



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81

Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корригирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени

Гаврилова Н.П.¹, Селивёрстов П.В.², Айрапетян М.С.³, Ситкин С.И.^{2,4,5}, Радченко В.Г.²

¹ Санкт-Петербургский медико-социальный институт

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

⁴ ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России

⁵ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormone therapy corrects metabolic abnormalities in postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease

N.P. Gavrilova¹, P.V. Seliverstov², M.S. Ayrapetyan³, S.I. Sitkin^{2,4,5}, V.G. Radchenko²

¹ Saint-Petersburg Medico-Social Institute (SPbMSI)

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

⁴ State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of FMBA of Russia

⁵ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

Для цитирования: Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корригирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 77–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81

For citation: Gavrilova N.P., Seliverstov P.V., Ayrapetyan M.S., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormone therapy corrects metabolic abnormalities in postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 77–81. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81

Гаврилова Надежда Петровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии

Селивёрстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Айрапетян Маргарита Саргисовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии и репродуктологии

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса; ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии; НИГ эпигенетики и метагеномики в перинатологии и педиатрии Института перинатологии и педиатрии

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н. профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Nadezhda P. Gavrilova, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology

Pavel V. Seliverstov, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Clinical pharmacology and Nephrology

Margarita S. Ayrapetyan, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD, Associate Professor; Leading Researcher; Institute of Perinatology and Pediatrics

Valerii G. Radchenko, Professor, Department of Internal Diseases, Clinical pharmacology and Nephrology

✉ **Corresponding author:**

**Гаврилова
Надежда Петровна**
Nadezhda P. Gavrilova
nadushenka1@yandex.ru

Резюме

Цель исследования — разработать и внедрить в практику алгоритм ведения пациенток перименопаузального возраста, страдающих менопаузальным метаболическим синдромом и имеющих расстройства гепатобилиарной системы (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), холестаза, билиарный сладж), выявление эффективности менопаузальной гормональной терапии (Фемостон) в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой. Под наблюдением находилась 60 женщин с указанным комплексом синдромов в возрасте от 45 до 60 лет. Проведено проспективное клиническое и лабораторное обследование, определен модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) до лечения и спустя 6 месяцев. Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола соответственно значительно изменились. Выявлены позитивные изменения липидного спектра, статистически значимое снижение уровня трансаминаз и билирубина, показатели коагулограммы остались практически неизменными. Совместное применение низкодозированной менопаузальной гормональной терапии и УДХК приводит к выраженной положительной динамике в липидном спектре за счет снижения общего холестерина сыворотки (ОХС) с $5,92 \pm 0,45$ ммоль/л до $4,90 \pm 0,46$ ммоль/л, триглицеридов с $2,01 \pm 0,87$ до $1,07 \pm 0,65$ ммоль/л, повышения ЛПВП с $1,41 \pm 0,25$ до $1,81 \pm 0,31$ ммоль/л, снижения ЛПНП с $3,48 \pm 0,72$ до $2,70 \pm 0,53$ ммоль/л и ЛПОНП с $1,26 \pm 0,58$ ммоль/л до $0,55 \pm 0,34$ ммоль/л).

Установлено, что совместное применение низкодозированной МГТ и УДХК эффективно снижает активность ферментов: АЛТ — с $27,76 \pm 9,1$ до $17,35 \pm 7,6$ ед./л; АСТ — с $22,56 \pm 4,7$ ед./л до $17,45 \pm 6,64$ ед./л, ЩФ — с $146,26 \pm 63,77$ ед./л до $90,37 \pm 29,1$ ед./л. Нормализуется уровень билирубина и его фракций: общий билирубин в основной группе уменьшился с $11,45 \pm 6,34$ до $7,32 \pm 4,56$ мкмоль/л. Фемостон и УДХК положительно воздействуют на проявления климактерического синдрома, нормализуют липидный профиль, оказывая позитивное влияние на гепатобилиарную систему. Комбинированная терапия приводит к улучшению функции печени, снижению риска прогрессирования НАЖБП и повышению качества жизни пациенток.

Ключевые слова: гормональная заместительная терапия, менопаузальная гормональная терапия, менопаузальный метаболический синдром, Фемостон, урсодезоксихолевая кислота

Summary

The purpose of the study is to develop and introduce into clinical practice an algorithm for managing perimenopausal patients suffering from menopausal metabolic syndrome (MMS) and having hepatobiliary system disorders (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholestasis, biliary sludge), to identify the effectiveness of menopausal hormone therapy (Femoston) in combination with ursodeoxycholic acid. 60 women with the specified syndromes aged 45 to 60 years were included in the study. Prospective clinical and laboratory examinations were performed, a modified menopause index (MMI) was measured before treatment and after 6 months. The levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol have changed significantly. Beneficial changes in the lipid spectrum and a statistically significant decrease in transaminases and bilirubin levels were identified. The combined use of low-dose menopausal hormone therapy and udhc leads to a pronounced positive dynamics in the lipid spectrum by reducing total serum cholesterol (OHS) from 5.92 ± 0.45 mmol/l to 4.90 ± 0.46 mmol/l, triglycerides from 2.01 ± 0.87 to 1.07 ± 0.65 mmol/l, increasing HDL from 1.41 ± 0.25 to 1.81 ± 0.31 mmol/l, reducing LDL from 3.48 ± 0.72 up to 2.70 ± 0.53 mmol/l and VLDL from 1.26 ± 0.58 mmol/l to 0.55 ± 0.34 mmol/l; It was found that the combined use of low — dose MGT and udhc effectively reduces the activity of enzymes: ALT — from 27.76 ± 9.1 to 17.35 ± 7.6 units/l; AST — from 22.56 ± 4.7 units/l to 17.45 ± 6.64 units/l, schf-from 146.26 ± 63.77 units/l to 90.37 ± 29.1 units/l. the level of bilirubin and its fractions is Normalized: the total bilirubin in the main group decreased from 11.45 ± 6.34 to 7.32 ± 4.56 mmol/l. The coagulogram has not changed. Femoston and ursodeoxycholic acid improved the climacteric syndrome, normalized the lipid profile, and had a beneficial effect on the hepatobiliary system. The combination therapy improved liver function, improved the quality of life of patients, and reduced the risk of NAFLD progression.

Keywords: Femoston, menopausal metabolic syndrome, menopausal hormone therapy, hormone replacement therapy, ursodeoxycholic acid

Введение

Период менопаузального перехода в жизни женщины представляет собой сложный комплекс изменений в организме, который может приводит к развитию разнообразных патологических состояний [1]. Женщины с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) часто не получают адекватную гормональную терапию в связи с наличием абсолютных или относительных противопоказаний для применения эстроген-содержащих препаратов. К таким относительным противопоказаниям относятся

хронические заболевания печени (ХЗП), в том числе неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), синдром холестаза, сахарный диабет 2-го типа (СД-2) или нарушение толерантности к глюкозе (НТТ), дислипидемия, а также гипертоническая болезнь (ГБ) и другие сердечно-сосудистые заболевания.

ММС порождает двойственное состояние: с одной стороны, указанные противопоказания ограничивают применение препаратов для адекватной терапии, а с другой стороны — они являются составляющими

метаболического синдрома. Возникает замкнутый круг проблем, требующих решения.

Связь между патологией гепатобилиарной системы и репродуктивными органами установлена давно. Взаимоотношения между состоянием печени и продукцией женских половых гормонов, часто встречающееся сочетание их нарушений, а также необходимость применения гормональной терапии, влияющей на деятельность печени, объясняют повышенный интерес к изучению функционального состояния печени у гинекологических больных. По мнению З.М. Дубоссарской и Ю.А. Дубоссарской, как избыток половых стероидов, так и их дефицит, например, при ММС, крайне неблагоприятно влияют на различные функции печени [2]. Старение яичников с гипострогией через развитие ММС тесно связано с тяжелым стеатозом, стеатогепатитом и фиброзом печени [3]. В большом популяционном исследовании 808 женщин 40–59 лет, проведенном в Германии, было показано, что именно менопаузальный статус является независимым фактором риска развития стеатоза печени после поправки на другие факторы, связанные с метаболическим синдромом. Было отмечено, что женщины с НАЖБП имели значимо более низкую концентрацию эстрадиола [4]. Исследование 488 женщин в постменопаузе с гистологически установленной НАЖБП продемонстрировало, что независимо от возраста и метаболических факторов, чем дольше наблюдается дефицит эстрогенов в постменопаузе, тем выше риск развития фиброза печени [5]. Считается, что применение препаратов эстрогенов может, по крайней мере, теоретически защитить от развития и прогрессирования НАЖБП [3].

Однако, прием препаратов, имеющих в своем составе эстрогены и прогестерон (или их аналоги) может вызвать лекарственный холестаз. Причем, речь идет не только о комбинированных оральных контрацептивах, но и о средствах для менопаузальной заместительной терапии (МГТ), поскольку они содержат натуральный эстроген и синтетические прогестины. Симптомы этого заболевания схожи с другой нередко встречающейся патологией — внутриспеченочным холестазом беременных [6]. Кроме того, у женщин с НАЖБП в постменопаузе МГТ может быть связана с повышенным риском более тяжелого лобулярного воспаления [7].

Учитывая способность эстрогенов способствовать развитию патологических изменений в печени

и желчевыводящих путях по типу холестаза (нарушение целостности мембран, микрофиламентов, клеточных соединений), а также тяжелого лобулярного воспаления (у пациентов с НАЖБП), необходима как эффективная профилактика, так и своевременная патогенетическая терапия таких состояний. Препаратом выбора при этом является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — нетоксичная гидрофильная желчная кислота, продемонстрировавшая эффективность при холестатических поражениях печени в многочисленных клинических исследованиях [8, 9].

Результаты исследования Baisini O. et al. (2004) показали, что одновременный прием УДХК и контрацептивных препаратов не влияет на фармакокинетику этинилэстрадиола. Как концентрация данного вещества в плазме, так и показатели его максимальной концентрации не различались у пациентов, получающих УДХК или плацебо. Таким образом, можно исключить индукцию цитохрома Р450 при приеме УДХК, а, следовательно, и повышение интенсивности метаболизма этинилэстрадиола. УДХК, соответственно, может назначаться одновременно с контрацептивными средствами, так и с препаратами для ЗГТ [10]. Научное исследование, проведенное нами ранее (2010–2013 гг.) на базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии и кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова объективно доказывает эффективность лечения пациентов низкодозированным циклическим комбинированным препаратом и УДХК (в дозе 8 мг/кг массы тела). Длительность такого курса комбинированного лечения должна составлять не менее 12 месяцев [11].

У женщин к периоду постменопаузы накапливается определенный «багаж» сопутствующих заболеваний. К сожалению, на сегодняшний день не разработан четкий алгоритм обследования органов ЖКТ у таких пациенток, равно как и оценка факторов риска по развитию сопутствующих заболеваний и их осложнений.

Целью исследования явились разработка и внедрение в клиническую практику алгоритма ведения пациенток перименопаузального возраста, страдающих ММС и имеющих поражения гепатобилиарной системы (НАЖБП, холестаз, сладж-синдром), дислипидемию, ГВ, СД-2 или НТГ, а также оценка эффективности сочетанного применения низкодозированной МГТ и УДХК.

Материалы и методы

В 2017/2018 годах проведено клиническое проспективное исследование с участием 60 пациенток с ММС и НАЖБП в возрасте от 45 до 60 лет. Исследовательская группа включала 40 пациенток, группа контроля — 20. Все пациентки имели примерно одинаковые социально-демографические показатели. Обследование включало:

общеклинические, лабораторные (тест FibroMax), ультразвуковые и инструментальные методы исследования (биоимпедансометрия), до лечения и после (6 месяцев спустя). Пациентам был назначен в течение полугода циклический комбинированный препарат (17β-эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг) и урсодезоксихолевая кислота в стандартной дозе.

Результаты

Совместное применение низкодозированной менопаузальной гормональной терапии и УДХК

приводит к выраженной положительной динамике в липидном спектре за счет снижения общего

холестерина сыворотки (ОХС) с $5,92 \pm 0,45$ ммоль/л до $4,90 \pm 0,46$ ммоль/л, триглицеридов с $2,01 \pm 0,87$ до $1,07 \pm 0,65$ ммоль/л, повышения ЛПВП с $1,41 \pm 0,25$ до $1,81 \pm 0,31$ ммоль/л, снижения ЛПНП с $3,48 \pm 0,72$ до $2,70 \pm 0,53$ ммоль/л и ЛПОНП с $1,26 \pm 0,58$ ммоль/л до $0,55 \pm 0,34$ ммоль/л.

Установлено, что совместное применение низкодозированной МГТ и УДХК эффективно снижает активность ферментов: АЛТ — с $27,76 \pm 9,1$ до $17,35 \pm 7,6$ ед./л; АСТ — с $22,56 \pm 4,7$ ед./л до $17,45 \pm 6,64$ ед./л, ЩФ — с $146,26 \pm 63,77$ ед./л до $90,37 \pm 29,1$ ед./л. Нормализуется уровень билирубина и его фракций: общий билирубин в основной группе уменьшился с $11,45 \pm 6,34$ до $7,32 \pm 4,56$ мкмоль/л.

Изначально при ультразвуковом исследовании (УЗИ) гепатобилиарной системы у большинства пациенток основной группы выявлялись признаки жирового гепатоза 2 и 3 степени (по Бацкову С. С. [12]), а также гипомоторная дискинезия желчного пузыря и билиарный сладж в виде взвеси микролитов и мелких гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела и не дающих акустической тени. При повторном УЗИ, после терапии, отмечалась тенденция к улучшению состояния печени с преобладанием жирового гепатоза 1 и 2 степени за счет нормализации размеров печени, экзогенности, структуры и визуализации печеночных вен. Плотность содержимого желчного пузыря также уменьшилась и характеризовалась отсутствием гиперэхогенных частиц и эхонеоднородной желчи. Положительная динамика УЗ картины доказывает эффективность применения комбинированной терапии и благоприятного прогноза на тяжесть течения жирового поражения печени, что способствует профилактике прогрессирования НАЖБП.

Подобные изменения указывают на нормализацию показателей липидного обмена и основных печеночных ферментов (см. таблицу 1).

Выявлено отсутствие влияния применения низкодозированной МГТ и УДХК на гормональный статус пациенток: изменения уровня ФСГ (с $100,35 \pm 15,6$ до $55,64 \pm 13,43$ мМЕ/мл при применении комбинированной терапии и с $99,5 \pm 12,03$ до $55,3 \pm 9,14$ мМЕ/мл при применении монотерапии) и эстрадиола (с $19,95 \pm 6,84$ до $90,07 \pm 11,06$ мМЕ/мл при применении комбинированной терапии и с $23,54 \pm 12,01$ до $93,317 \pm 11,31$ мМЕ/мл при применении монотерапии) имели достоверную положительную динамику и статистически не различались при использовании комбинированной или монотерапии. Из этого следует: МГТ статистически достоверно одинаково эффективно устраняет проявления климактерического синдрома и ММС у пациенток при регулярном приеме препарата в адекватной дозе.

Комбинированное назначение низкодозированной МГТ и УДХК действительно воздействовало на основные проявления менопаузального метаболического синдрома: масса тела пациенток, получавших комбинированную терапию, имела тенденцию к снижению (с $80,12 \pm 2,34$ кг до $79,34 \pm 5,63$ кг), в отличие от пациенток, принимавших только низкодозированную МГТ (разница статистически не значима).

Комбинированное применение низкодозированной МГТ и УДХК привело к статистически значимому снижению ММИ (с $46,03 \pm 1,31$ до $29,06 \pm 8,23$ баллов); при этом прием низкодозированной МГТ и УДХК не изменил основные показатели коагулограммы (тромбиновое время, фибриноген, протромбиновый индекс). Это означает, что МГТ эффективно модулирует основные симптомы и проявления климакса, такие как приливы жара, потливость, перепады настроения, утомление.

По данным теста FibroMax, предусматривающего оценку активности процесса, фиброза, стеатоза, метаболических нарушений, зарегистрирована положительная динамика по всем показателям, включая степень выраженности стеатоза. Подобные

Таблица 1.
Динамика биохимических показателей в основной и контрольной группах

Примечание:

* $p < 0,05$ (Доверительная вероятность),

** $p < 0,01$ (Доверительная вероятность).

Table 1.
Dynamics of biochemical parameters in the main and control groups

Note:

* $p < 0,05$ (confidence level),

** $p < 0,01$ (confidence level).

№ п/п	Показатели	Ед. изм.	Основная группа, М±m		Контрольная группа, М±m	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Масса тела	кг	$80,12 \pm 2,34$	$79,34 \pm 5,63$	$79,7 \pm 8,74$	$79,28 \pm 7,5$
2	Общий ХС	ммоль/л	$5,92 \pm 0,45$	$4,90 \pm 0,46^{**}$	$6,04 \pm 0,66$	$6,15 \pm 0,37$
3	ТГ	ммоль/л	$2,01 \pm 0,87$	$1,07 \pm 0,65^{**}$	$1,97 \pm 0,85$	$2,25 \pm 0,74$
4	ЛПНП	ммоль/л	$3,48 \pm 0,72$	$2,70 \pm 0,53^{**}$	$3,36 \pm 0,37$	$3,05 \pm 0,60$
5	ЛПОНП	ммоль/л	$1,26 \pm 0,58$	$0,55 \pm 0,34^{**}$	$1,51 \pm 0,77$	$1,84 \pm 0,73$
6	ЛПВП	ммоль/л	$1,41 \pm 0,25$	$1,81 \pm 0,31^{**}$	$1,27 \pm 0,32$	$1,29 \pm 0,30$
7	КА	-	$3,82 \pm 1,61$	$1,75 \pm 0,56^{**}$	$3,91 \pm 2,32$	$4,23 \pm 1,56$
8	ЩФ	ед/л	$146,26 \pm 63,77$	$90,37 \pm 29,1^{**}$	$86,55 \pm 20,23$	$135,745 \pm 31,7$
9	АЛТ	ед/л	$27,76 \pm 9,1$	$17,35 \pm 7,6^{**}$	$22,45 \pm 7,89$	$46,91 \pm 2,34$
10	АСТ	ед/л	$22,56 \pm 4,7$	$17,45 \pm 6,64^{**}$	$14,6 \pm 4,23$	$45,3 \pm 7,54$
11	Билирубин общий	мкмоль/л	$11,45 \pm 6,34$	$7,32 \pm 4,56^{**}$	$9,56 \pm 4,61$	$12,01 \pm 5,09$
12	Билирубин прямой	мкмоль/л	$1,76 \pm 1,05$	$1,16 \pm 0,8^{**}$	$1,99 \pm 1,18$	$2,15 \pm 1,18$
13	Билирубин не прямой	мкмоль/л	$6,78 \pm 4,63$	$5,61 \pm 5,31$	$7,32 \pm 1,45$	$8,23 \pm 2,67$
14	Глюкоза	ммоль/л	$4,53 \pm 0,78$	$4,01 \pm 0,04^{**}$	$4,97 \pm 0,24$	$5,01 \pm 0,52$
15	ФСГ	мМЕ/мл	$100,35 \pm 15,6$	$55,64 \pm 13,43$	$99,5 \pm 12,03$	$55,3 \pm 9,14$
16	Эстрадиол	мМЕ/мл	$19,95 \pm 6,84$	$90,07 \pm 11,06$	$23,54 \pm 12,01$	$93,317 \pm 11,31$
17	ПТИ	%	$98,42 \pm 10,2$	$93,55 \pm 9,42$	$96,76 \pm 8,23$	$95,51 \pm 7,03$
19	Фибриноген	г/л	$2,85 \pm 0,48$	$2,82 \pm 0,54$	$2,81 \pm 0,56$	$2,83 \pm 0,55$
20	Тромбиновое время	с	$16,49 \pm 1,42$	$16,37 \pm 1,19$	$15,85 \pm 1,36$	$15,87 \pm 1,25$

изменения также свидетельствуют в пользу положительной динамики в результате предложенной комбинированной терапии.

При применении низкодозированной МГТ и УДХК отмечалась четкая положительная

динамика показателей качества жизни по общему суммарному баллу, а также по шкалам физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья.

Выводы

У женщин в период перименопаузального перехода часто встречаются симптомы климактерического синдрома и ММС, этиопатогенетическим методом лечения которого является МГТ.

Поскольку МГТ включает сложную комбинацию препаратов, то перед началом терапии необходимо тщательное обследование пациентки, в том числе обязательным является изучением функции печени.

Эффективно доказанным методом лечения у пациенток с ММС является сочетание МГТ и УДХК. Предложенная комбинация способствует наиболее быстрому достижению терапевтических эффектов как в отношении проявлений климактерического синдрома, так и в отношении ММС, улучшению функции печени, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и повышению качества жизни пациенток.

Литература | References

1. Татарова Н. А. Предохранительный клапан для медикаментозной менопаузы // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — № 4 (27). — С. 111–116.
Tatarova N. A. Safety valve for the drug menopause. StatusPraesens. *Gynecology, obstetrics, barren marriage*. 2015; (4): 111–116.
2. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А. Метаболический синдром и гинекологические заболевания // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 2 (29). — С. 27–38.
Dubossarskaya Z. M., Dubossarskaya Yu. A. Metabolic syndrome and gynecological diseases. *Meditsinskie aspekty zdorov'ia zhenshchiny*. 2010; (2): 27–38.
3. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*. 2017;34 (6): 1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.
4. Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U, Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut*. 2007;56 (4): 594–595. DOI: 10.1136/gut.2006.115345
5. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Yates K, Unalp-Arida A, Lavine JE, Clark JM, Diehl AM, Suzuki A; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64 (1):85–91. DOI: 10.1002/hep.28514.
6. Dalén E, Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters. *Acta Med Scand*. 1974; 195 (6): 459–463.
7. Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Lavine JE, Yates K, Klair J, Terrault NA, Clark JM, Unalp-Arida A, Diehl AM, Suzuki A; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Patient Sex, Reproductive Status, and Synthetic Hormone Use Associate With Histologic Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15 (1): 127–131.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.034.
8. Губергриц Н. Б. Внутрпеченочный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Сучасна гастроэнтерология. — 2003. — № 2 (12). — С. 12–18.
Gubergrits N. B. Intrahepatic cholestasis. Etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Modern Gastroenterology*. 2003;2 (12): 12–18
9. Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — № 8 (108). — С. 4–10.
Radchenko VG, Seliverstov PV, Sitkin SI. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014; (8): 4–10.
10. Baisini O, Benini F, Petraglia F, Kuhnz W, Scalia S, Marschall HU, Brunetti G, Tauschel HD, Lanzini A. Ursodeoxycholic acid does not affect ethinylestradiol bioavailability in women taking oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60 (7): 481–487. DOI: 10.1007/s00228-004-0796-2.
11. Гаврилова Н. П., Татарова Н. А. Коррекция метаболизма в перименопаузе совместным применением заместительной гормональной терапии и урсодезоксихолевой кислоты // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 7–1. — С. 42–45.
Gavrilova N. P., Tatarova N. A. Correction of the metabolic rate in perimenopause of joint application of hormone replacement therapy and Ursodex. *Fundamental Research*. 2013; (7–1): 42–45.
12. Ткаченко Е. И., Бацков С. С. Возможности использования в амбулаторно-поликлинической практике ультразвукового метода исследования для диагностики заболеваний гепатобилиарной системы // Терапевтический архив. — 1992. — Том 64, № 1. — С. 78–83.
Tkachenko EI, Batskov SS. The possibilities of using an ultrasonic study method for the diagnosis of hepatobiliary diseases in outpatient polyclinic practice. *Ter Arkh*. 1992;64 (1): 78–83.