

Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание*

Ю.Б.Успенская[✉], И.В.Кузнецова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – сложная междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и многоплановых расстройств метаболизма, многие из которых патогномичны для желчнокаменной болезни (ЖКБ). Представленные в статье данные литературы и собственные результаты свидетельствуют о предрасполагающей роли СПКЯ в развитии ЖКБ. Гормональные контрацептивы значительно повышают риск ЖКБ и могут явиться триггером камнеобразования. Индивидуализированный подход в назначении комбинированных оральных контрацептивов пациенткам с СПКЯ с учетом дополнительных рисков ЖКБ и их динамическое наблюдение позволяют предотвращать возникновение или прогрессирование ЖКБ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, синдром поликистозных яичников, коморбидность.

[✉]jusp@mail.ru

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 45–48.

Cholelithiasis as comorbidity polycystic ovary syndrome disease

Yu.B.Uspenskaya[✉], I.V.Kuznetsova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex interdisciplinary problem in connection with the involvement in the pathogenesis not only of reproductive system, but also multifaceted metabolic disorders, many of which are pathognomonic for cholelithiasis. Presented in the article the literature and their own clinical observation suggest predisposing role in the development of PCOS cholelithiasis. Hormonal contraceptives greatly increase the risk of gallstone disease, and may be the trigger of stone formation. The individualized approach to the appointment of COC patients with PCOS with the additional risk of cholelithiasis, and dynamic monitoring would prevent the onset and progression of cholelithiasis.

Key words: gallstone disease, polycystic ovary syndrome, comorbidity.

[✉]jusp@mail.ru

For citation: Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V. Cholelithiasis as comorbidity polycystic ovary syndrome disease. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 45–48.

Взаимосвязь желчнокаменной болезни (ЖКБ) и женского пола хорошо известна. Женщины детородного возраста в 4 раза чаще страдают этим заболеванием, чем мужчины. В основе патогенеза образования желчных камней в большинстве случаев ведущую роль играют два ключевых механизма: изменение химического состава желчи с перенасыщением ее холестерином, с одной стороны, и нарушением моторно-эвакуаторной функции с развитием застойных явлений в желчном пузыре – с другой. Гендер-ассоциированными факторами, влияющими на реализацию этих двух механизмов у женщин детородного возраста, являются половые гормоны – эстрогены и прогестерон. В связи с этим неудивительно, что частота развития ЖКБ прямо коррелирует с частотой беременностей и родов, когда концентрация женских половых гормонов максимальна.

Однако вне зависимости от пола и анамнеза деторождения в настоящее время большее значение приобрели другие факторы, под влиянием которых распространенность ЖКБ неуклонно и стремительно растет во всем мире, превратив ее в одну из «болезней цивилизации». К «универсальным», независимым от пола факторам риска ЖКБ, помимо наследственного и возрастного, относят целую группу факторов, связанных с особенностями образа жизни и питания (нерегулярное питание, высокожировая и высокоуглеводная диета при дефиците пищевых волокон, гиподинамия, быстрое снижение массы тела) и нарушением обмена веществ (ожирение, инсулинорезистентность – ИР, сахарный диабет – СД типа 2, нарушения липидного обмена) [2, 7]. Перечисленные обменные нарушения во многом являются следствием изменений образа жизни и «западной» диеты в экономически развитых странах.

Вместе с тем указанные расстройства метаболизма нередко считаются не только первичной изолированной патологией, но и могут быть частью комплексных нейро-обменно-эндокринных синдромов, одним из которых является синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

СПКЯ – комплекс обменно-эндокринных нарушений

СПКЯ считается самым частым эндокринным нарушением женской репродуктивной системы и одной из наиболее значимых причин в структуре эндокринного бесплодия. СПКЯ выявляется в зависимости от используемых диагностических критериев у 4–25% женщин репродуктивного возраста [6, 38]. Диагностически значимым при выявлении СПКЯ является наличие двух из трех следующих критериев: клинические или биохимические симптомы гиперандрогении, овуляторная дисфункция (олиго- или ановуляция) и поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании.

В настоящее время СПКЯ рассматривается не как исключительно репродуктивно-эндокринная патология, но как междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и расстройств метаболизма. Ассоциированные с СПКЯ атерогенные дислипидемии, ИР и, нередко, ожирение лежат в основе формирования повышенного риска и более ранней манифестации, чем в общей популяции, СД типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Почти у 40% женщин с СПКЯ выявляется комплекс обменных нарушений, соответствующих метаболическому синдрому [18]. ИР выявляется примерно у 70% пациенток с СПКЯ, и в 10% случаев эта патология сочетается с СД типа 2 [19]. Примечательно, что почти в 1/2 случаев при СПКЯ присутствие ИР не зависит

*Впервые опубликована в журнале «Гинекология», 2015, т. 17, №3.

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 ИР [33]. Кроме того, характерная для СПКЯ гиперандрогения дополнительно оказывает влияние на разные параметры метаболизма. Превышающие нормальные значения уровни андрогенов имеют высокую корреляцию с ИР [8, 28]. Показано обратное влияние и самой ИР на повышение активности андрогенов при СПКЯ. На фоне гиперинсулинемии в печени снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению концентрации в плазме свободного биологически активного тестостерона [10]. Более того, риски развития метаболического синдрома и СД типа 2 у женщин напрямую коррелируют с повышением концентрации тестостерона [13, 16].

Нарушения липидного обмена, часто сопровождающие СПКЯ, характеризуются повышением общего холестерина и его атерогенных фракций – липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением антиатерогенной фракции – липопротеидов высокой плотности, а также увеличением уровня триглицеридов. Дислипидемия при СПКЯ может быть как следствием ожирения, так и ассоциирована с ИР [40]. Менее понятным является влияние избытка андрогенов при СПКЯ на обмен липидов. Тестостерон способствует снижению атерогенного липопротеина А, тогда как дегидроэпиандростерон повышает чувствительность тканей к инсулину [40]. Вместе с тем была показана гетерогенность метаболического фенотипа у пациенток с СПКЯ в зависимости от выраженности гиперандрогении. Высокие уровни андрогенов взаимосвязаны с нарушением липидного обмена и чувствительности тканей к инсулину [9].

Таким образом, в патогенез СПКЯ интегрирован сложный комплекс взаимосвязанных и взаимоусугубляющих расстройств эндокринного статуса и обменных нарушений, являющихся предрасполагающим базисом развития целого ряда заболеваний.

СПКЯ и ЖКБ – перекрест патогенетических путей

Как уже упоминалось, описанные нарушения углеводного и жирового обмена также входят в группу факторов риска ЖКБ. В исследованиях последних лет убедительно продемонстрирована взаимосвязь гиперинсулинемии с образованием холестериновых камней, СД и ожирением [15, 35]. Составляющая 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-кофермента А-редуктазы (ГМГ-СоА-редуктазы), центрального фермента биосинтеза холестерина, и как следствие – увеличивается синтез холестерина и захват печенью ЛПНП, что в результате увеличивает секрецию холестерина с желчью и его концентрацию в желчном пузыре [31]. Аналогично у пациентов с СД экзогенно вводимый инсулин повышает степень насыщения желчи холестерином [12]. Неожиданным оказалось влияние высокого уровня инсулина на сократительную функцию желчного пузыря. ИР связана с дисфункцией желчного пузыря даже в отсутствие ожирения или СД, что указывает на прямое влияние на его сократительную активность [30]. На фоне гиперинсулинемии у пациенток с СД типа 2 нарушается и базальная, и стимулированная холецистокинином моторная активность желчного пузыря [20, 22].

Исследования, посвященные определению взаимосвязи СПКЯ и ЖКБ, немногочисленны. Помимо нарушений липидного обмена, присущих СПКЯ и приводящих в результате цепи биохимических событий к нарушению реологических свойств желчи, свой вклад в патогенез камнеобразования вносит ИР.

Гиперинсулинемия при СПКЯ, как и при других патологических состояниях, сопровождаемых ИР, нарушает мо-

торную 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 ИР и гиперинсулинемией [23].

Гиперандрогения 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. Предположительно андрогены нарушают поступление кальция в клетку из внеклеточного пространства и увеличивают секрецию внутриклеточного кальция, приводя к значительному снижению его содержания в клетке, что в конечном итоге снижает сократительную способность желчного пузыря [25]. В исследовании S.Isik и соавт. уровень тестостерона при СПКЯ позитивно коррелировал с объемом желчного пузыря натощак и негативно – с показателями фракции выброса желчи из желчного пузыря через 20 мин после приема желчегонного завтрака, что свидетельствует о снижении сократительной функции желчного пузыря под влиянием андрогенов [23].

Гормональные контрацептивы – дополнительный фактор риска ЖКБ

В современном алгоритме коррекции связанных с СПКЯ нарушений менструального цикла и лечения проявлений андрогензависимых дерматопатий на 1-й линии стоят гормональные контрацептивы, которые назначаются, как правило, на длительный период. Взаимосвязь применения гормональных и особенно комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с развитием ЖКБ неоднократно подтверждена в многочисленных исследованиях [2, 7]. В составе КОК в процесс образования желчных камней вносят свою лепту как этинилэстрадиол, так и прогестины.

Наиболее распространены при ЖКБ камни, преимущественно состоящие из холестерина. Патогенез камнеобразования состоит из нескольких последовательных стадий, фундаментом которых являются нарушение физико-химических свойств желчи с перенасыщением ее холестерином и снижение сократительной функции желчного пузыря [1, 3]. При нарушенной моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и высокой концентрации холестерина в пузырной желчи создаются условия для формирования и преципитации кристаллов холестерина и их дальнейшего роста с образованием камней. Синтетический эстроген, этинилэстрадиол, аналогично эндогенным эстрогенам, взаимодействуя с рецепторами в печени, оказывает ряд модулирующих эффектов на обмен холестерина. Однако в отличие от собственных эстрогенов его действие является более выраженным за счет большей аффинности к эстрогеновым рецепторам и более продолжительной циркуляции в кровотоке. Результат воздействия эстрогенов – увеличение содержания холестерина в пузырной желчи за счет суммирования множества эффектов: индукции экспрессии ГМГ-СоА-редуктазы и увеличения синтеза холестерина в печени [26, 34]; повышения экспрессии рецепторов ЛПНП в печени и увеличения захвата богатых холестерином ЛПНП [21]; активации липолиза в жировой ткани с повышенным высвобождением липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и дальнейшим транспортом их в печень [14, 27]; увеличения абсорбции холестерина в тонкой кишке [17]. Прогестины, как и натуральный прогестерон, оказывают миорелаксирующий эффект на гладкомышечные клетки стенки желчного пузыря, уменьшают его сократительную активность и фракцию выброса в ответ на стимуляцию холецистокинином, приводя к развитию застойных явлений [24, 37]. Помимо влияния на функцию желчного пузыря прогести-

ны увеличивают активность печеночной липазы, стимулируют захват и расщепление в печени транспортных частиц, насыщенных холестерином (ЛПОНП, ЛПНП, ремнантные хиломикроны), и таким образом повышают выделение холестерина с желчью [11, 36]. Существует мнение, что применяемые в настоящее время низко- и микродозированные КОК существенно не повышают вероятности развития ЖКБ [39]. Однако, согласно нашим данным, при наличии у пациенток с СПКЯ факторов риска ЖКБ назначение КОК может явиться триггером процесса камнеобразования.

Этими факторами в наблюдаемой нами группе, включившей пациенток с СПКЯ (n=22), длительно принимавших КОК и имевших ультразвуковые признаки ЖКБ, явились нарушения обмена липидов в 16 (72,7%) случаях, снижение моторной функции желчного пузыря – 13 (59%), гиперинсулинемия – 17 (77,2%), ожирение или избыточная масса тела – 10 (45,4%), семейный анамнез ЖКБ – в 7 (31,8%) наблюдениях.

Таким образом, пациентки с СПКЯ представляют собой группу, требующую настороженности клиницистов в отношении возможного развития ЖКБ, поскольку наличие у них исходных метаболических нарушений и прием гормональных контрацептивов создают совокупность дополнительных факторов риска холелитиаза как эндогенного, так и ятрогенного происхождения.

Клинический случай

Пациентка Д, 24 лет в январе 2013 г. обратилась с жалобами на периодически возникающие ноющие боли в правом подреберье, преимущественно через 30–40 мин после приема пищи, горький привкус во рту, метеоризм на протяжении 1 мес. Из анамнеза известно, что пациентка с детского возраста наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу дискинезии желчного пузыря по гипотоническому типу.

Среди сопутствующей патологии следует отметить СПКЯ, сопровождавшийся нарушением менструального цикла с менархе по типу олигоменореи, ановуляцией, лабораторными и клиническими признаками гиперандрогении. В течение последних 2 лет пациентка принимала КОК (этинилэстрадиол 30 мкг, дросперинон 3 мг) с целью регуляции менструального цикла.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые розовой окраски. Язык чистый влажный. Рост – 167 см. Масса тела – 71 кг. Индекс массы тела – 25,4 кг/м². Окружность талии – 81 см. Обхват бедер – 102 см. При аускультации легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот округлой формы, при пальпации болезненный в точке желчного пузыря.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимания признаки атерогенной дислипидемии с повышением показателей общего холестерина до 6,2 ммоль/л, ЛПНП – до 3,9 ммоль/л и триглицеридов – 1,9 ммоль/л, гиперинсулинемия (инсулин натощак – 25,7 мкЕд/мл).

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости выявлены эхографические признаки билиарного сладжа. Пациентке была назначена литолитическая терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с желчегонными препаратами и рекомендацией проведения динамического ультразвукового контроля эффективности лечения 1 раз в 3 мес. На фоне лечения пациентка отметила клиническое улучшение, в связи с чем через 1 мес самостоятельно прекратила терапию и дальнейшего контрольного обследования не проходила.

В феврале 2014 г. на фоне продолжающегося приема КОК возобновились ноющие боли в правом подреберье, которые сопровождалась тошнотой, горьким привкусом во рту и вздутием живота. При обследовании в просвете желчного

пузыря были выявлены 5 конкрементов диаметром до 4 мм. Пациентке была назначена литолитическая терапия урсодезоксихолевой кислотой, однако в апреле – июне 2014 г. после погрешностей в диете неоднократно возникали приступы острых болей в правом подреберье по типу желчных коликов, в связи с чем в июле 2014 г. была произведена лапароскопическая холецистэктомия в плановом порядке.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует развитие ЖКБ у больной с СПКЯ на фоне длительного приема комбинированных гормональных контрацептивов. У пациентки имелась совокупность факторов риска камнеобразования: нарушение моторной функции желчного пузыря в анамнезе, длительное применение КОК и наличие метаболических нарушений, ассоциированных с СПКЯ (дислипидемия, ИР). Обнаруженный у пациентки билиарный сладж относится к начальной предкаменной стадии ЖКБ. Выявление ЖКБ на стадии билиарного сладжа (неоднородная желчь, «осадок», стустки) имеет большое практическое значение в связи с обратимостью заболевания на данном этапе в большинстве случаев. Для улучшения реологических свойств желчи и солюбилизации в ней холестерина, а также медикаментозного литолиза холестериновых конкрементов широко используются препараты урсодезоксихолевой кислоты. Литолитический эффект урсодезоксихолевой кислоты обеспечивается за счет ее гидрофильности и способности к образованию жидких кристаллов с холестерином в перенасыщенной желчи, уменьшения всасывания холестерина в кишечнике и ингибирования биосинтеза холестерина в печени [4]. Проведение литолитической терапии в данном клиническом наблюдении могло предотвратить дальнейшее прогрессирование ЖКБ и ее переход в стадию камнеобразования. Следует отметить, что сохранение этиопатогенетических факторов (прием КОК, дислипидемия, гиперинсулинемия, нарушение функции желчного пузыря) требовало, возможно, более длительного применения литолитической терапии с дальнейшим динамическим контролем и при необходимости проведения повторных курсов лечения. Результатом отсутствия адекватного лечения и дальнейшего динамического наблюдения стал переход заболевания во II стадию ЖКБ с дальнейшим развитием хронического калькулезного холецистита, потребовавшего проведения хирургического лечения.

Заключение

Таким образом, пациентки, страдающие СПКЯ, представляют собой группу риска по развитию ЖКБ в связи с высокой распространенностью у них метаболических нарушений, ассоциированных с ее патогенезом. Применение КОК данной категорией женщин значительно повышает риск ЖКБ и может явиться пусковым фактором камнеобразования.

В связи с этим при назначении КОК в этой группе пациенток следует активно выявлять и учитывать индивидуальные риски ЖКБ, среди которых ожирение, нарушение липидного обмена, дисфункциональные расстройства моторики желчного пузыря, ИР и наследственные факторы. Это позволит индивидуализированно подходить к назначению КОК, проводить динамическое наблюдение за состоянием желчного пузыря, своевременно выявлять ЖКБ на ранней предкаменной стадии и проводить соответствующую превентивную терапию дальнейшего прогрессирования литогенеза.

Литература/References

1. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. Пер. с нем. Под общ. ред. В.Т.Ивашкина, А.А.Шептулина. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Gerok V., Blum Kh.E. Zabolevaniia pečeni i zhelchevyveditel'noi sistemy. Per. s nem. Pod obshch. red. V.T.Ivashkina, A.A.Sheptulina. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]

2. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. / Ivanchenkova R.A. Khronicheskie zabolevaniia zhelchevyvodiaschikh putei. M.: Atmosfera, 2006. [in Russian]
3. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. Тер. архив. 2004; 2: 75–9. / Ilchenko A.A. Klassifikatsiia zhelchnokamennoi bolezni. Ter. arkhiv. 2004; 2: 75–9. [in Russian]
4. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. / Leishner U. Prakticheskoe rukovodstvo po zabolevaniim zhelchnykh putei. M.: GEOTAR-MED, 2001. [in Russian]
5. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.E.Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
6. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блэкуэлла, Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / Rukovodstvo po reproduktivnoi meditsine. Pod red. B.Karra, R.Blekuella, R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
7. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J* 2001; 77: 221–9.
8. Acien P, Queda F, Matallin P et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72: 32–40.
9. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (2): 137–45.
10. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66 (4): 513–7.
11. Basdevant A. Steroids and lipid metabolism: Mechanism of action. *Int J Fertil* 1992; 37 (Suppl. 2): 93–7.
12. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N Eng J Med* 1977; 296: 1365–71.
13. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 492–7.
14. Cryer A. Comparative biochemistry and physiology of lipoprotein lipase. In: Borenstajn J (ed.) *Lipoprotein lipase*. Chicago, IL, 1987; p. 277–327.
15. Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000; 31: 528–30.
16. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288–99.
17. Duan LP, Wang HH, Ohashi A, Wang DQ-H. 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: G269–G276.
18. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 239–41.
19. Freeman R, Pollack R, Rosenbloom E. Assessing impaired glucose tolerance and insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome with a muffin test: alternative to glucose tolerance test. *Endocr Pract* 2010; 16 (5): 810–7.
20. Gielkens HA, Lam WF, Coenraad M et al. Effect of insulin on basal and cholecystokinin-stimulated gallbladder motility in humans. *J Hepatology* 1998; 28: 595–602.
21. Gilat T, Konikoff F. Pregnancy and the biliary tract. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 37.
22. Hahn JS, Park JY, Park KG et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2391–4.
23. Isik S, Ozcan HN, Ozuguz 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
24. Kline LW, Karpinski E. Progesterone inhibits gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 2005; 70 (9): 673–9.
25. Kline LW, Karpinski E. Testosterone and dihydrotestosterone inhibit gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 2008; 73: 1174–80.
26. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41 (2): 359–65.
27. Lundholm L, Zang H, Hirschberg AL et al. Key lipogenic gene expression can be decreased by estrogen in human adipose tissue. *Fertil Steril* 2008; 90: 44–8.
28. Luque-Ramirez M, Alpanes M, Escobar-Morreale HF. The determinants of insulin sensitivity, b-cell function, and glucose tolerance are different in patients with polycystic ovary syndrome than in women who do not have hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2010; 94: 2214–21.
29. Mendez-Sanchez N, Vega, H, Uribe M et al. Risk factors for gallstone disease in Mexicans are similar to those found in Mexican-Americans. *Digest Dis Sci* 1998; 43: 935–9.
30. Nakeeb A, Comuzzie AG, Al-Azzawi H et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 940–8.
31. 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.
32. Ness GC, Zhao Z, Wiggins L. Insulin and glucagon modulate hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity by affecting immunoreactive protein levels. *J Biol Chem* 1994; 269: 29168–72.
33. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95: 210–5.
34. 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.
35. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31: 299–303.
36. Sacks FM, Walsh BW. The effects of reproductive hormones on serum lipoproteins: Unresolved issues in biology and clinical practice. *Multidisciplinary perspectives on menopause. Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 272–85.
37. Simon JA, Donald B, Hunninghake MD et al. Effect of Estrogen plus Progestin on Risk for Biliary Tract Surgery in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001; 135 (7): 493–501.
38. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013; 6: 1–13; doi: 10.2147/CLEP.S37559
39. Strom BL, Tamragouri RN, Morse ML et al. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 335–41.
40. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: jusp@mail.ru

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова