

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.37-40

Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности

Ю.Б.Успенская✉, А.А.Шептулин, И.В.Кузнецова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉jusp@mail.ru

Беременность является доказанным фактором риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) и билиарного сладжа (БС). Распространенность у беременных ЖКБ, особенно на стадии БС, высока, однако в значительном числе случаев наблюдается их спонтанное разрешение после родов. Случаи ЖКБ, не регрессирующие после родов, сопряжены с высокой частотой осложнений и хирургических вмешательств. В то же время принципы лечения и профилактики ЖКБ и БС во время беременности не определены.

Цель исследования – выявить факторы риска ЖКБ на стадии БС во время беременности и разработать подходы к его лечению и профилактике.

Материалы и методы. В исследование вошли беременные женщины (n=61) с впервые зафиксированными во время беременности ультразвуковыми признаками БС. Контрольную группу составили 50 здоровых беременных. Пациенткам проводились общеклинические, ультразвуковой, лабораторные методы обследования. Базовая терапия включала препарат урсодезоксихолевой кислоты в дозировке 250–750 мг в течение 2 мес вечерним однократным приемом. Эхографический контроль эффективности лечения БС проводился через 2 мес лечения.

Результаты. Факторами риска формирования БС во время беременности явились отягощенная наследственность по ЖКБ ($p=0,008$), применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p<0,001$), более старший возраст пациенток ($p<0,001$), наличие функциональных расстройств желчевыводящих путей ($p=0,003$), синдром поликистозных яичников ($p=0,031$), дислипидемия ($p=0,001$), использование программ вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности ($p<0,001$) и многоплодная беременность ($p=0,03$). Прогностическими факторами недостаточной эффективности лечения БС препаратами урсодезоксихолевой кислоты в период гестации оказались более старший возраст пациенток ($p=0,001$), наличие синдрома поликистозных яичников в анамнезе ($p=0,075$), применение препаратов прогестерона во время беременности ($p<0,001$), наступление беременности с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий ($p=0,027$), наличие токсикоза беременных ($p<0,001$).

Заключение. Своевременное выявление БС в группах риска, адекватный динамический контроль за его течением и дифференцированный подход к ведению пациенток с БС позволяет повысить эффективность лечения и предотвратить развитие ЖКБ во время беременности. Женщины, имеющие прогностические факторы недостаточной эффективности терапии БС в период гестации, требуют более длительного курса лечения с последующим наблюдением и проведением профилактических мер, направленных на предупреждение его рецидивов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, беременность, факторы риска, женские половые гормоны.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.37-40

Article

Risk factors and features of treatment biliary sludge during pregnancy

Yu.B.Uspenskaya✉, A.A.Sheptulin, 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. Trubetskaia, d. 8, str. 2
✉jusp@mail.ru

Pregnancy is a proven risk for the development of gallstone disease (GSD) and biliary sludge (BS). The prevalence of GSD among pregnant women, especially at the stage of BS, is high, but in a significant number of cases their spontaneous resolution after delivery appears. Cases of GSD not regressing after childbirth associated with a high degree of complications and surgical interventions. Though the principles of treatment and prevention of GSD and BS during pregnancy are not defined.

The aim of the study – to identify the risk factors for the GSD at the BS stage during pregnancy and to work out approaches to its treatment and prevention.

Materials and methods. 61 pregnant women with ultrasound signs of BS detected during this pregnancy were included. The control group consisted of 50 healthy pregnant women. Patients were underwent general clinical, ultrasound, laboratory methods of investigation. The basic therapy included an ursodeoxycholic acid in a dose of 250–750 mg for 2 months in the evening single dose. Ultrasound control of the BS's treatment effectiveness was performed after 2 months of therapy.

Results. The risk factors for the formation of BS during pregnancy were heredity for GSD ($p=0.008$), the sex hormones drugs using during pregnancy ($p<0.001$), the older age of the patient ($p<0.001$), the presence of functional disorders of the biliary tract ($p=0.003$), polycystic ovary syndrome – PCOS ($p=0.031$), dyslipidemia ($p=0.001$), use of artificial reproductive technologies programs – ART ($p<0.001$) and multiple pregnancies ($p=0.03$). The prognostic factors of insufficient effectiveness of BS treatment with ursodeoxycholic acid drugs during the gestation period were the older age of the patients ($p=0.001$), the presence of PCOS ($p=0.075$), the use of progesterone drugs during pregnancy ($p<0.001$), the ART using ($p=0.027$), the presence of hyperemesis gravidarum ($p<0.001$).

Conclusion. Early detection of BS in risk groups, adequate dynamic control over its course and a differentiated approach to the management of patients with BS allows to increase the effectiveness of treatment and prevent the development of GSD during pregnancy. Patients with prognostic factors of insufficient effectiveness of BS treatment during gestation require longer therapy with follow-up to prevent its recurrence.

Key words: gallstone disease, biliary sludge, pregnancy, risk factors, female sex hormones.

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V. Risk factors and features of treatment biliary sludge during pregnancy. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.37-40

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения и стоит на первом месте среди показаний для абдоминальных хирургических операций [1]. Рост распространенности ЖКБ во всем мире продолжает увеличи-

ваться, что, в свою очередь, приводит к неизбежному росту экономических затрат на лечение и снижению качества здоровья населения [2].

В связи с этим вопросы профилактики ЖКБ в группах риска становятся чрезвычайно актуальными. С учетом

патогенеза развития ЖКБ наиболее перспективным признано предупреждение ее развития на ранних стадиях, когда лекарственные воздействия на физико-химические свойства желчи способны предотвратить дальнейшее прогрессирование и формирование желчных конкрементов. К начальной (предкаменной) стадии ЖКБ относят билиарный сладж (БС).

Одним из доказанных факторов риска ЖКБ помимо метаболических (ожирение, дислипидемии, сахарный диабет), алиментарных (западный тип диеты, нерегулярное питание, быстрое снижение массы тела) и наследственных служит гендерная предрасположенность, которая отражается в детородном возрасте в 2–4-кратном увеличении частоты ЖКБ у женщин [3]. Данная предрасположенность реализуется за счет влияния женских половых гормонов на все звенья патогенеза ЖКБ, доказательством чему является прямая зависимость частоты развития заболевания с числом беременностей и родов, а также применением препаратов эстрогенов и прогестерона (гормональные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия) [4–6].

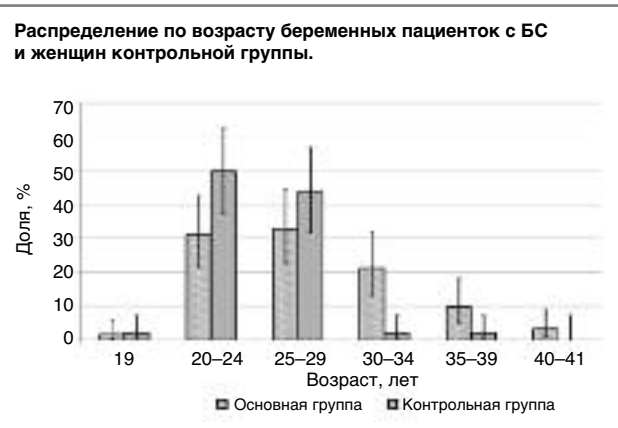
Несмотря на то что роль беременности в развитии ЖКБ не вызывает сомнений, отношение к вопросам профилактики камнеобразования в этот период до сих пор остается неоднозначным. В 2016 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) было сформулировано положение об отсутствии необходимости лечения ЖКБ у беременных, что, на наш взгляд, является не вполне обоснованным [7]. В пользу этого мнения приводятся следующие аргументы. Известно, что БС сопровождает беременность достаточно часто – в 30% случаев, 60% из них спонтанно разрешается после родов. С другой стороны, в период гестации желчные камни образуются в 12% случаев и в 72% из этого числа сохраняются и после родов [8, 9]. Таким образом, создается ложное впечатление о транзитности БС и отсутствии необходимости вмешиваться в почти «физиологическое» для периода беременности явление. В то же время нельзя забывать о тех случаях, когда БС или конкременты сохраняются и после родов, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию осложнений, требующих хирургического лечения. Это указывает на необходимость персонализированного подхода к профилактике и лечению холелитиаза у беременных, что может быть достигнуто при определении групп риска возникновения ЖКБ и БС в этот период. Эти задачи и легли в основу представленного исследования.

Материалы и методы

В исследование была включена 61 беременная с диагнозом БС, основанием для постановки которого стало выявление у данной категории пациенток его ультразвуковых признаков, отсутствовавших по крайней мере на протяжении 6 мес до наступления беременности. Контрольную группу составили 50 здоровых беременных женщин. Пациенткам проводилось общеклиническое и лабораторное обследование с определением стандартных клинических и лабораторных показателей.

При изучении анамнеза уточняли наличие наследственной предрасположенности к ЖКБ, указаний в анамнезе жизни на гепатобилиарную патологию, принимались во внимание использование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и экстракорпорального оплодотворения для наступления зачатия, а также применение препаратов половых гормонов (эстрогены, препараты прогестерона) во время данной беременности.

Пациенткам рекомендовались соблюдение диеты с частым дробным режимом питания 4–5 раз в день, ограничение насыщенных жиров животного происхождения, легкоусвояемых углеводов и включение достаточного количества белка, растительных жиров и продуктов, богатых клетчат-



кой. Для улучшения реологических свойств желчи и купирования ряда диспепсических жалоб назначались лечебные и лечебно-столовые щелочные минеральные воды.

Базисная лекарственная терапия БС включала препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозировке 250–750 мг в течение 2 мес вечерним однократным приемом. Динамический эхографический контроль эффективности лечения БС проводился через 2 мес лечения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21; 95% доверительные границы к частоте (95% доверительный интервал – ДИ) определяли на основе биномиального распределения.

При сравнении числовых показателей в 2 группах рассчитывали статистическую значимость $p1$ среднего арифметического при помощи дисперсионного анализа и распределения рангов при помощи критерия Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова.

Связи между числовыми показателями определялись при помощи коэффициента корреляции Пирсона r и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении сравнительного анализа клинических данных и лабораторных показателей у больных, имевших БС, и беременных женщин группы контроля был выявлен ряд статистически достоверных отличий.

Больные, имевшие БС, в среднем были старше, чем женщины, не имевшие данной патологии во время беременности. Средний возраст пациенток основной группы составил $28,08 \pm 0,67$ года, средний возраст вошедших в группу контроля – $24,4 \pm 0,47$ года ($p < 0,001$); см. рисунок.

У пациенток в возрасте 25–35 лет БС формировался на более ранних сроках беременности, чем у женщин моложе 25 лет, что подтверждается обнаружением статистически достоверной отрицательной корреляционной связи между возрастом и сроком беременности к моменту выявления БС ($r = -0,383$, $p = 0,004$).

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у пациенток с БС составило $24,7 \pm 2$ кг/м². При этом у большинства из них ИМТ был в диапазоне 22–22,5 и 24–27 кг/м² ($p = 0,046$).

У пациенток основной группы среднее число беременностей в анамнезе составило $1,279 \pm 0,152$, тогда как в контрольной – $1,060 \pm 0,135$. Однако эти различия оказались недостоверными ($p = 0,294$).

Беременные с БС достоверно чаще имели в семейном анамнезе случаи ЖКБ. У пациенток с БС наследственность по ЖКБ была отягощена в 20 случаях (32,8% ДИ 22,7–44,3%), в то время как у женщин, не имевших БС, – лишь в 6 (12% ДИ 5,8–21,8%; $p = 0,008$).

Наличие БС сочеталось с более высокой частотой выявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

У пациенток с БС СПКЯ был обнаружен в 10 случаях (16,4% ДИ 9,4–26,2%), у беременных женщин, вошедших в контрольную группу, – в 4 (8% ДИ 3,3–16,6%; $p=0,031$).

Гормональные факторы оказали существенное влияние на формирование БС у наблюдавшихся беременных женщин. Среди пациенток с БС значительно чаще отмечалась многоплодная беременность по сравнению с беременными женщинами без данного заболевания. Многоплодная беременность выявлена у 11 пациенток с БС (18% ДИ 10,6–28,1%) и лишь у 4 беременных женщин без БС (8,00% ДИ 3,3–16,6%; $p=0,03$).

Пациентки, имевшие БС, в 3 раза чаще принимали препараты прогестерона во время беременности, и им в 7 раз чаще проводились процедуры ВРТ для наступления зачатия. В основной группе прием прогестинов во время беременности отмечен в 33 случаях (54,1% ДИ 42,5–65,4%), тогда как в группе контроля – в 8 (16% ДИ 8,6–26,7%; $p<0,001$). Среди больных с БС беременность наступила с применением методик ВРТ у 18 пациенток (29,5% ДИ 19,9–40,8%), в контрольной группе – в 2 случаях (4% ДИ 1,3–10,7%; $p<0,001$).

Была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и возникновением БС во время беременности, что отразилось в более высокой частоте гиперхолестеринемии у беременных основной группы (зафиксирована в 42 случаях; 68,9% ДИ 57,4–78,7%), тогда как в контрольной группе – в 18 (36% ДИ 24,7–48,8%; $p=0,001$). Следует также отметить статистически недостоверную более высокую частоту гипертриглицеридемии в группе пациенток с БС, которая была выявлена в 16 случаях (26,2% ДИ 17,2–37,3%). Кроме того, гипертриглицеридемия достоверно чаще выявлялась у пациенток с СПКЯ. Так, из 10 беременных с СПКЯ гипертриглицеридемия была обнаружена в 7 случаях (70,0% ДИ 44,4–87,8%), в то время как у 51 больной, не имевшей СПКЯ, повышенный уровень триглицеридов зафиксирован только в 9 случаях (17,6% ДИ 9,8–28,6%; $p=0,002$). Эти данные подтвердились выявленной положительной корреляционной взаимосвязью между гипертриглицеридемией и наличием СПКЯ ($r=0,441$, $p<0,001$).

Ожидаемой оказалась положительная корреляция между гипертриглицеридемией и ИМТ ($r=0,624$, $p<0,001$). С повышением ИМТ отмечалось значительное увеличение числа случаев гипертриглицеридемии.

Функциональные расстройства желчевыводящих путей (ФР ЖВП) достоверно чаще встречались у беременных с БС: из 61 пациентки – в 25 случаях (40,9% ДИ 30,1–52,7%), в контрольной группе нарушения сократительной функции ЖВП отмечены лишь у 8 женщин (16% ДИ 8,6–26,8%; $p=0,003$). При этом значимую роль в развитии ФР ЖВП у пациенток с БС сыграли гормональные влияния. Так, у беременных с БС были выявлены корреляции между наличием ФР ЖВП (гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей) и применением прогестинов во время беременности ($r=0,366$, $p=0,004$), в том числе их интравагинальных форм ($r=0,27$, $p=0,035$), наступлением беременности после применения ВРТ ($r=0,265$, $p=0,039$), а также особенностями течения беременности – наличием многоплодной беременности ($r=0,563$, $p<0,001$).

Практически у 1/2 пациенток с БС беременность сопровождалась симптомами токсикоза беременных (47,6% ДИ 36,14–59,15%). Выявлена корреляционная взаимосвязь между возникновением токсикоза беременных и сроком беременности на момент выявления БС ($r=-0,745$, $p<0,001$).

Среди больных, имевших токсикоз беременности, БС обнаруживался на значительно более ранних сроках гестации в сравнении с пациентками, его не имевшими. Средний срок беременности к моменту диагностирования БС у женщин, имевших токсикоз беременных, составил $9,8\pm 0,8$ нед, у пациенток с его отсутствием – $20,8\pm 1$ нед ($p<0,001$).

Таким образом, полученные результаты подтверждают роль признанных факторов риска ЖКБ (дислипидемия, старший возраст, наследственность по ЖКБ) и свидетельствуют о роли гормональных факторов, предрасполагающих к формированию БС в период беременности.

Оценка эффективности лечения БС во время беременности

На фоне лечения УДХК регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74% ДИ 44,06–66,94%). Неполный регресс сладжа или отсутствие эффекта от терапии отмечены у 27 беременных (45% ДИ 33,67–56,76%).

При проведении однофакторного анализа были выявлены прогностические факторы, снижающие эффективность лечения БС: наступление беременности после программ ВРТ, прием прогестинов во время беременности, более старший возраст и наличие СПКЯ в анамнезе.

Зафиксирована достоверная взаимосвязь между неполным регрессом БС после лечения и наличием у наблюдаемых больных токсикоза беременных. Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после лечения токсикоз беременных был отмечен в 17 случаях (63,0% ДИ 46,0–77,6%), из 33 женщин, его не имевших, – в 12 случаях (36,4% ДИ 22,9–51,8%; $p=0,036$).

Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после проведенного лечения в 12 случаях (44,4% ДИ 28,7–61,2%) беременность возникла после использования программ ВРТ. Из 33 женщин с полным регрессом БС применение программ ВРТ для наступления данной беременности отмечалось в 3 случаях (18,2% ДИ 9,0–31,9%; $p=0,027$). Из 33 пациенток, принимавших прогестины, полный регресс БС был достигнут у 11 (33,33%), а из 28 не принимавших прогестины полный регресс БС отмечен у 23 лиц (82,14%; $p<0,001$). Отношение шансов полного регресса БС у пациенток, не принимавших и принимавших прогестины, составило 2,46 (доверительные границы к отношению шансов 1,48–4,11).

Была обнаружена обратная корреляция между возрастом пациенток и полным регрессом БС на фоне лечения. Из 20 женщин в возрасте моложе 25 лет полный регресс БС отмечен у 17 (85,0% ДИ 68,3–94,3%), из 33 пациенток в возрасте 25–34 года полный регресс БС был достигнут в 15 случаях (45,5% ДИ 30,8–60,8%). Из 8 женщин возрастной группы 35 лет и старше полный регресс БС отмечен у 2 (25,0% ДИ 8,5–52,7%; $r=-0,419$, $p=0,001$).

Из 51 женщины, не имевшей СПКЯ в анамнезе, полный регресс БС был зафиксирован у 31 (60,8% ДИ 48,1–72,4%), в то время как из 10 пациенток с СПКЯ в анамнезе полный регресс БС отмечен у 3 (30,0% ДИ 12,2–55,6%). Различия оказались близкими к достоверным ($p=0,075$).

Обсуждение

Выявленными в ходе проведенного статистического анализа результатов исследования факторами риска формирования БС во время беременности оказались отягощенная наследственность по ЖКБ ($p=0,008$), применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p<0,001$), более старший возраст пациенток ($p<0,001$), наличие ФР ЖВП ($p=0,003$) и СПКЯ ($p=0,031$), дислипидемия ($p=0,001$), использование программ ВРТ для наступления беременности ($p<0,001$) и многоплодная беременность ($p=0,03$).

Неожиданным было отсутствие у наблюдавшихся пациенток взаимосвязи между формированием БС и наличием избыточной массы тела или ожирением, на что указывает среднее значение их ИМТ $24,7\pm 2$ кг/м². Этот результат принципиально отличается от данных в общей популяции, где избыточная масса тела и ожирение признаны факторами риска ЖКБ [3, 10].

В то же время гипертриглицеридемия, в значительной степени повышавшая вероятность развития БС, коррелировала с ИМТ ($r=0,624$, $p<0,001$) и наличием в анамнезе

СПКЯ ($r=0,441$, $p<0,001$). Значительное увеличение числа случаев гипертриглицеридемии у лиц с повышением ИМТ является закономерным и ожидаемым.

Функциональные расстройства двигательной активности желчного пузыря достоверно чаще встречались у беременных с БС, превышая в 2 раза этот показатель у пациенток контрольной группы ($p=0,003$) и в общей популяции [11]. Заслуживающим внимания оказалось значительно более частое выявление у пациенток с БС ФР ЖВП в первой половине беременности ($p=0,001$). Объяснением этому может быть влияние приема прогестинов, назначаемых преимущественно в I–II триместрах беременности. Данное предположение подтвердилось обнаруженной корреляцией ФР ЖВП с применением прогестинов во время беременности ($r=0,366$, $p=0,004$), в том числе их интравагинальных форм ($r=0,27$, $p=0,035$), а также с наступлением беременности после применения ВРТ ($r=0,265$, $p=0,039$).

Из изложенного можно заключить, что использование программ ВРТ и препаратов прогестерона во время беременности является фактором риска развития БС, в связи с чем целесообразно проведение скрининга беременных женщин, имеющих данную дополнительную гормональную нагрузку.

Полученные в рамках проведенного исследования данные указывают на взаимосвязь БС с токсикозом беременных. У пациенток, имевших токсикоз беременности, БС обнаруживался на значительно более ранних сроках гестации в сравнении с пациентками, его не имевшими ($r=-0,745$, $p<0,001$). Эти данные дают основание полагать, что ограничительная диета, невозможность регулярного и полноценного приема пищи женщинами, имеющими токсикоз беременных, способствуют более раннему развитию БС.

На фоне лечения УДХК полный регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74% ДИ 44,06–66,94%), что ниже, чем в общей популяции, где элиминация БС при использовании препаратов УДХК в течение 3 мес составляет 75–85% [7, 12, 13]. По-видимому, персистенция и даже усиление влияния этиологических факторов камнеобразования на протяжении гестационного периода определяют большую резистентность БС к лечению, чем в общей популяции. Наличие СПКЯ, ассоциированного с множеством метаболических нарушений, общих с факторами риска ЖКБ (инсулинорезистентность, нарушения жирового обмена и т.д.) [14, 15], очевидно, вносит дополнительный вклад в формирование большей устойчивости к традиционной терапии БС наряду с факторами риска, присутствующими беременными.

Таким образом, женщины, имеющие факторы риска ЖКБ и БС, требуют динамического контроля с помощью ультразвукового исследования за состоянием желчного пузыря во время беременности, проведения лечения УДХК при выявлении его признаков, а при наличии факторов, определяющих большую толерантность к лечению, – более длительных и/или повторных курсов терапии.

Выводы

Факторами риска формирования БС во время беременности являются отягощенная наследственность по ЖКБ ($p=0,008$), применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p<0,001$), более старший возраст пациенток ($p<0,001$), наличие ФР ЖВП ($p=0,003$) и СПКЯ ($p=0,031$), дислипидемия ($p=0,001$), использование программ ВРТ для наступления беременности ($p<0,001$), многоплодная беременность ($p=0,03$).

Прогностическими факторами недостаточной эффективности лечения БС препаратами УДХК в период гестации служат более старший возраст пациенток ($p=0,001$), наличие СПКЯ в анамнезе ($p=0,075$), применение препаратов прогестерона во время беременности ($p<0,001$), наступление беременности с использованием программ ВРТ ($p=0,027$), наличие токсикоза беременных ($p<0,001$).

Своевременное выявление БС в группах риска, адекватный динамический контроль за его течением и дифференцированный подход к ведению пациенток позволяют повысить эффективность лечения и предотвратить развитие ЖКБ во время беременности.

Пациентки, имеющие прогностические факторы недостаточной эффективности лечения БС в период гестации, требуют более длительного курса лечения с последующим наблюдением и проведением профилактических мер, направленных на предупреждение его рецидивов.

Литература/References

- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. / Il'chenko A.A. Zhelchnokamennaya bolezn'. M.: Anaharsis, 2004. [in Russian]
- Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. и др. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2013. / Skvorcova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. i dr. Zhelchnokamennaya bolezn'. Sovremennyye podhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Posobie dlya vrachej. M.: Forte print, 2013. [in Russian]
- Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. / Ivanchenkova R.A. Hronicheskie zabolevaniya zhelchevyvodyashchih putej. M.: Atmosfera, 2006. [in Russian]
- Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet* 1973; 1: 1399–404.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–9.
- 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.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65: 146–81.
- 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.
- 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.
- Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J* 2001; 77: 221–9.
- Юрьева Е.Ю., Лемин Т.Л., Ивашкин В.Т. Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2007; 2: 5–8. / Yur'eva E.Yu., Lemina T.L., Ivashkin V.T. Diagnostika i vozmozhnosti korrektsii funktsional'noy patologii biliarnogo trakta. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2007; 2: 5–8. [in Russian]
- Иоффе А.Ю., Ткач О.С., Стельмах А.И. Частота образования желчных конкрементов и возможности их медикаментозного литолиза после резекции желудка. *Сучастна гастроентерологія*. 2005; 1: 80–2. / Ioffe A.Yu., Tkach O.S., Stel'mah A.I. Chastota obrazovaniya zhelchnykh konkrementov i vozmozhnosti ih medikamentoznogo litoliza posle rezektsii zheludka. *Suchastna gastroenterologiya*. 2005; 1: 80–2. [in Russian]
- Sugerman H, Brewer W, Shiffman M et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995; 169 (1): 91–6.
- Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000; 31: 528–30.
- Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31: 299–303.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: juspr@mail.ru
Шептулин Аркадий Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»