

Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению

Е.В. Онучина

Иркутская государственная академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

Аннотация

Полипы желчного пузыря являются возвышением слизистой оболочки, которое выступает в просвет полости желчного пузыря. Их распространенность в общей популяции варьирует от 0,3 до 13,8%. Согласно современной классификации полипы желчного пузыря подразделяют на доброкачественные неопухольевые, «доброкачественные» опухолевые и злокачественные опухолевые полипы. В обзоре современной литературы представлены когортные и рандомизированные контролируемые исследования, в том числе обобщенные в метаанализах и систематических обзорах, свидетельствующие о том, что доминирующей формой полиповидных образований желчного пузыря являются холестериновые псевдополипы, не имеющие злокачественного потенциала, ассоциированные с нарушением метаболизма холестерина, часто сочетающиеся с холестерозом желчного пузыря, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистой заболеваемостью. Накапливаются доказательства эффективности урсодезоксихолевой кислоты для контроля компонентов метаболического синдрома и сердечно-сосудистых рисков. Препараты урсодезоксихолевой кислоты могут стать перспективными для ведения холестериновых полипов.

Ключевые слова: полипы желчного пузыря, холестериновые полипы желчного пузыря, метаболический синдром, сердечно-сосудистые риски, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Онучина Е.В. Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 100–107. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200544

Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment

E.V. Onuchina

Irkutsk State Academy of Postgraduate Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia

Gallbladder polyps are an elevation of the mucous membrane that protrudes into the lumen of the gallbladder cavity. Their prevalence in the general population varies from 0.3 to 13.8%. According to the modern classification, polyps of the gallbladder are divided into benign non-tumor, "benign" tumor and malignant tumor polyps. A review of modern literature presents cohort and randomized controlled trials, including those summarized in meta-analyses and systematic reviews, suggesting that the dominant form of polypoid formations of the gallbladder are cholesterol pseudo-polyps with no malignant potential associated with impaired cholesterol metabolism, often combined with gallbladder cholesterosis, metabolic syndrome and cardiovascular morbidity. Evidence is building up on the effectiveness of ursodeoxycholic acid for controlling components of the metabolic syndrome and cardiovascular risks. Ursodeoxycholic acid preparations may become promising for the management of cholesterol polyps.

Keywords: gallbladder polyps, cholesterol polyps of the gallbladder, metabolic syndrome, cardiovascular risks, ursodeoxycholic acid

For citation: Onuchina E.V. Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 100–107. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200544

БС – билиарный сладж
ДИ – доверительный интервал
ЖП – желчный пузырь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КТ – компьютерная томография
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
ТА УЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование
УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЛ – холецистолитиаз
ХС – холестерин
ЭУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
GCA – гликохолевая желчная кислота
GCDCA – гликохенодезоксихолевая желчная кислота
TCA – таурохолевая желчная кислота
TCDCa – таурохенодезоксихолевая желчная кислота

Полипы желчного пузыря (ЖП) являются возвышением слизистой оболочки, которое выступает в просвет полости ЖП [1]. Распространенность полипов ЖП в общей популяции варьирует от 0,3 до 13,8% [2]; 0,6–4% холецистэктомий выполняется только по причине полипов ЖП [3]. Частота малигнизации полипов ЖП достигает 0–27 и 34–88% – при полиповидных образованиях до 10 и более 10 мм в диаметре соответственно [4]. Согласно выводам Кокрановского обзора 27 рандомизированных клинических исследований риск озлокачествления полипов размером 10–20 мм составляет

43–77%, полипы больше 20 мм независимо от субтипа имеют злокачественный потенциал для рака ЖП, достигающий 100% [5]. Между тем в систематическом обзоре 21 исследования N. Bhatt и соавт. (2016 г.) указали на существование злокачественных полипов ЖП диаметром до 10 мм [6].

Гендерно-возрастная характеристика пациентов с полипами ЖП дана в систематическом обзоре 43 исследований, включивших 11 685 участников. В целом соотношение мужчины:женщины составило 1,3:1; средний возраст 49; 95% доверительный интервал (ДИ) 32–83 года. Пациенты со зло-

качественными полипами ЖП имели средний возраст 58; ДИ 50–66 лет с соотношением мужчины:женщины 0,78:1 [7].

Единой общепринятой классификации полипов ЖП нет. В одной из ранних версий выделены доброкачественные опухоли, такие как аденома, доброкачественные псевдоопухоли, такие как аденоматозная гиперплазия, аденомиома, воспалительные полипы, холестеринные полипы и злокачественные опухоли, такие как аденокарцинома [8]. В современной классификации [9] полипы ЖП подразделяют на:

- 1) доброкачественные полипы неопухолевые: псевдополипы (холестериновые, воспалительные, гамартозные, гранулематозные, смешанные), гиперплазии (аденоматозные, аденомиоматозные, лимфоидные), гетеротопии (желудочную, кишечную слизистую, панкреатическую и печеночную тканевую), разное (гранулематозное воспаление, паразитозы, др.);
- 2) «доброкачественные» опухолевые полипы: аденомы (папиллярные и непиллярные), мезинхиматозные опухоли (гемангиомы, липомы, лейомиомы, фибромы, нейрофибромы, гранулярно-клеточные опухоли);
- 3) злокачественные опухолевые полипы (аденокарциномы, меланомы, прозрачноклеточные, метастатические, др.).

По данным систематического обзора В. Вави и соавт. (2015 г.), псевдополипы (в широком смысле, включая истинные псевдополипы, гиперплазии и гетеротопии) выявляют чаще (более 70% случаев), чем настоящие полипы. 75% доброкачественных неопухолевых случаев локализованы в проксимальной половине ЖП [7]. До 95% из них имеют диаметр менее 10 мм [9].

Холестериновые полипы считаются самыми распространенными. На их долю приходится до 60–70% всех случаев полипоидных поражений ЖП. Холестериновые полипы преимущественно выявляются у повздорнородящих женщин в возрасте 40–50 лет. Чаще множественные (64,7%), чем одиночные. Их диаметр обычно не превышает 10 мм. Холестериновые полипы могут иметь ножку – чаще очень тонкую ножку, прикреплены к стенке ЖП, как «шарик на стене», не дают акустической тени. Возникают в отсутствие холецистита, но сочетаются с холестерозом ЖП в 60% случаев. Лишены желез, содержат в своем составе макрофаги, нагруженные холестеринном (ХС). Принято считать, что холестеринные полипы образуются в результате фагоцитоза сложных эфиров ХС и других липидов (триглицеридов и эстерифицированных стеридов) макрофагами собственной пластинки слизистой оболочки ЖП. Накопление развивается как результат нарушения метаболизма ХС [9]. В исследовании Н. Лее и соавт. (2016 г.) независимыми прогностическими переменными для холестеринных полипов против «нехолестериновых» стали: возраст менее 48,5 года (отношение шансов – ОШ 2,352; ДИ 1,018–5,432; $p=0,045$); размер полипа менее 13,25 мм (ОШ 5,429; ДИ 2,218–13,291; $p<0,001$) и множественность полипов (ОШ 4,702; ДИ 1,848–11,965; $p<0,001$) [10].

Фибро (мио-) железистые полипы – аденомиомы, занимают второе место по частоте встречаемости после холестеринных полипов. Их выявляют до 25% случаев. Фибро (мио-) железистые полипы в основном наблюдаются у женщин старше 50 лет. Считается, что эти поражения развиваются без воспалительного процесса в результате гипер-

плазии слизистой оболочки или мышечной ткани, и образуют стенку ЖП. Обычно они расположены в дне ЖП, небольшие (не более 4 мм), с широкими ножками, часто множественные (45%) с включением микрокост и/или эффектом реверберации от них, подтверждающих наличие интрамурально расположенных синусов Рокитанского–Ашоффа. Состоят из (мио-) фибробластической ткани и дольковых железистых единиц. Могут развиваться в виде локализованной, сегментарной, кольцевой и генерализованной (аденомиоматоз) форм [9].

Клинико-патологический анализ 447 случаев неопухолевых полипов ЖП, из которых только 21 (5%) были ≥ 1 см, установил, что очаговая дисплазия низкой степени выраженности наблюдалась в 3% случаев холестеринных полипов и 9% пациентов с аденомиомами. О. Taskin и соавт. (2020 г.) пришли к выводу, что неопухолевые полипы могут включать диспластические изменения, но последние всегда ограничиваются пределами образования и сами по себе не являются причиной развития рака ЖП [11]. Между тем, по данным S. Kosaöz, G. Turan (2019 г.), аденомиоматозная гиперплазия в любых других формах помимо локализованной может иметь неопластическую прогрессию [12].

Аденомы относятся к настоящим полипам. На их долю приходится 4% полипоидных поражений. Аденомы имеют тенденцию быть единичными, до 88% локализованы в дистальной части ЖП, могут сопровождаться желчными камнями [9]. Множественный регрессионный анализ установил, что размер полипов более 1,15 см с ОШ 4,06; ДИ 2,17–7,59, внутрполиповый кровоток с ОШ 6,43; ДИ 2,07–19,98 и отсутствие холецистита с ОШ 11,76; ДИ 4,72–29,34 ассоциированы с аденомой ЖП [13]. Аденомы ЖП гистологически классифицируют на трубчатые, папиллярные, тубулопапиллярные и ворсинчатые. Приблизительно 1/4 аденом в ЖП становятся злокачественными. Риск развития рака, достигающий 25–75%, имеют полипы, превышающие 1 см в диаметре. Считается, что все аденомы диаметром более 12 мм содержат «раковые клетки» [14]. В отличие от последовательности «аденома–карцинома», которая хорошо описана для полипов толстой кишки, последовательность «аденома–карцинома» в ЖП менее понятна. Предполагают, что некоторые аденокарциномы ЖП действительно возникают из ранее существовавших аденом, между тем подавляющее большинство аденокарцином ЖП – первичные злокачественные новообразования [4].

Ретроспективный анализ 686 пациентов с подтвержденными полипами ЖП после холецистэктомии в 79,0% случаев обнаружил неопухолевые полипы, 19,5% – неопластические [13]. В другом азиатском исследовании доброкачественные полипы ЖП диагностированы у 256 (88,0%) пациентов, злокачественные – у 35 (12,0%) [15]. Авторы в ходе проведения множественного регрессионного анализа выявили ключевые маркеры злокачественности полипов: возраст более или равный 60 лет (61,1 \pm 2,0 года против 47,1 \pm 0,7 года; ОШ 8,16; $p=0,021$), отсутствие ножки полипа (60,0% против 10,5%; ОШ 7,7; $p<0,001$), размер 10–19 мм (ОШ 8,87; $p=0,009$), более или равный 20 мм (27,97 \pm 2,46 см против 8,56 \pm 0,36 см; ОШ 77,03; $p<0,001$).

В европейском исследовании 134 пациентов с холецистэктомией по поводу полипов ЖП после гистопатологического исследования псевдополипы обнаружены в 75 (56%) образцах, а диспластические или злокачественные полипы – только в 6 (4,5%). Средний размер последних составил 33 мм [16]. В другом исследовании 2085 полипов ЖП 56,4% из них являлись опухолевыми (40,1% – предраковыми, 59,9% – злокачественными) и 43,6% неопухолевыми (41,5% – холесте-

Сведения об авторе/Контактная информация:

Онучина Елена Владимировна – д.м.н., проф. каф. терапии. Тел.: +7(964)543-86-94; e-mail: elonu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1954-6639

Таблица 1. Факторы риска развития полипов ЖП

Фактор риска	ОР	95% ДИ
Мужской пол	1,63	1,42–1,87
СД	1,18	0,90–1,54
Индекс массы тела выше 25 кг/м ²	1,23	0,85–1,78
Табакокурение	1,72	0,89–3,30
Снижение ХС липопротеинов высокой плотности	1,29	0,92–1,80
Повышение общего ХС	1,10	0,95–1,28
Повышение триглицеридов	1,07	0,88–1,13
НВsAg+	1,55	1,35–1,78
Желчнокаменная болезнь	1,33	0,89–1,99

Таблица 2. Факторы риска неопластических полипов

Фактор риска	Направление ассоциации	Сила ассоциации
Возраст	Положительное	20,7% у пациентов старше 50 лет
Сидячий полип (отсутствие ножки)	Положительное	13,9% у сидячих по сравнению с полипами на ножке
Присутствие камней в ЖП	Неубедительное	Согласно данным А. Aldouri и соавт. (2009 г.) желчные камни повышали риск развития злокачественной опухоли ЖП с ОШ 3,2; ДИ 1,42–7,22. J. Park и соавт. (2008 г.) не установили связи ($p=0,27$)
Индийская этническая принадлежность	Положительное	ОШ 12,92; ДИ 3,77–44,29
Первичный склерозирующий холангит	Положительное	40–60% полипов

риновыми полипами, 37,0% – аденоматозом, 21,5% имели другое происхождение); 50,5% полипов не превышали 1 см в диаметре; 72,9% полипов ≥ 1 см были отнесены к неопластическим. Неопластические полипы отличались от неопуховых полипов: по размеру (18,1 мм против 7,5 мм; $p<0,001$); одиночностью (88,2% против 68,2%; $p<0,001$); утолщению стенки ЖП (29,1% против 15,6%; $p<0,001$) и наличию камней в ЖП (50,1% против 40,4%; $p=0,001$) [17].

Факторы риска развития полипов ЖП в независимости от субтипа по данным крупного систематического обзора и метаанализа, включившего 16 исследований, 227 021 человека, в том числе 17 261 пациента с полипами ЖП и 209 760 пациентов без полипов ЖП [18], представлены в **табл. 1**.

Согласно выводам систематического обзора R. McCain и соавт. (2018 г.) в **табл. 2** продемонстрированы факторы риска неопластических полипов ЖП [2].

В исследовании N. Akuyrek и соавт. (2005 г.) из 56 пациентов с полипами ЖП, выявленными трансабдоминальным ультразвуковым исследованием (ТА УЗИ), 48 (86%) имели симптомы. Боль в правом верхнем квадранте живота беспокоила 59%, дискомфорт в эпигастрии – 32%, тошнота – 41%, метеоризм – 22%, пищевая непереносимость – 15% больных [19]. По данным İ. Şahiner, M. Dolapçı (2018 г.), у 1/3 пациентов с полипами ЖП клинические симптомы отсутствовали. Часть пациентов с полипами ЖП обращались с жалобами на: дискомфорт в правом верхнем квадранте живота (59,3%); боль в правом верхнем квадранте (18,2%); тошноту/рвоту (11,9%), непереносимость пищи (10,6%) [20]. По данным ретроспективного анализа 686 пациентов с подтвержденными полипами ЖП после холецистэктомии, из 522 лиц с холестериновыми полипами у 254 человек симптомы отсутствовали, 122 – беспокоил абдоминальный дискомфорт, 141 – абдоминальная боль. Из 134 пациентов с аденомами

ЖП у 87 симптомы отсутствовали, 11 – беспокоил абдоминальный дискомфорт, 31 – абдоминальная боль. Из 10 пациентов с аденокарциномами ЖП у 6 симптомы отсутствовали, 1 – беспокоил абдоминальный дискомфорт, 3 – абдоминальная боль [13].

Полипы на ножках могут повреждаться, индуцируя коликоподобные боли, механическую желтуху и холангит. Аденоматозные поражения ЖП в виде кольцевой и генерализованной форм, вызывая сужение, могут стать причиной билиарной гипертензии [9].

Основными задачами диагностики полипов ЖП, по мнению С.-Н. Wu и соавт., 2018 [21], являются следующие:

- установить наличие патологических образований в ЖП;
- исключить патологические образования в ЖП иного происхождения;
- отличить полипы истинные от псевдополипов;
- установить субтип полипа(ов);
- определить количество и размеры полипа(ов);
- идентифицировать факторы риска злокачественных полипов ЖП.

С помощью ТА УЗИ может быть обнаружено 36–90% случаев полипов ЖП [9]. По мере увеличения диаметра полипов повышается чувствительность, специфичность, позитивная и негативная предсказуемая значимость метода (**табл. 3**) [19].

На результаты ТА УЗИ влияют «газовое эхо», сочетание полипов с холецистолитиазом (ХЛ), современность аппарата и способности сонографистов [22]. В недавней публикации А. Smereczyński и соавт. (2020 г.), опираясь на собственные и литературные данные, прокомментировали дополнительные приемы, повышающие диагностическую ценность ТА УЗИ ЖП [23]. В стратегии управления обна-

Таблица 3. Диагностические возможности ТА УЗИ в обнаружении полипов ЖП <1 и >1 см

Параметр, %	Полипы <1 см	Полипы >1 см
Чувствительность	20	80
Специфичность	95,1	99,3
Позитивная предсказуемая значимость	4,76	57,14
Негативная предсказуемая значимость	98,99	99,74

руженными полипами ЖП авторы предложили их измерение на изображении, увеличенном с помощью функции увеличения. Этот метод также позволяет более точно оценить форму и экоструктуру образований. Увеличенное изображение полипа способствует более точному отслеживанию его динамики во времени.

Между тем дифференциальная диагностика полипов и исключение рака ЖП с использованием ТА УЗИ ЖП могут быть наиболее проблематичными.

В Кокрановском обзоре S. Wennmacker и соавт. (2018 г.), включившем 16 исследований, отражены возможности ТА УЗИ в сравнении с эндоскопическим УЗИ (ЭУЗИ) при полипах ЖП на различных этапах диагностического поиска [3]. В ходе обнаружения полипозных образований ЖП ТА УЗИ имело чувствительность 0,84 (0,59–0,95) и специфичность 0,96 (0,92–0,98). В группе из 1 тыс. человек с распространенностью полипов ЖП 6,4% это привело бы к гипердиагностике у 37 и пропущенным полипам – у 7 пациентов. Литературные данные по применению ЭУЗИ с указанной целью авторами не выявлены. При решении задачи различия между истинными полипами и псевдополипами ЖП показатели ТА УЗИ составили 0,68 (0,44–0,85), 0,79 (0,57–0,91); ЭУЗИ – 0,85 (0,46–0,97), 0,90 (0,78–0,96), чувствительность и специфичность соответственно. В группе из 1 тыс. участников, в которой 10% имеют истинные полипы, это приведет к гипердиагностике у 189 и невыявлению – у 32 при применении ТА УЗИ; гипердиагностике 90 и невыявлению истинных полипов у 15 пациентов при применении ЭУЗИ. В ходе различия между диспластическими полипами/карциномами и аденомами/псевдополипами ЖП показатели ТА УЗИ составили 0,79 (0,62–0,90), 0,89 (0,68–0,97); ЭУЗИ – 0,86 (0,76–0,92), 0,92 (0,85–0,95), чувствительность и специфичность соответственно. В группе из 1 тыс. участников с полипами ЖП (5% с диспластическими полипами/карциномой) это приведет к 105 случаям гипердиагностики и 11 пропущенным диспластическим полипам/карциномам для ТА УЗИ; 76 – гипердиагностики и 7 пропущенным диспластическим полипам/карциномам для ЭУЗИ.

УЗИ высокого разрешения, УЗИ с контрастным усилением и доплеровская визуализация кровотока обеспечивают эффективность дифференциальной диагностики полипов без применения инвазивных методик. Ультразвук высокого разрешения работает на более высокой частоте, чем ТА УЗИ (5–7 МГц), но более низкой частоте, чем при ЭУЗИ (5–12 МГц). J. Jang и соавт. (2009 г.) сравнили УЗИ высокого разрешения, ЭУЗИ и компьютерную томографию (КТ) в дифференциальной диагностике полипов ЖП у 144 пациентов [24]. Диагностическая чувствительность и специфичность к злокачественности являлась самой высокой при применении УЗИ высокого разрешения по сравнению с ЭУЗИ и КТ. Полипы можно дифференцировать с помощью доплерографии, которая демонстрирует присутствие кровотока в неопластических полипах и отсутствие такового в неопухолевых полипах [25]. При УЗИ с контрастным усилением различия между аденомой и аденокарциномой становятся более отчетливыми [22].

Другие методы диагностики полипов ЖП, такие как двухэнергетическая КТ, КТ с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная и ультразвуковая эластография, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография, инфракрасная спектроскопия, эндоскопическая или перкутанная ультразвуковая аспирационная биопсия, эндоскопическое транспиллярное дренирование ЖП целесообразнее применять для верификации подозрительных в отношении злокачественности полипов уже после выполнения ТА УЗИ. Невзирая на недостатки, ТА УЗИ остается легкодоступным, дешевым, неинвазивным тестом диагностики полипов ЖП без радиационной нагрузки [2, 9, 26, 27].

Проспективные наблюдения полипозных поражений ЖП ограничены. В исследовании A. Csendes и соавт. (2001 г.) средний возраст на момент начала исследования составлял 49 лет у мужчин и 45 лет у женщин с соотношением полов 1,1:1 [28]. При постановке диагноза клинические проявления отсутствовали у всех пациентов. Исходно 80% полипов ЖП имели размеры менее 5 мм; 74% из них были единичные, 70% – холестериновыми. Средний период наблюдения 98 пациентов составил 71 мес (от 24 до 144 мес). При повторных визитах ни у одного из них не обнаружено симптомов, камней в ЖП или аденокарциномы. В 50% случаев характеристики полипов ЖП не изменились, в 25% – полипы увеличились в количестве или размере; еще 25% – уменьшились в размере/количестве или исчезли. Максимальное увеличение размера составило 8 мм; рост числа полипов варьировал от 1 до 4, тогда как уменьшение числа – от 1 до 5. Таким образом, у 50% пациентов не имелось изменений в размере или количестве полипов в течение 71 мес наблюдений, и в 100% случаев отсутствовала их малигнизация.

W. Kratzer и соавт. (2008 г.) наблюдали 34 пациентов с полипами ЖП без указания субтипов [29]. Исходный средний диаметр полипов составил 5 мм (2–10 мм). Средний диаметр полипов через 30 мес соответствовал 5 мм (2–12 мм); через 84 мес – 4 мм (2–9 мм). На момент первого наблюдения (через 30 мес) изменений в диаметре полипов не обнаружено у 81,0% (n=17) пациентов, установлено уменьшение диаметра у 4,8% (n=1) и увеличение диаметра у 14,3% (n=3). Во время повторного наблюдения через 84 мес не выявлено увеличения диаметра полипов у 76,9% (n=10), установлено уменьшение диаметра у 7,7% (n=1). Авторы указали на отсутствие признаков злокачественного заболевания ЖП у всех пациентов когорты к концу исследования.

L. Heitz и соавт. (2019 г.) отслежили когорту из 413 пациентов (190 женщин, 223 мужчины; возраст 29–75 лет) с полипами ЖП без указания субтипов [30]. Распространенность полипов ЖП составила 6,1% (115/1880) в исследовании 2002 г. и 12,1% (50/413) в исследовании 2013 г. Через 11 лет полипы сохранились у 51,9%, исчезли у 48,1% пациентов. Количество полипов увеличилось в 43% случаев, уменьшилось – в 43%, осталось неизменным – в 14%. Средний размер полипа составил 4,7 мм ± 2,2 мм в 2002 г. и 4,0 мм ± 1,9 мм – в 2013 г. Уменьшение размера полипа отмечено у 50%, увеличение размера – у 35,7%, без изменений –

у 14,3%. Форма полипов изменилась «с ножкой» на сидячую в 14,3% случаев, с сидячей на «с ножкой» – в 7,1%.

J. Park и соавт. (2009 г.) обследовали 1558 пациентов с диагнозом «полипы ЖП» [31]. Совокупный уровень выявления неопластических полипов составил 1,7% через 1 год, 2,8% – через 5 лет и 4% – через 8 лет после постановки диагноза. Исходный размер полипов и наличие камней в ЖП стали факторами риска развития опухолевой прогрессии. Полипы более 10 мм имели в 24,2 раза больший риск злокачественности, чем полипы менее 10 мм. Однако 15 (45,5%) из 33 неопластических полипов на момент постановки диагноза имели диаметр менее 10 мм. Во время наблюдения в 36 (3,5%) из 1027 случаев обнаружено увеличение размера; из них 9 (25%) стали опухолевыми полипами. J. Park и соавт. резюмировали, что даже небольшие полипы имеют риск развития злокачественных новообразований, только тщательное долговременное наблюдение за полипами ЖП поможет своевременно выявить ранний рак ЖП.

Группа европейских профессиональных сообществ (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 и European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) в 2017 г. выпустила рекомендацию по диагностике и таргетному ведению полипов ЖП [1]. Мнение экспертов сформулировано следующим образом:

1. Первичное исследование полипов должно быть выполнено с использованием ТА УЗИ органов брюшной полости. Рутинное применение других методов визуализации не рекомендуется. Альтернативные методы визуализации (такие как ЭУЗИ) могут быть полезными для принятия решений в сложных случаях (доказательства низкого качества, согласие 100%).
2. При полипоидном поражении ЖП с размерами более 10 мм холецистэктомия рекомендуется, если пациент «подходит» и соглашается на операцию (доказательства умеренного качества, согласие 89%).
3. При полипоидном поражении ЖП с симптомами холецистэктомия предлагается, если нет альтернативной причины для симптомов и пациент «подходит» и соглашается на операцию (доказательства низкого качества, согласие 89%).
4. Если холецистэктомия не показана по размеру полипа ЖП и наличию симптомов, факторы риска их озлокачествления (возраст старше 50 лет, первичный склерозирующий холангит, индийская этническая принадлежность, сидячий полип, включая очаговое утолщение стенки ЖП > 4 мм) должны быть установлены (доказательства низкого – умеренного качества, согласие 78%).
5. Если у пациента есть факторы риска развития злокачественного заболевания ЖП и полип имеет размеры 6–9 мм, рекомендуется холецистэктомия, если пациент «подходит» и принимает операцию (доказательства низкого – умеренного качества, согласие 78%).
6. Если пациент имеет отсутствие факторов риска развития злокачественных новообразований ЖП и полип 6–9 мм или факторы риска малигнизации и полип ЖП 5 мм или менее, рекомендуется повторное УЗИ ЖП через 6 мес, 1 год, а затем ежегодно до 5 лет (доказательства низкого качества, согласие 78%).
7. Если у пациента нет факторов риска развития злокачественной опухоли и полип ЖП ≤ 5 мм, рекомендуется обследование через 1, 3 и 5 лет (доказательства низкого качества, согласие 78%).

8. Если при последующем наблюдении полип ЖП увеличивается на 2 мм или более, рекомендуется холецистэктомия (доказательства умеренного качества, согласие 78%).

9. Если за время наблюдения полип ЖП достигает 10 мм, рекомендуется холецистэктомия (доказательства умеренного качества, согласие 100%).

10. Если во время наблюдения полип ЖП исчезает, следует прекратить последующее наблюдение (доказательства умеренного качества, согласие 100%).

Большой интерес в последние годы представляет ассоциация полипов ЖП с метаболическим синдромом.

В исследовании Y. Choi и соавт. (2016 г.) 23 827 корейцев, прошедших ТА УЗИ в связи с обследованием состояния здоровья, распространенность полипов ЖП – 9,96% [32]. Мужчины составили 65,9% пациентов, их средний возраст соответствовал 45,9 (21–76) годам. Средний возраст женщин не превышал 45,6 (21–83) года. Из 2378 полипов 1610 были множественными. По результатам многофакторного логистического анализа только хроническая инфекция вирусного гепатита В с ОШ 1,403; ДИ 1,095–1,797 и наличие метаболического синдрома с ОШ 1,748; ДИ 1,489–2,051 явились предикторами развития полипоидных поражений ЖП. Кроме того, наличие метаболического синдрома явилось фактором риска развития множественных полипов ЖП по сравнению с одиночными.

По данным S. Lim и соавт. (2007 г.), из 1523 пациентов (264 с полипами ЖП и 1259 – контроля) у 20,8 и 5,9% пациентов с полипами ЖП и контроля соответственно присутствовал метаболический синдром (ОШ 2,347; ДИ 1,53–3,60) [33]. Из его маркеров абдоминальное ожирение с ОШ 1,40; ДИ 1,05–1,88; $p=0,024$ и индекс НОМА-IR с ОШ 1,638; ДИ 1,19–2,26; $p=0,003$ значимо вносили вклад в обнаружение полипов ЖП.

J. Lee и соавт. (2016 г.) в популяционной базе данных провели анализ пациентов, которым выполнены ТА УЗИ и мультиспиральная КТ с измерениями площади висцеральной жировой ткани и общей жировой ткани. У 93 (5,8%) из 1615 обследованных выявили полипы ЖП, в 80% случаев – холестериновые полипы [34]. Группу сравнения составили 186 лиц, сопоставимых по возрасту и полу, без полипов ЖП. При статистической обработке данных факторами риска обнаружения полипов ЖП явились: артериальная гипертензия (ОШ 2,512; ДИ 1,381–4,569; $p=0,003$); сахарный диабет – СД (ОШ 2,942; ДИ 1,061–8,158; $p=0,038$); общий холестерин > 240 мг/дл (ОШ 2,232; ДИ 1,043–4,778; $p=0,039$). Влияние площади висцеральной жировой ткани и общей жировой ткани на обнаружение полипов ЖП представлено в табл. 4. Размеры полипов ЖП коррелировали с площадью общей и висцеральной жировой ткани ($r=0,238$, $p=0,022$; $r=0,210$, $p=0,043$ соответственно).

По данным популяционного исследования Z. Yamin и соавт. (2019 г.), охватившего 97 117 участников, распространенность полипов ЖП составила 7,3% [35]. Авторы установили независимую связь с полипами ЖП: мужского пола, возраста более 50 лет, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления, а также уровня ЛПНП. Повышение ЛПНП увеличило риск формирования полипов ЖП в 1,488 раза. Показатель был значимо выше у пациентов с множественными полипами и полипами диаметром более или равным 5 мм.

Ассоциация между метаболическими нарушениями и полипами может предопределять связь полипов ЖП с сердечно-сосудистой заболеваемостью. С.-Н. Chen и соавт. (2019 г.) оценили риск развития ишемической болезни

Таблица 4. Фрагмент многофакторного анализа факторов риска развития полипов ЖП

Показатель	ОШ (ДИ)	p
<i>Visceral adipose tissue, cm²</i>		
Quartile I (M<33.9, F<23.0)	1,000	
Quartile II (M 33.9–51.5, F 23.0–39.8)	1,098 (0,563–3,077)	0,572
Quartile III (M 51.5–71.8, F 39.8–55.8)	3,174 (1,434–7,026)	0,004
Quartile IV (M>71.98, F>55.80)	2,941 (1,325–6,529)	0,008
<i>Total adipose tissue, cm²</i>		
Quartile I (M<94.9, F<93.7)	1,000	
Quartile II (M 94.9–119.6, F 93.7–119.9)	1,079 (0,465–2,500)	0,860
Quartile III (M 119.6–146.1, F 119.9–148.8)	2,450 (1,105–5,433)	0,027
Quartile IV (M>146.1, F>148.8)	3,568 (1,625–7,833)	0,002

сердца (ИБС) после постановки диагноза полипов ЖП в общенациональном популяционном 11-летнем когортном исследовании 2815 пациентов с полипами ЖП и 11 260 лиц без полипов, сопоставимых по полу и возрасту [36]. В когорте пациентов с полипами ЖП определен более высокий риск развития ИБС, чем у контрольной когорты (11,1 случая против 8,07 случая на 1 тыс. человеко-лет; отношение рисков – ОР 1,28; ДИ 1,07–1,53). Риск ИБС был значительно выше у пациентов с полипами ЖП, не подвергшихся холецистэктомии, чем без полипов (10,9 случая против 8,07 случая на 1 тыс. человеко-лет; ОР 1,28; ДИ 1,06–1,55). Риск ИБС, обусловленный полипами ЖП, снизился после холецистэктомии (12,3 случая против 8,07 случая на 1 тыс. человеко-лет; ОР 1,24; ДИ 0,83–1,85).

Ранее те же авторы установили связь между полипами ЖП и риском инсульта [37]. В базе данных медицинского страхования из 15 975 обследованных пациентов 12 780 и 3195 были отнесены к группам с отсутствием полипов ЖП и полипами ЖП соответственно. За 11-летний период последующего отслеживания установлена более высокая общая частота инсультов в когорте с полипами, чем без полипов ЖП (6,66 против 5,20 на 1 тыс. человеко-лет), с коэффициентом заболеваемости 1,28, ДИ 1,15–1,42. Риск инсульта у пациентов с полипами возрос до 1,32 раза после поправки на возраст, пол, уровень дохода, уровень урбанизации, род занятий и сопутствующие желчнокаменную болезнь, заболевания, связанные с употреблением алкоголя, СД, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, ожирение, ИБС, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму.

Большой интерес с точки зрения коррекции неблагоприятных метаболических рисков при полипах ЖП может иметь исследование М.-Ф. Zhao и соавт. (2016 г.), включившее 18 пациентов с холестериновыми, 9 – с аденоматозными полипами ЖП и 20 – с холестериновыми желчными камнями [38]. Для определения концентрации 8 конъюгированных желчных кислот (гликохолевой – GCA; таурохолевой – TSA; гликохенодезоксихолевой – GCDCA; таурохоленедоксихолевой – TCDCSA; гликодезоксихолевой – GDCA; тауродезоксихолевой – TDCA; тауролитохолевой – TLCA; таурорудезоксихолевой – TUDCA) в желчи и сыворотке крови пациентов использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография. В образцах желчи пациентов с холестериновыми полипами в сравнении с группами аденоматозных полипов и холестеринового холелитиаза был выше уровень TCDCSA; в сравнении с группой холестеринового холелитиаза – уровень GCDCA. Содержание TUDCA составило $335,61 \pm 180,81$ мкг/мл в группе холестериновых и было в

2 раза выше – в группе аденоматозных полипов ЖП ($687,33 \pm 153,9$ мкг/мл, все $p < 0,05$). В образцах сыворотки крови пациентов с холестериновыми полипами были значимо ниже, чем в группе с аденоматозными полипами, уровни GCA, GCDCA и TCDCSA. Показатели в сыворотке крови не различались в группах холестериновых полипов и холестериновых камней. По мнению авторов, определение концентрации GCA, GCDCA и TCDCSA в сыворотке крови может стать ценным методом для дифференциации холестериновых и аденоматозных полипов. В свою очередь, обнаруженные изменения в пуле желчных кислот обуславливают возможности использования препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) не только для ведения холестериновых камней, но и холестериновых полипов.

Накапливаются доказательства эффективности УДХК для контроля компонентов метаболического синдрома и рисков сердечно-сосудистой заболеваемости. Так, систематический обзор и метаанализ 20 исследований на фоне лечения УДХК показал снижение уровня общего ХС (WMD: -13,85 мг/дл, ДИ -21,45, - 6,25; $p < 0,001$); ХС ЛПНП (WMD: -6,66 мг/дл, ДИ -13,99, 0,67; $p = 0,075$); триглицеридов (WMD: - 1,42 мг/дл, ДИ -7,51, 4,67; $p = 0,648$) [39]. По данным другого систематического обзора и метаанализа 7 исследований, включавших 8 групп лечения, после терапии УДХК установлено: значительное снижение уровня глюкозы натощак (WMD: -3,30 мг/дл, ДИ -6,36, -0,24; $p = 0,034$); значительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (WMD: -0,41% мг/дл, 95% ДИ -0,81, -0,01; $p = 0,042$); значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: -1,50 мг/дл, 95% ДИ -2,81, -0,19; $p = 0,025$) и эффект на индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (WMD: -0,20 мг/дл, ДИ: -0,42, 0,01; $p = 0,057$) [40].

Препараты УДХК перспективны для ведения холестериновых полипов. Так, А.А. Ильченко, Ю.В. Дрожжина (2009 г.) обследовали 450 больных с холестериноассоциированной патологией билиарного тракта: 100 – с билиарным сладжем (БС), 200 – с холестериновым холелитиазом, 150 – с холестериновыми полипами [41]. У всех больных оценены уровни содержания в сыворотке крови общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а у 52 больных с БС, 128 – с холестериновым холелитиазом и 81 – с холестериновыми полипами прослежена динамика этих показателей после 3-месячного курса лечения УДХК. УДХК назначали в дозе 10 мг/кг массы тела однократно на ночь. Контроль за элиминацией БС, растворением желчных камней и динамикой холестериновых полипов осуществляли с помощью УЗИ через каждые 3 мес. Гиперхолестеринемии имели все пациенты, включенные в исследование. Ее частота снизилась

Таблица 5. Влияние приема УДХК на регресс холестериновых полипов

Эффект по данным ТА УЗИ	Нормохолестеринемия (n=30)	Гиперхолестеринемия (n=30)
Полный регресс полипов	5 (16,6%)	3 (10%)
Уменьшение размеров или количества полипов	17 (56,7%)	11 (36,7%)
Нет эффекта	8 (26,7%)	16 (53,3%)*

*Достоверное отличие между группами, $p < 0,05$.

до 36,5% в группе БС, 49,2% – в группе холестеринового холелитиаза и 49,4% – группе холестериновых полипов (все $p < 0,05$). В зависимости от коррекции гиперхолестеринемии влияние на динамику полипов ЖП представлено в табл. 5.

Таким образом, доминирующей формой полиповидных образований ЖП являются холестериновые псевдополипы, не имеющие злокачественного потенциала, ассоциированные с нарушением метаболизма ХС, часто сочетающиеся с холестерозом ЖП, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистой заболеваемостью. Накапливаются доказательства эффективности УДХК для контроля компонентов метаболического синдрома и сердечно-сосудистых рисков.

Препараты УДХК могут стать перспективными для ведения холестериновых полипов.

Референтным препаратом УДХК в Европейском союзе и Российской Федерации является Урсофальк. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. Эффективность препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК, представленными в РФ, продемонстрирована на популяциях пациентов с первичным билиарным холангитом, а также БС.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, et al. A 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):3856-66. doi: 10.1007/s00330-017-4742-y
- McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2844-52. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2844
- Wenmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, et al. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012233. Published 2018 Aug 15. doi: 10.1002/14651858.CD012233.pub2
- Martin E, Gill R, Debru E. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasonography for gallbladder polyps: systematic review. *Can J Surg.* 2018;61(3):200-7. doi: 10.1503/cjs.011617
- Gurusamy KS, Abu-Amara M, Farouk M, Davidson BR. Cholecystectomy for gallbladder polyp. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD007052. Published 2009 Jan 21. doi: 10.1002/14651858.CD007052.pub2
- Bhatt NR, Gillis A, Smoothery CO, et al. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon.* 2016;14(5):278-86. doi: 10.1016/j.surge.2015.12.001
- Babu BI, Dennison AR, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):455-62. doi: 10.1007/s00423-015-1302-2
- Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. *Arch Pathol.* 1970;90(5):423-32.
- Dilek ON, Karasu S, Dilek FH. Diagnosis and Treatment of Gallbladder Polyps: Current Perspectives. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9(1):40-8. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1294
- Lee H, Kim K, Park I, et al. Preoperative predictive factors for gallbladder cholesterol polyp diagnosed after laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of gallbladder. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2016;20(4):180-6. doi: 10.14701/ahbps.2016.20.4.180
- Taskin OC, Bellolio E, Dursun N, et al. Non-neoplastic Polyps of the Gallbladder: A Clinicopathologic Analysis of 447 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(4):467-76. doi: 10.1097/PAS.0000000000001405
- Kocaöz S, Turan G. Preneoplastic and neoplastic gallbladder lesions detected after cholecystectomy. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(3):193-7. doi: 10.5114/pg.2019.82675
- Sun Y, Yang Z, Lan X, Tan H. Neoplastic polyps in gallbladder: a retrospective study to determine risk factors and treatment strategy for gallbladder polyps. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019;8(3):219-27. doi: 10.21037/hbsn.2018.12.15
- Guo J, Wu G, Zhou Z. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 160 cases with special reference to diagnosis and treatment in China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11569-78. Published 2015 Sep 1.
- Kwon W, Jang JY, Lee SE, et al. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):481-7. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.481
- Pickering O, Pucher PH, Toale C, et al. Prevalence and Sonographic Detection of Gallbladder Polyps in a Western European Population. *J Surg Res.* 2020;250:226-31. doi: 10.1016/j.jss.2020.01.003
- Wenmacker SZ, van Dijk AH, Raessens JHJ, et al. Polyp size of 1 cm is insufficient to discriminate neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Surg Endosc.* 2019;33(5):1564-71. doi: 10.1007/s00464-018-6444-1
- Yamin Z, Xuesong B, Guibin Y, et al. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: A meta-analysis and systematic review. *Asian J Surg.* 2020;43(1):52-9. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.03.015
- Akyürek N, Salman B, Irkörücü O, et al. Ultrasonography in the diagnosis of true gallbladder polyps: the contradiction in the literature. *HPB (Oxford).* 2005;7(2):155-8. doi: 10.1080/13651820510003762
- Şahiner İT, Dolapçı M. When should gallbladder polyps be treated surgically? *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(12):1697-700. doi: 10.17219/acem/75678
- Wu CH, Luo Y, Fei X, et al. Algorithmic approaches to the diagnosis of gallbladder intraluminal lesions on ultrasonography. *J Chin Med Assoc.* 2018;1(4):297-304. doi: 10.1016/j.jcma.2018.01.002
- Okaniwa S. Role of conventional ultrasonography in the diagnosis of gallbladder polypoid lesions [published online ahead of print, 2019 Dec 11]. *J Med Ultrason (2001).* 2019;10.1007/s10396-019-00989-5. doi: 10.1007/s10396-019-00989-5
- Smereczyński A, Kołaczyk K, Bernatowicz E. Optimization of diagnostic ultrasonography of the gallbladder based on own experience and literature. *J Ultrason.* 2020;20(80):e29-e35. doi: 10.15557/JoU.2020.0006

24. Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Differential diagnostic and staging accuracies of high resolution ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and multidetector computed tomography for gallbladder polypoid lesions and gallbladder cancer. *Ann Surg.* 2009;250(6):943-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b5d5fc
25. Miwa H, Numata K, Sugimori K, et al. Vascular evaluation using trans-abdominal ultrasound for gallbladder polyps [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *J Med Ultrason (2001)*. 2020;10.1007/s10396-020-01008-8. doi: 10.1007/s10396-020-01008-8
26. Yin SN, Chi J, Liu L, et al. Dual-energy CT to differentiate gallbladder polyps: cholesterol versus adenomatous [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Acta Radiol.* 2020;284185120916202. doi: 10.1177/0284185120916202
27. Yang X, Liu Y, Guo Y, et al. Utility of radiomics based on contrast-enhanced CT and clinical data in the differentiation of benign and malignant gallbladder polypoid lesions [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;10.1007/s00261-020-02461-2. doi: 10.1007/s00261-020-02461-2
28. Csendes A, Burgos AM, Csendes P, et al. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. *Ann Surg.* 2001;234(5):657-60. doi: 10.1097/00000658-200111000-00011
29. Kratzer W, Haenle MM, Voegtle A, et al. Ultrasonographically detected gallbladder polyps: a reason for concern? A seven-year follow-up study. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:41. Published 2008 Sep 15. doi: 10.1186/1471-230X-8-41
30. Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J; EMIL study group. Gallbladder polyps – a follow-up study after 11 years. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):42. Published 2019 Mar 18. doi: 10.1186/s12876-019-0959-3
31. Park JY, Hong SP, Kim YJ, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):219-22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x
32. Choi YS, Do JH, Seo SW, et al. Prevalence and Risk Factors of Gallbladder Polypoid Lesions in a Healthy Population. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1370-5. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1370
33. Lim SH, Kim DH, Park MJ, et al. Is Metabolic Syndrome One of the Risk Factors for Gallbladder Polyps Found by Ultrasonography during Health Screening? *Gut Liver.* 2007;1(2):138-44. doi: 10.5009/gnl.2007.1.2.138
34. Lee JK, Hahn SJ, Kang HW, et al. Visceral Obesity Is Associated with Gallbladder Polyps. *Gut Liver.* 2016;10(1):133-9. doi: 10.5009/gnl14506
35. Yamin Z, Xuesong B, Zhen Z, et al. Correlation of dyslipidemias and gallbladder polyps-A large retrospective study among Chinese population. *Asian J Surg.* 2020;43(1):181-5. doi: 10.1016/j.asj-surg.2019.01.013
36. Chen CH, Lin CL, Kao CH. The risk of coronary heart disease after diagnosis of gallbladder polyp: a retrospective nationwide population-based cohort study. *Ann Transl Med.* 2019;7(23):753. doi: 10.21037/atm.2019.11.114
37. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association of Gallbladder Polyp and Stroke: A Nationwide, Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e2192. doi: 10.1097/MD.0000000000002192
38. Zhao M-F, Huang P, Ge CL, et al. Conjugated bile acids in gallbladder bile and serum as potential biomarkers for cholesterol polyps and adenomatous polyps. *Int J Biol Markers.* 2016;31(1):e73-e79. Published 2016 Feb 28. doi: 10.5301/ijbm.5000173
39. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. 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. Published 2019 Apr 6. doi: 10.1186/s12944-019-1041-4
40. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018;135:144-9. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008
41. Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В. Эффективность урсотерапии при холестеринассоциированной патологии желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;8:96-101 [Il'chenko AA, Drozhzhina YuV. Efficiency of Ursotherapy in Cholesterol-Associated Pathology of the Gallbladder. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2009;8:96-101 (In Russ.)].

Поступила 05.11.2020