

Междисциплинарный подход к проблеме желчнокаменной болезни у женщин: взгляд гинеколога

Ю.Б. Успенская¹, И.В. Кузнецова², А.А. Шептулин³

¹Клиника «Андреевские больницы – НЕБОЛИТ», Москва, Россия;

²НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ jusp@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждаются современные представления о патогенетических механизмах развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) у женщин, проиллюстрированные клиническими наблюдениями. Гендер-ассоциированными факторами риска ЖКБ являются беременность и роды, применение препаратов женских половых гормонов и синдром поликистозных яичников. Факторами, способствующими развитию ЖКБ у женщин, принимающих гормональные комбинированные оральные контрацептивы и менопаузальную гормональную терапию, являются наследственная предрасположенность, нарушения липидного и углеводного обмена, функциональные расстройства желчного пузыря. Пациенткам высокого риска развития ЖКБ рекомендуется проводить ультразвуковое исследование с целью контроля состояния желчного пузыря до начала гормональной терапии и на ее протяжении. При выявлении билиарного сладжа безопасным и эффективным является назначение лечебных и профилактических курсов урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, билиарный сладж, комбинированные оральные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия, менопауза, холелитиаз, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А. Междисциплинарный подход к проблеме желчнокаменной болезни у женщин: взгляд гинеколога. Гинекология. 2020; 22 (2): 41–45. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200145

Clinical Case

An interdisciplinary approach to the problem of gallstone disease in women: a view of a gynecologist

Yulia B. Uspenskaya¹, Irina V. Kuznetsova², Arkadiy A. Sheptulin³

¹Andreevsky hospitals – NEBOLIT, Moscow, Russia;

²Higher Medical School, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ jusp@mail.ru

Abstract

The article presents the modern view on pathogenetic mechanisms of the cholelithiasis development in women, illustrated by clinical observations. Gender-associated risk factors for cholelithiasis are pregnancy and childbirth, female sex hormones administration and polycystic ovary syndrome. The gallstone disease risk factors in women taking hormonal oral contraceptives and menopausal hormone therapy are hereditary predisposition, impaired lipid, carbohydrate metabolism and functional gallbladder disorders. Patients at high risk of developing cholelithiasis are recommended to perform a gallbladder ultrasound examination before and during hormonal therapy. The ursodeoxycholic acid treatment is safe, effective and compatible with female sex hormone administration in patients with detected biliary sludge.

Key words: polycystic ovary syndrome, biliary sludge, combined oral contraceptives, menopausal hormone therapy, menopause, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid.

For citation: Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Sheptulin A.A. An interdisciplinary approach to the problem of gallstone disease in women: a view of a gynecologist. Gynecology. 2020; 22 (2): 41–45. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200145

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения, распространенность которых неуклонно растет на протяжении последних десятилетий. В индустриально развитых странах распространенность ЖКБ составляет 10–17% [1]. Статистика по частоте ЖКБ в России варьирует, и согласно самым неоптимистичным показателям в некоторых регионах до 25% населения имеют латентный или клинически манифестный холелитиаз [2–6].

Среди факторов риска развития ЖКБ, помимо наследственной предрасположенности, значимое место занимают метаболические нарушения – ожирение, обменно-эндокринные синдромы, расстройства липидного обмена, выраженность и частота которых увеличиваются с возрастом. Вместе с тем в последние годы отмечаются «омоложение» ЖКБ и все более частое ее выявление в молодом возрасте. По-видимому, это может объясняться ростом распространенности ожирения в развитых странах, переходом на «западный» тип диеты и гиподинамией [7, 8]. В детородном возрасте женщины более подвержены развитию ЖКБ, на что указывает в 2–4 раза более частое выявление у них данного заболевания [9]. Решающую роль в гендерной предрасположенности играет влияние высоких концент-

раций женских половых гормонов, характерных для периода беременности [10, 11]. Подтверждением этому является корреляция риска развития ЖКБ с частотой беременностей и родов [9, 12, 13].

Еще одним дополнительным фактором риска холелитиаза у женщин в настоящее время является применение препаратов женских половых гормонов, например комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [14]. В связи с этим вопросы раннего выявления и профилактики ЖКБ являются не только терапевтической проблемой, но и должны быть в фокусе внимания акушеров-гинекологов, что позволит предупреждать развитие заболевания на его начальных обратимых стадиях.

Механизмы участия женских половых гормонов в патогенезе ЖКБ в детородном возрасте

Ключевым в патогенезе ЖКБ является нарушение коллоидных свойств желчи с увеличением ее плотности, перенасыщением холестерином с последующей преципитацией кристаллов холестерина и дальнейшим ростом желчных конкрементов [15]. В подавляющем большинстве случаев на

начальных стадиях желчные камни состоят из кристаллов холестерина. При длительном персистировании структура желчных камней изменяется, становится более плотной за счет включения кальция и билирубина. На ранней предкаменной стадии ЖКБ в форме билиарного сладжа агрегированные кристаллы холестерина могут подвергаться обратному развитию.

В настоящее время для медикаментозного литолиза холестериновых или смешанных желчных камней используются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Гидрофильная УДХК накапливается в желчи и связывается с гидрофобными молекулами холестерина, улучшая их растворимость и способствуя растворению билиарного осадка [16]. Однако на более поздних стадиях, при крупных размерах или множественных конкрементах, имеющих плотную структуру, единственным методом лечения остается холецистэктомия. В настоящее время холецистэктомия является одним из наиболее часто выполняемых в абдоминальной хирургии вмешательств [17].

Женские половые гормоны (эстрогены, прогестерон, прогестины), помимо воздействия на органы репродуктивной системы, оказывают разнообразные эффекты на метаболические процессы и органы пищеварительной системы. Многие из этих влияний являются триггерами к развитию ЖКБ. Эстрогены повышают биосинтез холестерина в печени, увеличивают абсорбцию алиментарного холестерина в тонкой кишке, усиливают захват печенью из кровотока насыщенных холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности. С другой стороны, эстрогены изменяют процессы биосинтеза желчных кислот за счет увеличения продукции гидрофобных фракций, обладающих низкой способностью к солюбилизации холестерина. Результатом этих влияний является перенасыщение желчи холестерином, ее сгущение [18–20].

Естественный прогестерон и прогестины оказывают миорелаксирующий эффект на стенки желчного пузыря и кишечника. В первом случае снижение сократительного ответа желчного пузыря на эндокринные стимулы холецистокинином приводит к нарушению эвакуаторной функции желчного пузыря и застою желчи с дальнейшей кристаллизацией холестерина [21]. Во втором случае снижение моторной активности кишечника с замедлением пассажа его содержимого сопровождается процессами ферментации гидрофильных желчных кислот кишечной микрофлорой с повышенным образованием гидрофобных желчных кислот, их абсорбцией, транспортом в печень и желчный пузырь. Преобладание в желчи гидрофобных желчных кислот нарушает ее коллоидное равновесие, обеспечивающее поддержание холестерина в растворимом состоянии. Высокие концентрации женских половых гормонов во время беременности у предрасположенных лиц способствуют формированию данных нарушений. Билиарный сладж во время беременности выявляется примерно в 30% случаев. Конкременты в желчном пузыре после родов обнаруживаются в 12% случаев, тогда как у небеременных женщин – лишь в 1,3% [1, 22]. Аналогичные изменения в составе желчи и функции желчного пузыря наблюдаются при использовании КОК и МГТ, несмотря на существенно меньшие концентрации синтетических половых гормонов, входящих в их состав, по сравнению с теми, которые отмечаются во время беременности. Это связано с более высокой аффинностью к рецепторам, более длительной циркуляцией в кровотоке и, соответственно, более выраженными биологическими эффектами синтетических половых гормонов в сравнении с эндогенными эстрогеном и прогестероном [23].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К., 22 года, обратилась с жалобами на периодически возникающие боли тупого характера в правом подреберье, иррадиирующие в правую лопатку, тошноту, вздутие живота при погрешностях в диете. Данные жалобы беспокоят на протяжении 2 мес.

Из анамнеза известно, что больная страдает синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) классического фенотипа (гиперандрогенемия, ановуляция, мультифолликулярные яичники). Наличие у пациентки гиперхолестеринемии и инсулинорезистентности расценивалось лечащим врачом как метаболические проявления СПКЯ. От терапии препаратами, улучшающими чувствительность тканей к инсулину (метформин), пациентка отказалась из-за плохой переносимости (диарея). В течение 1,5 года с целью коррекции менструального цикла и гирсутизма больная принимает комбинированный гормональный контрацептив (этинилэстрадиол – 20 мкг; дроспиренон – 30 мг).

В соматическом анамнезе пациентки заслуживают внимания хронический гастродуоденит, дискинезия желчного пузыря по гипомоторному типу. Год назад при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости были обнаружены признаки билиарного сладжа в желчном пузыре. Пациентке было рекомендовано лечение препаратами УДХК (Урсофальк) и желчегонными средствами с дальнейшим контролем эффективности лечения. Однако спустя 1 мес лечения больная самостоятельно отменила лекарственную терапию и к врачу не обращалась.

Объективный статус. Нормального питания. Рост 163 см, масса тела 54 кг, индекс массы тела (ИМТ) 20 кг/м². Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, розовые. Гирсутизм. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд/мин. Тоны сердца ясные, чистые. В легких дыхание везикулярное. При пальпации живот мягкий, чувствительный в точке проекции желчного пузыря. Печень у края реберной дуги. Край печени эластической консистенции.

В биохимическом анализе крови отмечено увеличение уровней холестерина – 7,2 ммоль/л, ЛПНП – 5,2 ммоль/л, билирубина – 22 ммоль/л.

При УЗИ в полости желчного пузыря обнаружены подвижные конкременты диаметром 6–7 мм, занимающие 1/3 просвета желчного пузыря, с акустической тенью.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует случай образования конкрементов в желчном пузыре у молодой женщины на фоне продолжительного приема КОК. К предрасполагающим факторам камнеобразования у пациентки можно отнести наличие функциональных расстройств моторики желчного пузыря, нарушения обмена холестерина, инсулинорезистентность, СПКЯ. СПКЯ считается самым частым эндокринным нарушением женской репродуктивной системы и выявляется у 4–25% женщин детородного возраста [24].

В настоящее время СПКЯ рассматривается как междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в его патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и расстройств метаболизма. Около 40% женщин с СПКЯ имеют комплекс обменных нарушений, соответствующих метаболическому синдрому [25]. Инсулинорезистентность выявляется примерно у 70% пациенток с СПКЯ, и в 10% случаев эта патология сочетается с сахарным диабетом 2-го типа. Примечательно, что почти в 1/2 случаев при СПКЯ наличие инсулинорезистентности не зависит от массы тела. В ряде случаев пациентки с СПКЯ на ранних этапах заболевания могут не иметь нарушений углеводного обмена, однако в течение 3 лет у 25% из них развивается инсулинорезистентность [25]. Кроме того, характерная для СПКЯ гиперандрогенемия дополнительно оказывает влияние на различные параметры метаболизма. Превышающие нормальные значения уровни андрогенов имеют высокую корреляцию с инсулинорезистентностью и наличием сахарного диабета 2-го типа.

Нарушения липидного обмена, часто сопровождающие СПКЯ, характеризуются повышением общего холестерина и его атерогенных фракций со снижением антиатерогенных фракций, а также увеличением уровня триглицеридов. Дислипидемия при СПКЯ может быть как следствием ожирения, так и ассоциированной с инсулинорезистентностью [26, 34].

Роль гиперинсулинемии в патогенезе ЖКБ складывается из влияния на обмен холестерина и воздействия на моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря. На фоне гиперинсулинемии повышается активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы, центрального фермента биосинтеза холестерина и, как следствие, увеличивается синтез холестерина и захват печенью ЛПНП, что в результате повышает секрецию холестерина с желчью и его концентрацию в желчном пузыре [27].

Гиперинсулинемия при СПКЯ, как и при других патологических состояниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью, нарушает двигательную активность желчного пузыря. Подтверждением значимости этого фактора является улучшение сократительной функции желчного пузыря при назначении препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину (метформин), у пациенток с СПКЯ и установленной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [28].

Гиперандрогенемия при СПКЯ также вносит свой вклад в дисфункцию желчного пузыря. Согласно данным экспериментальных исследований, тестостерон и дигидротестостерон ингибируют сократительную активность желчного пузыря за счет ее регуляции через негеномные пути [29].

В обсуждаемом клиническом наблюдении, с учетом нормальной массы тела, расстройства обмена холестерина и снижение чувствительности тканей к инсулину имеют не алиментарное происхождение, а являются проявлением нейрообменно-эндокринных нарушений, присущих СПКЯ. Применение КОК у предрасположенной к холелитиазу пациентки выступило в качестве триггера ЖКБ. Выявленные изменения в пузырной желчи в виде ее сгущения и формирования сладжа через полгода приема КОК указывали на начавшийся процесс камнеобразования. Прекращение пациенткой литолитической терапии УДХК и отсутствие контроля эффективности лечения привели к прогрессированию заболевания до необратимой стадии ЖКБ, требующей хирургического лечения.

Менопаузальный период и ЖКБ

Естественный дефицит женских половых гормонов, закономерно сопровождающий период менопаузы, является не только отражением старения репродуктивной системы, но и влечет за собой целый спектр нарушений жирового и углеводного обмена. Относительная гиперандрогенемия, с одной стороны, определяет развитие дислипидемии, приводя к преобладанию атерогенных фракций липопротеидов, а с другой – вызывает изменение распределения жировой ткани с преобладанием висцерального типа ее депонирования. Висцеральный жир является чрезвычайно активной эндокринной тканью, способной продуцировать адипокины и провоспалительные цитокины, вносящие вклад в формирование инсулинорезистентности и усугубление расстройств жирового обмена. Кроме того, высокие уровни андрогенов сами по себе взаимосвязаны с нарушением липидного обмена и нарушением чувствительности тканей к инсулину [30].

Большинство из этих изменений гомеостаза являются доказанными факторами риска камнеобразования в желчном пузыре [7, 31]. Таким образом, назначение МГТ в ряде случаев может усугублять существующую предрасположенность к ЖКБ и способствовать ее реализации. Этот факт подтверждается большей частотой проведения холецистэктомии у женщин менопаузального возраста, получающих МГТ, в сравнении с пациентками, не проводящими данного лечения [32]. Риск камнеобразования повышается уже в первый год применения МГТ. В то же время выраженность неблагоприятных эффектов МГТ на печень зависит от пути введения гормональных препаратов. В крупном проспективном observational исследовании, проведенном A. Racine и соавт. с участием 70 928 женщин менопаузального возраста, за 11-летний период наблюдения риск проведения холецистэктомии у пациенток, принимавших монотерапию эстрогенами перорально, был более высо-

ким по сравнению с теми, кто не принимал эстрогены или получал их трансдермально [33].

Очевидно, эти результаты взаимосвязаны с различием фармакокинетики оральных и трансдермальных форм гормонов содержащих препаратов. Пероральные формы гормонов после абсорбции в тонкой кишке, прежде чем попасть в системный кровоток, частично метаболизируются в печени, после чего их метаболиты выделяются с желчью и мочой. При трансдермальном назначении эстрогенов исключается этап первого прохождения через печень, что позволяет применять их в меньших, чем в пероральных формах, дозах. По-видимому, меньшие дозы эстрогенов и концентрации их метаболитов взаимосвязаны с более безопасным профилем трансдермального назначения МГТ в отношении гепатобиларной системы [20].

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ф., 51 год, обратилась с жалобами на периодически возникающее ощущение горького привкуса во рту, дискомфорт в правом подреберье после употребления жирной пищи.

В акушерско-гинекологическом анамнезе у пациентки 3 беременности, 2 естественных родов, 1 искусственный аборт. В течение 8 мес принимает препарат МГТ по поводу климактерического синдрома средней степени тяжести (эстрадиола валерат – 1 мг/сут, дидрогестерон – 5 мг/сут). На фоне лечения отмечает купирование нейровегетативных симптомов, нормализацию сна и психоэмоционального статуса.

Соматический анамнез – варикозная болезнь вен нижних конечностей, миопия средней степени. Не курит. Анамнез со стороны заболеваний органов пищеварения не отягощен.

В семейном анамнезе – ЖКБ у близких родственников по женской линии.

При объективном обследовании – пациентка повышенного питания, ИМТ 29 кг/см². Кожные покровы бледно-розовой окраски, умеренно влажные, чистые, эластичные. Видимые слизистые оболочки влажные, розовые. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 72 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край гладкий, эластичный. Физиологические отправления в норме.

При лабораторно-инструментальном обследовании обращало на себя внимание наличие в просвете желчного пузыря ультразвуковых признаков билиарного сладжа по типу смещаемого гиперэхогенного осадка без акустической тени. В биохимическом анализе крови отмечены признаки дислипидемии: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровней ЛПНП при пониженных значениях липопротеинов высокой плотности.

Учитывая наличие клинических проявлений билиарной диспепсии, ультразвуковых признаков билиарного сладжа и сопутствующей дислипидемии, пациентке были назначены терапия препаратами УДХК (Урсофальк) в дозе 750 мг однократным приемом на ночь, а также растительные желчегонные средства, щелочные минеральные воды. С целью минимизации неблагоприятных эффектов МГТ на печень оральная форма препарата была заменена на парентеральную комбинацию эстрогенсодержащего накожного геля с вагинальными суппозиториями микронизированного прогестерона.

Для нормализации массы тела были рекомендованы соблюдение гипокалорийной диеты, частый дробный режим питания с ограничением животных жиров, жареной, жирной пищи и достаточным содержанием белка, пищевых волокон.

Спустя 3 мес при повторном осмотре пациентка отметила улучшение общего состояния, отсутствие жалоб. Контрольное УЗИ выявило положительную динамику состояния желчного пузыря – отсутствие включений в просвете желчного пузыря. Больной было рекомендовано продолжить применение УДХК в профилактической дозе 250 мг/сут и

регулярный динамический ультразвуковой контроль за состоянием желчного пузыря каждые 6 мес.

Данный клинический пример демонстрирует развитие билиарного сладжа у женщины менопаузального возраста на фоне приема МГТ. Пациентка исходно имела факторы риска ЖКБ: семейную отягощенность по этому заболеванию, избыточную массу тела, дислипидемию. Отмена МГТ в данном случае не являлась целесообразной в связи с тяжелым течением климактерического синдрома. В то же время смена пути введения препарата на парентеральный способствовала уменьшению нежелательных эффектов на желчевыводящие пути. Выявление ЖКБ на ранней обратной стадии билиарного сладжа позволило своевременно назначить лечение и предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания.

Заключение

ЖКБ, в силу ее высокой распространенности у женщин, должна быть в фокусе внимания гинекологов. Применение препаратов женских половых гормонов может служить пусковым моментом к образованию камней в желчном пузыре у предрасположенных лиц. Группу риска, требующую настороженности в отношении развития ЖКБ, составляют женщины, имеющие наследственную предрасположенность, нарушения жирового и углеводного обмена, функциональные расстройства желчевыводящих путей и СПКЯ.

Перед назначением гормональной терапии этим пациенткам целесообразно проводить ультразвуковой контроль состояния желчного пузыря и в дальнейшем осуществлять динамическое наблюдение в течение всего периода лечения с частотой 1–2 раза в год. Раннее выявление ЖКБ на стадии билиарного сладжа позволяет вовремя назначить лечение, предотвращающее образование конкрементов в желчном пузыре. При выборе гормональной терапии следует отдавать предпочтение микро- и низкодозированным формам препаратов и парентеральному пути назначения, оказывающему меньшее воздействие на гепатобилиарную систему. Эффективными и совместимыми с применением препаратов женских половых гормонов средствами для лечения и профилактики ЖКБ у женщин являются препараты УДХК. В Российской Федерации, как и в Евросоюзе, референтным препаратом УДХК является Урсофальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Strom BL, Tamragouri RN, Morse ML et al. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 335–41.
2. Бурков С.Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2004; 6 (2): 24–7. [Burkov S.G. O posledstviakh kholecistektomii ili postkholecistektomicheskom sindrome. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2004; 6 (2): 24–7 (in Russian).]
3. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, патогенез, клиника). *Руководство по гастроэнтерологии. В трех томах. Под общей ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. Т. 2. Болезни печени и билиарной системы. М.: Медицина, 1995; с. 417–41.* [Burkov S.G., Grebenev A.L. Gallstone disease (epidemiology, pathogenesis, clinic). *Guide to gastroenterology. In three volumes. Ed. F.I. Komarova, A.L. Grebeneva. V. 2. Diseases of the liver and biliary system. Moscow: Meditsina, 1995; s. 417–41 (in Russian).*]
4. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. *Дис. канд. мед. наук. М., 2003.* [Vikhrova T.V. Biliarnyi sladzh i ego klinicheskoe znachenie. *Dis. kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian).*]

5. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 4: 21–5. [Grigor'eva I.N., Romanova T.I. Osnovnye faktory riska i kachestvo zhizni u bol'nykh zhelchnokamennoi bolezniyu. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2011; 4: 21–5 (in Russian).]
6. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные). *Терапевтический архив*. 2004; 2: 83–7. [Lazebnik L.B., Kopaneva M.I., Ezhova T.B. Need for medical care after surgery on the stomach and gall bladder (Review of references and own observations). *Therapeutic Archive*. 2004; 2: 83–7. (in Russian).]
7. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J* 2001; 77: 221–9.
8. Koebnick C, Smith N, Black MH et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 (3): 328–33. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824d256f
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65 (1): 146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
10. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet* 1973; 1: 1399–404.
11. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–9.
12. De Bari O, Wang TY, Liu M et al. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol* 2014; 13 (6): 728–45.
13. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993; 119: 116–20.
14. Honore LH. Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med* 1980; 25: 187–90.
15. Attili AF, De Santis A, Capri R et al. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995; 21: 655–60.
16. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. [Leishner U. A Practical Guide to Biliary Diseases. Moscow: GEOTAR-Med, 2001. (in Russian).]
17. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. [Il'chenko A.A. Cholelithiasis. Moscow: Anakharsis, 2004 (in Russian).]
18. Caruso MG, Giangrande M, Clemente C et al. Lipidi sierici e sabbia biliare durante la gravidanza [Serum lipids and biliary sludge during pregnancy]. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1993; 39 (2): 67–70.
19. Duan LP, Wang HH, Ohashi A, Wang DQ. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (2): G269–G276. DOI: 10.1152/ajpgi.00172.2005
20. Liu B, Beral V, Balkwill A et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a386. DOI: 10.1136/bmj.a386
21. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 132–40.
22. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359–65.
23. Philipp BW, Shapiro DJ. Estrogen regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acetyl-CoA carboxylase in *xenopus laevis*. *J Biol Chem* 1981; 256 (6): 2922–7.
24. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б. Карра, Р. Блэкуэлла, Р. Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. [Reproductive Medicine Guide. Pod red. B. Karra, R. Blekuella, R. Aziza. Per. s angl. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian).]
25. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 239–41.

26. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993; 17: 1–4.
27. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224 (1): 8–19.
28. Isik S, Ozcan HN, Ozguz U et al. Impaired gallbladder motility and the effect of metformin therapy in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76 (3): 373–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04210.x.
29. Kline LW, Karpinski E. Testosterone and dihydrotestosterone inhibit gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 2008; 73: 1174–80.
30. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (2): 137–45.
31. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. [Ivanchenkova R.A. Chronic diseases of the biliary tract. Moscow: Atmosfera, 2006 (in Russian).]
32. Sieron D, Czerny B, Sieron-Stoltny K et al. The effect of chronic estrogen application on bile and gallstone composition in women with cholelithiasis. *Minerva Endocrinol* 2016; 41 (1): 19–27.
33. Racine A, Bijon A, Fournier A et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ* 2013; 185 (7): 555–61. DOI: 10.1503/cmaj.121490
34. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting, and the arterial wall. In *The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996; p. 201–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Успенская Юлия Борисовна – д-р мед. наук, клиника «Андреевские больницы – НЕБОЛИТ». E-mail: jusp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., НОЧУ ДПО ВМШ. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>

Шептулин Аркадий Александрович – д-р мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Yulia B. Uspenskaya – D. Sci. (Med.), Andreevsky hospitals – NEBOLIT. E-mail: jusp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Irina V. Kuznetsova – D. Sci. (Med.), Prof., Higher Medical School. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>

Arkadiy A. Sheptulin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020