

УДК 618.3-008.6

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОПАТИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ГЕПТРОНГ**

Пенжоян Григорий Артёмович – д-р мед. наук, профессор

*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;*  
*ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар*

Макухина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук

*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;*  
*ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар*

Лебеденко Елена Сергеевна – канд. мед. наук

*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;*  
*ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар*

Захарова Евгения Сергеевна

*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,*  
*Краснодар*

Торосян Кристина Эдуардовна

*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,*  
*Краснодар*

Ковтунова Алёна Владимировна

*ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар*

Козликина Анастасия Эдуардовна

*ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар*

**Цель:** оценить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Гептронг беременным с функциональными расстройствами печени на фоне рвоты и лекарственной гепатопатии.

**Материал и методы.** В исследование включены 50 беременных (диагнозы по МКБ 10:O21.0-1,O99.6): 1-я группа ( $n = 24$ ) – стандартная терапия (инфузия электролитов, антиэметики, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, гептрал); 2-я группа ( $n = 26$ ) – стандартная терапия + Гептронг по 6 мл один раз в сутки 6 дней, далее (при наличии жалоб) по 3 мл в сутки до 10 дней. Оценивали клинические жалобы (балльная оценка тошноты, рвоты, самочувствия, шкала «Уникальная количественная оценка рвоты для беременных» PUQE), изучали биохимический анализ крови, липидограмму, динамику массы тела до и после лечения.

UDC 618.3-008.6

**POSSIBILITIES OF COMPLEX THERAPY OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE LIVER AGAINST THE BACKGROUND OF VOMITING OF PREGNANT WOMEN AND DRUG-INDUCED HEPATOPATHY IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY WITH THE USE OF THE DRUG GEPTRONG**

Penzhoyan Grigory Artemovich – MD, professor

*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;*  
*SBEA HE «Kuban state medical university»,*  
*Krasnodar*

Makukhina Tatiana Borisovna – MD

*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,*  
*Krasnodar*

Lebedenko Elena Sergeevna – MD

*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,*  
*Krasnodar*

Zakharova Evgenia Sergeevna

*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,*  
*Krasnodar*

Torosyan Kristina Eduardovna

*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,*  
*Krasnodar*

Kovtunova Alyona Vladimirovna

*SBEA HE «Kuban state medical university»,*  
*Krasnodar*

Kozlikina Anastasia Eduardovna

*SBEA HE «Kuban state medical university»,*  
*Krasnodar*

**Aim of the study:** Evaluation of the clinical efficacy and safety using of Geptrong in pregnant women with functional hepatic disorders accompanied by vomiting and drug-induced hepatopathy.

**Material and methods.** The study included 50 pregnant women (diagnoses according to ICD 10: O21.0-1, O99.6): group 1 ( $n = 24$ ) – standard therapy (electrolyte infusion, antiemetics, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid, heptral); Group 2 ( $n = 26$ ) – standard therapy + Geptrong 6 ml once a day for 6 days, then (in complaints) 3 ml per day up to 10 days. Clinical complaints were assessed by following features: (scoring of nausea, vomiting, well-being, the scale "Unique Quantitative Assessment of Vomiting for Pregnant Women" PUQE), biochemical analysis of blood, lipid profile, body weight dynamics before and after treat-

Учитывали его длительность, наличие/отсутствие нежелательных побочных явлений.

**Результаты.** До лечения группы пациенток не отличались по возрасту, индексу массы тела, субъективной оценке самочувствия и выраженности рвоты (PUQE) ( $p = 0,144; 0,301; 0,307; 0,234$  соответственно). У пациенток обеих групп был повышен уровень АЛТ и АСТ ( $p = 0,395; 0,908$  соответственно). Группы беременных не отличались по длительности лечения в стационаре ( $(9,958 \pm 4,59)$  vs  $(8,423 \pm 3,546)$  дней;  $p = 0,19$ ). Субъективная балльная оценка общего самочувствия и по шкале PUQE показала достоверно большую положительную динамику после лечения всех пациенток. Однако сравнение по группам подтвердило более высокие показатели изменений у беременных, получавших Гептронг ( $p = 0,006; 0,027$  соответственно). Уменьшение массы тела достоверно чаще имело место при стандартной терапии ( $p = 0,003$ ).

Снижение уровня трансаминаз после лечения во 2-й группе было более выражено: АЛТ в 1-й группе – от  $(65,425 \pm 113,808)$  до  $(68,438 \pm 194,904)$  Ед/л; во 2-й группе – от  $(99,673 \pm 161,910)$  до  $(51,573 \pm 85,036)$  Ед/л; АСТ в 1-й группе – от  $(44,908 \pm 67,206)$  до  $(37,908 \pm 81,525)$  Ед/л; во 2-й группе – от  $(42,827 \pm 59,480)$  до  $(24,769 \pm 24,969)$  Ед/л. Уровень С-реактивного белка после лечения во 2-й группе был ниже ( $(5,888 \pm 3,3219)$  vs  $(3,112 \pm 2,843)$  г/л;  $p = 0,003$ ), а уровень общего белка – выше ( $(62,904 \pm 14,108)$  vs  $(70,242 \pm 5,129)$  г/л;  $p = 0,017$ ). Данные липидограммы (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности) до и после лечения не имели достоверных различий. Не отмечено нежелательных побочных явлений, связанных с приемом препарата Гептронг, а также случаев прерывания беременности в течение периода его применения. Завершение лечения ранее курса в 6 дней у пяти пациенток было связано со значительной положительной динамикой состояния, что не требовало продолжения парентеральной медикаментозной терапии.

**Заключение.** Эффективность применения препарата Гептронг подтверждается значительным снижением выраженности клинических жалоб, сывороточного уровня печеночных трансаминаз, С-реактивного белка, стабилизацией уровня общего белка и массы тела у беременных в сравнении с пациентками, не получавшими соответствующего лечения. Применение препарата Гептронг у беременных безопасно, поэтому его можно рекомендовать в составе комплексной терапии у беременных при наличии рвоты и функциональных гепатопатий.

The complaint duration, presence/absence of undesirable side effects was taken into account.

**Results.** There were no differences between the groups of patients before treatment in age, body mass index, subjective assessment of well-being and severity of vomiting (PUQE) ( $p = 0.144; 0.301; 0.307; 0.234$ , respectively). Patients in both groups had increased levels of ALT and AST ( $p = 0.395; 0.908$ , respectively). The groups of pregnant women did not differ in the duration of hospital treatment ( $(9.958 \pm 4.59)$  vs  $(8.423 \pm 3.546)$  days;  $p = 0.19$ ). Subjective scoring of general well-being and on the PUQE scale showed reliably significant greater positive dynamics after treatment in all patients. However, group comparison confirmed higher rates of changes in pregnant women who received Geptrong ( $p = 0.006; 0.027$ , respectively). Weight loss was significantly more common with standard therapy ( $p = 0.003$ ).

Decreasing of transaminase levels after treatment in the 2nd group it was more obvious: ALT in the 1st group - from  $(65.425 \pm 113.808)$  to  $(68.438 \pm 194.904)$  U/l; in the 2nd group - from  $(99.673 \pm 161.910)$  to  $(51.573 \pm 85.036)$  U/l; AST in the 1st group - from  $(44.908 \pm 67.206)$  to  $(37.908 \pm 81.525)$  U/l; in the 2nd group - from  $(42.827 \pm 59.480)$  to  $(24.769 \pm 24.969)$  U / l. The level of C-reactive protein after treatment in the 2nd group was lower ( $(5.888 \pm 3.3219)$  vs  $(3.112 \pm 2.843)$  g/l;  $p = 0.003$ ), and the level of total protein was higher ( $(62.904 \pm 14.108)$  vs  $(70.242 \pm 5.129)$  g/l,  $p = 0.017$ ). Lipidogram data (total cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins) before and after treatment had no significant differences. There were no undesirable side effects associated with taking the drug Geptrong, as well as cases of abortion during the period of its use. Completion of treatment earlier than a course of 6 days in five patients was associated with a significant positive dynamics of the condition, which did not require the continuation of parenteral drug therapy.

**Conclusion.** The effectiveness of the drug Geptrong using is confirmed by a significant decreasing of of clinical complaints severity, serum levels of hepatic transaminases, C-reactive protein, stabilization of total protein levels and body weight in pregnant women compared with patients who did not receive appropriate treatment. The use of Geptrong in pregnant women is safe, so it can be recommended as part of complex therapy in pregnant women in the presence of vomiting and functional hepatopathy.

Ключевые слова: ТОШНОТА И РВОТА БЕРЕМЕННЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕПАТОПАТИЯ, ГЕПТРОНГ

Key words: NAUSEA AND VOMITING OF PREGNANCY, HEPATOPATHY, GEPTRONG

### **Актуальность**

Рвота беременных является распространенным осложнением в раннем сроке гестации. Согласно систематическому обзору Cochrane [1] тошнота сопровождает 50–80 % беременностей в первом триместре, позывы на рвоту – 50 %. Тяжелая рвота встречается в 0,3–3,0 % случаев беременностей. Это состояние достоверно снижает качество жизни беременных женщин, увеличивает затраты здравоохранения на ведение беременности, а также связано с материальными потерями вследствие временной нетрудоспособности.

Среди женщин распространено убеждение, что любое лекарство неблагоприятно влияет на формирование и развитие плода. Необоснованные опасения приводят к тому, что часть беременных женщин своевременно не обращаются за медицинской помощью при наличии тошноты и рвоты, в то время как профилактика тяжелых осложнений возможна при наличии начальных симптомов [2, 3, 4]. Госпитализация предусмотрена в 19 % случаев заболевания [5]. Результаты мета-анализа [6] показали повышенную частоту преждевременных родов и маловесных детей у матерей, страдавших рвотой беременных. Даже умеренное увеличение показателей функции печени на ранних сроках беременности или перед ее наступлением может быть риском развития осложнений в III триместре, включая преэклампсию [7].

К причинам развития этого осложнения в течение беременности относят теории избыточной гормональной стимуляции (повышение уровня  $\beta$ -ХГЧ и эстрадиола), эволюционной дезадаптации и психологической предрасположенности [8]. Патогенез развития заболевания до конца не известен. Однако изменение моторики желудочно-кишечного тракта при рвоте беременных часто сопровождается функциональными расстройствами печени [3].

Анализ Cochrane [1] демонстрирует недостаточную изученность фармакологических методов терапии этого осложнения в первом триместре беременности. Ограничения связаны с необходимостью изучения воздействия препаратов в период органогенеза, когда существует риск тератогенных эффектов лекарственных средств. Эти эффекты обнаружены у определённых препаратов [9–12]. Поэтому в инструкциях по применению большинства препаратов как противорвотных и противотошнотных среди показаний отсутствует «рвота беременных», а в противопоказаниях указан первый триместр беременности.

На территории Российской Федерации отсутствуют Федеральные клинические рекомендации со стандартизованным алгоритмом лечения тошноты и рвоты беременных. Зарубежные руководства содержат противоречивые данные о допустимости и последовательности применения лекарственных средств разных фармакологических групп при осложнении беременности [8, 13, 14]. Комплексная терапия направлена на коррекцию дегидратации, электролитных расстройств. Положительное влияние на выраженность симптомов оказывает назначение витаминотерапии (групп В, С), препаратов на основе имбиря, метоклопрамида и блокаторов гистаминовых рецепторов H<sub>1</sub> [8, 13].

Особенностью современных подходов к ведению беременных является полипрагмазия. Согласно данным Е. Г. Арчевой [15], среднее количество лекарственных средств, назначенных каждой женщине за период беременности, составляет  $5,1 \pm 2,4$  (от 1 до 11). Это особенно актуально для женщин, имеющих проблемы с реализацией репродуктивной функции, пациенток старшей возрастной группы, вступающих в беременность с «грузом» соматической патологии, зачастую, требующей длительной фармакологической коррекции.

Обсуждается риск возникновения гепатопатий у беременных, получающих высокие дозы половых гормонов в ранние сроки беременности с

целью профилактики невынашивания [16]. Применение вспомогательных репродуктивных технологий повышает вероятность гепатопатии до 20 нед гестации в 6,5 раза, тогда как при спонтанной беременности частота нарушений печеночных тестов наблюдается в 1,2 % случаев [17].

В настоящее время не разработаны единые клинические рекомендации по профилактике и лечению лекарственных гепатопатий у беременных. Поэтому очевидна актуальность поиска и оценки эффективности гепатопротекторов, разрешенных к применению беременным, включая первый триместр, с учетом безопасности для эмбриона и плода, при наличии функциональных расстройств печени.

Среди медиков большой интерес представляют средства растительного происхождения (имбирь, айва). Так, в рандомизированном исследовании иранских специалистов обнаружена значительная эффективность применения айвы по сравнению с витамином В6 в купировании симптомов тошноты и рвоты при раннем токсикозе у беременных [18]. Рекомендации по приему имбиря вошли в клинический протокол АСОГ [8] по лечению рвоты беременных. Однако отсутствие стандартизации в выпуске растительных препаратов не позволяет четко определить режимы, дозировки, ожидаемые эффекты от их применения. Клиническая эффективность этих средств доказана только при легком течении токсикоза (тошноты, но не рвоты) [1; 19].

Раствор низкомолекулярных сахаров «Гептронг» (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза) обладает антиоксидантным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим гепатотропным действием, усиливает белково-синтетическую и антитоксическую функции печени, уменьшает воспалительные изменения в ее ткани, снижает в сыворотке крови активность маркеров цитолиза клеток печени, относится к клинико-фармакологической группе гепатопротекторов.

Гептронг сохраняет высокую фармакологическую активность в течение 24 ч, поэтому его можно применять один раз в сутки, это удобно для пациенток и персонала. Согласно международной классификации лекарственных средств по степени тератогенности препарат Гептронг отнесен к лекарственным средствам категории А (не выявлено тератогенное действие ни в клинике, ни в эксперименте) [20].

**Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность комплексной терапии функциональных расстройств печени на фоне раннего токсикоза и/или лекарственной гепатопатии у беременных с использованием в качестве гепатопротектора препарата Гептронг.

### **Материал и методы**

Пациентки с рвотой беременных и/или функциональными гепатопатиями получали лечение в Перинатальном центре ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края ( $n = 50$ ). Диагноз прогрессирующей беременности выставлялся на основании общего и специального акушерского обследования, а также с учетом УЗ-исследования. Гестационный срок определяли от первого дня последней менструации. Если точную дату выяснить не удавалось, существовало расхождение с результатами измерения копчико-теменного размера эмбриона по данным ультразвукового исследования малого таза на 7-й день и более, то срок пересчитывали по данным УЗИ. Учитывали наличие жалобы на диспепсические расстройства и/или признаков цитолиза (повышение уровня печеночных ферментов). У всех беременных дебют жалоб (тошнота/рвота) имел место до 10-й недели беременности, при консультации смежными специалистами (терапевт, при необходимости – хирург, эндокринолог, невролог и др.) были исключены экстрагенитальные причины жалоб.

Физикальное обследование (измерение роста, определение и расчет индекса массы тела) выполняли при первичном осмотре, повторное изме-

рение массы тела – через 6–10 дней с оценкой динамики (1 балл – прибавка массы тела; 2 балла – нет изменений; 3 балла – потеря массы тела от исходного значения). Стандартное клиническое обследование (измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД), визуальная оценка состояния кожных покровов, общее строение систем и органов) проводят ежедневно.

Лабораторное обследование, выполняемое до начала лечения и повторно через 6–10 дней, предусматривало определение общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови (сывороточного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина); липидограммы (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)). До начала лечения выполняли инструментальное обследование – УЗИ малого таза и органов брюшной полости.

Всем пациенткам была назначена стандартная терапия: при явлениях раннего токсикоза (рвоты беременной) – инфузионная (солевые растворы 1500–2000 мл внутривенно капельно ежедневно), антиэметики (метоклопрамид – 10 мг (2 мл) внутривенно или внутримышечно каждые 6–8 ч); при наличии гепатопатии – эссенциальные фосфолипиды (50–100 мг (5–10 мл) внутривенно один раз в сутки), урсодезоксихолевую кислоту (250 мг три раза в сутки орально), гептрал (400 мг внутривенно один раз в сутки).

До начала лечения и через 6–10 дней методом анкетирования определяли выраженность клинических проявлений рвоты у беременных. Учитывали субъективную оценку самочувствия (1 балл – «отличное»; 2 балла – «хорошее»; 3 балла – «удовлетворительное»; 4 балла – «плохое»); выраженность тошноты и рвоты в баллах (1 балл – нет позывов; 2 балла – до

пяти раз в сутки; 3 балла – до десяти раз в сутки; 4 балла – более десяти раз в сутки). Выполняли суммарную оценку выраженности тошноты, рвоты и неэффективных позывов на рвоту согласно шкале «Уникальная количественная оценка рвоты для беременных» Motherisk Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) [21].

При соответствии критериям включения (возраст от 18 до 45 лет; прогрессирующая беременность, отсутствие повышенной чувствительности к компонентам препарата Гептронг, переносимость меда и содержащих его продуктов) пациенткам предлагалось добровольно принять участие в наблюдательном исследовании. Оно предусматривало дополнительное включение в стандартную схему лечения препарата Гептронг в дозировке, с кратностью и сроком применения, указанных в инструкции к нему. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 105 от 19 ноября 2021 г.).

При условии согласия пациентки на выполнение всех процедур исследования и соблюдения всех ограничений, предусмотренных протоколом, после подписания информированного согласия дополнительно к стандартной схеме лечения назначали препарат Гептронг. Разработана следующая схема приема препарата: 1–6 дни – 6 мл (2 ампулы) внутримышечно один раз в сутки утром (в 10 ч), при необходимости продолжить лечение (клинические жалобы) по 3 мл (1 ампула) внутримышечно утром (в 10 ч) – до 10 дней от начала. Стандартную терапию получали 24 пациентки (1-я группа). В группу комплексной терапии с применением препарата Гептронг включены 26 пациенток (2-я группа).

**Критерии оценки эффективности:** улучшение биохимических показателей, положительная динамика клинических симптомов.

**Критерии оценки безопасности:** отсутствие серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и нежелательных явлений (НЯ).

**Статистические методы исследования.** Данные пациенток основной групп и сравнения вносили в формализованном виде в таблицу Excel. Статистическую обработку материалов осуществляли с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Сравнение групп на однородность дисперсии выполняли с помощью F-теста Фишера. Описательная статистика предусматривала оценку среднего и стандартного отклонений (Mean  $\pm$  Standard Deviation). Для оценки межгрупповых различий между однородными выборками количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. С целью сравнения достоверности различий бинарных данных, выраженных в абсолютных значениях и процентах, применяли хи-квадрат при анализе данных четырехпольных таблиц сопряженности. За критерий значимости различий принимали  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

При сравнении исходных данных пациенток, включенных в разные группы, обнаружена однородность таких показателей, как возраст, индекс массы тела, субъективная оценка самочувствия, выраженность нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (таблица 1). У пациенток обеих групп имелись признаки цитолитического синдрома (повышение сывороточного уровня АЛТ и АСТ без достоверной разницы), аналогичная частота проявлений гепатопатии по данным ультразвукового исследования брюшной полости (признаки стеатогепатоза, холестаза, гепатомегалии) (таблица 1).

При анализе объема проведенной терапии в группах беременных, получавших комплексную терапию с препаратом Гептронг и стандартную терапию, с равной частотой применяли все лекарственные средства, заявленные в дизайне исследования. Наибольшее распространение получили инфузия солевых растворов (96 % случаев в каждой из групп) и антиэметики (77 % в группе с применением Гептронга, vs 79 % – в группе без этого препарата,  $p = 0,849$ ) (таблица 1). Таким образом, выявленные в процессе

лечения различия между группами обусловлены влиянием изучаемого препарата.

При сравнении данных, полученных до начала и к моменту окончания терапии, анализировали различия между группами, так и в одной группе между началом и завершением лечения.

По количеству дней пребывания на стационарном лечении (койко-дней) достоверной разницы между группами не выявлено ( $p = 0,19$ ). Однако разница между средними значениями составила 1,5 койко-дня (8,42 в группе с применением Гептронга vs 9,96 в группе сравнения) (таблица 1). Возможно, при большем объеме выборки имеющаяся тенденция в разнице достигла бы уровня достоверности.

Субъективная балльная оценка общего самочувствия, выражаемая категориями от «отличного» до «плохого», показала достоверно большую положительную динамику у всех пациенток. В то же время при сравнении данных анкетирования после лечения обнаружена достоверно более высокая оценка качества самочувствия в группе беременных, получавших комплексное лечение ( $p = 0,006$ ) (таблица 1). Аналогичная закономерность определена при сравнении данных суммарной оценки симптомов раннего токсикоза по шкале PUQE ( $p = 0,027$ ) (таблица 1 и рисунок 1).

Отмечены высоко достоверные различия в динамике массы тела на фоне лечения между группами: если среди пациенток, получавших комплексную терапию, масса тела оставалась стабильной ( $(1,96 \pm 0,45)$  балла), то у женщин с применением стандартной терапии достоверно часто наблюдали снижение массы тела ( $(2,38 \pm 0,49)$  балла) ( $p = 0,003$ ) (таблица 1).

Анализ исходных биохимические показатели крови, характеризующих функциональное состояние печени, позволил выявить повышение уровня биомаркеров цитолиза гепатоцитов, особенно выраженное для показателя АЛТ (более двух раз от нормативных значений). Достоверной разницы по данным статистической обработки материала, полученного до

и после курса лечения, ни для одной из групп получено не было. Однако в группе сравнения (стандартной терапии) показатели АЛТ в процессе лечения остались практически неизменными.

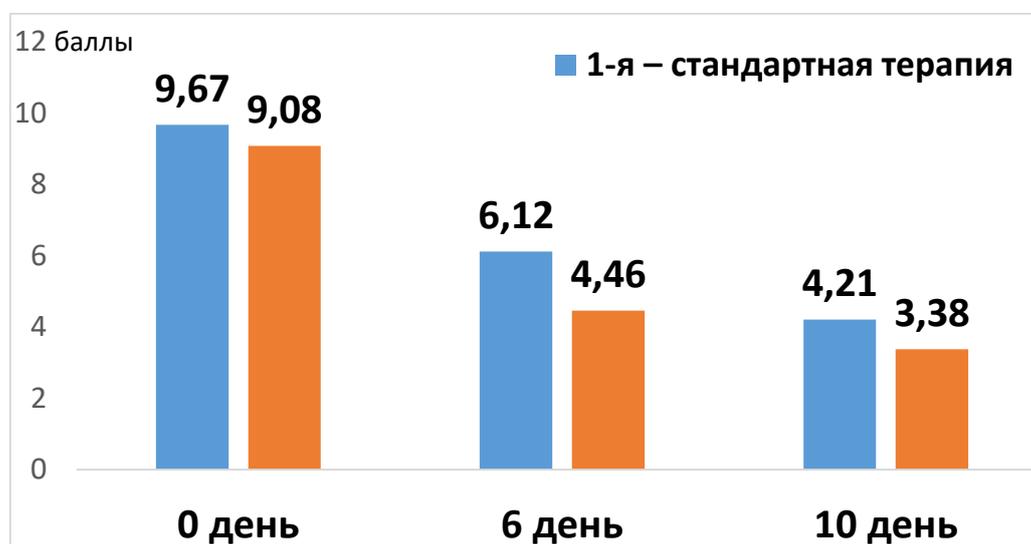


Рисунок 1 – Оценка симптомов рвоты беременных согласно шкале «Уникальная количественная оценка рвоты для беременных» Motherisk Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE)

В группе пациенток с применением Гептрона отмечено снижение средних со значительным ограничением диапазона SD к концу лечения ( $99,67 \pm 161,91$  vs  $51,57 \pm 85,04$ ) с четко выраженной тенденцией к достоверности различий ( $p = 0,186$  vs  $p = 0,948$  в группе сравнения) (таблица 1). Это подтверждает влияние гепатопротекторного эффекта препарата Гептронг на положительные сдвиги в лабораторных маркерах гепатопатии у пациенток основной группы.

Для показателей АЛТ отмечены аналогичные закономерности: более значительное снижение средних значений, сужение диапазона SD, выраженная тенденция к достоверности различий в сопоставлении с группой сравнения (таблица 1). По уровню общего билирубина достоверных различий в исходных и конечных данных между группами не выявлено – отмечено снижение показателя в процессе лечения. В группе пациенток с при-

менением Гептронга наблюдается тенденция к достоверности различий, в группе сравнения они обнаружены.

Изучение динамики сывороточного уровня С-реактивного белка показало, что патогенетическая гепатопротекторная терапия в группе пациентов комплексного лечения способствовала устойчивой нормализации биохимического маркера воспалительного процесса. По завершении терапии между группами наблюдали высоко достоверную разницу в показателях этого анализата ( $p = 0,003$ ). В группе сравнения отмечено некоторое (недостоверное,  $p = 0,519$ ) снижение уровня С-реактивного белка, но его концентрация оставалась выше нормы (таблица 1).

Различия в уровне глюкозы между группами пациенток до и после лечения были недостоверны, но в группе со стандартным лечением отмечен очень большой разброс данных ( $(8,38 \pm 15,63)$  ммоль/л), что не позволяет надежно интерпретировать полученный результат.

Зафиксированное ранее положительное влияние применения Гептронга на динамику массы тела беременных дополнительно подтвердилось стабильным уровнем общего белка в течение периода наблюдения пациенток этой группы. В группе сравнения отмечено достоверное снижение общего белка к концу лечения ( $p = 0,021$ ), что также отразилось в достоверной разнице групп по этому показателю после лечения ( $p = 0,017$ ).

У включенных в исследование пациенток двух групп в процессе лечения достоверных различий в показателях липидограммы (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности) не обнаружено. При динамическом исследовании исходная достоверная разница в уровне триглицеридов (с более высоким уровнем в группе сравнения) не определялась (таблица 1).

### **Побочные реакции и безвредность**

В течение периода наблюдения введение препарата Гептронг не вызвало побочных реакций ни у одной пациентки, а также не зарегистриро-

ваны случаи прерывания беременности и курса лечения. Его завершение до истечения определенного инструкцией к препарату курса длительностью в 6 дней у пяти пациенток было связано со значительной положительной динамикой в состоянии, которое не предусматривало продолжения парентеральной медикаментозной терапии. У 11 пациенток (42 %) возникла необходимость в продолжении курсового лечения свыше шести дней для закрепления полученного клинического эффекта на фоне хорошей переносимости препарата.

### **Обсуждение**

Результаты исследования подтвердили полученные ранее данные о положительной динамике клинических симптомов, быстром купировании болевого диспепсического синдрома, улучшении синтетической функции печени в виде повышения/стабилизации сывороточного уровня белка, снижении уровня антистрептолизина (АСЛ) в периферической крови путем блокады клеточного повреждения в органах регуляции гомеостаза, противовоспалительном эффекте при использовании препарата Гептронг с функциональными гепатопатиями и рвотой [20, 22]. В процессе анализа особое внимание было уделено однородности сравниваемых групп по демографическим, морфометрическим показателям, соматической коморбидности для исключения влияния этих факторов на результаты.

В то же время полученные нами данные не подтвердили изменения некоторых лабораторных параметров, обнаруженные в других исследованиях. Так, выявленная в работе Е. В. Мозговой и др. [22] тенденция к снижению уровня общего холестерина и его фракций (ЛПНП и ЛПОНП) не была подтверждена проведенными нами исследованиями. Это можно обосновать особенностями выборки пациенток в нашей работе: преобладали женщины с рвотой беременных, средние показатели параметров липидограммы находились в пределах нормативных значений. Кроме того, в наблюдательном дизайне исследования учитывался препарат, не включен-

ный в клинические протоколы как самостоятельный метод лечения у беременных женщин. В представленном исследовании препарат Гептронг назначался только в составе комплексной терапии. Таким образом, пациентки с гепатопатиями одновременно получали гепатопротекторы с отличным от Гептронга механизмом действия, как в основной, так и в группе сравнения. Это влияло на показатели липидограммы, независимо от применения Гептронга.

Механизм действия препарата основан на эффекте усиления анти-токсической функции вследствие способности пентозных сахаров проникать в клетку – гепатоцит и включаться в процесс стимуляции репарации ошибочно спаренных оснований, возникших в процессе работы рекомбинационной ветви пострепликативной репарации. Фармакологический эффект Гептронга был открыт в 2004 г. в Институте молекулярной радиобиологии доктором биологических наук, профессором В. Г. Королевым при исследовании разных вариантов разведения субстанции, из которой получают препарат.

Далее при изучении генотоксичности Гептронга в эксперименте было показано, что он обладает антимуtagenным эффектом [23]. Это свойство препарата имеет особое значение при выборе лекарственных средств для применения в лечении беременных. Критически важно не только избегать факторов риска мутаций ДНК, но и применять защитные свойства препаратов. Они способствуют снижению мутагенеза или активирующих про-тективных механизмов клетки. Высокий профиль безопасности препарата Гептронг подтвержден полученными данными.

### **Заключение**

Применение препарата с гепатопротекторным действием Гептронг беременными с рвотой и функциональными гепатопатиями способствует эффективному снижению выраженности клинических жалоб диспепсиче-

ского характера, положительно влияет на сывороточный уровень печеночных трансаминаз, С-реактивного белка, стабилизирует уровень общего белка и массу тела. Препарат «Гептронг» безопасен, поэтому его можно рекомендовать в составе комплексной терапии беременных с рвотой и функциональными гепатопатиями.

### Список литературы

1. *Matthews A.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy / *A. Matthews, D. M. Haas, D. P. O'Mathúna, T. Dowswell* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015, Issue 9. Art. No.: CD007575. DOI: 10.1002/14651858. CD007575.pub4.
2. *Maltepe C.* Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial / *C. Maltepe, G. Koren* // *Obstet Gynecol. Int.* – 2013; 2013:809787.
3. Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Ч. 1. Болезни печени, связанные с беременностью / *Л. К. Пальгова, Е. В. Мозговая, Н. В. Жесткова, Е. Е. Вишневская, Е. В. Пазенко* // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2018; 151(3): 105–114.
4. *Пенжоян Г. А.* Эффективность современных перинатальных технологий / *Г. А. Пенжоян* // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2002; 6: 42. [*Penzhoyan G. A.* The effectiveness of modern perinatal technologies. *Problemy social'noj gigieny, zdavoohraneniya i istorii mediciny* / *G. A. Penzhoyan* // *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. – 2002; 6: 42. (in Russian)].
5. *Карпеев С. А.* Хронические заболевания гепатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности / *С. А. Карпеев, Ю. С. Карпеева, Е. В. Балукова* // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2017; 143(7):65–70.
6. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis / *M. V. Veenendaal, A. F. van Abeelen, R. C. Painter et al.* // *BJOG*. – 2011; 118:1302–13.
7. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study / *G. J. Cho, H. Y. Kim, J. H. Park et al.* // *Liver Int.* – 2018; 38(5): 949–954.
8. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2018. – Jan; 131(1):e15-e30. doi: 10.1097/AOG.0000000000002456. PMID: 29266076.
9. *Rumeau-Rouquette C.* Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings / *C. Rumeau-Rouquette, J. Goujard, G. Huel* // *Teratology*. – 1977; 15:57–64.
10. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies / *L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak et al.* // *Teratology*. – 2000; 62:385–92.
11. Update on new developments in the study of human teratogens / *T. H. Shepard, R. L. Brent, J. M. Friedman et al.* // *Teratology*. – 2002; 65:153–61.
12. *Carstairs S. D.* Ondansetron use in pregnancy and birth defects: a systematic review / *S. D. Carstairs* // *Obstet. Gynecol.* – 2016; 127:878–83.
13. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum / *M. Shehmar, M. A. MacLean, C. Nelson-Piercy et al.* // *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline*. – 2016. No. 69.
14. SOMANZ position paper on the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum / *S. A. Lowe, G. Armstrong, A. Beech et al.* // *Aust N Z J Obstet. Gynaecol.* – 2020; 60(1):34-43. doi:10.1111/ajo.13084.
15. *Арчегова Е. Г.* Анализ применения лекарственных средств у беременных в РСО-Алания: фармакоэпидемиологическое исследование [Электронный ресурс] / *Е. Г. Арчегова, Л. З. Болиева, А. С. Цогоев* // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2017; 1. Публикация 2–11. doi:10.12737/25079.

16. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития патологии гепатобилиарной системы у беременных / Ю. Б. Успенская, И. В. Кузнецова, А. А. Шептулин, Н. В. Гончаренко, А. Н. Герасимов, М. М. Амирсаламова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018; 28(4):56–66.
17. Kidipathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques / U. Kopylov, B. Avidan, N. P. Papageorgiou, L. H. Katz, E. Sivan, E. Zimlichman, H. Hussein, Y. Maor // Fertil Steril. – 2013; 99(2):377–81.
18. Comparison of quince with vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised clinical trial / E. Jafari-Dehkordi, F. Hashem-Dabaghian, F. Aliasl et al. // J Obstet Gynaecol. – 2017; 37(8):1048–1052. doi:10.1080/01443615.2017.1322046
19. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review / C. McParlin, A. O'Donnell, S. C. Robson, F. Beyer, E. Moloney, A. Bryant et al. // JAMA. – 2016; 316:1392–401.
20. Пирогова И. Ю. Клиническая эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование) / И. Ю. Пирогова, С. П. Сунцын, В. С. Чулков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020;184(12): 109–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118
21. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy / G. Koren, R. Boskovic, M. Hard, C. Maltepe, Y. Navioz, A. Einarson // Am J Obstet. Gynecol. – 2002; 186(5 Suppl Understanding):S228-S231. doi:10.1067/mob.2002.123054.
22. Гепатопротекторная терапия препаратом низкомолекулярных сахаров беременных с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии / Е. В. Мозговая, Л. К. Пальгова, М. С. Крышня, Е. В. Шелалева, С. В. Нагорнева, Т. И. Опарина, Ж. Н. Тумасова, В. В. Халенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021; 20(2):34–43 DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-34-43.
23. Фармацевтический препарат «Гептронг» увеличивает эффективность пострепликативной репарации предмутационных интермедиатов ДНК в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / С. В. Ковальцова, И. В. Федорова, Л. М. Грачева, С. А. Машистов, В. Г. Королев // Генетика. – 2008; 44(11):1468–76. <https://naukarus.com/farmatsevticheskiy-preparat-geptrong-velichivaet-effektivnost-postreplikativnoy-reparatsii-predmutatsionnyh-intermediato>.

### **Сведения об авторах**

**Пенжоян Григорий Артёмович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; pga05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>

**Макухина Татьяна Борисовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, д. 4; врач ультразвуковой диагностики центра перинатальной диагностики перинатального центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; soltatiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

**Лебеденко Елена Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, д. 4; заведующая отделением патологии беременности № 2 перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; [esLebedenko@mail.ru](mailto:esLebedenko@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0168-7089>

**Захарова Евгения Сергеевна** – заведующая женской консультацией № 5 перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; eva.zakharova.1977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6368-8189>

**Торосян Кристина Эдуардовна** – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог перинатального центра «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; Kristinka.torosyan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5207-0065>

**Ковтунова Алёна Владимировна** – клинический ординатор первого года обучения кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, д. 4; alena.kovtunova.96@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8674-0688>

**Козликина Анастасия Эдуардовна** – клинический ординатор первого года обучения кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, д. 4; anastasia.kozlikina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3649-7392>

**Penzhoan Grigoriy Artemovich** – Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russian Federation, Krasnodar, Sedina str., 4; obstetrician-gynecologist of Perinatal Center, “Regional Clinical Hospital No. 2”, 350012, Russian Fed-

eration, Krasnodar, Krasnikh Partisans Str., 6/2; pga05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8600-0532>

**Makukhina Tatiana Borisovna** – Candidate of Medical Sciences, associate professor, associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, “Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russian Federation, Krasnodar, Sedina str., 4; specialist of ultrasound diagnostics of center of perinatal diagnostics of Perinatal Center, “Regional Clinical Hospital No. 2”, 350012, Russian Federation, Krasnodar, Krasnikh Partisans Str., 6/2; soltatiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

**Lebedenko Elena Sergeevna** – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, “Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russian Federation, Krasnodar, Sedina str., 4; Head of the Department of Pregnancy Pathology No. 2 of Perinatal Center, “Regional Clinical Hospital No. 2”, 350012, Russian Federation, Krasnodar, Krasnikh Partisans Str., 6/2; [esLebedenko@mail.ru](mailto:esLebedenko@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0168-7089>

**Zakharova Evgenia Sergeevna** – Head of the women's clinic No. 5 of the Perinatal Center "Regional Clinical Hospital No. 2" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, 350012, Russian Federation, Krasnodar, st. Red Partizans 6/2; [eva.zakharova.1977@mail.ru](mailto:eva.zakharova.1977@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6368-8189>

**Torosyan Kristine Eduartovna** – candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist of Perinatal Center, “Regional Clinical Hospital No. 2”, 350012, Russian Federation, Krasnodar, Krasnikh Partisans Str., 6/2; [Kristinka.torosyan@mail.ru](mailto:Kristinka.torosyan@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5207-0065>

**Kovtunova Alena Vladimirovna** – first year resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, “Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russian Federation, Krasnodar, Sedina str., 4;alena.kovtunova.96@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8674-0688>

**Kozlikina Anastasia Eduardovna** – first year resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, “Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russian Federation, Krasnodar, Sedina str., 4;anastasia.kozlikina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3649-7392>