоз толстой кишки, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), индийский этнос, ЖКБ

*ОР – относительный риск.

● **Рисунок 3.** Алгоритм ведения пациентов с полипами желчного пузыря

● **Figure 3.** Risk factors of gallbladder polyps malignization



ев (ЭУС – 0,9%), пропущенные полипы – 0,32% (ЭУС – 0,15%) [19]. При увеличении размеров полипов свыше 1 см чувствительность и специфичность УЗИ, согласно исследованиям, может достигать 100% [2].

При холестерозе ЖП ультразвуковое исследование позволяет обнаружить эхопозитивные включения холестерина в стенке ЖП протяженностью менее 0,5 см при очаговой форме холестероза и свыше 0,5–1,5 см – при диффузно-сетчатой [12].

Таким образом, в настоящее время довольно доступно выявление полипов в ЖП, при этом в клинической практике наиболее важное значение имеет определение их «злокачественного потенциала» на основании оценки их особенностей и факторов риска (табл. 1).

АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

При выявлении полипов ЖП тактика дальнейшего ведения определяется рядом сопутствующих характери-

стик. Так, если обнаруженный полип имеет размеры 10 мм и более или если выявленному полипу сопутствуют пузырьные симптомы, то уже на данном этапе выбором лечения следует рассматривать выполнение холецистэктомии. Полипы ЖП размерами от 6 до 9 мм при наличии факторов риска малигнизации также могут расцениваться как показание к удалению ЖП (табл. 2) [20–24]. В остальных случаях необходимо динамическое наблюдение с определенной периодичностью (рис. 3) [25].

Таким образом, обнаружение полипов ЖП на первом этапе требует определения по показаниям для холецистэктомии, которые условно разделяются на абсолютные и относительные.

Абсолютные показания для холецистэктомии при полипах ЖП:

- Одиночный полип более 10 мм, а также отрицательная динамика за 6 мес. (увеличение размера на 2 мм и более) у полипа меньшего размера;
- Невозможность исключить злокачественное поражение ЖП при визуализации полипа;

● **Таблица 2.** Факторы риска малигнизации полипов желчного пузыря
 ● **Table 2.** Algorithm of management of patients with gallbladder polyps

Фактор	Описание взаимосвязи фактора и малигнизации полипов ЖП	Исследование
Размер полипа	При размере полипов ЖП ≥ 10 мм частота малигнизации была 8,5%, менее 10 мм – 1,2%, менее 5 мм – 0%	По данным систематического анализа 20 исследований (2 347 пациентов) [20]
	Размер полипов ЖП ≥ 10 мм – увеличение риска малигнизации в 24 раза	При наблюдении за 1 558 пациентами с полипами ЖП в течение 37,8 мес. (в среднем) [21]
Возраст	Вероятность малигнизации 20,7% у лиц старше 50 лет (увеличение ОР в 11,8 раза)	По данным объединенного анализа 21 исследования, для полипов менее 10 мм [22]
Полипы, не имеющие ножку, с широким основанием	Вероятность малигнизации 13,9% у полипов, не имеющих ножки (в сравнении с полипами на ножке)	По данным объединенного анализа 21 исследования, для полипов менее 10 мм [22]
Одиночный полип	Вероятность малигнизации 4,3% у одиночных полипов (в сравнении с множественными) (увеличение ОР в 2 раза). Вероятность невысокая, необходимо учитывать другие факторы риска	По данным объединенного анализа 21 исследования, для полипов менее 10 мм [22]
ЖКБ	Увеличение риска малигнизации при сочетании полипов ЖП с ЖКБ (в сравнении с полипами ЖП без ЖКБ) в 3,2 раза (ОР = 3,2, 95% ДИ: 1,42–7,22)	Многоцентровое исследование с включением в анализ 71 431 случая [23]
	Не увеличивает риск малигнизации ($p = 0,27$)	Наблюдательное проспективное исследование, 689 пациентов с полипами ЖП [21]
Индийская этническая принадлежность	Увеличение риска малигнизации у индусов в 13 раз в сравнении с европейцами ОР = 12,92 (95% ДИ: 3,77–44,29)	Это единственное исследование, в котором были получены такие данные [23]
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	Малигнизация у 40–60% пациентов с ПСХ	Поперечное исследование у 102 пациентов с ПСХ [26]

■ Наличие факторов риска малигнизации полипа (возраст старше 60 лет, ПСХ, полипоз толстой кишки, индийский этнос);

■ ЖКБ с рецидивирующими желчными коликами, холециститом, панкреатитом.

Относительные показания для холецистэктомии при полипах ЖП:

Холецистолитиаз, множественные конкременты более 1/4 объема;

Снижение фракции выброса ЖП менее 30%;

Отсутствие эффективности от консервативной терапии в течение 6–12 мес.

С учетом наличия крайне низкого злокачественного потенциала у холестериновых полипов, а также важной роли ЖП у пациентов с НЖБП и МС в поддержании эффективной ЭГЦ желчных кислот, синтезе сигнальных молекул, регулирующих гомеостаз липидов и углеводов, целесообразно выбрать стратегию сохранения ЖП у данной категории пациентов с проведением курсов медикаментозной терапии.

Рассмотренные ранее данные по факторам риска и патогенезу формирования холестериновых псевдополипов ЖП позволяют выделить следующие основные точки приложения лекарственной терапии:

1. Восстановление ЭГЦ желчных кислот, реологических свойств желчи и обеспечение нормального ее оттока.
2. Купирование процессов воспаления, в т. ч. микровоспаления (макрофагальной инфильтрации) в стенке ЖП.
3. Коррекция ДЛП: снижение уровней общего холестерина, ЛПНП, повышение уровня ЛПВП.

4. Терапия НЖБП: уменьшение выраженности стеатоза, воспалительных явлений и фиброза печени.

5. Коррекция прочих компонентов МС: избыточного веса, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии.

Сложность терапии такого пациента заключается в потенциальной полипрагмазии (стоит отметить, что часть препаратов, например статины, требуют длительного, практически пожизненного приема) и скомпрометированном состоянии печени ввиду имеющейся НЖБП. Кроме того, назначение большого количества лекарственных средств уменьшает приверженность терапии.

Основным препаратом, влияющим на восстановление ЭГЦ, физико-химических свойств желчи, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [26]. УДХК увеличивает дисперсию холестерина желчи с формированием жидкокристаллической фазы, тем самым снижая ее вязкость и улучшая отток [27]. Дополнительно эта кислота образует смешанные мицеллы с токсичными желчными кислотами (хенодеоксихолевой, литохолевой, деоксихолевой) и предупреждает их повреждающее действие на клетки. Помимо этого, УДХК подавляет синтез печенью и секрецию в желчь холестерина, а также ингибирует его всасывание в кишечнике. Метаанализ 20 рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение общего холестерина после лечения УДХК [28], а в исследовании «РАКУРС» совместный прием статинов и УДХК приводил к дополнительному снижению показателей общего холестерина и ЛПНП в сравнении с монотерапией статинами, при этом наблюдалось статистически значимое снижение уровней аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтрансферазы [29]. Назначение

УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела курсом на 3 мес. пациентам с полипозной формой холестероза ЖП приводило к повышению уровня ЛПВП на 46% и снижению ЛПНП на 25%. Так, в группе с нормальными показателями холестерина трехмесячный курс УДХК приводил к полному регрессу полипов – в 16,6% случаев, уменьшению размеров или количества полипов – в 56,7%, отсутствию эффекта – в 26,7%. В группе с исходной гиперхолестеринемией эти показатели составили 10, 36,7 и 53,3% соответственно [30].

Помимо положительного влияния на липидный обмен, УДХК оказывает благоприятное действие на метаболизм углеводов. Данные метаанализа показали, что УДХК значительно снижает уровень глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина, концентрацию инсулина и, соответственно, инсулинорезистентность [31].

По результатам мультицентрового исследования пациентов с НЖБП прием УДХК в течение 3 мес. приводил к значимому улучшению показателей ферментов печени, а прием до 6 мес. сопровождался улучшением липидного профиля, стеатоза печени (независимо от потери веса), показателей толщины комплекса интим-медиа сонных артерий в общей выборке и снижением рисков по шкале ASCVD (оценка 10-летнего риска смерти от ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний) у женщин [32].

Помимо УДХК, которая обладает цитопротективным, антиоксидантным, антиапоптозным действием на клетки печени, для лечения НЖБП рассматривается ряд других гепатопротекторов. Так, доказанным антиоксидантным и антифибротическим действием в настоящее время обладает глицирризиновая кислота (ГК). Ее эффективность в отношении НАСГ на животных моделях продемонстрировала значительное улучшение диет-индуцированного гепатостеатоза, воспаления и фиброза печени, а также уменьшение концентрации желчных кислот в сыворотке крови за счет восстановления работы печеночного фарнезоидного X-рецептора. На клеточной линии макрофагов добавление ГК предотвращало индуцированное деоксихолевой кислотой воспаление [33]. ГК способна связывать активные формы кислорода и восстанавливать работу митохондрий, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижать воспаление через молекулы межклеточной адгезии, ряд ферментных систем и факторов транскрипции, таких как NF- κ B, ингибировать вирусную репликацию (в т. ч. рассматривается активность в отношении SARS-CoV-2). Таким образом, помимо антиоксидантного и антифибротического действия, в ряде исследований доказаны гепатопротекторный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и другие положительные эффекты ГК [34, 35].

В настоящее время предложена к применению фиксированная комбинация УДХК 250 мг и ГК 35 мг (препарат Фосфоглив® УРСО), которая доказала свою биоэквивалентность референтному препарату по УДХК с сопоставимым профилем безопасности [36]. При этом наличие второго компонента – ГК обусловило возможность синергизма в части холеретического действия и усиления противовоспалительного эффекта. По результатам проспективного

открытого исследования комбинированная терапия УДХК + ГК приводила к более частому разрешению билиарного сладжа и более выраженному снижению активности трансаминаз в сравнении с монотерапией УДХК. Помимо этого, комбинация УДХК + ГК приводила к более выраженному уменьшению толщины стенки ЖП в сравнении с монотерапией УДХК. Данный факт свидетельствовал об эффективности ГК в отношении холестероза и купировании субклинического воспаления стенки ЖП, лежащих в основе формирования холестериновых полипов [37].

На базе Гастроэнтерологического центра «Эксперт» было проведено проспективное наблюдательное исследование применения препарата Фосфоглив® УРСО у пациентов с холестериновыми полипами ЖП и НЖБП. В исследование по результатам УЗИ органов брюшной полости вошли 23 человека (14 женщин и 9 мужчин), средний возраст $47,1 \pm 10,6$ года. У 8 человек (34,8%), помимо холестериновых полипов, был выявлен холестероз ЖП. Все пациенты получали Фосфоглив® УРСО по 1 капсуле 3 раза в день в течение 12 нед., после чего выполнялся контроль лабораторных показателей и повторное УЗИ гепатобилиарной зоны. На фоне терапии через 3 мес. наблюдалось уменьшение числа или размеров полипов ЖП у 10 человек (43,5%), полный регресс у 2 человек (8,7%), без значимой динамики 11 человек (47,8%). Отмечалось уменьшение толщины стенки ЖП с $1,5 \pm 0,6$ мм в начале исследования до $1,1 \pm 0,5$ мм через 12 нед. ($p < 0,05$). Выраженность стеатоза печени была без существенной динамики за прошедший период. По результатам лабораторного обследо-

● **Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с холестериновыми полипами желчного пузыря и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне 12 нед. приема Фосфоглив® УРСО

● **Table 3.** Dynamics of laboratory parameters in patients with cholesterol gallbladder polyps and nonalcoholic fatty liver disease against the background of 12 weeks of Phosphogliv® URSO administration

Показатель	В начале исследования	Через 12 нед.	p-критерий
АЛТ, Ед/л	$77,8 \pm 36,1$	$31,5 \pm 11,2$	$p < 0,05$
АСТ, Ед/л	$64,3 \pm 15,4$	$25,9 \pm 9,8$	$p < 0,05$
ГГТП, Ед/л	$80,7 \pm 12,6$	$45,3 \pm 8,7$	$p = 0,057$
ЩФ, Ед/л	$102,5 \pm 8,7$	$91,8 \pm 6,4$	$p = 0,064$
Общий билирубин, мкмоль/л	$17,2 \pm 3,4$	$14,8 \pm 4,1$	$p = 0,072$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	$11,9 \pm 3,2$	$10,7 \pm 3,3$	$p = 0,12$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$5,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,1$	$p = 0,066$
Холестерол общий, ммоль/л	$6,2 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,8$	$p = 0,074$
ЛПНП, ммоль/л	$4,5 \pm 1,6$	$3,3 \pm 1,1$	$p < 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$p < 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$3,2 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,4$	$p = 0,063$

вания пациентов выявлялось статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, уровня ЛПНП и повышение ЛПВП ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, препарат Фосфоглив® УРСО продемонстрировал свою эффективность в лечении холестериновых полипов ЖП у пациентов с НЖБП, однако требующая дальнейшие исследования данного лекарственного средства при этой патологии. Тем не менее плейотропный механизм действия, высокий профиль безопасности и доступность препарата Фосфоглив® УРСО на сегодняшний день дают возможность рекомендовать его в комплексной терапии холестериновых полипов ЖП у больных НЖБП и МС по схеме: 1 капсула 3 раза в день сроком до 6–12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холестериновые псевдополипы – наиболее часто встречаемый вариант полипов ЖП. Их развитие патогенетически тесно связано с холестерином ЖП, ДЛП, НЖБП и прочими компонентами МС, а сами полипы часто ассо-

циированы с риском ишемической болезни сердца. Лечение пациента с МС зачастую требует назначения большого количества лекарственных средств, однако важно помнить о возможной их гепатотоксичности на фоне сопутствующей НЖБП. Выбор препарата, оказывающего положительное воздействие на общие звенья патогенеза коморбидных состояний, служит оптимальным решением этой проблемы. Таким препаратом является УДХК в комбинации с ГК, которая обладает холеретическим, противовоспалительным, гиполлипидемическим, гепатопротекторным, антиоксидантным и гипогликемическим действием. Фиксированная комбинация (препарат Фосфоглив® УРСО) показала взаимное потенцирование входящих в нее компонентов и усиление противовоспалительного и холеретического эффектов в сравнении с монотерапией УДХК, что делает Фосфоглив® УРСО препаратом выбора в терапии холестериновых псевдополипов ЖП у пациентов с НЖБП. 

Поступила / Received 29.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2022

Принята в печать / Accepted 20.05.2022

Список литературы / References

- Lee Y.J., Park B., Hong K.W., Jung D.H. Gallbladder Polyps Increase the Risk of Ischaemic Heart Disease Among Korean Adults. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:693245. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.693245>.
- Переходов С.Н., Николаев Д.В., Саидов С.С. Полипы желчного пузыря: диагностика и лечебная тактика (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2021;(4):88–96. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.2>.
- Perekhodov S.N., Nikolaev D.V., Saidov S.S. Gallbladder polyps: diagnosis and treatment tactics (literature review). *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ» (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2021;(4):88–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.2>.
- McCain R.S., Diamond A., Jones C., Coleman H.G. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2844–2852. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2844>.
- Yamin Z., Xuesong B., Guibin Y., Liwei L., Fei L. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: A meta-analysis and systematic review. *Asian J Surg*. 2020;43(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.03.015>.
- Yamin Z., Xuesong B., Zhen Z., Yue H., Liwei L., Fei L. Correlation of dyslipidemias and gallbladder polyps-A large retrospective study among Chinese population. *Asian J Surg*. 2020;43(1):181–185. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.01.013>.
- Kwon O.S., Kim Y.K. Are there modifiable risk factors affecting the prevalence of gallbladder polyps or those 5 mm or larger? A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(35):e27115. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027115>.
- Ali T.A., Abougazia A.S., Alnuaimi A.S., Mohammed M.A.M. Prevalence and risk factors of gallbladder polyps in primary health care centers among patients examined by abdominal ultrasonography in Qatar: a case-control study. *Qatar Med J*. 2021;2021(3):48. <https://doi.org/10.5339/qmj.2021.48>.
- Deng Z., Xuan Y., Li X., Crawford W.J., Yuan Z., Chen Z. et al. Effect of metabolic syndrome components on the risk of malignancy in patients with gallbladder lesions. *J Cancer*. 2021;12(5):1531–1537. <https://doi.org/10.7150/jca.54617>.
- Jones M.W., Deppen J.G. *Gallbladder Polyp*. 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262128>.
- Dilek O.N., Karasu S., Dilek F.H. Diagnosis and Treatment of Gallbladder Polyps: Current Perspectives. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2019;9(1):40–48. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1294>.
- Онучина Е.В. Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2021;(1):100–107. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200544>.
- Onuchina E.V. Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;(1):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200544>.
- Тимошенко Г.Г., Купина О.Е., Богаченко С.М., Кутузова Е.А. Холестероз желчного пузыря. *Главный врач Юга России*. 2019;(1):55–57. Режим доступа: <https://akvarel2002.ru/assets/files/GlaVrach-01-65-PREVIEW2.pdf>.
- Timoshenko G., Kupina O., Bogachenko S., Kutuzova E. Cholesterosis of the gallbladder. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2019;(1):55–57. (In Russ.) Available at: <https://akvarel2002.ru/assets/files/GlaVrach-01-65-PREVIEW2.pdf>.
- Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии. М.: 2012. 52 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/files/fa1f09f3e20941fed30d1619be5a3e341597629760.pdf?ysclid=13mp9fecps>.
- Butorova L.I. *Gallbladder cholesterol: pathogenesis, clinic, diagnosis, principles of conservative therapy*. Moscow; 2012. 52 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/files/fa1f09f3e20941fed30d1619be5a3e341597629760.pdf?ysclid=13mp9fecps>.
- Lim S.H., Kim D., Kang J.H., Song J.H., Yang S.Y., Yim J.Y. et al. Hepatic fat, not visceral fat, is associated with gallbladder polyps: a study of 2643 healthy subjects. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(4):767–774. <https://doi.org/10.1111/jgh.12841>.
- Ahn D.W., Jeong J.B., Kang J., Kim S.H., Kim J.W., Kim B.G. et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J Gastroenterol*. 2020;26(44):6979–6992. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6979>.
- Морозов И.А. Патогенетические аспекты холестероза желчного пузыря. *Докладная гастроэнтерология*. 2014;(1):3–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/1/212305-2260201501>.
- Morozov I.A. The pathogenetic aspects of gallbladder cholesterosis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;(1):3–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/1/212305-2260201501>.
- Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;(2):68–79. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogol'naya_ghirovaya_bolezny_pecheni_kak_proaterogennoe_zabolevanie_diagnostika_i_lechenie_v_obschey_praktike.
- Vovk E.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a proatherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. *RMJ. Medical Review*. 2017;(2):68–79. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogol'naya_ghirovaya_bolezny_pecheni_kak_proaterogennoe_zabolevanie_diagnostika_i_lechenie_v_obschey_praktike.
- Şahiner I.T., Dolapçı M. When should gallbladder polyps be treated surgically? *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(12):1697–1700. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141282>.
- Wennmacker S.Z., Lamberts M.P., Di Martino M., Drenth J.P., Gurusamy K.S., van Laarhoven C.J. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(8):CD012233. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012233.pub2>.
- Babu B.I., Dennison A.R., Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(4):455–462. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1302-2>.

21. Park J.Y., Hong S.P., Kim Y.J., Kim H.J., Kim H.M., Cho J.H. et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):219–222. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x>
22. Bhatt N.R., Gillis A., Smoothey C.O., Awan F.N., Ridgway P.F. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon.* 2016;14(5):278–286. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2015.12.001>
23. Aldouri A.Q., Malik H.Z., Waytt J., Khan S., Ranganathan K., Kumaraganti S. et al. The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(1):48–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.036>
24. Buckles D.C., Lindor K.D., Larusso N.F., Petrovic L.M., Gores G.J. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(5):1138–1142. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05677.x>
25. Wiles R., Thoeni R.F., Barbu S.T., Vashist Y.K., Rafaelsen S.R., Dewhurst C. et al. Management and follow – up of gallbladder polyps: joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol.* 2017;27(9):3856–3866. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4742-y>
26. Махов В.М., Володина Т.В., Панферов А.С., Турко Т.В. Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты. Опыт применения. *Медицинский совет.* 2016;(14):62–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-62-67>
27. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч., Усанова А.А., Павлов Ч.С., Кардашева С.С. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни. *РМЖ.* 2017;(10):745–749. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Klinicheskoe_i_patogeneticheskoe_obosnovanie_primneniya_ursodezoksiholevoy_kisloty_v_lechenii_ghelchnokamennoy_bolezni
28. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>
29. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование ракурс). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;(2):147–152. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152>
30. Мартышев С.Ю., Кутышенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the rakurs study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;(2):147–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152>
31. Ильченко А.А., Дрозжина Ю.В. Эффективность урсотерапии при холестеринассоциированной патологии желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;(8):96–101. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-ursoterapii-pri-cholesterinassotsirovannoy-patologii-zhelchnogo-puzyrya>
32. Ilchenko A.A., Drozhzhina Yu.V. The effectiveness of ursotherapy in cholesterol-associated pathology of the gallbladder. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;(8):96–101. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-ursoterapii-pri-cholesterinassotsirovannoy-patologii-zhelchnogo-puzyrya>
33. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144–149. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>
34. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>
35. Yan T., Wang H., Cao L., Wang Q., Takahashi S., Yagai T. et al. Glycyrrhizin Alleviates Nonalcoholic Steatohepatitis via Modulating Bile Acids and Meta-Inflammation. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(9):1310–1319. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.082008>
36. Tang Q., Cao Y., Xiong W., Ke X., Zhang J., Xia Y., Liu D. Glycyrrhizic acid exerts protective effects against hypoxia/reoxygenation-induced human coronary artery endothelial cell damage by regulating mitochondria. *Exp Ther Med.* 2020;20(1):335–342. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8668>
37. Stecanella L.A., Bitencourt A.P.R., Vaz G.R., Quarta E., Silva Júnior J.O.C., Rossi A. Glycyrrhizic Acid and Its Hydrolyzed Metabolite 18β-Glycyrrhetic Acid as Specific Ligands for Targeting Nanosystems in the Treatment of Liver Cancer. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1792. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111792>
38. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., Ухова М.В., Волнухин А.В. Возможность комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет.* 2021;(5):102–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-102-110>
39. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M., Ukhova M.V., Volnukhin A.V. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter of Oddi disorder. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(5):102–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-102-110>
40. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(15):54–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-54-64>
41. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(15):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-54-64>

Информация об авторах:

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; sabirm@mail.ru

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

Берко Олеся Михайловна, врач-гастроэнтеролог, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; berkooleasya@yandex.ru

Information about the authors:

Sabir N. Mekhtiev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Physician, Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; sabirm@mail.ru

Olga A. Mekhtieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Cardiologist, Gastroenterologist, General Practitioner, Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; olgam-pantera@mail.ru

Olesya M. Berko, Gastroenterologist, Gastroenterology Center Expert; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; berkooleasya@yandex.ru