

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»

Член-корр. РАН, профессор

И.Ю. Коган



21.12.2020г

Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Гептронг у беременных с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии

на базе отделения патологии беременности ФГБУ НИИ АГиР им. Д.О.Отта

Актуальность исследования.

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 ребенка[1].

Известно, что при беременности, физиологично, возникает увеличение нагрузки на печень, в связи с увеличенной продукцией половых гормонов в плаценте, а также необходимостью в обезвреживании продуктов жизнедеятельности плода и обеспечении его питательными веществами, что может привести к нарушению функционированию органа и обострению заболеваний гепатобилиарной системы[2].

Поэтому, принципиально важно тщательно и персонализировано 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 данных в целом в каждом конкретном клиническом случае[3].

В первую очередь, необходимо оценить к какой группе заболеваний печени отнести каждый случай. Так, патологии гепатобилиарной системы во времени беременности

разделяются на две большие группы: заболевания связанные с беременностью и не связанные с беременностью, которые уже существовали, как хронические патологии печени, усугубляемые беременностью[4].

Ранний токсикоз – наиболее распространенное заболевание, связанное с беременностью, является одним из самых частых осложнений 1 триместра беременности, значительно ухудшает качество жизни беременных, приводит, зачастую, к снижению или потере трудоспособности. Данная патология встречается у 50-90% беременных, частота тяжелых форм составляет от 0,1 до 1,8%. Необходимость в госпитализации возникает в 14-19% случаев [5].

Патогенез заболевания до сих пор до конца не известен. Но, чаще, связывают с отягощенным соматическим анамнезом (гипертриеоз, психические расстройства, сахарный диабет, ожирение), голоданием, изменением моторики желудочно-кишечного тракта, гормональными изменениями. Современная литература указывает также на генетическую предрасположенность и наличие инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе данного заболевания [6,7].

Проведенный в 2014 году кохрановский обзор продемонстрировал ряд мероприятий, направленных на устранение тошноты и рвоты при беременности и показал ограниченность исследований фармакологических методов лечения данной патологии [8]. Несмотря, на широкое применение лекарственных средств для коррекции данного заболевания, у беременных, перенесших ранний токсикоз, чаще выявляются осложнения беременности, такие как преждевременные роды, гестоз, плацентарная недостаточность [9]. На сегодняшний день не существует стандартного алгоритма лечения тошноты и рвоты у беременных ни в России, ни за рубежом. Многие используемые в практике препараты не 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 уродств плода у женщин, применявших указанные препараты [10]. Поэтому необходимо проводить поиск лекарственных веществ для лечения раннего токсикоза и улучшения прогноза как для женщин, так и для детей.

Также, в последнее десятилетие особую актуальность приобрела проблема лекарственных гепатопатий, встречаемых при беременности. Ввиду развития фармакологической индустрии, разрабатывается все больше-больше схем медикаментозного лечения беременных. Следуя современным рекомендациям, протоколам и программам врачи

недооценивают возможность поражения печени у беременных женщин, принимающих как лекарственные препараты, так и растительные средства и БАДы. Беременность относится к факторам риска лекарственных гепатопатий. В последние годы обсуждается риск нарушения функции печени у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий, использования гормональных препаратов с целью профилактики невынашивания [11,12]. При этом специфической терапии лекарственных гепатопатий не существует. Единых рекомендаций по использованию конкретной гепатопротекторной терапии у беременных также нет, отмечены только несколько отечественных работ об эффективности эссенциальных фосфолипидов при гепатопатиях у беременных [13,14].

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 раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза). Относится к клинико-фармакологической группе гепатопротекторов. По фармакологическому действию - 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.

Цель исследования.

Оценка эффективности и безопасности препарата Гептронг, применяемого в качестве гепатопротектора в 1 триместре беременности у пациенток с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и/или лекарственной гепатопатии.

Материалы и методы.

В основную группу вошли 30 беременных с функциональными гепатопатиями, которые получали терапию препаратом Гептронг. Критериями включения в исследование

являлись жалобы у беременных на диспептические расстройства и/или наличие признаков цитолиза (повышения уровня печеночных ферментов). Критериями исключения явились наличие сахарного диабета 1 и 2 типов, наличие аллергической реакцией на мёд. Всем пациенткам основной группы оформлялось информированное согласие на включение в исследование.

Группу сравнения составили 30 беременных со стандартным лечением лекарственной гепатопатии (эссенциальные фосфолипиды) и раннего токсикоза (инфузионная терапия солевыми растворами, церукал) и 10 беременных с ранним токсикозом без медикаментозных методов лечения.

Беременным, вошедшим в исследование, производился сбор анамнеза, физикальное обследование (Вес, рост, ИМТ, общее состояние систем и органов); дважды, до лечения и через 10 дней (по окончании применения препарата) производились оценка жалоб пациентки, клинический анализ крови, общий анализ мочи, а также специальное исследование: оценка показателей «печеночной панели». В «печеночную панель» входили: АЛТ, АСТ, Общий билирубин, Глюкоза плазмы, ГГТП, ОЦФ, Общая антирадикальная активность, Диеновые конъюгаты, ферритин, СРБ, Липидограмма (холестерол, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды), а также однократно УЗИ брюшной полости.

Лечение основной группы: внутримышечное введение утром 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), всего 10 дней.

Лечение группы сравнения: при лекарственной гепатопатии -внутривенное введение эссенциальных фосфолипидов на аутокрови пациенток по 5,0 мл ежедневно - в течение 10 дней; при раннем токсикозе – инфузионная терапия солевым раствором в количестве 2000 мл и церукал в/мышечно 2 мл в течение 10 дней. Группа контроля включала немедикаментозную коррекцию психо-эмоционального фона беременных.

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

Критерии оценки безопасности: отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ 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 (χ^2) по стандартной

формуле. Методы дескриптивной статистики -оценка среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий - t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования.

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 вегето-сосудистая 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 50 ед; АСТ и билирубин – в пределах нормы. Для подгруппы с лекарственными гепатопатиями была характерна асимптомность или малосимптомность проявлений, только 10% имели легкие диспептические жалобы. 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). Результаты УЗИ печени показали, что у 2/3 беременных с гепатопатиями имели место аномалии желчного пузыря и/или признаки билиарного сладжа.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование в группу Гептронга (n=30)

Параметр	Значение
Возраст, лет, M (CO)	35,6 (\pm 7,4)
Рост, см, M (CO)	164,7(\pm 6,5)
Вес, кг, M (CO)	64,1 (\pm 6,9)
ИМТ, кг/м ² , M (CO)	23,6 (\pm 2,6)
Лекарственно-индуцированное поражение	12 /30 (40)

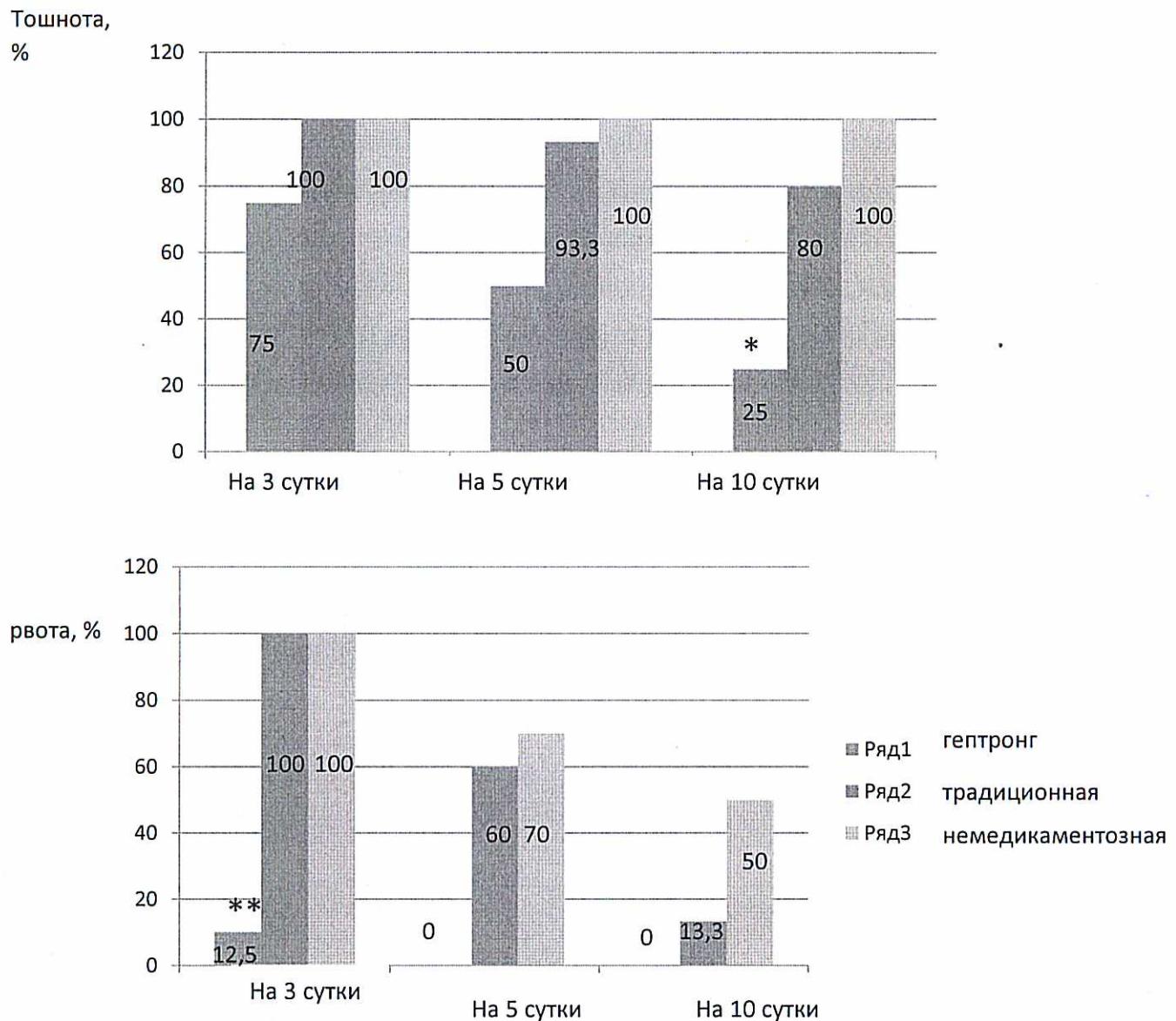
печени, n (%)	
Ранние токсикозы	16/30 (53,3)
Другие заболевания печени (полип желчного пузыря), n (%)	1(3,3)
ДЖВП, n (%)	20/30 (66,6)
Сочетанная этиология ,n (%)	2/30 (6,6)
АЛТ, Ед/л, Ме (МКИ)	54,67 (11; 242)
• <5 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	29 (96,6;) 40,23(11; 125,7)
• 5 - 10 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	242 1 (3,3)
АСТ, Ед/л, Ме (МКИ)	37,45 (18,1; 101,1)
С-реактивный белок, мг/л, Ме (МКИ)	7,82 (5,23; 23,47)
> ВГН, n (%);	14(46,6)
Глюкоза крови, ммоль/л	4,13 (3,14; 5,53)
АРА (антирадикальная активность)	804 (640; 1080)
Диеновые конъюгаты	3,77 (2,8; 4,65)
Ферритин, мкг/л	30,65 (8,5; 78,9)
Желчные кислоты, ммоль/л	7,7 (0,95; 38,09)

ИМТ – индекс массы тела; м – мужчины; М – среднее; Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; ДЖВП–дискинезия желчевыводящих путей, СО – стандартное отклонение; АЛТ–аланинаминотрансфераза; АСТ–аспартатаминотрансфераза.

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 80%, 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.

Так, в группе с применением инфузионной терапии и церукала 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. Ни у одной из пациенток не отмечено побочных явлений в ответ на введение препарата Гептронг. Данные представлены в рисунке 1.



Примечание:

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

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

Рисунок 1

Динамика клинических симптомов раннего токсикоза на фоне терапии

В Таблице 2 представлена динамика АЛТ на фоне введения препарата Гептронга по схеме. Через 10 дней от начала лечения данные об уровне АЛТ были получены у 30 пациентов из 30 (100%). Нормализация АЛТ (≤ 40 Ед/л) произошла у 28 пациентов (93%, $p<0,001$). В целом, снижение АЛТ на протяжении всего периода лечения было статистически значимым ($p<0,001$, Критерий Фридмана). Также, представлены 2 группы сравнения: 1-я включала традиционную терапию пациенткам с лекарственными гепатопатиями и токсикозом 1-го триместра (в соотношении 12 пациенток к 18), 2-я группа - пациентки с лекарственными гепатопатиями (4 беременных) и токсикозом 1-го триместра беременности (6 беременных), которые не получали медикаментозное лечения, а только психологическую коррекцию, в виде модификации образа жизни (нормализации режима сна, соблюдение диеты, прогулки на свежем воздухе, психоэмоциональный покой). В 1-й группе сравнения через 10 дней от начала лечения произошла нормализация уровня АЛТ у 18 пациенток из 30 (66,0%). Во 2-й группе через 10 дней наблюдения отмечалось снижение уровня АЛТ на 10% от исходного уровня у 4 пациенток (40%).

Таблица 2

Динамика АЛТ на фоне лечения Гептронг и в группах сравнения

Параметры	До лечения	Через 10 дней	До лечения(группа эссенциалле)	Через 10 дней (эссенциалле)	Группа плацебо	Через 10 дней	p^{**}
N	30	30	30	30	10	10	
АЛТ, Me (МКИ), Ед/л	54,67 (11; 242)	32,65 (11; 75)	52,36 (24,3; 198)	40,12 (32; 51)	48,32(15; 124)	44,25 (24; 98)	< 0,001

В Таблице 3 представлена динамика АСТ на фоне введения препарата Гептронга по схеме. Через 10 дней от начала лечения данные об уровне АСТ были получены у 30 пациентов из 30 (100%). Нормализация АСТ (≤ 40 Ед/л) произошла у 5 пациентов (62,5%, $p<0,001$). Также, представлены 2 группы сравнения: 1-я включала традиционную терапию; 2-я группа - пациентки с лекарственными гепатопатиями и токсикозом 1-го

триместра беременности, которые не получали медикаментозное лечения. В 1-й группе сравнения через 10 дней от начала лечения произошла нормализация уровня АСТ у 2 пациенток из 30 (6,6%, ($p<0,001$). Во 2-й группе через 10 дней наблюдения отмечалось снижение уровня АСТ на 10% от исходного уровня, у 1 пациентки из 10 произошла нормализация уровня АСТ.

Таблица 3

Динамика АСТ в группе Гептронга и в группах сравнения.

Параметры	До лечения	Через 10 дней	До лечения 1-я группа сравнения	Через 10 дней	До лечения 2-я группа сравнения	Через 10 дней
N	30	30	30	30	10	10
АСТ, Me (МКИ), Ед/л	37,45 (10,1;150,1)	34,67 (18,1; 101,1)	37,23(32,3; 46,2)	36,5 (26,3; 44,4)	33,23 (26,1; 40,2)	32,1(26,1;38,5)
p*	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,004	0,004
АСТ ≤ 40 Ед/л, n (%)	8(26,7)	3 (10)	6 (20)	4 (13,3)	1 (10)	0
p***		0,01	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Данные лабораторного исследования пациенток в группе Гептронга показали, незначительное, в физиологических пределах, повышение уровня глюкозы в плазме крови с $4,11\pm0,28$ до $4,69\pm0,47$ ммоль/л; что, по-видимому объясняется составом гептронга. У пациенток основной группы мы наблюдали значительное увеличение уровня ферритина в сыворотке крови - на $21,7\pm10,1\%$, что, по-видимому, связано с противовоспалительным действием препарата, поскольку именно при снижении уровня провоспалительных цитокинов снижается активность гепсидина, опосредующего метаболизм железа, и ферритин высвобождается в кровяное русло.

Из показателей липидограммы отмечена тенденция к снижению уровней общего холестерина с $7,23\pm1,34$ до $6,97\pm1,29$ ммоль/л, ЛПНП с $4,55\pm0,30$ до $4,30\pm0,40$ ммоль/л, ЛПОНП с $0,76\pm0,13$ до $0,68\pm0,14$ ммоль/л.

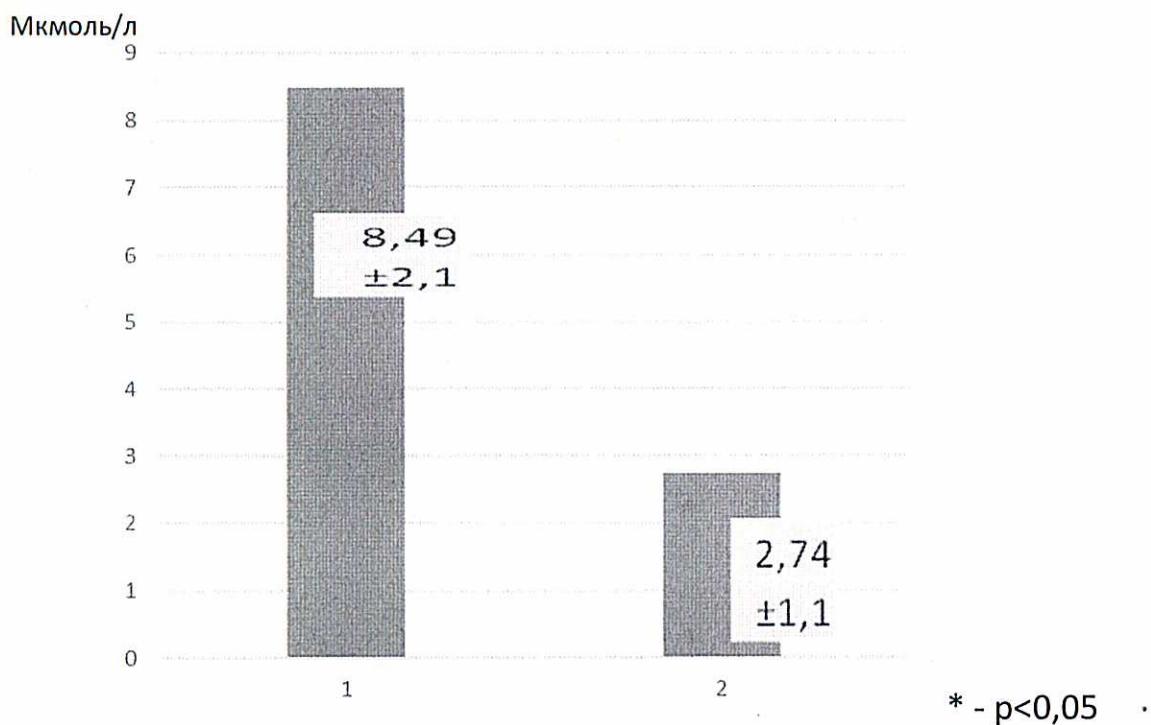


Рисунок 2.

Изменение уровня желчных кислот 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 и снижении диеновых конъюгатов (см. рис.3 и 4).. Следует отметить, что на фоне традиционной терапии нами не отмечено значимых изменений данных показателей.

850

840

830

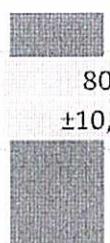
820

810

800

790

780



839
±11,0

1

2

* - p<0,05

Рисунок 3.

Изменение уровня антирадикальной активности на фоне терапии Гептронгом

3,9

3,8

3,7

3,6

3,5

3,4

3,3

3,2

3,1

3



3,26±0,1

1

2

* - p<0,05

Рисунок 4.

Изменение уровня диеновых конъюгатов на фоне терапии Гептронгом

Выводы.

Гептронг является эффективным гепатопротектором, существенно улучшающим состояние беременных при раннем токсикозе и способствующем снижению печеночных трансаминаз и уровню желчных кислот у беременных с лекарственными гепатопатиями.

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.

Наиболее значимым и перспективным представляется полученное достоверное повышение антирадикальной активности крови и снижение уровня диеновых коньюгатов на фоне терапии гептронгом, не наблюдаемое при традиционной терапии. Очевидно, значимое улучшение состояния антиоксидантной системы организма обусловлено уникальным составом препарата. Поэтому эффект проведенной терапии должен сказаться в уменьшении частоты развития поздних акушерских осложнений, улучшении исходов родов для матери и плода.

Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата гептронг в клинические протоколы по лечению функциональных расстройств печени у беременных.

Литература:

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. Med Sci Monit. 2018 Jun 15;24:4080-4090.
2. Кравченко Е. Н., Марковская О. А. К вопросу о холестатическом гепатозе беременных. – Мат-лы 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. Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy Review Clin Liver Dis. 2019 May;23(2):345-361.

5. Карпееев 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
6. Л. К. Пальгова, Е. В. Мозговая, Н. В. Жесткова, Э. К. Айламазяна Болезни печени, связанные с беременностью: Клинические рекомендации общества акушеров – гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов «ред» – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 47 с.
7. Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn 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). PMID: 29178407
8. Matthews A., Haas D. M., O'Mathuna D. P., Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3: CD007575.
7. Tram T. T., Ahn J., Reau N. S. ACG Clinical Guideline:Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.*, 2016, vol. 111, pp. 176–194.
8. 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.
9. Гониянц Г.Г. Комплексная оценка фетоплацентарной системы в прогнозировании течения и исходов беременности у женщин с ранним токсикозом: Дис.канд.мед.наук, 2011.- 175с.
10. Perkin, M. R. The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications / B. J. M. Perkin M.R., Peacock J.L., et al // Br J Obstet Gynaecol. 1993. - Vol. 100, - P. 629-634.
11. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Амирсаламова М.М. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития патологии гепатобилиарной системы у беременных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Том.28, №4. - С.56-66.
12. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени//Практическая медицина.-2014г.-С.20-26
13. Есауленко, Е.Е. Сравнительная оценка гепатопротекторных свойств фармпрепарата «Фосфоглив», льняного масла и масел из плодов грецкого и черного орехов [Электронный ресурс] / Есауленко Е.Е. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12311>
14. 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;66(2):14-23

Зав. отделом акушерства и перинатологии

ФГБУ НИИ АГиР им. Д.О.Отта

д.м.н. Мозговая Е.В.