

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: Современные методы медикаментозной терапии

гепатозов у беременных

Выполнила студентка группы 15С04 группы

Халенко Владислава Валерьевна

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Мозговая Елена Витальевна

Санкт-Петербург

2021 год

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений и условных обозначений.....	3
Введение.....	4
Актуальность темы .....	4
Цель и задачи исследования .....	8
Глава I.....	9
Литературная обзор.....	9
1. Этиология раннего токсикоза.....	9
2. Диагностика и лечение лечения ранних токсикозов.....	15
3. Лекарственные гепатопатии у беременных .....	22
4. Гепатопротекция во время беременности .....	28
Глава II.....	33
Материалы и методы .....	33
Глава III .....	37
1. Результаты исследования .....	37
2. Динамика клинических проявлений раннего токсикоза.....	41
3. Динамика лабораторных показателей .....	42
4. Обсуждение результатов .....	50
Заключение .....	55
Выводы .....	57
Список литературы .....	59

## Список сокращений и условных обозначений

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

АЛТ- аланинаминотрансфераза;

АСТ- аспартатаминотрансфераза.

ГГТП - гамма-глутамилтрансфераза

ДЖВП - дискинезия желчевыводящих путей

ИМТ – индекс массы тела;

КЩС - кислотно-щелочное состояние

ЛГП – лекарственные гепатопатии

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛС – лекарственные средства

М – среднее;

Me – медиана;

МКИ – межквартильный интервал;

ОЦК - объем циркулирующей крови

ОЩФ – общая щелочная фосфатаза

ПОЛ – перекисное окисление липидов

САМ - S-аденозил-L-метионин

СО – стандартное отклонение;

СРБ - С-реактивный белок

ТБ – ранний токсикоз беременных

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

УДХК - урсодезоксихолевая кислота

ХС – холестерин

ЧРБ – чрезмерная рвота беременных

ЭФ - эссенциальные фосфолипиды

# Введение

## Актуальность темы

Связанные с беременностью заболевания печени поражают до 3% беременных женщин и являются наиболее частой причиной нарушения функции печени во время беременности. В тяжелых случаях они сопряжены со значительной заболеваемостью и смертностью как матери, так и плода [1].

Известно, что во время беременности физиологически происходит увеличение нагрузки на печень вследствие повышения выработки половых гормонов в плаценте, а также необходимости нейтрализации продуктов жизнедеятельности плода и обеспечение его питательными веществами. При неблагоприятных условиях возможен срыв компенсаторных возможностей организма, что приведет к нарушению функционирования экскреторных органов или обострению имевшихся заболеваний гепатобилиарной системы [2].

Диагностика заболевания печени, впервые возникших во время беременности, является крайне сложной клинической задачей, ввиду ограниченности диагностических возможностей у беременных, особенностями физиологических изменений ряда лабораторных показателей в этот период и расширением диапазона дифференциальной диагностики за счет включения специфических для беременности заболеваний печени.

Обычно ассоциированные с беременностью заболевания печени, (внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая печень беременных, HELLP-синдром, повреждение печени на фоне преэклампсии/эклампсии), манифестируют во второй половине беременности (2-3 триместр) [1–3]. Этиология повышения биохимических маркеров при повреждении печени в первом триместре (после исключения инфекционных, аутоиммунных и токсических причин) часто неясна. При этом умеренное повышение уровней показателей функции печени, на ранних сроках беременности или до ее наступления, может быть ассоциировано с развитием

осложнений в третьем триместре. Примечательно, что повышение уровня АЛТ до беременности связано с 1,21-кратным увеличением риска развития преэклампсии [4]. Исходные расстройства печеночной функции и ассоциированные с ней метаболические и сосудистые нарушения могут быть взаимосвязаны при наступлении беременности с нарушением функции плаценты, системными обменными и дисциркуляторными расстройствами, приводящими к развитию преэклампсии.

Поэтому принципиально важно тщательно и персонализированно подходить к анализу отклонений показателей печеночной панели, как во избежание ложного оптимистического прогноза, так и излишней драматизации ситуации. Дополнительно необходимо учитывать жалобы и анамнез пациентки, данные физикальных и лабораторных исследований в целом, в каждом конкретном клиническом случае [3]. В первую очередь, необходимо определить имеет ли патология взаимосвязь с беременностью или существовала ранее, как хроническая патология печени, усугубившаяся беременностью [4].

Ранний токсикоз (ТБ) – наиболее распространенное заболевание, связанное с беременностью, является одним из самых частых осложнений 1 триместра, значительно ухудшающее качество жизни беременных и снижающее их работоспособность. Данное состояние встречается у 50-90% беременных, частота тяжелых форм не превышает 2%. Необходимость госпитализации возникает от 14 до 19% случаев, в особенности при формировании чрезмерной рвоты беременных (ЧРВ). [5].

Патогенез заболевания до сих пор до конца не известен. Как правило, его развитие связывают с отягощенным соматическим анамнезом (гипертиреоз, психические расстройства, сахарный диабет, ожирение), голоданием, изменением моторики желудочно-кишечного тракта, гормональными изменениями. [6,7].

Сама по себе рвота беременных не является истинным заболеванием печени, однако примерно в половине случаев связана с увеличением лабораторных маркеров ее повреждения [1, 2, 14] и может привести к таким последствиям как: дегидратация, электролитные расстройства, метаболический алкалоз и эритроцитоз. Среди печеночных ферментов наиболее часто диагностируются повышенные АЛТ и АСТ до 200 ЕД/л. В некоторых случаях наблюдается повышение концентрации амилазы и липазы. [2, 14]. Лабораторные биохимические показатели нормализуются самостоятельно или при медикаментозном лечении [2, 15].

Кокрейновский обзор 2014-2015 годов продемонстрировал ряд мероприятий по борьбе с тошнотой и рвотой во время беременности, а также выявил ограниченность исследований в области медикаментозного лечения данных патологических состояний [8]. Несмотря на широкое применение препаратов для коррекции данного заболевания, у беременных, перенесших ранний токсикоз, чаще выявляются поздние осложнения беременности, такие как преждевременные роды, преэклампсия и плацентарная недостаточность [9]. На сегодняшний день не существует стандартизированного алгоритма лечения тошноты и рвоты у беременных. Не все используемые в практике препараты зарегистрированы по данному показанию. Кроме того, в последние годы активно обсуждается вопрос о тератогенных свойствах применяемых противотошнотных и противорвотных препаратов. Отмечено некоторое повышение частоты врожденных пороков плода у женщин, применявших указанные препараты [10]. Поиск лекарственных препаратов с доказательным клиническим эффектом, без негативного влияния на женщину и на плод, является актуальной задачей.

Также, в последнее десятилетие особую актуальность приобрела проблема лекарственных гепатопатий (ЛГП), встречаемых при беременности. Ввиду развития фармакологической индустрии, разрабатывается все больше и больше схем медикаментозного лечения беременных. Следуя современным

рекомендациям и протоколам, имеется тенденция к полипрагмазии. Врачи недооценивают возможность поражения печени у беременных женщин, принимающих как лекарственные, растительные, так и биологически активные препараты [11,12]. Состояние беременности относится к факторам риска формирования ЛПП. В последние годы активно обсуждается риск нарушения функции печени у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий, использования гормональных препаратов с целью профилактики невынашивания и других патологических состояний [13,14]. Однако, специфического лечения ЛПП не существует. Единых рекомендаций по использованию конкретной гепатопротекторной терапии у беременных также отсутствует. Отмечен вклад отечественных авторов в исследовании гепатопротекторов, в частности эффективности эссенциальных фосфолипидов при гепатопатиях у беременных [15,16].

В связи с вышеизложенным, поиск безопасных и эффективных гепатопротекторов, которые могут применяться у беременных во всех случаях функционального расстройства печени, является актуальной задачей.

Гептронг представляет собой гепатопротектор из группы низкомолекулярных сахаров. Действующее вещество - экстракт меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза), Гептронг оказывает антиоксидантное действие, способствует стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, уменьшает активность в сыворотке крови маркеров повреждения гепатоцитов - ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает ее белоксинтезирующую и липидобразовательную функции. Уменьшает воспалительные изменения в печени. Данный препарат имеет высокий профиль клинической безопасности и разрешен к применению для терапии во время беременности. Гептронг уменьшает выраженность астенического, диспептического и холестатического синдромов, существенно улучшает качество жизни.

Результаты работы могут быть применены врачами акушерами-гинекологами и репродуктологами в практике для выбора тактики ведения беременных с гепатозами первой половины беременности, а также для выбора наиболее подходящей фармакотерапии в каждом конкретном случае.

#### Цель и задачи исследования

##### **Цель исследования**

Сравнительная оценка эффективности и безопасности традиционной терапии с терапией препаратом Гептронг в 1 триместре беременности у пациенток с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и/или лекарственной гепатопатии.

##### **Задачи исследования**

1. Изучить существующие методы традиционной и современной (на примере препарата Гептронг) медикаментозной терапии раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии;
2. Оценить состояния гепатобилиарной системы беременных с помощью ультразвуковых методов исследования;
3. Оценить динамику клинико-лабораторных показателей до применения терапии и после;
4. Провести сравнительную оценку традиционной, современной и немедикаментозной схем лечения раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии и выбрать наиболее эффективный и безопасный метод;



# Глава I

## Литературная обзор

Таблица 1.1.

Основные формы поражения печени во время беременности

Патология	Тактика лечения
1. Рвота беременных и чрезмерная рвота беременных	При эффективном консервативном лечении беременность продолжается.
2. Внутрипеченочный холестаз	
3. Острая жировая дистрофия печени	Специфического лечения нет. Срочное родоразрешения.
4. Преэклампсия и HELLP- синдром	

### 1. Этиология раннего токсикоза

Ранний токсикоз (ТБ) – наиболее распространенное заболевание, связанное с беременностью, является одним из самых частых осложнений 1 триместра, которое значительно ухудшает качество жизни беременных, приводит зачастую к снижению или потере трудоспособности. Данная патология проявляется в первой половине беременности и характеризуется диспепсическими расстройствами и нарушениями всех видов обмена. Ранний ТБ встречается у 50-90% беременных, частота тяжелых форм составляет от 0,1 до 1,8%. Необходимость в госпитализации возникает в 14-19% случаев. [7].

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): O21.0 Рвота беременных легкая и умеренная. O21.1 Чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушениями обмена веществ

В МКБ-11 группа представлена более расширенной классификацией: JA60 Чрезмерная рвота беременных. JA60.0 Умеренная рвота беременных. JA60.1 Рвота беременных с нарушениями обмена веществ. JA60.2 Поздняя рвота беременных. JA60.Y Другие формы рвоты, осложняющей беременность. JA60.Z Рвота беременных, неуточненная

Каждая 3 физиологически нормальная беременность сопровождается проявлениями токсикоза и в большинстве случаев (90%) тошнота и рвота являются физиологичными. Проявление оцениваются как легкая степень и характеризуются возможностью самостоятельно разрешается к 16-20 неделям. Однако, оставшиеся 10% - все же являются патологическими, в частности чрезмерная рвота беременных (ЧРБ) (*Hyperemesis gravidarum*). Это состояние характеризуется сильной тошнотой, неукротимой рвотой, продолжающейся до конца 22-й недели беременности, а также потерей веса (>5% веса), дегидратацией, кетозом, нарушением электролитного баланса, дефицитом питательных веществ.

Термин «Токсикоз беременных» введен немецким акушером-гинекологом Вильгельмом Фройнд и датируется началом прошлого века. Термин является заведомо не корректным, так как не отражает полной сущности патологических процессов и не соответствует современным представлениям. Одни авторы считали причиной токсичные вещества и «неправильный обмен» в организме самой беременной. Другие считали, что в плаценте или в хорионе образуются токсичные вещества, элементы которых, попадая в кровоток матери, расщепляются и вызывают токсическое действие [22].

До настоящего времени, несмотря на многочисленные исследования, в литературе отсутствуют систематизированные представления об этиологии и патогенезе ТБ. Неоспоримым фактом является то, что это проявление негативной реакции организма женщины обусловлено неадекватным взаимодействием ряда факторов: генетических, нейрорефлекторных, гормональных, плацентарных, иммунологических, биохимических.

В основе нейрорефлекторной (корково-висцеральной) теории развития ТБ лежит влияние роста плодового яйца на рецепторы эндометрия, что приводит к преобладанию возбуждений в подкорковых структурах центральной нервной системы (ретикулярной формации, центрах регуляции

продолговатого мозга), связанный с формированием аномальных импульсов из матки и увеличением влияния вегетативной нервной системы. В этих областях расположены центр рвоты и триггерная зона хеморецепторов, регулирующая рвотный акт, дыхательный, вазомоторный и слюноотделительные центры, а также ядра обонятельной системы головного мозга. Нарушение регуляции этих зон определяет множественные симптомы (повышенное слюноотделение, учащенное дыхание, тахикардия, бледность кожи из-за спазма периферических сосудов). Поступающие с периферии афферентные сигналы могут носить искаженный характер, приводя к рефлекторным изменениям в гемодинамике материнского организма. При патологии эндометрия и звеньев рецепторной цепи вероятность патологических отклонений повышается. Данная теория подтверждается результатами электроэнцефалографий, на которых обнаруживается функциональная патология подкорковых структур.

Эффект переключения нервной системы А.А.Ухтомский в 1904 году охарактеризовал под термином «доминанта». Из-за возбуждения, вызванного раздражителями из внешней или внутренней среды, формируется очаг доминирующего возбуждения, обеспечивающий деятельность организма в патологическом направлении и способный оказывать тормозящее влияние на работу других нервных центров [23].

Доказано влияния некоторых нейротрансмиттеров в формировании ТБ, так серотонин участвует в некоторых вегетативных функций желудочно-кишечного тракта, включая моторику, секрецию и висцеральную чувствительность [24]. Несмотря на эффективность антагонистов серотонина на симптоматику ТБ, прием таких препаратов ограничен, из-за тератогенного воздействия на плод.

Выявлена взаимосвязь между уровнем человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ), эстрогенов, тиреотропных гормонов и симптомами ТБ. Проанализировав крупные исследования, не выявлено корреляции между

симптоматикой ТБ и полом ребенка, многоплодной беременностью [25]. Предположительно, на формирование ТБ оказывает не общий уровень ХГЧ, а количество его изоформ [26]. Несмотря на огромное число вариантов гликозилирования (более 3000 изоформ для  $\alpha$ -ХГЧ и 105 13800 для  $\beta$ -ХГЧ), наблюдается только 14 главных вариантов  $\alpha$ -ХГЧ и 12 вариантов  $\beta$ -ХГЧ. Корреляция изоформ ХГЧ является индивидуальным генетическим и эпигенетическим фактором, которые служат предикторами формирования ТБ в популяции [27]. В дополнение к изменению изоформ ХГЧ, мутации рецептора ХГЧ также могут объяснить некоторые различия в отношениях между ТБ и ХГЧ [28].

Другими возможным гормональным фактором, влияющими на формирование ТБ являются гормоны: эстрогены и прогестероны. Уровень эстрадиола повышается в начале беременности и снижается к 3 триместру, отражая типичное течение ТБ. Эстроген оказывает влияние на расслабление нижнего пищеводного сфинктера, за счет усиленного синтеза оксидазы азота, что приводит к появлению симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [29]. Коррекция изжоги и кислотного рефлюкса уменьшает тяжесть ТБ.

Усиление метаболических процессов во время беременности может оказывать избыточное влияние на стимуляцию щитовидной железы, ведущее в дальнейшем к гиперплазии ее тканей. [30]. ХГЧ, будучи схожим по структуре с ТТГ, в течение первого триместра взаимодействует с ТТГ рецепторами, подавляя физиологический ответ гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы и обеспечивая повышение свободного тироксина (FT4), снижение ТТГ. Высокое содержание уровня эстрогена в первые 20 недель беременности, приводит к повышению концентрации тироксин-связывающего глобулина в сыворотке крови в два раза, и сохраняется до момента родов [31].

Материнские гормоны щитовидной железы играют важную роль в развитии головного мозга плода [33]. Заболевания щитовидной железы встречается в 2-3% всех беременностей и в 70% ассоциированы с ТБ. [27] Нормализация таких состояний происходит самостоятельно ко второму триместру беременности без какого-либо вмешательства. Состояние гипотериоза, так и гипертиреоза могут быть ассоциированы с потерей беременности. Кроме того, у пациентов с первичным гипертиреозом рвота описана не так часто, а преходящий гестационный гипертиреоз не влияет на исходы беременности.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы во время беременности являются наиболее опасными состояниями и ассоциированы с ТБ и неблагоприятными исходами для матери и плода. Некоторые исследования описывают ряд случаев ЧРБ и гестационного тиреотоксикоза, вызванного мутациями рецептора гормонов, стимулирующих щитовидную железу (TSHR) [34].

Иммунологическая теория основывается на несовпадении факторов гистосовместимости матери и плода. Предполагается, что для развития токсикоза характерно сочетание HLA-гомозиготности и дефекта в рецессивном гене иммунологического ответа. Возможно, во время беременности у таких пациенток оказываются несостоятельными механизмы, обеспечивающие толерантность материнского организма к эмбриону.

Обнаружена патологическая связь между ТБ и плацентарными расстройствами (эклампсией и отслойкой плаценты), у пациенток с диагностированным ТБ в первом и втором триместрах [35, 36]. Ранний токсикоз - гетерогенное клиническое отражение патогенетических нарушений этапа инвазии цитотрофобласта первой волны (формирования гемохориального типа плацентации), характеризующийся повышением провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, активация

сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови [37]. Трофобластный фактор некроза опухолей (TNF) - $\alpha$ , интерлейкин (IL) -1 и IL-6 регулируют выработку и высвобождение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), который стимулирует плацентарный простагландин E<sub>2</sub>, достигающий максимальных значений между 9 и 12 неделями беременности.

Гипотеза генетической предрасположенности ТБ подтверждена исследованием Colodro-Conde в 2016 году (n-1723) [40]. В этом исследовании генетическая предрасположенность подтвердилась у 73% исследуемых и в 53% случаев наблюдалась ЧРБ. Риск ЧРБ у беременной женщины в три раза выше, если мать женщины или близкие родственницы когда-либо испытывала ЧРБ во время беременности. Кроме того, женщины, которые перенесли ЧРБ во время первой беременности, имеют значительный риск рецидива в последующие беременности [38]. Выявлена корреляция случаев ЧРБ зависимости от этнического происхождения, так данная патология чаще диагностируется у женщин в Индии, Пакистане, Азии, Новой Зеландии по сравнению с Европой и Америкой [39].

Гены *GDF15* и *IGFBP7* участвуют в развитии плаценты и определяют пищевое поведение беременной. Ген *IGFBP 7* кодирует белок, основной функцией которого является регуляция доступности инсулиноподобных факторов роста. Ген *GDF15* кодирует воспалительный белок – макрофагальный ингибирующий цитокин. Было выявлено, что уровни *GDF15* и *IGFBP7* значительно увеличиваются у женщин с ЧРБ на сроке 12 недель беременности. На 24 неделе беременности, когда симптомы в значительной степени проходят, нет никакой разницы в уровнях *GDF15* и *IGFBP7* в сыворотке между женщинами с ЧРБ и без [41]. Концентрация *GDF15* на 15 неделе была напрямую связана с ИМТ матери до беременности, при этом самые высокие концентрации циркулирующего *GDF15* были обнаружены у матерей с низким ИМТ.

Дефицит витамина В1 может привести к постоянной неукротимой рвоте, и дальнейшему формированию энцефалопатии Вернике, включающую неврологические симптомы, варьирующиеся от летаргии и спутанности сознания до гипорефлексии, атаксии и глазодвигательных симптомов, включая нистагм и офтальмоплегию. Смертность при ЧРБ связана с энцефалопатией [42].

Ряд авторов описывает в качестве этиологической причину ТБ микроорганизм *H.pylori* [9].

Психологические проблемы, ассоциируемые с беременностью, могут играть значимую роль в формировании тошноты и рвоты. Степень влияния этого фактора на физическое состояние женщины определяется ее внутренним настроением на беременность и социокультурным окружением. Беременные с ЧРБ отличаются от здоровых беременных по психическому состоянию, личностно-психологическим и психосоциальным характеристикам. [44].

## **2. Диагностика и лечение ранних токсикозов**

Ранние токсикозы клинически подразделяют на часто встречающиеся формы - слюнотечение, рвота беременных; И редкие формы: хорей и бронхиальная астма беременных (*chorea gravidarum, bronchial asthma*); остеомалация (*osteomalacia*); дерматозы (*dermatoses*); тетания (*tetany*); острая желтая дистрофия печени (*acute yellow dystrophia of liver*) [22].

В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют три степени тяжести: I - легкая, II - средняя и III - тяжелая.

I степени тяжести характеризуется удовлетворительным состоянием беременной, умеренной тошнотой и саливацией. Рвота наблюдается до 5 раз в сутки, и ведет к снижению аппетита и психоэмоциональному дискомфорту. Женщины теряют до 5% массы тела, в среднем 1-3 кг, температура тела остается в пределах нормы. Влажность кожных покровов и слизистых оболочек остается нормальной, частота пульса 80-90 уд/мин, артериальное давление в пределах нормы. Клинические анализы крови и мочи - без

патологических изменений. Диурез до 900 мл. Ацетонурия не характерна.

При II степени тяжести ТБ самочувствие женщины значительно снижено, рвота наблюдается 6-10 раз за сутки, не связана с приемом пищи, потеря в весе соответствует 6-10% массы тела, что соответствует потере 2-3 кг в течение 1,5–2 недель. Возможна субфебрильная температура, головокружения. Влажность кожных покровов и слизистых оболочек остается нормальной, возможно появление желтушности склер за счет гипербилирубинемии. Тахикардия — до 90–100 уд./мин. Артериальное давление может быть незначительно снижено. Ацетонурия наблюдается у 20–50% больных. Диурез составляет 800-700 мл за сутки.

При III степени тяжести (чрезмерная рвота беременных) общее состояние женщины резко ухудшается. Рвота приобретает непрерывный характер, и может проявляться до 25 раз за сутки, при любом движении больной. Нарушается сон, развивается адинамия. Потеря массы тела достигает более 10%, более 8–10 кг. Кожные покровы и слизистые оболочки становятся сухими, язык обложен налетом, значительно выраженное головокружение, возможна желтушность кожи. Характерно субфебрильное повышение температура тела. Тахикардия — более 110 уд./мин, артериальное давление снижается.. Беременные не могут удерживать ни твердую, ни жидкую пищу, что приводит к обезвоживанию организма и метаболическим изменениям. Нарушаются все виды обмена веществ. Суточный диурез снижен, наблюдаются ацетонурия, почечные синдромы (белок и цилиндры в моче), задержка стула. В анализе крови определяются повышение гемоглобина, гипопропротеинемия, гипербилирубинемия, повышение креатинина [23].

При ЧРВ возможно появление транзиторного гипотиреоза, острого повреждение почек, дисфункцией печени, могут наблюдаться пневмомедиастинум, разрыв пищевода и энцефалопатия Вернике. У новорожденного появляется риск задержки развития. Страдает и



психическое состояние женщин, чаще диагностируются депрессии, посттравматическое стрессовое расстройство, неврологические расстройства. Также связывают ЧРБ с наличием уже ассоциированных психических состояний, определенном личностным типом.

ТБ может сопровождаться гемодинамическими, метаболическими, нейроэндокринными нарушениями. Существует риск нарушения всех видов обмена веществ (жирового, водно-солевого, витаминного) снижается сосудистый тонус, уменьшается антитоксическая и белковообразовательная функция печени. Происходит сдвиг КЩС крови в сторону ацидоза, накопление недоокисленных продуктов распада жиров. Изменяются реологические свойства крови, проявляющиеся в снижении ОЦК, повышении уровня гематокрита, увеличении агрегационной способности эритроцитов, увеличении вязкости крови [44].

Хорошо собранный анамнез и наблюдение за пациенткой позволяют врачу точно установить диагноз ТБ и оценить степень тяжести патологического процесса. В диагностике этого осложнения беременности важны показатели анализов мочи и крови.

Кокрейновский обзор 2014-2015 годов (37 исследований, почти 5500 беременных) продемонстрировал ряд мероприятий по борьбе с тошнотой и рвотой во время беременности, а также показал ограниченность исследований в области медикаментозного лечения этих патологических состояний [8]. Несмотря на широкое применение препаратов для коррекции данного заболевания, у беременных, перенесших ранний токсикоз, чаще выявляются поздние осложнения беременности, такие как преждевременные роды, преэклампсия и плацентарная недостаточность [9, 13]. На сегодняшний день не существует стандартизированного алгоритма лечения тошноты и рвоты у беременных. Не все используемые в практике препараты зарегистрированы по данному показанию. Кроме того, в последние годы в литературе обсуждается вопрос о тератогенных свойствах применяемых противотошнотных и

противорвотных препаратов. Отмечено некоторое повышение частоты врожденных пороков плода у женщин, применявших указанные препараты [10]. Поэтому необходимо проводить поиск лекарственных средств по лечению раннего токсикоза и улучшению прогноза как для женщин, так и для детей.

Исторически сложилось так, что беременные женщины были исключены из большинства клинических испытаний лекарств. Таким образом, имеются лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности лекарственных препаратов среди беременных женщин.

В настоящее время терапия ТБ зависит от тяжести расстройства и направлена на улучшение симптомов и минимизации рисков для матери и плода. В связи с ограниченностью исследований выбор метода фармакологического лечения у беременных женщин резко ограничен. В систематическом обзоре FACOG, опубликованном в 2019 г., была продемонстрирована эффективность следующих мероприятий при тошноте и рвоте во время беременности: для женщин, чьим основным симптомом является тошнота, первоначальный подход к лечению включает в себя консультирование по поводу изменений в питании и образа жизни (приложение 1). Использование имбиря и/или пиридоксина или комбинация доксиламина и пиридоксина, при отсутствии терапевтического эффекта.

Женщины с тошнотой должны есть до или сразу после того, как они почувствуют голод, чтобы избежать пустого желудка, который может усугубить тошноту. Авторы акцентируют внимание на приеме сбалансированной пищи - небольшими порциями, каждые 2-3 ч, в охлажденном виде и в положении лежа на правом боку. Избегание триггеров - душные комнаты, запахи (например, духи, химикаты, еда, дым), тепло, влажность, шум и др. Показан прием минеральной щелочной воды в небольших объемах 5-6 раз в день, чай с мятой и имбирем. В систематическом обзоре и метаанализе 2014 года (n = 1278 беременных женщин) выявлено, что имбирь улучшал тошноту по сравнению с плацебо, но значительно не

уменьшал рвоту [46]. Среди прочих методов лечения тошноты применимы методики точечного массажа, иглоукалывание, по эффективности сравнимые с плацебо, не дающие побочных эффектов. Психотерапия может быть полезной вспомогательной терапией. Отмечено положительное влияние на тошноту при приеме витаминов: В1, мультивитамин с фолиевой кислотой, магния и кальция, фосфора.

Большинство других подходов альтернативной медицины не были тщательно изучены на предмет эффективности и безопасности, и по этой причине их следует избегать. Например, в 2009 году было ограничено употребление традиционного Африканского противотошнотного средства Nzu (Calabash clay, Calabar stone, Mabele, Argile или La Craie) из-за потенциального опасного риска, ввиду высокого уровня свинца и мышьяка [47].

Пиридоксин (витамин В6) способен снимать тошноту с минимальными побочными эффектами. Уровень витамина В6 снижается с увеличением срока беременности, тем не менее нет доказанной корреляции между уровнем витамина В6 у матери и тяжестью РБ [48]. Стандартом начального лечения служит комбинация пиридоксина и блокатора Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов доксиламина. В клинических исследованиях, посвященных монотерапии пиридоксином отмечено, что регулярный прием препарата облегчает симптомы тошноты. Однако противорвотный эффект отмечался только при применении препарата в суточной дозе более 75 мг, которая превышает рекомендуемую дозу для беременных. В исследованиях не было зафиксировано тератогенного влияния пиридоксина, однако высокие дозы могут приводить к нежелательным неврологическим эффектам, в частности к судорогам.

Клинические руководства таких стран, как Канада и США, рекомендуют широкое использование антигистаминных препаратов (доксиламин, мергидринат, меклизин дифенгидрамин). Тем не менее в России

их использование ограничено побочными эффектами, в особенности седативным действием и отказом женщин принимать данную группу препаратов в дневное время. Были описаны случаи и их тератогенное влияние [49].

Для купирования симптомов тошноты и рвоты при беременности в РФ и странах Европы [50] широко используется препарат метоклопрамид (церукал), который относится к группе антагонистов дофаминовых рецепторов. Несколько типов антагонистов дофаминовых рецепторов могут быть использованы для лечения тошноты и рвоты во время беременности. Три основных класса - это бензамиды (метоклопрамид), фенотиазины (прометазин и прохлорперазин) и бутирофеноны (дроперидол). Безопасность применения метоклопрамида при раннем токсикозе у беременных подтверждена результатами исследований, включавших более 30000 беременных [51]. Авторы отрицают тератогенное влияние, однако ими выявлены экстрапирамидные расстройства, возникшие вследствие блокады дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях. Кроме того, церукал имеет ограниченное применение на территории в РФ (Приложение 2).

При сравнении эффекта прометазина и метоклопрамида при ЧРБ, было выявлено, что оба препарата обладают сходной эффективностью в снижении тошноты и рвоты, но частота побочных эффектов (сонливость, головокружение и дистония) было меньше при применении метоклопрамида (52)

Ондансетрон, гранисетрон, долазетрон - селективные антагонисты рецепторов серотонина (5-НТ3), является наиболее часто назначаемым противорвотным средством для лечения тошноты и рвоты при беременности в США. Американское исследование показало, что ондансетрон превосходит комбинацию пиридоксина и доксиламина, и аналогичен по эффективности с метоклопрамидом при лечении ЧРБ [53, 54]. Тем не менее, негативное влияние на беременную женщину и сам плод крайне ограничивает его

применение. Применение ондансетрона на ранних сроках беременности напрямую связано с увеличением риска сердечно-сосудистых пороков развития (особенно дефектов перегородки, нарушения ритма) и расщелины неба. В обзоре имеющихся данных до 2020 года (n = 1800000 женщин) было подсчитано, что абсолютное увеличение риска выше исходного уровня для орофациальных дефектов и дефектов межжелудочковой перегородки – 1-0,5% [55, 56]. Ондансетрон может вызывать удлинение интервала QT, особенно у пациенток с наличием факторов риска аритмии, удлинением интервала QT, гипокалиемией или гипوماгнемией, сердечной недостаточностью, принимающих другие препараты.

Эффективность домперидона при раннем токсикозе в клинических исследованиях не изучалась, данные о его безопасности весьма ограничены. Однако в исследованиях с крайне ограниченной выборкой, не было обнаружено неблагоприятных эффектов терапии [57]. Из средств, блокирующих рвотный рефлекс, рекомендован М-холинолитик – атропин.

У женщин с признаками обезвоживания рационально обязательное применение инфузионной терапии (изотонический раствор натрия хлорида, хлорид калия и многокомпонентные физиологические растворы). В отечественной литературе есть данные, посвященные изучению применения препарата артишока (Хофитол), гомеопатических препаратов (Коккулин), а также озонирования, плазмафереза и гемосорбции для лечения раннего токсикоза [58].

По результатам анкетирования, в которой приняло участие 1290 врачей акушеров-гинекологов (Москва 2016 г.): акушеры-гинекологи достоверно чаще назначали фармакотерапию, чем врачи других специальностей для лечения клинических проявлений тошноты и рвоты. На первом месте по числу назначений автор ставит инфузионную терапию, которую рекомендуют 30,4 % опрошенных. Наиболее часто назначаемым противорвотным средством оказался метоклопрамид - ему отдавали предпочтение 29,3% акушеров-

гинекологов. Менее популярными препаратами являются: Хофитол и другие растительные средства (препараты валерианы, пустырника, мелисы, Ново-Пассит, имбирь), которые назначали - 19,2% акушеров-гинекологов. Группа гепатопротекторов, включающая Эссенциале (ЭФЛ), Фосфоглив\*, Эссливер форте\*, Гептронг\*, Гепат-Мерц\*, Гептрал\*, Карсил\*, Урсосан (УДХК) занимают 5 позицию и рекомендуются 8,5% акушерами гинекологами. (приложение 3) [59]. Итоги работы подтверждают отсутствие единообразия в подходах к лечению раннего токсикоза в РФ. Более половины врачей не рекомендуют фармакотерапию, а те, кто допускает назначение ЛС, руководствуются преимущественно собственным опытом.

Для анализа возможности применения фармакологических препаратов были отобраны официальные инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, размещенные на сайте «Государственный реестр лекарственных средств» (<http://grls.rosminzdrav.ru>), 2020 – 2021 г. (Приложение 4).

### **3. Лекарственные гепатопатии у беременных**

Лекарственная гепатопатия (ЛГП) – это повреждение печени, вызванное лекарственными, растительными, биологически активными препаратами, которые используются по медицинским показаниям в терапевтических дозах. Заболевание обычно манифестирует в течение 5-90 дней после начала приема. В англоязычной литературе для обозначения таких заболеваний используется термин «drug-induced liver injury» (DILI), в русскоязычной литературе - «лекарственные поражения печени», «лекарственный гепатит» [60, 61].

Особую актуальность приобрела проблема ЛГП встречаемых при беременности, ввиду развития фармакологической индустрии, тенденций к полипрагмазии. Следуя современным рекомендациям, протоколам и программам врачи недооценивают возможность поражения печени у беременных женщин, принимающих лекарственные, растительные и

биологически активные вещества. [62, 63] В последние годы обсуждается риск нарушения функции печени у беременных после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий, использования гормональных препаратов с целью профилактики невынашивания [64, 65].

У соматически здоровых женщин, ввиду адаптации, происходят изменения в деятельности печени, не оказывающих негативного воздействия на жизнедеятельность.

Высокая активность аминотрансфераз при беременности в трети случаев приходится на первый триместр, ввиду развития раннего токсикоза и значительной гормональной нагрузки на этапе планирования и во время беременности [66, 67]. Наиболее часто назначаемые во время беременности лекарства - это препараты прогестерона. [68]

Таблица 1.2.

Изменения биохимических показателей функции при беременности

Показатель	Референсный интервал	Содержание в сыворотке
АЛТ	5-30 Ед/л	Не изменяется
АСТ	5-35 Ед/л	Не изменяется, возможно повышение на 20 %
ОЩФ	80-270 Ед/л	Возможно повышение в 2 раза со второго триместра
ГГТ	5-50 Ед/л	Тенденция к повышению
ГлДГ	До 5 Ед/л	Не изменяется
ЛДГ	140-350 Ед/л	Тенденция к незначительному повышению
Холинэстераза	4,7-10,4 Ед/л	Не изменяется
Билирубин общий	3,4-20,5 мкмоль/л	Не изменяется

Общий белок	65-80 г/л	Несколько снижается, не выходя за пределы референтного интервала
Альбумин	35-50 г/л	Тенденция у снижению до 20 %
Гамма-глобулины	8-16 г/л	Снижаются
Холестерол	3,5-5,5 ммоль/л	Возможно повышение в 2 раза
Триглицериды	0,55-2,29 ммоль/л	Тенденция к повышению
С-реактивный белок	Менее 1 мг/л	Не изменяется
Мочевина	1,7-8,2 ммоль/л	Тенденция к снижению
Желчные кислоты	2,2-8,1 мкмоль/л	Не изменяется

Источники: Шерлок Ш., 1999; Подымова С.Д., 2005 [69, 70]

Заболевания печени при беременности можно разделить на расстройства, вызванные непосредственно самой беременностью, и патологические заболевания, предшествующие беременности. К первой группе можно отнести: токсикозы беременных, внутрипеченочный холестаза, острая жировая дистрофия печени, преэклампсию и эклампсия, HELLP-синдром. При этом важно исключить неспецифические заболевания, возникшие до беременности и не связанные с ней: вирусный, лекарственный, аутоиммунный острый гепатит, синдром Бадди-Киари, хронические гепатиты и циррозы, опухоли печени, наследственные гипербилирубинемии, опухоли печени, состояние после трансплантации печени и др.

Критерии постановки диагноза ЛГП продолжительное время были активно обсуждаемы, так совет международных организаций медицинских наук дает следующие определение термину: ЛГП — это повреждение печени, при котором наблюдается двукратное увеличение активности АЛТ



от верхнего предела нормы, или уровня связанного билирубина, или сочетанное повышения активности АСТ, ОЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей должен иметь двукратное повышение от верхней границы нормы) [71].

По мнению, Райхельсон К. Л. и соавт. (2017), диагноз ЛГП устанавливаются при [72]: 1) бессимптомном повышении активности АЛТ или АСТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы; 2) повышении активности аминотрансфераз в 2-5 раз в сочетании с симптомами заболевания; 3) повышение уровня общего билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы в сочетании с любым повышением других печеночных тестов; 4) повышении активности ОЩФ более чем в 2 раза от верхней границы нормы; 5) повышении ГГТП в сочетании с повышением активности аминотрансфераз.

Зимерман Х.Г. в 1978 г. предложил выделить 2 группы лекарственных веществ [170], вызывающих повреждение печени: 1. истинные гепатотоксины - вызывают облигатные, предсказуемые, реакции, в зависимости от дозы препарата, возникающие молниеносно или в течение нескольких дней от начала терапии. 2. гепатотоксины идиосинкразии - вызывают поражение печени только у чувствительных, к определенному препарату, людей, непредсказуемо развиваясь в разное время с момента начала приема терапии [73].

К клинко-морфологическим формам (фенотипам) ЛГП относятся: острое гепатоцеллюлярное повреждение, “чистый” холестаза, аутоиммунный, холестатический, гранулематозный, хронический гепатиты, макро- и микровезикулярный стеатоз, неалкогольный жировой гепатоз, синдром исчезающих желчных протоков, фиброз, цирроз печени. Несмотря на наличие различных клинко-морфологических фенотипов ЛГП, к сожалению, пока не разработана классификация, учитывающую полный патогенез, клинко-морфологическую картину заболевания и лекарственное

средство, вызвавшее ЛГП. [74].

Частота развития ЛГП неизвестна ввиду отсутствия широкомасштабных фармако-эпидемиологических исследований, а также сложности диагностики [75]. Рядом авторов [74] было доказано влияние высоких доз препаратов и их высокой липофильности (гидрофобности) на возникновение ЛГП. Частота нарушений функции печени у женщин после применения методик ВРТ в 6,5 раз выше по сравнению с женщинами с естественно наступившей беременностью [93]. Авторы соотносят это явление с одновременным приемом больших доз гормональных препаратов, которые являются веществами с высокой липофильностью [93]. Существует генетическая теория влияния полиморфизма ферментов цитохрома P450 и N-ацетил трансферазы [76] на формирования ЛГП.

Канадское исследование (n=289 688 беременностей) показало, что беременные женщины принимают лишь часть препаратов, выписанных им врачами. Так относительная частота приема составляет: 74,6% до беременности (при подготовке к беременности), 59,0% во время беременности и 79,6% после беременности. Чаще всего назначались антибиотики (26,1%) и противорвотные препараты (13,7%) [77].

Другое исследование, в котором принимали участие беременные женщины Европы, Америки и Австралии, показало, что наиболее часто назначаемыми препаратами являются анальгетики, в то время как системные антибиотики заняли четвертое место [78].

Не стоит недооценивать побочные эффекты фитопрепаратов во время беременности, так как исследование, проведенное в 23 странах (n=9559 беременных), показало, что 28,9% беременных женщин использовали фитопрепараты, причем самые высокие показатели были в России (69%), Восточной Европе (51,8%) и Австралии (43,8%), а четыре из пяти женщин использовали фитопрепараты по собственной инициативе без назначения врача [79]

В России наиболее частыми фармакологическими причинами ЛПП являются: комбинированные оральные контрацептивы и другие гормональные препараты, антибактериальные препараты (амоксциллин/клавуланат, цефтриаксон, кларитромицин), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (парацетамол и диклофенак), системные противогрибковые и противотуберкулезные препараты. Из фитотерапевтических препаратов наиболее часто вызывают: чистотел, солодка, александрийского лист, дубровник, окопник, мята болотная, препараты растительного происхождения для снижения веса и «очищения» организма [80].

ЛПП оказывают негативное влияние не только на беременную, но и на сам плод. В исследовании, проведенном в 2014 году, женщины с повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови  $\geq 40$  мкмоль/л имели больший риск преждевременных родов, мертворождений и внутриутробной гипоксии плода. В 2019 по результату исследования, в которое входило 33 родильных отделениях больниц Англии и Уэльса, неблагоприятные исходы беременностей отмечались у женщин с повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови матери  $\geq 100$  мкмоль/л. Так же в этом исследовании опровергнуто положительное влияние урсодеооксиголевой кислоты и приведена попытка к пересмотру протоколов лечения [80].

Известные данные о функциональных и структурных нарушениях при ЛПП не дают полной картины происходящих изменений процессов перекисного окисления липидов, а также ферментной системы антирадикальной защиты. Для оценки изменения процессов ПОЛ определяют - диеновые конъюгаты в сыворотке крови, а для изучения антирадикальной активности определяют содержание антиоксидантов в крови. Диеновые конъюгаты - это соединения, образующиеся вследствие перегруппировки двойных связей в полиненасыщенных жирных кислотах во время окисления липидов свободными радикалами. Основными

повреждающими факторами являются активные формы кислорода, которые непосредственно вызывают процессы ПОЛ в биологических мембранах. Определение диеновых конъюгат и антиоксидантной активности сыворотки крови позволяет оценить окислительный и антиоксидантный статус у беременных с ЛГП [81, 94].

Большую информативность в диагностики ГЛП имеют методики ультразвукового исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы. При УЗИ возможно диагностирование гепатомегалии, сужение печеночных вен, УЗ-признаки портальной гипертензии, увеличение размеров желчного пузыря, его эхогенная неоднородность, гиперэхогенная взвесь [82]. При подозрении на аутоиммунный патогенез ЛГП рекомендовано проведение пункционной биопсия печени. Однако, учитывая высокую травматичность метода и риск развития осложнений, его использование данного у беременных женщин крайне ограничено. Диагностическая панель Fibromax - это комплексный неинвазивный метод определения фиброза, альтернативный метод биопсии. Для дифференциальной диагностики с инфекционными процессами, аутоиммунных заболеваний печени используются серологические и молекулярно-генетические методы. [74].

#### **4. Гепатопротекция во время беременности**

Согласно последним рекомендациям EASL clinical practice guidelines for the management of cholestatic liver diseases [83] целью лечения заболеваний печени является не только уменьшение зуда и улучшение показателей функции печени, но и тенденция к улучшению исходов беременности без каких-либо неблагоприятных побочных эффектов как для матери, так и для плода.

Однако, специфического лечения ЛГП не существует. Единых рекомендаций по использованию конкретной гепатопротекторной терапии у беременных также отсутствует. Отмечен вклад отечественных авторов в

исследовании гепатопротекторов, в частности эффективности эссенциальных фосфолипидов при гепатопатиях у беременных [15,16].

Врачи акушеры-гинекологи чаще, чем терапевты и врачи других специальностей, назначали гепатопротекторы в целом, отдавая предпочтение препаратам ЭФЛ и Хофитолу [59]. Широкий спектр лекарственных препаратов, объясняется сложившейся лечебно-профилактической тактикой лечения некоторых акушерских осложнений в нашей стране (ранний токсикоз, плацентарная недостаточность) (Приложение 5, 6).

Применение препаратов УДХК крайне ограничен в I триместре, тем не менее ряд экспертов рекомендуют прием препаратов при наличии у пациенток первичного билиарного цирроза или первичного склерозирующего холангита [85]. Назначение УДХК во время беременности оправдано для лечения внутрипеченочного холестаза беременных (ВПХБ) о втором и третьем триместрах беременности. В последние годы, некоторые авторы приходят к выводу об отсутствии положительного влияния УДХК на негативные исходы беременностей [96].

S-аденозил-L-метионин (САМ) является донором метильных групп для реакций метилирования фосфолипидов клеточных мембран белков, гормонов, нейромедиаторов в процессе синтеза фосфатидилхолина. САМ положительно влияет на стабильность и текучесть плазматической мембраны гепатоцитов, усиливает метилирование и выведение с желчью гормональных метаболитов [86]. Препарат характеризуется меньшим терапевтическим эффектом, по сравнению с УДХК у пациенток с внутрипечёночным холестазом беременных. При совместном назначении с УДХК может оказывать синергичный эффект в отношении снижения уровня АСТ, билирубина и повышении частоты преждевременных родов [87]. Применение препарата, согласно инструкции, ограничено в I и II триместре.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) – эфиры фосфатидной кислоты, действующие на синдром цитолиза, и активно применяются в комплексной

терапии заболеваний печени в течение всей беременности. Механизмы влияния ЭФ основывается на нормализации мембрано-опосредованных функций гепатоцита, апоптоз-модулирующем, антифибротическом, антиоксидантном, противовоспалительном и липотропном эффектах. Положительный эффект препаратов при беременности отмечен при его приеме качестве адьювантной терапии ЧРБ и преэклампсии, особенно, при нарушении функционирования печени, цитолитическом синдроме [20, 95]. Отмечено достоверное снижение антирадикальной активности и повышение диеновых конъюгат у женщин с ЛГП, по сравнению со здоровыми женщинами [74].

Гептронг - раствор низкомолекулярных сахаров, зарегистрированный в реестре лекарственных средств РФ в 2019 году. Препарат обладает антиоксидантным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим гепатотропным действием, усиливает белковосинтетическую и антитоксическую функции печени. Способствует стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, оказывает антиоксидантное действие, уменьшает активность в сыворотке крови маркеров повреждения гепатоцитов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) за счет противовоспалительного эффекта [21]. Усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает ее белоксинтезирующую и липидобразовательную функции. Препарат уменьшает клинические проявления. Патологические механизмы действия Гептронга при хронических и острых заболеваниях печени многообразны и включают [21, 91, 92]:

- уменьшение уровня aberrantных антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA), экспрессию антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах. Это сопровождается подавлением агрессии Т-лимфоцитов по отношению к клеткам печени, уменьшением продукции аутоантител и, как следствие, подавлением

иммунопатологических реакций в печени;

- подавление активности 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В<sub>4</sub>, в результате чего подавляется образование активных форм кислорода.

- подавляющее действие на систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ) вследствие блокирования образования провоспалительных интерлейкинов - 1, -6, а также воздействие на рецепторы интерлейкина-2;

- восстановление аэробного гликолиза за счет активации NAD-зависимых ферментных дегидрогеназ цикла Кребса (никотинамид), ресинтеза АТФ (аденозинтрифосфат) и ГТФ (GTP гуанозинтрифосфат), а также вторичных мессенджеров цАМФ и цГМФ (инозин, рибофлавин). В условиях нормализации энергосинтезирующей функции митохондрий, из АТФ и метионина образуется эндогенный S-аденозил-L-метионин, принимающий участие в реакциях трансметилирования и, тем самым, обеспечивающий продукцию глутатиона. Данный процесс объясняет антиоксидантный эффект препарата;

- проникновение в клетки печени и усиление антиоксидантной функции печени, вовлекаясь в процесс стимуляции репарации пробелов дочерних ДНК [88, 90]. Молекулярный комплекс способен проникать через повреждение и возобновлять реакцию репликации без помощи затравки (короткого участка РНК) посредством «мостика» из пентозных сахаров;

- подавление синтеза тромбоцит-активирующего фактора (РАФ), который является сильным фосфолипидным медиатором воспаления;

Препарат разрешен к приему у беременных женщин. Лекарственное поражение печени и ранние токсикозы являются одним из зарегистрированных показаний к назначению препарата Гептронг в составе комплексной терапии. Препарат рекомендован обществом терапевтов при НЖБП [89]. Продолжительность лечения определяется индивидуально в конкретной клинической ситуации, в зависимости от состояния пациента и

данных лабораторных методов исследования.



## Глава II

### Материалы и методы

Исследование проводилось в период с сентября 2020 по апрель 2021 года на базе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта». Обследованы 70 пациенток в I триместре беременности.

В основную группу вошли 30 беременных с функциональными гепатопатиями, которые получали терапию препаратом Гептронг. Всем пациенткам основной группы оформлялось информированное согласие на проведение исследования. Критериями включения в исследование являлись:

- Женщины с беременностью сроком до 12 недель;
- Жалобы у беременных на диспептические расстройства легкой и средней степени тяжести;
- и/или наличие признаков цитолиза (повышения уровня печеночных ферментов);

В исследовании приняли участие 14 пациенток с лекарственной гепатопатией и 16 пациенток с ранним токсикозом. Лечение основной группы осуществлялось с помощью внутримышечного введения утром препарата Гептронга по следующей схеме (1-3 день по 3,0мл, 4-5 день по 6,0 мл, 6-7 день по 9,0 мл, в дальнейшем доза уменьшается по 3,0 мл один раз в два дня), на протяжении 10 дней.

В группу сравнения вошли 30 беременных со стандартными методами лечения. Из них 15 пациенток с лекарственными гепатопатиями и 15 пациенток с ранним токсикозом.

Критерии включения в группу сравнения пациенток с лекарственными гепатопатиями:

- Женщины с беременностью сроком до 12 недель;
- Наличие признаков цитолиза (повышения уровня печеночных ферментов);

Критерии включения в группу сравнения пациенток с ранними токсикозами:

- Женщины с беременностью сроком до 12 недель;
- Жалобы у беременных на диспептические расстройства (тошнота и рвота легкой и средней степени тяжести);

Лечение группы сравнения: при лекарственной гепатопатии - внутривенное введение эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) на аутокрови пациенток по 5,0 мл ежедневно - в течение 10 дней; при раннем токсикозе – инфузионная терапия солевых растворов в количестве 2000 мл и метоклопрамид внутримышечно по 2,0 мл в течение 10 дней.

В третью группу вошли 10 беременных с ранним токсикозом без медикаментозных методов лечения («группа плацебо»), с применением психо-эмоциональной коррекции: нормализации режима сна, соблюдение диеты, прогулки на свежем воздухе, психоэмоциональный покой

Критериями исключения (из всех групп) явились:

- Положительные тесты на маркеры вирусных гепатитов;
- Наличие сахарного диабета 1 и 2 типов;
- Наличие аллергической реакцией на мёд;

Беременным пациентка, вошедшим в исследование, производились:

1. Сбор анамнеза и физикальное обследование (вес, рост, ИМТ, общее состояние систем и органов);
2. Клинический анализ крови, общий анализ мочи.
3. Специальное исследование - оценка показателей «печеночной панели». В «печеночную панель» входили: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ, Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, Ед/л), общей щелочной фосфатазы (ОЩФ, Ед/л),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ, Ед/л), уровня общего билирубина (мкмоль/л), желчных кислот (мкмоль/л); Глюкоза плазмы (ммоль/л), ферритин (мкг/л), СРБ (С-реактивный белок, мг/л, Me (МКИ)); Определение антирадикальной

активности сыворотки крови проводили с использованием 1,1-дифинил-2-пикрилгидразида (мКМ), конъюгированных диенов в сыворотке (мМК) на спектрофотометре DU-65 Beckman (США) в основной группе исследования. Липидограмма: общий холестерин (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), ЛПНП, ЛПОНП (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л).

#### 4. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы однократно.

Критерии оценки эффективности: улучшение биохимических показателей, положительная динамика клинических симптомов. Критерии оценки безопасности: отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций.

Материалом для проведения биохимических исследований служила сыворотка и плазма крови. Образцы сыворотки были получены путем стандартной пункции кубитальной вены. Ферритин определяли иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе «ARCHITECT i1000SR» («Abbott», США) с использованием наборов реагентов этой же фирмы. Остальные параметры — на биохимическом анализаторе «Beckman Coulter». Интенсивность перекисного окисления липидов определяли по накоплению продуктов перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот – ДК в плазме крови, спектрофотометрическим методом. Метод основан на установлении содержания ДК в крови по поглощению липидным экстрактом монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра. Липиды из биологического материала экстрагировали 10-кратным избытком смеси гептан – изопропиловый спирт (1:1). Для разделения фаз экстракт центрифугировали в течение 5 минут при 3000 об/мин. Содержание ДК определяли при оптической плотности гептанового экстракта при  $\lambda=232$  нм.

Для определения содержания антиоксидантов в сыворотке крови белки из 0,25 мл сыворотки осаждали 0,25 мл раствора фосфорно-вольфрамовой кислоты. Добавляли бидистиллированной воды до отметки 1,5 мл, а затем 3 мл

раствораДФПГ в этаноле. Пробы перемешивали и через 5 мин добавляли 4 мл толуола и встряхивали. Для разделения фаз смесь центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин. Измеряли оптическую плотность, оценку антирадикальной активности сыворотки крови проводили по калибровочной кривой – результат сравнивали со степенью восстановленияДФПГ “классическим” биоантиоксидантом - аскорбиновой кислотой.

Для исследований изменений в печени беременных использовали ультразвуковой сканер экспертного класса Accuvix A30 (Samsung Medison) и трансабдоминальный датчик CV1-8A. УЗИ печени производили натощак в положении пациентки на спине и на левом боку по стандартной методике. Оценивали размеры, форму, эхогенность и эхоструктуру печени. Для оценки эхогенности печеночной паренхимы сравнивали ее с эхогенностью паренхимы почки. При исследовании желчного пузыря оценивали его форму, эхогенность и эхоструктуру содержимого, измеряли толщину стенки.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA v.6.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США). Определение достоверности различий между сравниваемыми группами или подгруппами с помощью критерия Фишера (F) или хи-квадрат ( $\chi^2$ ) по стандартной формуле. Методы дескриптивной статистики - оценка среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий - t-критерий Стьюдента.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта» (протокол № 102 от 13.04.2020г)

## Глава III

### 1. Результаты исследования

Общая характеристика беременных представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1:

Анамнестические характеристики беременных с ранним токсикозом и лекарственными гепатопатия

Параметр	Беременные с ТБ	Беременные с ЛГП
Количество пациентов, n (%)	41 (58,6)	29 (41,4)
Возраст, лет, M (CO)	30,6 ( $\pm$ 5,4)	34,2 ( $\pm$ 4,2)
Рост, см, M (CO)	162,7 ( $\pm$ 4,5)	166,7 ( $\pm$ 3,5)
Вес, кг, M (CO)	60,1 ( $\pm$ 6,9)	68,9 ( $\pm$ 6,9)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M (CO)	23,6 ( $\pm$ 2,6)	28,4 ( $\pm$ 2,6)
ДЖВП, n (%)	8 (26,6)	12 (40)
Другие заболевания печени (полип желчного пузыря), n (%)	1(3,3)	
АЛТ, Ед/л, Me (МКИ)	46,68 (21; 53,4)	84,67 (46; 142)
АСТ, Ед/л, Me (МКИ)	33,26 (18,4; 40,6)	58,26 (28,7;101,1)
С-реактивный белок, мг/л, Me (МКИ)	7,32 (4,12; 13,56)	10,82(5,94; 23,47)
Глюкоза крови, ммоль/л	4,25 (3,14; 5,3)	4,011 (3,76; 4,78)

АРА (антирадикальная активность) основной группы мкмоль/л	780 (640; 1080)	800 (650; 1055)
Диеновые конъюгаты. основной группы млмоль/л	3,82 (2,8; 4,65)	3,84 (3,13; 4,35)
Ферритин, мкг/л	62,8 (8,3; 78,9)	60,9 (9,4; 82,5)
Желчные кислоты, ммоль/л	7,00 (14,23; 38,09)	7,9 (0,95; 30,11)
Гемоглобин, г/л, Мс (МКИ)	114 (109; 126)	112 (104; 120)

У всех беременных с ранним токсикозом степень тяжести соответствовала легкой (рвота до 5 раз в сутки) и средней степени тяжести (рвота от 6 до 10 раз в сутки).

При оценке анамнеза у беременных с ранним токсикозом часто встречалась вегетососудистая дистония по гипотоническому типу (47%), дефицит массы тела (53%), хронический гастрит (27%). Из гинекологической патологии – отмечено частое нарушение менструального цикла по типу опсоменореи (40%). Тяжелой соматической патологии у обследованных беременных не наблюдалось.

Ацетонурия определялась у 80% беременных с ранним токсикозом. Изменения в биохимическом анализе крови были менее значимые по сравнению с пациентками с лекарственными гепатопатиями: до начала исследования только у 40% беременных с ранним токсикозом отмечено незначительное повышение уровня АЛТ не более 53,4 ед ; АСТ и билирубин – в пределах нормы, показатели остальной биохимической панели (таблица 2.5), такие показатели как общая щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза оставались в пределах нормальных значений в основной группе до и после лечения.

Таблица 2.2

## Жалобы у беременных с лекарственными гепатопатиями

Симптомы		
	Абсолютный показатель	%
Слабость	6	21
Тошнота	1	3
Снижение аппетита	2	7
Чувство дискомфорта в области живота без четкой локализации или боли в правом подреберье	3	10

В таблице 2.2 показано, что для подгруппы пациенток с лекарственными гепатопатиями характерна асимптомность или малосимптомность проявлений, 10% имели легкие диспептические жалобы, тошноту 3%, слабость 21%, дискомфорт в области живота 10%. В анамнезе у них имели место: наступление беременности после стимуляции овуляции и протоколов ЭКО (в 61,1% случаев), гормональная терапия на этапе планирования беременности (в 71,6% случаев) и в связи с угрозой прерывания беременности (в 100% случаев). Все беременные имели гепатоцеллюлярный фенотип ЛГ.

При проведении УЗИ были обнаружены признаки диффузной болезни печени, повышение ее эхогенности - "яркая" печень, квалифицирована как признак жирового гепатоза. Исключали очаговые образования паренхимы печени. При сонографическом исследовании желчного пузыря обнаруживали начальные признаки сладжирования желчи, мелкие гиперэхогенные включения без четкой тени, эхо-взвесь в полости желчного пузыря и иногда холестериновые полипы. При перегибах обнаруживали деформацию и изменения формы желчного пузыря. Также выявляли циркулярные

поперечные перегородки, иногда множественные. По результатам ультразвукового исследования гепатобилиарной системы было выявлено: у 20 пациенток (66,6 %) обнаружены аномалии желчного пузыря и/или признаки билиарного сладжа, чаще проявляющиеся во время исследования в виде дискинезии желчного пузыря, у 1 (5%) пациентки обнаружен полип желчного пузыря. В группе сравнения у 30% беременных имелись признаки билиарного сладжа, у 23,3% наблюдались аномалии формы желчного пузыря (перегородки, перегиб в перешеечном отделе). Таким образом, помимо лекарственной нагрузки, фактором риска развития функциональных расстройств печени во время беременности являются УЗ-признаки стеатоза и дискинезии желчевыводящих путей (рисунок 2.1).



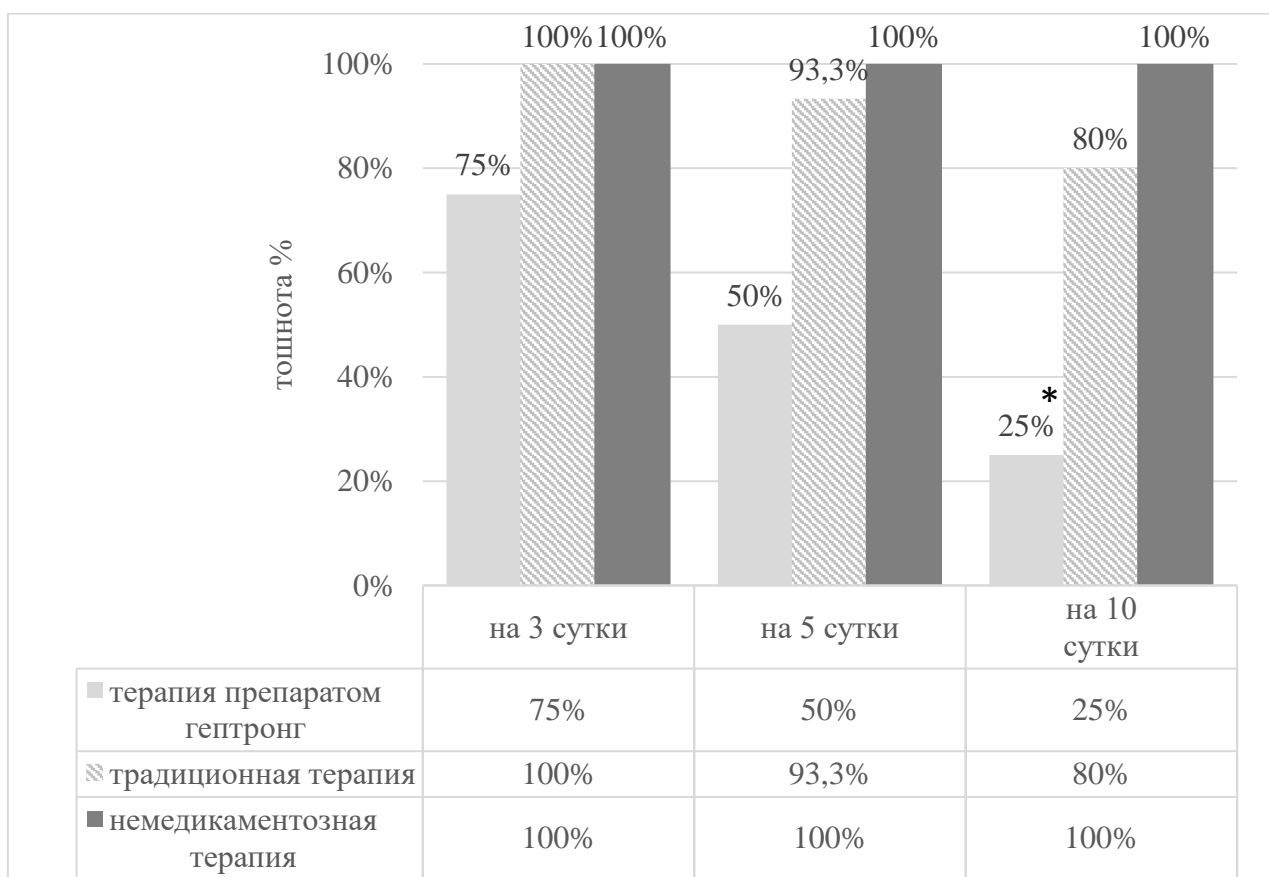
*Рисунок 2.1: УЗИ признаки ДЖВП. Эхограммы желчного пузыря беременной (12 недель). Продольный срез. Множественные поперечные перегородки желчного пузыря. Холестериновый полип. УЗ признаки сладжирования желчи, эхо-взвесь в полости желчного пузыря.*



## 2. Динамика клинических проявлений раннего токсикоза

На фоне применения препарата Гептронг беременные с ранним токсикозом отмечали уменьшение клинических проявлений через  $2,3 \pm 0,8$  дней; к моменту окончания терапии у всех пациенток полностью отсутствовала рвота, исчезновение тошноты - у 75% произошло к  $6,2 \pm 0,8$  дню терапии, что не наблюдалось в группах сравнения. В связи со значительным улучшением состояния на фоне терапии Гептронгом две пациентки были отпущены из стационара на амбулаторное продолжение лечения, соответственно на 5 и 6 день терапии. Ни у одной из пациенток не отмечено побочных явлений в ответ на введение препарата.

В подгруппе пациенток с применением инфузионной терапии и метоклопрамида уменьшение проявлений рвоты произошло на  $5,2 \pm 0,7$  дней, а полное исчезновение произошло только у 56% к  $9 \pm 0,8$  дню терапии. В группе плацебо уменьшение клинических проявлений произошло к  $7 \pm 0,9$  дню, тошнота сохранялась у 100% беременных (рисунок 2.2).



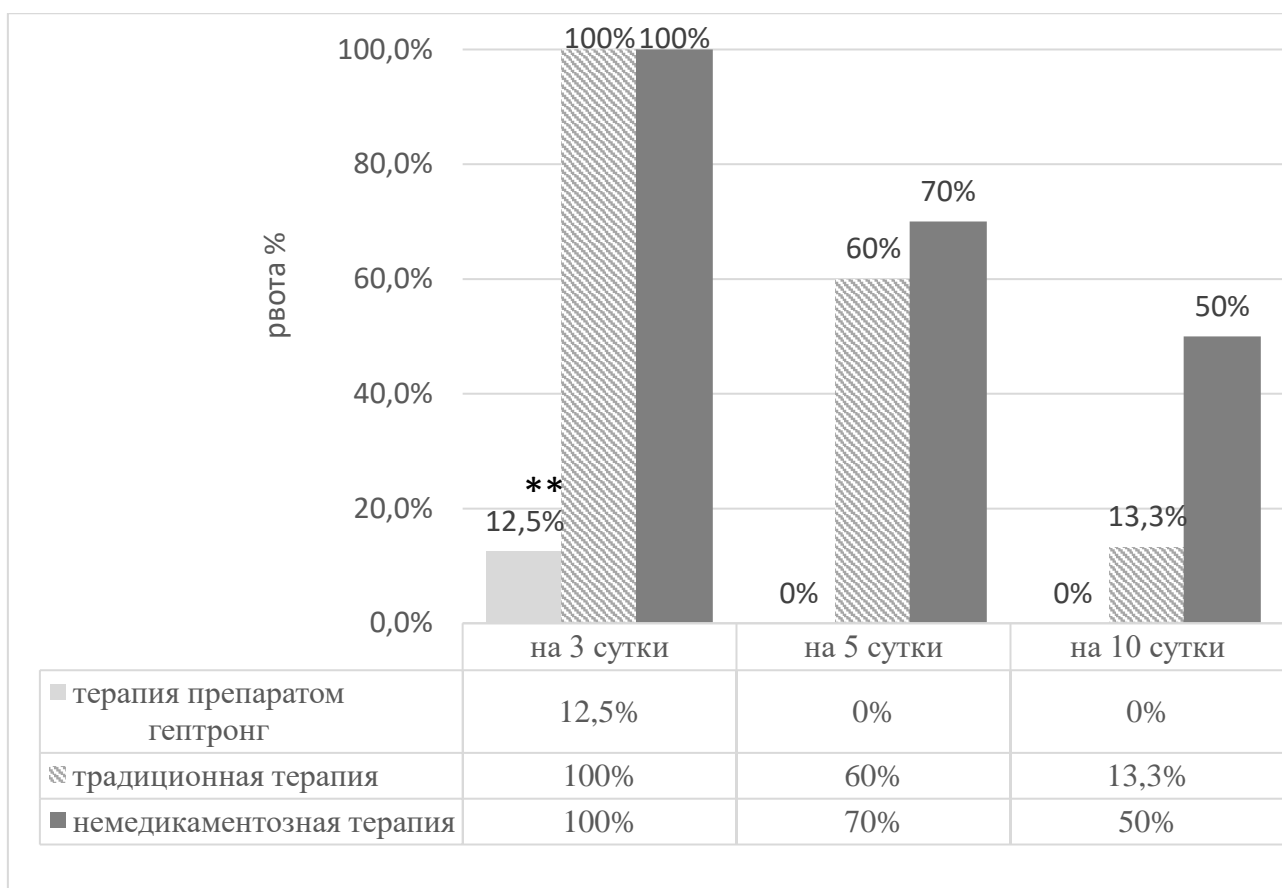


Рисунок 2.2. Динамика клинических симптомов раннего токсикоза на фоне терапии.

\*-  $\chi^2=4,57$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с традиционной терапией

\*\* -  $\chi^2=4,79$  ( $p=0,03$ ) по сравнению с исходным и группами сравнения

### 3. Динамика лабораторных показателей

В Таблице 2.3 представлена динамика АЛТ у беременных на фоне введения препарата Гептронг по схеме.

Таблица 2.3

Динамика АЛТ на фоне лечения у обследованных беременных

Параметры	N	АЛТ, ед/л Ме (МКИ)	АЛТ≤40ед n(%)	$\chi^2$ P
<b>Группа, получавшая Гептронг (1)</b>				

До лечения	30	54,97 (21,1; 142,0)	8(26,7)	$\chi^2=9,9$ $p<0,01$
Через 10 дней	30	35,60 (11,1; 50,1)	25(80)	
<b>Подгруппа с ЛГП, получавшая ЭФ</b>				
До лечения	15	52,36 (23,3;98)	0	$\chi^2=9,72$ $p<0,01$
Через 10 дней	15	40,12 (32; 51)	10(66)	
<b>Подгруппа с ТБ и инфузионной терапией</b>				
До лечения	15	49,27 (20; 65,5)	9(60)	$\chi^2=0,32$ $p= 0,5$
Через 10 дней	15	43,11 (18; 52,3)	12(80)	
<b>Группа «плацебо»</b>				
До лечения	10	48,32(25; 64)	7(70)	$\chi^2=0,1$ $p= 0,75$
Через 10 дней	10	44,25 (24; 58)	9(90)	

Нормализация АЛТ ( $\leq 40$  Ед/л) имела место у 17 пациенток и наблюдалось в 80% случаев ( $p<0,01$ ). В среднем, снижение АЛТ в данной группе произошло с  $54,97 \pm 7,9$  до  $35,6 \pm 5,3$  ед. и было статистически значимым ( $p < 0,05$ , Критерий Фридмана).

В группе сравнения со стандартной схемой лечения эссенциальными фосфолипидами нормализация АЛТ через 10 дней от начала лечения наблюдался у 10 пациенток из 15 (66,0%), при приеме инфузионной терапии и метоклопрамида - у 12 пациенток из 15 (80,0%). У беременных без медикаментозной терапии через 10 дней наблюдения отмечалось

недостовверное снижение уровня АЛТ на 10% от исходного уровня у 2 пациенток.

Из рисунка 2.3 видно, что снижение АЛТ в основной группе произошло на 35,2 % от исходного значения. В подгруппе с применение эссенциальных фосфолипидов на 23,3% от исходного значения.

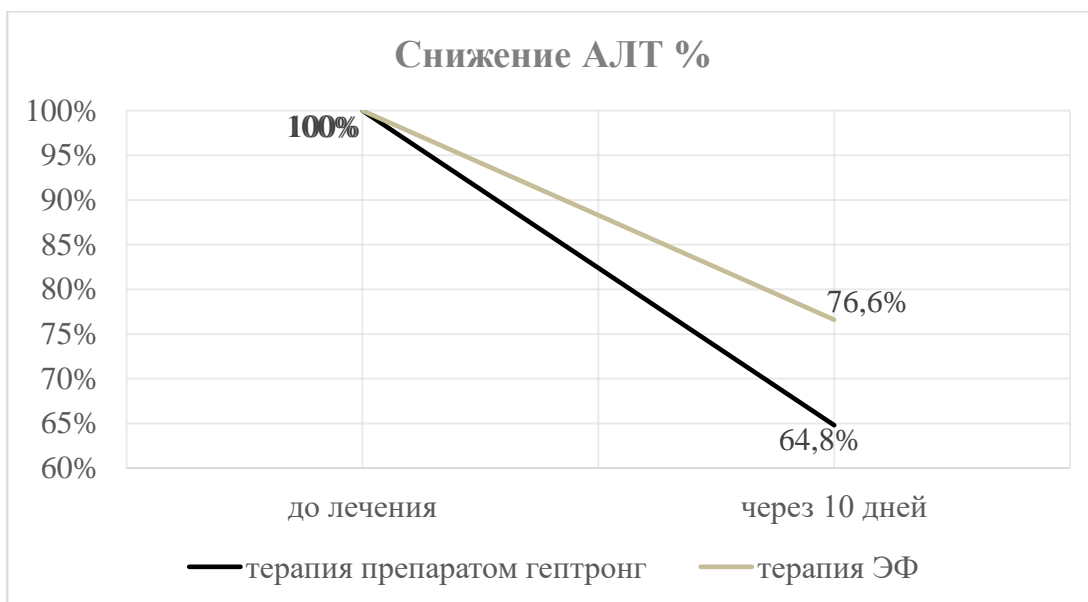


Рисунок 2.3 Динамика активности АЛТ в подгруппах с достоверной значимостью (%)

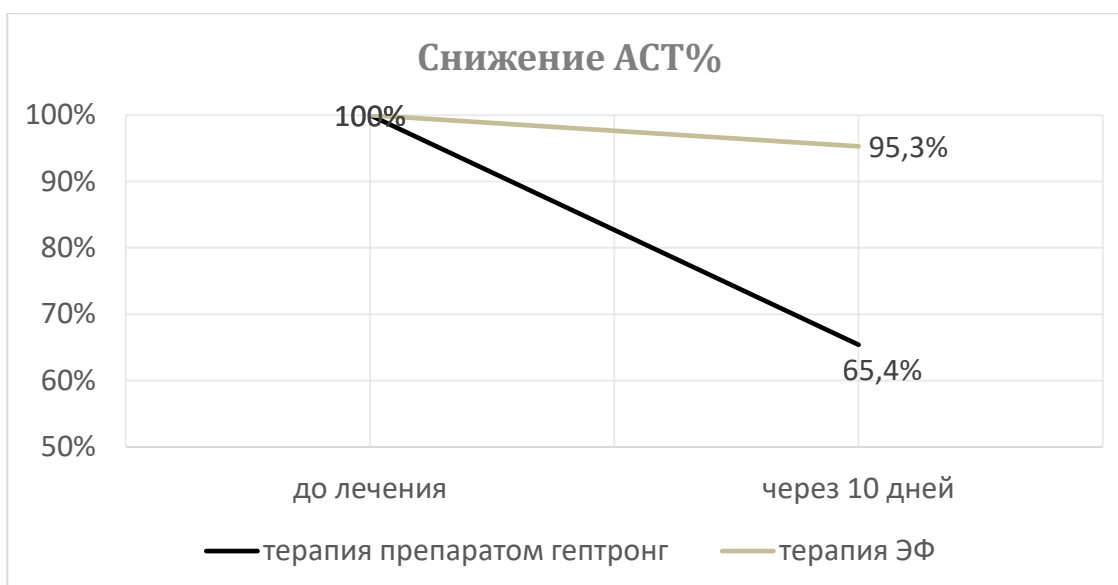
В Таблице 2.4 представлена динамика АСТ у беременных на фоне введения препарата Гептронг по схеме. Снижение АСТ в данной группе произошло с  $47,3 \pm 9,9$  до  $31,0 \pm 8,3$  ед. и было статистически значимым ( $p < 0,05$ , Критерий Фридмана). Нормализация АСТ ( $\leq 40$  Ед/л) имела место у 16 пациентов и наблюдалась в 90% случаев ( $p < 0,01$ ). В группе сравнения с применением эссенциальных фосфолипидом через 10 дней от начала лечения нормализация уровня АСТ выявлена у 5 пациенток из 15 (33,3%); с применение инфузионной терапии и метоклопрамида через 10 дней наблюдения отмечалось снижение уровня АСТ на 10% от исходного уровня.

Таблица 2. 4

Динамика АСТ на фоне лечения у обследованных беременных

Параметры	N	АСТ, ед/л Me (МКИ)	АСТ≤40ед n/%	$\chi^2$ P
<b>Группа, получавшая Гептронг (1)</b>				
До лечения	30	47,3 (28,1;100,1)	11(46,6)	$\chi^2=7,72$ p<0,01
Через 10 дней	30	31,0 (26,3; 49,4)	27 (90)	
<b>Подгруппа с ЛГП, получавшая ЭФ</b>				
До лечения	15	37,23 (32,3; 46,2)	0	$\chi^2=4,8$ p=0,03
Через 10 дней	15	35,50 (25,3; 44,4)	5(33,3)	
<b>Подгруппа с ТБ и инфузионной терапией</b>				
До лечения	15	36,18 (24,3; 54,4)	6 (40)	$\chi^2=1,41$ p=0,25
Через 10 дней	15	35,23 (23,3; 50,8)	11 (73,3)	
<b>Группа «плацебо»</b>				
До лечения	10	33,23 (26,1; 40,2)	2 (20)	$\chi^2=0$
Через 10 дней	10	32,13 (26,1; 38,5)	1 (10)	

Из рисунка 2.4 видно, что снижение АСТ в основной группе произошло на 34,6 % от исходного значения. В подгруппе с применением эссенциальных фосфолипидов на 4,7 % от исходного значения.



*Рисунок 2.4 Динамика активности АСТ в подгруппах с достоверной значимостью (%)*

Данные лабораторного исследования пациенток основной группы продемонстрировали, незначительное, в физиологических пределах, повышение уровня глюкозы в плазме крови с  $4,25 \pm 0,28$  до  $4,51 \pm 0,47$  ммоль/л, что, по-видимому, объясняется вхождением в состав препарата низкомолекулярных сахаров.

Отмечено снижение С-реактивного белка почти в 2 раза уровня у беременных основной группы: с  $9,37 \pm 2,2$  до  $5,26 \pm 1,7$  г/л ( $p > 0,05$ ). Увеличение уровня ферритина в сыворотке крови было недостоверным ввиду большого разброса его изначальных цифр у беременных. Однако был отмечен значительный прирост уровня ферритина индивидуально у каждой пациентки, в целом на  $21,7 \pm 10,1\%$ ; при этом уровень гемоглобина повысился с  $112 \pm 2,5$  до  $118 \pm 3,4$  г/л ( $p > 0,05$ ). Эти изменения позволяют судить о противовоспалительном действии препарата Гептронг.

Из показателей липидограммы отмечена тенденция к снижению уровней общего холестерина с  $7,23 \pm 1,34$  до  $6,97 \pm 1,29$  ммоль/л, ЛПНП с  $4,55 \pm 0,30$  до  $4,30 \pm 0,40$  ммоль/л, ЛПОНП с  $0,76 \pm 0,13$  до  $0,68 \pm 0,14$  ммоль/л. В группе сравнения и в группе «плацебо» не отмечено изменение биохимических показателей после проведенной терапии.

Значительное изменение на фоне курса терапии Гептронгом наблюдалось в уровне желчных кислот, повышенном у пациенток с лекарственными гепатопатиями с  $8,49 \pm 2,1$  мкмоль/л до  $2,74 \pm 1,1$  мкмоль/л;  $p < 0,05$  (рисунок 2.5), при этом на фоне приема эссенциальных фосфолипидов также наблюдалось снижение ЖК с  $9,15 \pm 2,1$  мкмоль/л до  $4,32 \pm 1,9$  мкмоль/л, но менее значимое ( $p > 0,05$ ). Также, в подгруппе беременных с ранним токсикозом на фоне лечения солевыми растворами и метоклопрамидом отмечается незначительная динамика снижения ЖК с  $8,15 \pm 1,1$  мкмоль/л до  $7,62 \pm 1,2$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ).

В группе с немедикаментозной терапией раннего токсикоза уровень ЖК за 10 дней наблюдения статистически не изменился.

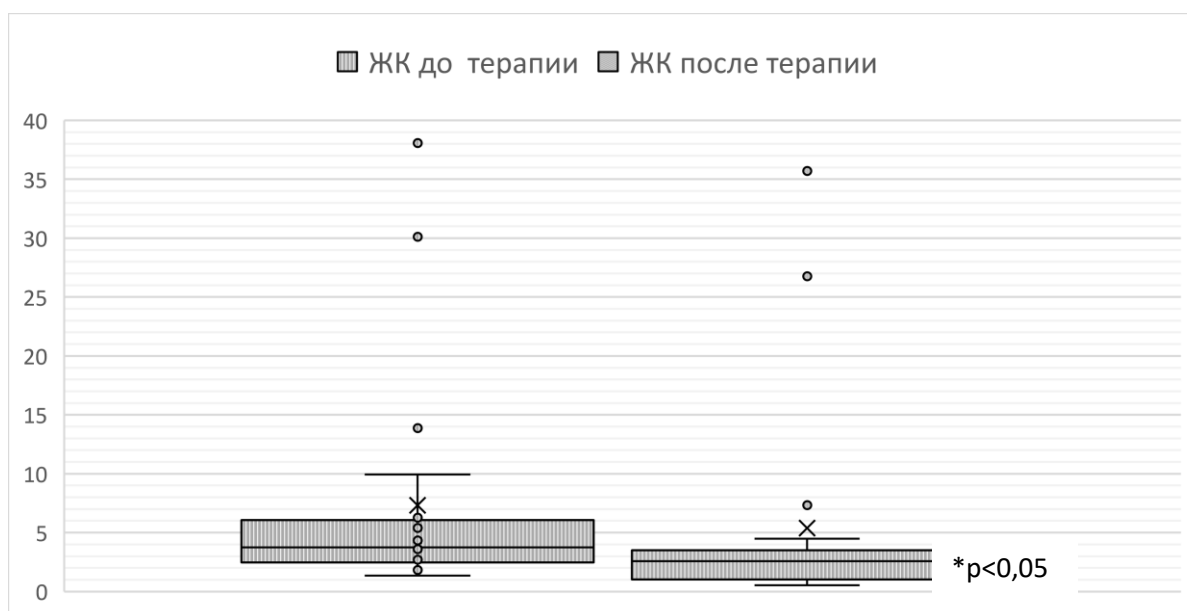


Рисунок 2.5: Изменение уровня желчных кислот в сыворотке у беременных до и после терапии Гептронгом

У пациенток как с ранним токсикозом, так и с лекарственными гепатопатиями на фоне терапии Гептронгом наблюдалось значительное улучшение функционального состояния антиоксидантной системы, проявившееся в достоверном повышении уровня антирадикальной активности с  $804,0 \pm 10,5$  до  $839,0 \pm 11,0$  ( $p < 0,05$ ) и снижении диеновых конъюгатов с  $3,77 \pm 0,2$  до  $3,26 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ; (рисунок 2.6 и 2.7).

Рисунок 6: Изменение уровня антирадикальной активности в сыворотке у беременных на фоне терапии Гептронгом

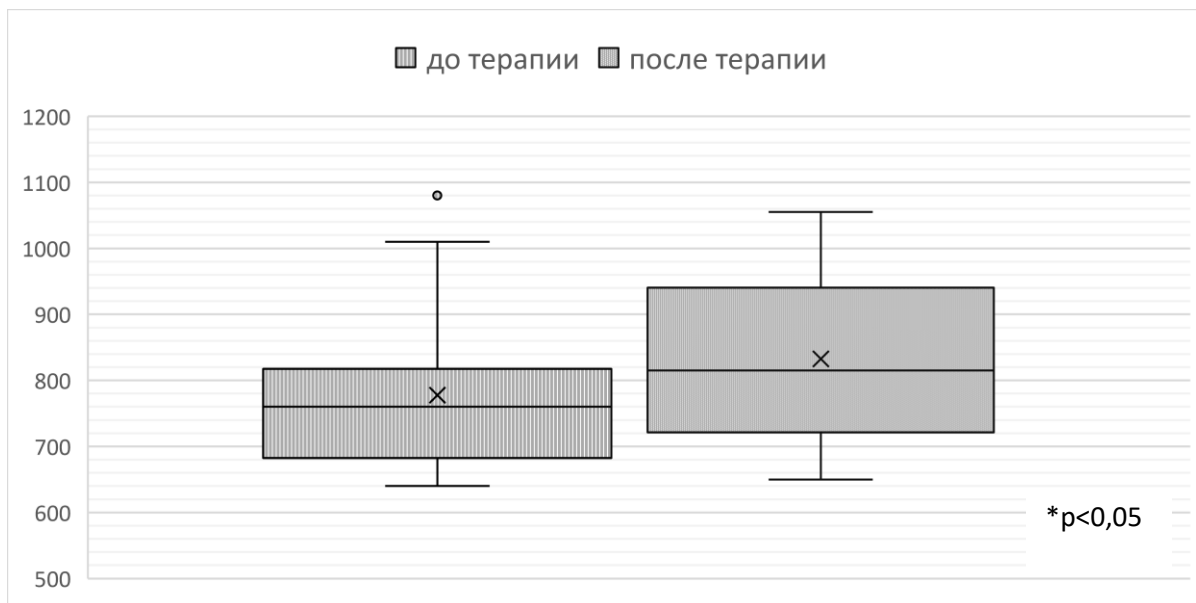
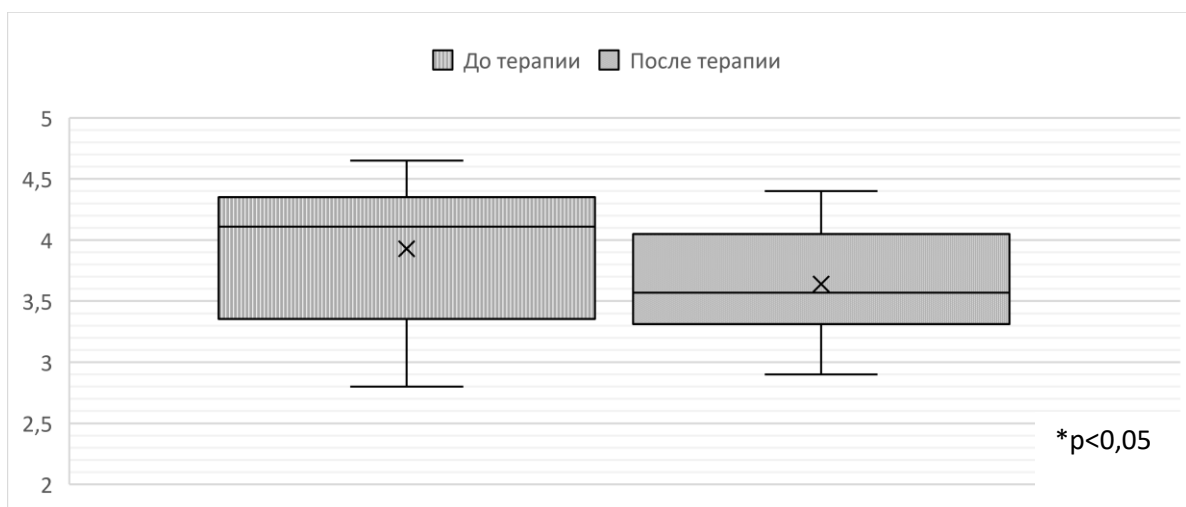


Рисунок 7: Изменение уровня диеновых конъюгатов в сыворотке беременных на фоне терапии Гептронгом



У беременных с ранним токсикозом ни при традиционной терапии, ни при психоэмоциональной поддержке не обнаружено значимых изменений лабораторных показателей, а при терапии лекарственной гепатопатии эссенциальными фосфолипидами отмечалась тенденция к улучшению показателей.

Таблица 2.5.

Динамика биохимических показателей



Показатель	Группа, получавшая Гептронг (n=30)		Подгруппа с ЛПП, получавшая ЭФ (n=15)		Подгруппа с РТ и инфузионной терапией (n=15)		Группа «плацебо» (n=10)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
АЛТ,Ед/л	55,97±7,9	35,6±5,3*	52,36±12,8	40,12±6,4*	49,27±8,6	43,11±5,4	48,32±8,9	44,25±4,6
АСТ,Ед/л	47,3±9,9	31,0±8,3*	37,23±2,14	35,5±1,16*	36,18±2,05	35,23±1,65	33,23±2,3	32,13±1,6
Общий билирубин, мкмоль/л	9,16±1,59	9,95±1,05	11,5±1,24	9,39±0,98	10,82±1,6	10,54±1,1	12,62±1,3	10,55±1,21
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л	156,3±14,7	172,0±8,9	137,32±6,5	146,79±5,8	142,0±4,8	136,8±4,0	114,51±4,0	118,56±3,6
ЖК, ммоль/л	8,49±2,1	2,74±1,1*	9,15±2,1	4,32±1,9	6,15± 1,1	6,62± 1,2	5,67± 3,02	5,94± 2,74
ГГТП ,Ед/л	22,76± 3,02	20,21± 1,18	30,80±2,65	31,05±1,21	24,12± 1,68	22,32± 1,4	17,67± 2,1	15,65± 1,22
Общий холестерин, ммоль/л	7,32± 1,34	6,37±1,29	4,73± 2,01	4,76± 2,05	5,24± 1,12	5,34± 1,62	4,45± 1,151	4,86±1,98
ЛПНП, ммоль/л	4,55±0,30	4,3±0,40	3,2±1,8	3,23±1,76	4,3±0,68	3,9±1,02	2,86±1,12	2,97±1,05
ЛПВП, ммоль/л	1,93±0,83	1,84±0,64	0,89±0,12	1,02±0,21	1,42±0,96	1,24±0,72	1,46±0,82	1,52±0,92
ЛПОНП, ммоль/л	0,76±0,13	0,68±0,14	0,45±0,24	0,53±0,31	0,98±0,46	0,82±0,33	0,72±0,25	0,82±0,31
Триглицериды, ммоль/л	1,31±0,66	1,21±0,48	1,11±0,23	1,12±0,44	1,01±0,24	0,98±0,22	1,12±0,46	1,26±0,52

Примечание: 1-до лечения, 2-через 10 дней после начала лечения,\*-  $p < 0,05$  по отношению к аналогичным показателям до лечения

#### 4. Обсуждение результатов

Диагностика заболеваний печени, впервые возникших при беременности, часто является сложной клинической задачей, что связано с ограниченными диагностическими возможностями у беременных, особенностями физиологических изменений лабораторных показателей и расширением диапазона дифференциальной диагностики. Наиболее часто заболевания печени, ассоциированные с беременностью проявляются во 2-3 триместре. В литературе имеется большое количество данных по разрешению этих заболеваний. Этиология отклонения биохимических маркеров при повреждении печени в 1 триместре беременности часто остается неясной.

Ранний токсикоз (ТБ) – наиболее распространенное заболевание, связанное с беременностью, является одним из самых частых осложнений 1 триместра, значительно ухудшающее качество жизни беременных и снижающее их работоспособность.. Сама по себе рвота беременных не является истинным заболеванием печени, однако, ассоциирована с повышением лабораторных маркеров ее повреждения примерно в половине случаев. Патогенез заболевания до сих пор до конца не известен, как правило, его развитие связывают с отягощенным соматическим анамнезом (гипертиреоз, психические расстройства, сахарный диабет, ожирение), голоданием, изменением моторики желудочно-кишечного тракта, гормональными изменениями. Современная литература указывает также на генетическую предрасположенность и связь с генами GDF15 и IGFBP7 [41]. На сегодняшний день не существует стандартизированного алгоритма лечения тошноты и рвоты у беременных. Большая часть лекарственных препаратов, рекомендованных иностранными источниками, крайне ограничен на территории нашей страны.

Актуализация проблемы лекарственно-индуцированных заболеваний печени связано с неуклонным увеличением их частоты в связи с

полипрагмазией и расширением использования лекарственных препаратов, многие из которых обладают гепатотоксическими свойствами.

При этом во время беременности не менее 75% женщин используют лекарственные, биологически активные и растительные средства как в лечебных, так и в профилактических целях [74]. На сегодняшний день отсутствуют алгоритмы диагностики и лечения лекарственных заболеваний печени при беременности. Поиск безопасных и эффективных гепатопротекторов, которые могут применяться у беременных во всех случаях функционального расстройства печени, является актуальной задачей.

В исследование включено 70 пациенток: в основной группе 30 беременных с функциональными гепатопатиями, которые получали терапию препаратом Гептронг, в группе сравнения 30 беременных со стандартным лечением, из них 15 пациенток с лекарственной гепатопатией (терапия эссенциальными фосфолипидами), и 15 пациенток с ранним токсикозом (инфузионная терапия солевыми растворами, метоклопрамид), а также 10 беременных с ранним токсикозом без медикаментозных методов лечения с применением методик психокоррекции.

У всех беременных с ранним токсикозом степень тяжести соответствовала легкой и средней степени тяжести. При оценке анамнеза у беременных с ранним токсикозом чаще всего встречались дефицит массы тела (53%) и вегетососудистая дистония по гипотоническому типу (47%), нарушение менструального цикла по типу опсоменореи (40%). Тяжелой соматической патологии у обследованных беременных не наблюдалось.

Идиопатическое нарушение функции печени при беременности связано с методами вспомогательной репродукции. В работе Korylov U. (2013), посвящённой идиопатическим нарушениям печени при беременности, связанными с использованием методик вспомогательной репродукции, выявил что частота нарушений функции печени у женщин после применения методик ВРТ в 6,5 раз выше по сравнению с женщинами с естественно

наступившей беременностью [93]. В проведенном исследовании в анамнезе у пациенток с лекарственными гепатопатиями имели место: наступление беременности после стимуляции овуляции и протоколов ЭКО (в 61,1% случаев), гормональная терапия на этапе планирования беременности (в 71,6% случаев) и в связи с угрозой прерывания беременности (в 100% случаев).

У большинства беременных наблюдалась ЛПП, с отсутствием или минимальными клиническими симптомами, гипертрансаминаземией, такие показатели как общая щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза оставались в пределах нормальных значений в основной группе до и после лечения. Изменения в биохимическом анализе крови у пациенток с ранними токсикозами были менее значимые по сравнению с пациентками с лекарственными гепатопатиями: до начала исследования только у 40% беременных с ранним токсикозом отмечено незначительное повышение уровня АЛТ.

По результатам УЗИ выявлено, что помимо лекарственной нагрузки, фактором риска развития функциональных расстройств печени во время беременности являются УЗ-признаки стеатоза и дискинезии желчевыводящих путей.

Для лечения лекарственных гепатопатий и раннего токсикоза, развившихся в I триместре беременности применяли традиционную терапию, препарат из низкомолекулярных сахаров (Гептронг) и психокоррекцию. В литературе представлены ограниченные данные о возможности эффективного применения препарата Гептронг при функциональных заболеваниях печени во время беременности. [21].

На фоне применения препарата Гептронг беременные с ранним токсикозом отмечали уменьшение клинических проявлений через  $2,3 \pm 0,8$  дней; к моменту окончания терапии у всех пациенток полностью отсутствовала рвота, исчезновение тошноты - у 80%, что не наблюдалось в группах сравнения. Нормализация АЛТ ( $\leq 40$  Ед/л) произошла у 80%

беременных основной группы ( $p < 0,01$ ) и у 66% ( $p < 0,01$ ) при терапии эссенциальными фосфолипидами. Нормализация АСТ ( $\leq 40$  Ед/л) произошла соответственно у 90% ( $p < 0,01$ ) и у 33,3% ( $p = 0,03$ ). Достоверное снижение уровня желчных кислот (с  $8,49 \pm 2,1$  мкмоль/л до  $2,74 \pm 1,1$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) и улучшение показателей антиоксидантной системы – повышение общей антирадикальной активности (с  $804,0 \pm 10,5$  до  $839,0 \pm 11,0$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) и снижение уровня диеновых конъюгатов (с  $3,77 \pm 0,2$  до  $3,26 \pm 0,1$  млмоль/л;  $p < 0,05$ ) наблюдались только в основной группе. Ряд других показателей «печеночной панели» имел тенденцию к улучшению только в основной группе.

Таким образом, достоверно более быстрая динамика снижения клинических проявлений (тошноты и рвоты) у пациенток с ранними токсикозами, а также более значимое снижение печеночных трансаминаз у пациенток с ЛГП отмечены при приеме препарата Гептронг. Тенденция к снижению уровня общего холестерина и его неблагоприятных фракций-липопротеинов низкой и очень низкой плотности – подтверждают гепатопротекторные свойства препарата.

Помимо гепатопротекторных свойств, нами отмечено противовоспалительное действие гептронга, проявившееся в повышении уровня ферритина крови и снижении уровня С-реактивного белка только у пациенток, получавших гептронг, и не отмеченное у пациенток после традиционной терапии. Эти положительные изменения, по-видимому, связаны с противовоспалительным действием препарата, поскольку именно при снижении уровня провоспалительных цитокинов снижается активность гепсидина, опосредующего метаболизм железа, и ферритин высвобождается в кровяное русло, способствуя повышению уровня гемоглобина в эритроцитах.

У пациенток как с ранним токсикозом, так и с лекарственными гепатопатиями на фоне терапии Гептронгом наблюдалось значительное улучшение функционального состояния антиоксидантной системы,

проявившееся в достоверном повышении уровня антирадикальной активности с и снижении диеновых конъюгатов, значений АЛТ и АСТ. Следует отметить, что у беременных с ранним токсикозом ни при традиционной терапии, ни при психоэмоциональной поддержке не отмечено значимых изменений данных показателей, а при терапии лекарственной гепатопатии эссенциальными фосфолипидами отмечалась недостоверная тенденция к улучшению показателей уровня общей антирадикальной активности и диеновых конъюгатов [71].

Планируется дальнейшее продолжение научной работы для оценки течения и исходов беременностей после проведенной терапии.

## Заключение

Во время беременности наблюдается ряд заболеваний печени – связанных с беременностью или сочетающихся с ней. Большинство заболеваний манифестируют во второй половине беременности. Этиология отклонения биохимических маркеров при повреждении печени в 1 половине беременности (после исключения инфекционных, аутоиммунных и токсических причин) часто остается неясной.

В исследование проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности традиционной терапии с терапией препаратом Гептронг в 1 триместре беременности у пациенток с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и/или лекарственной гепатопатии.

У всех беременных с ранним токсикозом степень тяжести соответствовала легкой и средней степени тяжести. При оценке анамнеза у беременных с ранним токсикозом чаще всего встречались дефицит массы тела, вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, нарушение менструального цикла по типу опсоменореи. Тяжелой соматической патологии у обследованных беременных не наблюдалось.

У всех пациенток с лекарственными гепатопатиями в анамнезе имели место: наступление беременности после стимуляции овуляции и протоколов ЭКО, гормональная терапия на этапе планирования беременности и в связи с угрозой прерывания беременности. У большинства беременных наблюдалась ЛГП с отсутствием или минимальными клиническими симптомами, гипертрансаминаземией. Изменения в биохимическом анализе крови у пациенток с ранними токсикозами были менее значимые по сравнению с пациентками с лекарственными гепатопатиями: до начала исследования только у 40% беременных с ранним токсикозом отмечено незначительное повышение уровня АЛТ.

Из результатов ультразвукового исследования гепатобилиарной системы выявлено, что помимо лекарственной нагрузки, фактором риска

развития функциональных расстройств печени во время беременности являются УЗ-признаки стеатоза, дискинезии желчевыводящих путей, аномалии развития желчного пузыря

На фоне применения препарата Гептронг беременные с ранним токсикозом отмечали уменьшение его клинических проявлений через  $2,3 \pm 0,8$  дня от начала терапии; к моменту окончания терапии у всех пациенток полностью отсутствовала рвота, тошнота купировалась у 80%, что не наблюдалось в группах сравнения.

По результатам лабораторных исследований нормализация аланинаминотрансферазы ( $\leq 40$  Ед/л) произошла у 80% беременных основной группы ( $p < 0,01$ ) и у 66% ( $p < 0,01$ ) при терапии эссенциальными фосфолипидами. Нормализация аспартатаминотрансферазы ( $\leq 40$  Ед/л) произошла соответственно у 90% ( $p < 0,01$ ) и 33,3% ( $p = 0,03$ ). Достоверное снижение уровня желчных кислот (с  $8,49 \pm 2,1$  мкмоль/л до  $2,74 \pm 1,1$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) и улучшение показателей антиоксидантной системы – повышение общей антирадикальной активности (с  $804,0 \pm 10,5$  мкмоль/л до  $839,0 \pm 11,0$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) и снижение уровня диеновых конъюгатов (с  $3,77 \pm 0,2$  мкмоль/л до  $3,26 \pm 0,1$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) – наблюдались только в основной группе. Ряд других показателей «печеночной панели» имел тенденцию к улучшению только в основной группе: повышение уровня глюкозы в плазме крови с  $4,25 \pm 0,28$  до  $4,51 \pm 0,47$  ммоль/л, увеличение уровня ферритина в сыворотке крови на  $21,7 \pm 10,1\%$ , при этом уровень гемоглобина повысился с  $112 \pm 1,18$  до  $118 \pm 1,12$  г/л. Снижение СРБ с  $9,37 \pm 2,2$  до  $5,26 \pm 1,7$  г/л. Из показателей липидограммы отмечена тенденция к снижению уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП.

Эффект проведенной терапии предположительно должен способствовать уменьшению частоты развития поздних акушерских осложнений, улучшению исходов родов.



## Выводы

1. Выбор препаратов у беременных женщин с ранним токсикозом и лекарственными гепатопатиям крайне ограничен. На сегодняшний день не существует стандартизированного алгоритма лечения данных состояний. Кроме того, в литературных данных актуализируется вопрос о тератогенных свойствах применяемых противотошнотных и противорвотных препаратов. Подбор безопасных и эффективных гепатопротекторов, которые могут применяться у беременных во всех случаях функционального расстройства печени, является актуальным вопросом.
2. Из результатов ультразвукового исследования гепатобилиарной системы выявлено, что помимо лекарственной нагрузки, фактором риска развития функциональных расстройств печени во время беременности являются УЗ-признаки стеатоза, дискинезии желчевыводящих путей, аномалии развития желчного пузыря.
3. На фоне применения препарата Гептронг беременные с ранним токсикозом отмечали более раннее уменьшение клинических проявлений. К моменту окончания терапии у всех пациенток полностью отсутствовала рвота, исчезновение тошноты - у 80%, что не наблюдалось в группах сравнения. Также в этой группе отмечена наиболее значимая нормализация АЛТ и АСТ, достоверное снижение уровня желчных кислот и улучшение показателей антиоксидантной системы – повышение общей антирадикальной активности и снижение уровня диеновых конъюгатов, и других показателей «печеночной панели». Тенденция к снижению уровня общего холестерина и его неблагоприятных фракций – ЛПНП и ЛПОНП – подтверждает гепатопротекторные свойства препарата. Помимо гепатопротекторных свойств, отмечено противовоспалительное действие гептронга, проявившееся в повышении уровня ферритина крови и снижении уровня С-реактивного белка.

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарата Гептронг к лечению функциональных расстройств печени у беременных, как наиболее эффективный и безопасный препарат.

## Список литературы

1. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, Hrstic I, Stimac T, Stimac D, Milic S. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *MedSciMonit.* 2018 Jun 15;24:4080-4090. DOI: 10.12659/MSM.907723
2. Кравченко Е. Н., Марковская О. А. К вопросу о холестатическом гепатозе беременных. XII Российского форума «Мать и дитя». М., 2012. С. 99–100
3. Пальгова Л. К., Мозговая Е. В., Жесткова Н. В., Вишневская Е. Е., Пазенко Е. В. Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;151(3):105–114.
4. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 933–945.
5. Cho GJ, Kim HY, Park JH, et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2018; 38(5): 949–954.
6. Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *ClinLiverDis.* 2019 May;23(2):345-361. DOI: 10.1016/j.cld.2018.12.013
7. Карпеев С. А., Карпеева Ю. С., Балукова Е. В. Хронические заболевания гепатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7):65–70
8. Пальгова Л. К., Мозговая Е. В., Жесткова Н. В., Айламазяна Э. К. Болезни печени, связанные с беременностью: Клинические рекомендации общества акушеров – гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-

- Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. СПб.: Эко-Вектор, 2017. С. 47.
9. Ng QX, Venkatanarayanan N, DeDeyn MLZQ, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter*. 2018 Feb;23(1). DOI: 10.1111/hel.12455
  10. Cho GJ, Kim HY, Park JH, et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *Liver Int*. 2018; 38(5): 949–954
  11. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on liver disease and pregnancy. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(2): 120–137.
  12. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol*. 2018; 31(4): 385–394.
  13. Tram T. T., Ahn J., Reau N. S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016 Feb;111(2):176-94; quiz 196. doi: 10.1038/ajg.2015.430.
  14. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7639-46. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7639.
  15. Goniants G. G. Complex assessment of the fetoplacental system in predicting the course and outcomes of pregnancy in women with early toxicosis: Dis. cand. med. nauk, 2011. - 175.
  16. Perkin M.R., Peacock J.L., et al. The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Jul;100(7):629-34. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb14228.x.
  17. Uspenskaya Yu. B., Kuznetsova I. V., Sheptulin A. A., Goncharenko N. V., Gerasimov A. N., Amiraslanova M. M. The use of sex hormone preparations as a risk factor for the development of pathology of the hepatobiliary system

- in pregnant women. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. - 2018. - Vol. 28, No. 4. - p. 56-66.
18. Eremin E. Y. Drug-induced liver diseases .*Practical medicine*. 2014 Mart;1(77): 20-26.
  19. Есауленко, Е.Е. Сравнительная оценка гепатопротекторных свойств фармпрепарата «Фосфоглив», льняного масла и масел из плодов грецкого и черного орехов. *Современны епроблемы науки и образования*.2014;№ 2; 116-123.URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12311>
  20. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 14–23. doi: 10.17816/JOWD66214-23
  21. Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Пиксина Г. Ф., Павлее- ва Е. Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций). *Медицинский алфавит*. 2020;(21):58–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-58-68>
  22. Акушерство : учебник / под ред. В. Е. Радзинского. - 2-е изд., - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 912 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5156-4.
  23. Акушерство : учебник / Э. К. Айламазян [и др.]. - 10-е изд.. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 768 с. : ил. - DOI: 10.33029/9704-5168-7-АКУ-2019-1-268. - ISBN 978-5-9704-5168-7.
  24. Browning KN. Role of central vagal 5-HT3 receptors in gastrointestinal physiology and pathophysiology // *Front Neurosci*. – 2015. - №9. – 413 p.
  25. Schiff MA, Reed SD, Daling JR. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2004 Jan;111(1):27-30. doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.00005.x. PMID: 14687048.

26. Medeiro, S. F. Human chorionic gonadotropin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights / S. F. Medeiro, R. J. Norman // *Human Reproduction Updates*. – 2009. – № 15. – P. 69–95.
27. Munch S, Korst LM, Hernandez GD, Romero R, Goodwin TM. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context // *J. Perinatol*. – 2011. - №31. – P. 10–20.
28. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar- Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study // *Clin Exp Obstet Gynecol*. – 2013. - №40. – P. 127–130.
29. Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med*. 1997 May 01;126(9):704
30. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? // *Nat Rev Endocrinol*. – 2010. - №6. – P. 526–529.
31. Bucci, I.; Giuliani, C.; Napolitano, G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Front. Endocrinol*. 2017, 8, 137. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00137>.
32. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2004) 18:225–48. doi:10.1016/j.beem.2004.03.012
33. Munch S, Korst LM, Hernandez GD, Romero R, Goodwin TM. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context // *J. Perinatol*. – 2011. - №31. – P. 10–20
34. Coulon AL, Savagner F, Briet C, Vernin M, Munier M, Chabre O, Rodien P. Prolonged and Severe Gestational Thyrotoxicosis Due to Enhanced hCG Sensitivity of a Mutant Thyrotropin Receptor // *J Clin Endocrinol Metab*.- 2016. - №101. – P. 10–11.
35. Marlina S. Fejzo<sup>1,2</sup>, Olga V. Sazonova<sup>3</sup>, J. Fah Sathirapongsasuti<sup>3</sup>, Ingileif B. Hallgrímsson<sup>3,7</sup>, 23andMe Research Team, Vladimir Vacic<sup>3</sup>, Kimber

- W. MacGibbon<sup>4</sup>, Frederic P. Schoenberg<sup>5</sup>, Nicholas Mancuso<sup>6</sup>, Dennis J. Slamon<sup>1</sup> & Patrick M. Mullin<sup>2</sup>, Zur E. Nausea and vomiting in pregnancy: a review of the pathology and compounding opportunities // *Int J Pharm Compd.* – 2013. - №17. – P. 113–123
36. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, Fejzo MS. Familial aggregation of HG// *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. - №204. – P. 231–237.
37. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Рябова С.А. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017.
38. Patil CL, Abrams ET, Steinmetz AR, Young SL. Appetite sensations and nausea and vomiting in pregnancy: an overview of the explanations // *Ecol Food Nutr.* – 2012. - №51. – P. 394–417
39. Sanu O, Lamont RF. HG: pathogenesis and the use of antiemetic agents // *Expert Opin Pharmacother.* – 2011. - №12. – P. 737–748.
40. Colodro-Conde L, Jern P, Johansson A, Sanchez-Romera JF, Lind PA, Painter JN, Ordonana JR, Medland SE. Nausea and Vomiting During Pregnancy is Highly Heritable // *Behav Genet.* – 2016. - №65. – P. 284-296.
41. Fejzo MS, Fasching PA, Schneider MO, Schwitulla J, Beckmann MW, Schwenke E, MacGibbon KW, Mullin PM. Analysis of GDF15 and IGFBP7 in Hyperemesis gravidarum Support Causality // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2019. - №79(4). – P. 382-388
42. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol.* – 2014. - №124. – P. 735–742.
43. Ввишневская Е.Е. Лечение раннего токсикоза у беременных с учетом психосоматических взаимосвязей дис. К.м.н – Спб., 2019. 123с.

44. Торчинов А. М., Цахилова С. Г., Параскевова С. А. Медицинский озон в комплексном лечении раннего токсикоза беременных // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, №3. – С. 105–106
45. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD007575. DOI: 10.1002/14651858.CD007575.pub4
46. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J* 2014; 13:20.
47. Reeuwijk NM, Klerx WN, Kooijman M, et al. Levels of lead, arsenic, mercury and cadmium in clays for oral use on the Dutch market and estimation of associated risks. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2013; 30:1535.
48. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD000179. DOI: 10.1002/14651858.CD000179.pub3.
49. Einarson TR, Leeder JS, Koren G (October 1988). "A method for meta-analysis of epidemiological studies". *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 22 (10): 813–24. doi:10.1177/106002808802201021.
50. van Gelder MMHJ, Nordeng H. Antiemetic Prescription Fills in Pregnancy: исследование использования лекарств среди 762 437 беременностей в Норвегии. *Clin Epidemiol*. 2021 Feb 26;13:161-174. doi: 10.2147/CLEP.S287892. PMID: 33664595; PMCID: PMC7924249.
51. Matok I, Gorodischer R., Koren G., Sheiner E., Wiznitzer A., Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2528-35. 285. Pasternak B., Svanstrom H., Molgaard-Nielsen D., Melbye M., Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of



- major congenital malformations and fetal death. JAMA. 2013;310(15):1601-11.
52. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:975–81
53. Jill Corre, Benjamin Hébraud, Philippe Bourin Concise Review: Growth Differentiation Factor 15 in Pathology // *A Clinical Role Stem Cells Transl Med.* – 2013. - №2(12). – P. 946–952.
54. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2013. - №40. – P. 127–130.
55. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA* 2018; 320:2429.
56. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations. *JAMA* 2020; 323:372.
57. Choi J.S., Han J.Y., Ahn H.K., Ryu H.M., Kim M.Y., Yang J.H., et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(2):160-2.
58. Куликова, И.К. Тошнота и рвота беременных осложнения и профилактика: автореф. дисс канд. мед. наук: 14.00.01 / И.К. Куликова. -Ташкент, 1989.- 19с
59. Чухарева: Фармакоэпидемиология лекарственных средств для профилактики и лечения распространенных заболеваний и синдромов у беременных./ Ткачева О.Н. дис. К.м.н. – М. 2016.-161 с.
60. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. *Hepatology Int* (2017) 11:221–241. DOI 10.1007/s12072-017-9793-2.

61. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть1) //Трансплантология. 2011.№1, С.13-21
62. Goniya G. G. Complex assessment of the fetoplacental system in predicting the course and outcomes of pregnancy in women with early toxicosis: Dis. cand. med. nauk, 2011. - 175.
63. Perkin M.R., Peacock J.L., et al. The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *Br J ObstetGynaecol.* 1993 Jul;100(7):629-34. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb14228.x.
64. Uspenskaya Yu. B., Kuznetsova I. V., Sheptulin A. A., Goncharenko N. V., Gerasimov A. N., Amiraslanova M. M. The use of sex hormone preparations as a risk factor for the development of pathology of the hepatobiliary system in pregnant women. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* - 2018. - Vol. 28, No. 4. - p. 56-66.
65. Eremin E. Y. Drug-induced liver diseases .*Practical medicine.* 2014 Mart;1(77): 20-26
66. Abnormal liver function tests in pregnancy: a single institution experience / J.H. Kim, C.I. Kwon, E.H. Ko [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol.50.- P. 36-41.
67. Morisco, F. The liver and pregnancy: hypertransaminasemia and beyond / F. Morisco // 6-th AISF Post-meeting course "Problem Solving in Hepatology". – Rome, 2013.
68. Medication Use Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976-2008 / A.A. Mitchell, S.MGilboa, M.M. Werler [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* -2011. - Vol. 205.- P. 51-58.
69. Подымова, С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей/ С.Д. Подымова. – М.: Издательство Медицина, 2005. – 768 с.
70. Шерлок, Ш. Заболевания печени и жёлчных путей. Практическое пособие / Ш. Шерлок, Дж. Дули - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. - 864 с.
71. Danan, G. Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel

- method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries // G. Danan, C. J. Benichou / *J. Clin. Epidemiol.* — 1993. — Vol. 46, № 11. — P.1323–1330.
72. Лекарственное поражение печени: клинические рекомендации для врачей / К. Л. Райхельсон, Л. К. Пальгова, Э.А. Кондрашина [и др.] СПб., 2017. - 116 с.
73. Lao, T. T. Drug-Induced Liver Injury in Pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2020, 68, 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.005>.
74. Борисова И.В. Лекарственные гепатопатии в первом триместре беременности: факторы, фенотипы, лечение/ Тарасова Б.Т., Пальгова Л.К. дис. К.м.н. -СПб., 2018. – 120 с.
75. Chughlay, M. F. Clinical approach to drug-induced liver injury / Chughlay M. F., Blockman M., Cohen K. A. // *Curr. Aller. Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 28, № 4. — P. 252-256.
76. Dolores, B. Njoku. Drug-Induced Hepatotoxicity: Metabolic, Genetic and Immunological Basis / B. Njoku Dolores // *Int. J. Mol. Sci.*- 2014.- Vol. 15.- P. 6990– 7003.
77. Be´rard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort e prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS One* 2014;9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093870>. e93870
78. Wyszynski DF, Shields KE. Frequency and type of medications and vaccines used during pregnancy. *Obstet Med* 2016;9: 21 e7
79. Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study. *BMC Compl Alternative Med* 2013;13:355.
80. Еремина, Е.Ю. Лекарственный гепатит у беременных / Е.Ю. Еремина // *Врач.*- 2015. - №8.- С. 11-13.
81. Курбанова, Ф.Р. Фосфолипидный обмен и перекисное окисление

- липидов при гепатитах у беременных и их терапевтическая коррекция: автореф. дис. канд. мед. наук / Ф.Р Курбанова. - Ташкент, 1992. - 18 с
82. Иванова Е.В. Оптимизация ведения беременных с билиарным сладжем: автореф. дис канд. мед. наук / Е.В. Иванова. - Уфа, 2011.- 22 с.
83. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
84. Есауленко, Е.Е. Гепатопротекторные свойства и метаболические эффекты липофильных продуктов растительного происхождения в эксперименте: дис. д-ра биол. наук/ Е.Е. Есауленко. - Ростов-на-Дону, 2014. - 277 с.
85. К вопросу об особенностях течения беременности после экстракорпорального оплодотворения/ М.С. Зайнулина, И.Ю. Коган, М.И. Мирашвили, Р.Н. Рзаева // Журнал акушерства и женских болезней.- 2011.- №5.- С. 39-45.
86. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(23): 7134–7141.
87. Zhang L, Liu XH, Qi HB, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(19): 3770–3776.
88. Ковальцова С. В. и др. Фармацевтический препарат “Гептронг” увеличивает эффективность пострепликативной репарации предмутационных интермедиатов ДНК в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* //Генетика. – 2008. – Т. 44. – №. 11. – С. 1468-1476.
89. Пирогова И. Ю., Сеницын С. П., Чулков В. С. Клиническая

- эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №. 12. – С. 109-118.
90. Королев В. Г. и др. Увеличение эффективности пострепликативной репарации предмутационных интермедиатов ДНК в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* фармацевтическим препаратом Гептронг // Наукові праці Чорноморського державного університету імені Петра Могили. Сер.: Техногенна безпека. – 2009. – №. 116, Вип. 103. – С. 13-17.
91. Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом // Медицинский алфавит. – 2020. – №. 19. – С. 47-55.
92. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога. Медицинский алфавит. 2020;(4):33-38.
93. Idiopathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques / U. Kopylov, B. Avidan, N. Papageorgiou [et al.] // Fertil. Steril. - 2013. - Vol. 99. - P. 377-381.
94. Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерств (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / В.В. Абрамченко. - СПб.: Изд-во ДЕАН, 2001.- 400 с.
95. Скрипник, И.Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени/ И.Н. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. - 2009. -№ 4. - С. 22-31.
96. Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel K, Williamson NJ, Attilakos G, Azzaroli F, Bacq Y, Batsry L, Broom K, Brun-Furrer R, Bull L, Chambers J, Cui Y, Ding M, Dixon PH, Estiú MC, Gardiner FW, Geenes V, Grymowicz M,

Günaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Indraccolo U, Juusela A, Kane SC, Kebapcilar A, Kebapcilar L, Kohari K, Kondrackienė J, Koster MPH, Lee RH, Liu X, Locatelli A, Macias RIR, Madazli R, Majewska A, Maksym K, Marathe JA, Morton A, Oudijk MA, Öztekin D, Peek MJ, Shennan AH, Tribe RM, Tripodi V, Türk Özterlemez N, Vasavan T, Wong LFA, Yinon Y, Zhang Q, Zloto K, Marschall HU, Thornton J, Chappell LC, Williamson C. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr 26:S2468-1253(21)00074-1. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00074-1. Epub ahead of print. PMID: 33915090.

Таблица 3.1 Анализ инструкций препаратов применяемых для лечения раннего токсикоза (ACOG)

Препарат/группа	Разрешение на территории РФ
<b>1 линия: витамин В6 антагонисты H1</b>	
Пиридоксин	Возможно
Доксиламин	Возможно
Дименгидринат «Драмина» (1л)	Противопоказан в 1 триместре
Дифенгидрамин «Димедрол» (1л)	Возможно
Меклозин (1л)	Возможно
<b>2 линия: Антагонисты дофамина</b>	
Метоклопрамид «Церукал» (2)	Возможно в 1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
Прометазин «Пипольфен» (2)	Противопоказан в 1 триместре
Прохлорперазин (2)	Противопоказан
<b>3 линия: Антагонисты серотонина</b>	
Ондансетрон «Зофран» (3)	Противопоказан
Гранисетрон (3)	Противопоказан

Таблица 3.2 Анализ инструкций препарата метоклопрамид, относительно приема при ТБ.

Производитель	страна	возможность применения
Общество с ограниченной ответственностью "Велфарм" (ООО "Велфарм")	Россия	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
ПАО "Биосинтез"	Россия	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
Общество с ограниченной ответственностью "Эллара" (ООО "Эллара")	Россия	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
Открытое акционерное общество "Борисовский завод медицинских препаратов" (ОАО "БЗМП")	Республика Беларусь	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
Общество с ограниченной ответственностью "Атолл" (ООО "Атолл")	Россия	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
ООО "ВИАЛ"	Россия	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
Общество с ограниченной ответственностью "ПРОМОМЕД РУС" (ООО "ПРОМОМЕД РУС")	Россия	противопоказан прием в 1 триместре
Общество с ограниченной ответственностью Химико фармацевтический концерн "МИР" (ООО ХФК "МИР")	Россия	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
Закрытое акционерное общество "ФармФирма "Сотекс" (ЗАО "ФармФирма "Сотекс")	Россия	противопоказан прием в 1 триместре
Тева Фармацевтические Предприятия Лтд	Израиль	противопоказан прием в 1 триместре
Ипка Лабораториз Лимитед	Индия	Возможно в1-2 триместре с риском развития экстрапирамидных симптомов у плода. Не рекомендован в 3 триместре
Фармацевтический завод "ПОЛЬФАРМА" АО	Польша	противопоказан прием в 3 триместре
Акционерное общество "Новосибхимфарм" (АО "Новосибхимфарм")	Россия	противопоказан прием в 1 триместре
Промед Экспортс Pvt.Лтд	Индия	противопоказан



Таблица 3.3 Анализ анкетирования лечения раннего токсикоза в РФ (анализ диссертационной работы Ч.) [59].

Препарат/группа	%	
Не назначают фармакотерапию	<b>50,6</b>	
Инфузионная терапия	<b>30,4</b>	Солевые растворы, 5%, 10% и 20% глюкоза, сульфат магния, аскорбиновая кислота, витамины группы В, кокарбоксылаза, Реамберин*, белки и препараты плазмы, аминокислоты для парентерального питания, Цитофлавин*, Нормофундин Г-5*, Гемодез *
Метоклопрамид	<b>29,3</b>	
Хофитол*	<b>19,2</b>	
Фитотерапия <sup>2</sup>	<b>8,6</b>	Валериана, пустырник, Ново-Пассит*, мелисса, имбирь;
Гепатопротекторы <sup>3</sup>	<b>8,5</b>	Эссенциале (ЭФЛ), Фосфоглив*, Эссливер форте*, Гептронг*, Гепта-Мерц*, Гептрал*, Карсил*, Урсосан (УДХК)
Пиридоксин, Магне В6*	<b>4,7</b>	
Витамины <sup>4</sup>	<b>3,4</b>	Аскорутин, Аспаркам, глюконат кальция, Лимонтар, В1 (назальный электрофарез), кальция D-пантотенат
Дроперидол	<b>3,1</b>	
Коккулин*	<b>3,1</b>	
Н1-ГБ5	<b>1,4</b>	Пипольфен, Супрастин, Димедрол, Драмина
Другое <sup>6</sup>	<b>1,1</b>	Алмагель*, Фосфалюгель (алюминия фосфат), Ренни*, Фестал*, Мезим*, Регидрон*, Энтерол*, Берламин Модуляр*
БАД <sup>7</sup>	<b>0,9</b>	Эубикор*, Рекицен-РД*
токоферола ацетат	<b>0,9</b>	
Домперидон	<b>0,7</b>	
Фолиевая кислота	<b>0,7</b>	
Сигетин*	<b>0,4</b>	
Сорбенты	<b>0,4</b>	
Спленин*	<b>0,4</b>	
Гестагены (без ТН)	<b>0,2</b>	
Кофеин	<b>0,2</b>	
Метилпреднизолон	<b>0,2</b>	
Психотропные препараты <sup>8</sup>	<b>0,2</b>	Аминазин (хлорпромазин), Реланиум (диазепам), транквилизаторы и седативные ЛС без указания ТН
Курантил (дипиридамол)	<b>0</b>	

Таблица 3.4 Анализ возможности применения препаратов для лечения раннего токсикоза в РФ

Препарат	Применение при беременности
Пиридоксин	Возможно
Магния лактат +Пиридоксин «Магне Б6»	Возможно
Калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат «Хартмана»	Возможно
Глюкоза + калия хлорид + натрия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия ацетат «Нормофундин»	Возможно
поливинилпирролидон низкомолекулярный + натрия хлорид + калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат «Гемодез»	Возможно
Меглюмина натрия сукцинат «Реамберин»	Противопоказан
Янтарная кислота + рибоксин + никотинамид + рибофлавин «Цитофлавин»	Противопоказан
Метоклопрамид «Церукал»	Ограничено
Домперидон «Мотилиум»	Возможно
Ондансетрон «Зофран»	Противопоказан
Доксиламин «Донормил»	Возможно
Клемастин «Тавегил»	Противопоказан
Хлоропирамин «Супрастин»	Возможно, тератогенный эффект
Прометазин «Пипольфен»	Противопоказан в 1 триместре
Гидроксизин «Атаракс»	Противопоказан
Дименгидринат «Драмина»	Противопоказан в 1 триместре
Дифенгидрамин «Димедрол»	Возможно
Дроперидол	Возможно
Меклозин	Возможно
Прохлорперазин	Противопоказан
Гранисетрон	Противопоказан
раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда «Гептронг»	Возможно

Таблица 3.5 Анализ анкетирования лечения гепатозов на территории РФ(анализ диссертационной работы Ч.) [59].

Препарат/группа	%	
Назначают фармакотерапию	<b>79,1</b>	
Эссенциале (ЭФЛ)	<b>62,2</b>	
Хофитол*	<b>20,1</b>	
Гептрал (адеметионин)	<b>7,7</b>	
Карсил*	<b>7,7</b>	
Гепта-Мерц (орнитин)	<b>3,6</b>	
Эссливер*	<b>3,2</b>	
УДХК	<b>2,5</b>	
Другие	<b>2,3</b>	Вобензим*, дипиридамол, аprotинин (Гордокс, Контрикал), Фестал*, Мезим*, Энзистал*, тиоктовая кислота, Метионин, Цитофлавин*, Холосас*, Аллохол*, отвар стеблей малины, фитотерапия без указания.
Фосфоглив*	<b>0,9</b>	
ЛИВ.52*	<b>0,5</b>	

Таблица 3.6 Анализ возможности применения гепатопротекторов для лечения лекарственной гепатопатии в РФ

Препарат	Применение при Беременности
УДХК Холудексан, Ливодекса, Урсосан	Возможно
УДХК Урсолив, Урсофальк	Противопоказан
ЭФЛ Эссенциале	Возможно
ЭФЛ Эсливер форте (ЭФЛ + витамины В1, В2, В6, В12, Е, РР)	Возможно
ЭФЛ Фосфоглив (ЭФЛ +глицирризиновая кислота)	Противопоказан
Экстракт листьев артишока «Хофитол»	Возможно
Орнитин «Гепта-Мерц»	Возможно
Адеметионин «Гептрал»	Возможно, наиболее опасно в 1 триместре
Экстракты дымянки лекарственной травы + расторопши пятнистой плодов «Гепабене»	Возможно
Метионин	Возможно
Тиоктовая кислота «Липоевая кислота»	Возможно
Экстракт плодов расторопши пятнистой «Карсил»	Противопоказан
Порошки каперсов колючих + цикория обыкновенного + мандура басма + пасленачерного + терминалии аржуна + кассии западной + тысячелистника + тамариска галльского + из смеси растительного сырья: эклипты белой, филантуса нирури, берхавии раскидистой, тиноспоры сердцелистной, редьки посевной, эмблики лекарственной, свинчатки цейлонской, эмбелии смородиновой, терминалии хебула, дымянки лекарственной «ЛИВ.52»	Противопоказан
раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда «Гептронг»	Возможно

## Достижения:

1. Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., Крышня М.С., Шелаева Е.В., Нагорнева С.В., Опарина Т.И., Тумасова Ж.Н., Халенко В.В. Гепатопротекторная терапия препаратом низкомолекулярных сахаров беременных с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 34–43. DOI: 10.20953/1726-1678- 2021-2-34-43
2. Диплом 1 степени Международной научно-практической конференции. «Студенческая наука 2021» Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет
3. Диплом 2 степени Международной медико-биологической конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина - Человек и его здоровье 2021» Санкт-Петербургский государственный университет
4. Диплом 3 степени Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной медицины 2021» Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
5. Участник устной секции международной онлайн-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» Московский государственный университет.
6. Публикации по теме исследования: Халенко В.В., Крышня М.А. Современные методы медикаментозной терапии гепатозов у беременных // Материалы XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» 2021 - стр. 285

7. Публикации по теме исследования: Халенко В.В., Крышня М.А. Опыт гепатопротекторной терапии препаратом низкомолекулярных сахаров у беременных с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии// материалы LXXXII конференции с международным участие «Актуальные вопросы экспериментальной медицины 2021» - стр.7
8. Публикации по теме исследования: Халенко В.В., Крышня М.А. Опыт гепатопротекторной терапии препаратом низкомолекулярных сахаров у беременных с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии// Мечниковские чтения – 2021»: материалы Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. 29 апреля 2021 года / под редакцией А.В. Силина, С.В. Костюкевича, Н.Т.Гончара. - СПб.: Из-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. - 2021.





Санкт-Петербургский  
государственный  
университет  
www.spbu.ru

# ДИПЛОМ

II СТЕПЕНИ

Награждается

**ХАЛЕНКО ВЛАДИСЛАВА ВАЛЕРЬЕВНА**

за устный доклад в секции

"Фармакология, фармакогнозия, фармацевтика, токсикология"

**"МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –  
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"**

**Н.П. ВЕСЕЛКИН**  
академик РАН, д.м.н.,  
профессор,  
заведующий кафедрой  
физиологии  
медицинского  
факультета СПбГУ

**П.К. ЯБЛОНСКИЙ**  
д.м.н., профессор,  
декан медицинского  
факультета СПбГУ,  
заведующий кафедрой  
госпитальной хирургии  
медицинского  
факультета СПбГУ

**Ю.В. НАТОЧИН**  
академик РАН, д.б.н.,  
профессор кафедры  
физиологии  
медицинского  
факультета СПбГУ

24 апреля 2021



Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Международный молодежный научный форум  
«Ломоносов-2021»

---

**СЕРТИФИКАТ**

настоящим подтверждается, что

**Халенко Владислава Валерьевна**

приняла участие

в XXVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных  
«Ломоносов»

с докладом «ОПЫТ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ  
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ САХАРОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ  
РАССТРОЙСТВАМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ РАННЕГО ТОКСИКОЗА И ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
ГЕПАТОПАТИИ»

секция «Фундаментальная медицина»

Ответственный секретарь  
Международной конференции  
студентов, аспирантов И.А. Алешковский  
«Ломоносов», кандидат экономических наук

молодых учёных

12-23 апреля 2021 года



\*7000774415756684271\*

