

УДК 616.36-07:618.3-02:616.8-009.24

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD409413>

Особенности функции печени при преэклампсии

Н.В. Жесткова^{1,2}, Э.К. Айламазян^{1,2,3}, Т.У. Кузьминых¹, Н.В. Марченко^{1,4}¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных проблеме преэклампсии, до настоящего времени многие вопросы, связанные с этиологией, патогенезом и терапией данной патологии, далеки от окончательного решения. Именно поэтому перед акушерами-гинекологами стоит непростая задача выработки рациональной тактики ведения и родоразрешения беременных с преэклампсией с учетом всех рисков для здоровья как матери, так и ее будущего ребенка. Поиск наиболее информативных методов диагностики нарушений функции печени при нарастании тяжести преэклампсии весьма актуален. Гепатобилиарная система несет многофункциональную нагрузку в период гестации и одной из первых реагирует на нарастание тяжести преэклампсии. Чрезвычайно важен выбор приоритетных биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние печени при преэклампсии, способных стать дополнительными критериями для предотвращения материнских и перинатальных осложнений.

Цель исследования — изучить и проанализировать изменения функции печени при преэклампсии, определить критерии развития печеночно-клеточной недостаточности как показателя перехода к тяжелой степени преэклампсии и полиорганной недостаточности.

Материалы и методы. Включены 123 беременные. I группу ($n = 40$) составили пациентки с преэклампсией без изменений функции печени, II группу ($n = 33$) — с преэклампсией и нарушением функции печени, III группу ($n = 50$) — с физиологически протекающей беременностью. Всем беременным выполняли биохимический анализ крови с определением показателей цитолиза (активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и глутаматдегидрогеназы, а также коэффициента де Ритиса), холестаза (активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, уровней общего и прямого билирубина и желчных кислот), печеночно-клеточной недостаточности (активности холинэстеразы и лактатдегидрогеназы, уровней общего белка, альбумина и мочевины), а также клинический анализ крови и анализ показателей свертывающей системы крови. Беременных с преэклампсией наблюдали в условиях палаты интенсивной терапии, где осуществляли мониторинг витальных функций.

Результаты. Ведущим синдромом при нарастании тяжести преэклампсии был цитолитический синдром с умеренным повышением активности трансаминаз (преобладанием активности аланинаминотрансферазы над активностью аспартатаминотрансферазы). В связи с этим коэффициент де Ритиса составил менее 1,0. При развитии печеночно-клеточной недостаточности отмечали преобладание активности аспартатаминотрансферазы над активностью аланинаминотрансферазы (коэффициент де Ритиса был выше 1,33). Выявлено также повышение активности глутаматдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы. Среди показателей холестаза отмечено повышение уровня прямого билирубина. Печеночно-клеточную недостаточность характеризовало снижение активности холинэстеразы, а также концентраций общего белка и альбумина. В группе беременных с преэклампсией выявлено статистически значимое снижение уровней гемоглобина и тромбоцитов.

Заключение. Изменение функции печени при преэклампсии отражает нарастание тяжести данного заболевания и свидетельствует о развитии полиорганной недостаточности. В ее терминальной стадии проявляются три синдрома — цитолитический, холестатический и печеночно-клеточная недостаточность.

Ключевые слова: преэклампсия; цитолиз; холестаз; печеночно-клеточная недостаточность; полиорганная недостаточность.

Как цитировать

Жесткова Н.В., Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Марченко Н.В. Особенности функции печени при преэклампсии // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 4. С. 59–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD409413>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD409413>

Characteristics of liver function in patients with preeclampsia

Natalia V. Zhestkova^{1, 2}, Eduard K. Ailamazyan^{1, 2, 3}, Tatyana U. Kuzminykh¹, Natalia V. Marchenko^{1, 4}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Academician A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite a significant number of studies devoted to the problem of preeclampsia, to date, a large number of issues related to the etiology, pathogenesis, and therapy for this pathology remain far from a final solution. That is why obstetricians always face the difficult task of developing rational tactics for the management and delivery of pregnant women with preeclampsia, one has to take into account all the risks to the health of both the mother and her unborn child. Therefore, relevant is the search for the most informative methods for diagnosing liver dysfunction with an increase in the severity of preeclampsia. The hepatobiliary system is known to carry a multifunctional load during gestation and is one of the first to respond to an increase in the severity of preeclampsia. It is, therefore, crucial to choose priority biochemical parameters of blood that reflect liver function in preeclampsia, which can be used as additional criteria for making an obstetric decision in order to prevent maternal and perinatal complications.

AIM: The aim of this study was to analyze alterations in liver function in preeclampsia, in order to determine the criteria for the development of hepatic cell insufficiency as indicators of the transition to severe preeclampsia and multiple organ failure.

MATERIALS AND METHODS: This study included 123 pregnant women, of which group I ($n = 40$) consisted of pregnant women with preeclampsia without changes in liver function, group II ($n = 33$) was made up of pregnant women with preeclampsia and impaired liver function, while group III ($n = 50$) only comprised pregnant women with normal pregnancy. All pregnant women underwent a biochemical blood test with the determination of the parameters of cytolysis (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, glutamate dehydrogenase, De Ritis ratio), cholestasis (alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, gamma-glutamyl transpeptidase, bile acids), and hepatic cell insufficiency (cholinesterase, total protein, albumin, urea, lactate dehydrogenase), as well as a clinical blood test and coagulation tests. Pregnant women with preeclampsia were observed in the intensive care unit, with vital functions monitored.

RESULTS: The leading syndrome complex with increasing severity of preeclampsia was the cytolytic one, in which the levels of transaminases increased moderately with a predominance of alanine aminotransferase over aspartate aminotransferase activities (the De Ritis ratio was lesser than 1.0). With the development of hepatic cell insufficiency, aspartate aminotransferase activity dominated over alanine aminotransferase one (the De Ritis ratio was greater than 1.33). We also found an increase in glutamate dehydrogenase and lactate dehydrogenase activities and, among the cholestatic parameters, in the level of direct bilirubin. Hepatic cell insufficiency was characterized by a decrease in the activity of cholinesterase and decreased total protein and albumin concentrations. In the group of pregnant women with preeclampsia, we found a decrease in hemoglobin and platelet counts.

CONCLUSIONS: Altered liver function in preeclampsia reflects an increase in the severity of the pathology and indicates the development of multiple organ failure. In its terminal stage, all syndrome complexes manifest themselves as cytolytic, cholestatic and hepatic cell insufficiencies.

Keywords: preeclampsia; cytolysis; cholestasis; hepatic cell insufficiency; multiple organ failure.

To cite this article

Zhestkova NV, Ailamazyan EK, Kuzminykh TU, Marchenko NV. Characteristics of liver function in patients with preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(4):59–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD409413>

Received: 11.05.2023

Accepted: 14.07.2023

Published: 31.08.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Преэклампсия на протяжении многих лет остается актуальной проблемой современного акушерства. До сих пор до конца не решены вопросы этиологии и патогенеза этого заболевания, осложняющего течение беременности и родов [1]. Тяжелая преэклампсия является одной из наиболее частых причин материнских и перинатальных осложнений и смертности [2]. Не являясь патологией какого-то одного органа или системы, преэклампсия по праву считается синдромом мультисистемной дисфункции, приводящей к развитию полиорганной недостаточности.

Печень — не специфический орган-мишень при преэклампсии. Однако испытывая функциональное напряжение при физиологически протекающей беременности в связи с вовлеченностью в процессы внутриутробного развития плода, она становится одним из первых звеньев мультисистемной дисфункции при тяжелом течении преэклампсии.

Считается, что функция печени не изменяется при начальных проявлениях преэклампсии, но при прогрессировании заболевания изменяется всегда [3].

Генерализованное повреждение эндотелия, лежащее в основе преэклампсии, происходит и в печени. Под влиянием мощных вазоконстрикторов возникают спазм сосудов печени и нарушение печеночного кровотока, а также локальные нарушения свертывающей системы крови с формированием фибриновых микротромбов в синусоидах, приводящие к некрозу гепатоцитов, гибели эндотелиальных и купферовских клеток. В итоге образуется большое количество активных радикалов кислорода и перекиси водорода, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов печени. Одновременно высвобождаются цитокины, эйкозаноиды и биологически активные вещества. Образуется так называемая замкнутая система, каждый элемент которой поддерживает процесс апоптоза печеночных клеток. В этом случае спасти женщину от смертельных последствий печеночной недостаточности может только своевременное родоразрешение [3, 4].

Наличие той или иной гепатопатии оценивают по трем основным лабораторным синдромокомплексам: цитолитическому, холестатическому и печеночно-клеточной недостаточности. Цитолитический синдром характеризуют разрушение мембраны гепатоцита и выход в кровотоки основных «сигнальных» ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и, при разрушении митохондрий, глутаматдегидрогеназы (ГлДг). «Глубину» поражения печеночных клеток отражает так называемый коэффициент де Ритиса — соотношение АСТ/АЛТ, в норме составляющее $1,3 \pm 0,43$. Считается, что расчет данного коэффициента более достоверно показывает степень повреждения и некроза гепатоцитов, чем определение активности этих ферментов

по отдельности. Холестатический синдром отражает нарушение процессов образования и оттока желчи по желчевыделительной системе, а мишенью для развития патологического процесса становятся желчные протоки. Основные маркеры холестаза — активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровни билирубина и желчных кислот. Печеночно-клеточную недостаточность, в первую очередь, характеризует снижение уровней общего белка, альбумина и показателей свертывающей системы крови, синтезирующихся в печени, а также активности холинэстеразы и может включать изменения, характерные для цитолиза и холестаза [5].

Поражение печени при преэклампсии диагностируют прежде всего по данным лабораторного исследования: повышению уровней АЛТ, АСТ и мочевой кислоты, снижению содержания альбумина и относительному увеличению концентрации глобулинов при неизменном уровне билирубина [6]. Считается, что даже умеренные изменения печеночных проб свидетельствуют о наличии системного поражения и характеризуют течение преэклампсии как тяжелое. Однако еще более «драматичными» вариантами развития гепатопатии при беременности являются HELLP-синдром и острая жировая дистрофия печени. Оба заболевания — патогенетически разные, но их объединяют характерные изменения функции гепатобилиарной системы, проявляющиеся изменением показателей цитолиза, холестаза и, самое главное, печеночно-клеточной недостаточности. Поражения печени при преэклампсии, острой жировой дистрофии печени и HELLP-синдроме диагностируют прежде всего клинически, что является крайне непростой задачей из-за сходства изменений лабораторных показателей при этих заболеваниях и отсутствия их специфических биохимических маркеров [7–11]. С учетом высочайших рисков материнских и перинатальных осложнений основным методом ведения больных было и остается незамедлительное родоразрешение. При беременности выполнение биопсии печени невозможно и нецелесообразно. Патологоанатомическая морфологическая картина поражения печени при тяжелой преэклампсии характеризуется наличием депозитов фибрина и фибриногена, мелкокапельной жировой дистрофией гепатоцитов, внутripеченочными и подкапсульными кровоизлияниями, и, в особо тяжелых случаях, некрозом гепатоцитов. Интересно утверждение о том, что жировая дистрофия печени разной интенсивности встречается у всех беременных с преэклампсией, но степень ее выраженности не коррелирует с тяжестью и продолжительностью течения преэклампсии и изменения биохимических показателей [12–14].

Цель исследования — изучить и проанализировать изменения функции печени при преэклампсии, определить критерии развития печеночно-клеточной недостаточности как показателя перехода к тяжелой степени преэклампсии и полиорганной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и лечение беременных проводили в условиях отделения патологии беременности НИИ АГиР им. Д.О. Отта. Некоторых из обследованных беременных с тяжелой преэклампсией наблюдали в других родовспомогательных учреждениях г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, эти пациентки включены в исследование при крайне неблагоприятных исходах со стороны матери или новорожденного.

Выделены три группы беременных: в I группу ($n = 40$) вошли пациентки с преэклампсией без изменения функции печени, во II группу ($n = 33$) — с тяжелой преэклампсией и нарушением функции печени, в III группу ($n = 50$) — с физиологически протекающей беременностью.

Всем беременным проводили физикальное и лабораторное обследования, включающие расширенное определение биохимических показателей крови и свертывающей системы крови, а также клинический анализ крови. Лечение беременных I и II групп выполняли в условиях палаты интенсивной терапии совместно с врачом – анестезиологом-реаниматологом, что обеспечивало возможность постоянного мониторинга витальных функций (сердечного ритма, артериального давления, насыщения крови кислородом, почасового диуреза, протеинурии и др.) Всем беременным с преэклампсией и пациенткам с физиологически протекающей беременностью выполняли фетометрию, доплерометрическое и кардиотокографическое исследования. Беременным с преэклампсией в обязательном порядке проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Все пациентки получили консультацию терапевта. Беременных с тяжелой преэклампсией дополнительно осмотрели окулист и невролог.

В состав биохимических показателей крови были включены маркеры цитолиза (активность АЛТ, АСТ, ГлДг), холестаза (активность щелочной фосфатазы и ГГТП, уровни общего и прямого билирубина, желчных кислот) и печеночно-клеточной недостаточности (активность холинэстеразы и лактатдегидрогеназы, уровни общего белка,

альбумина и фибриногена). Приоритетными показателями клинического анализа крови были уровни гемоглобина и тромбоцитов.

Тяжелую преэклампсию диагностировали согласно критериям, приведенным в клинических рекомендациях Минздрава России «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» 2021 г. В данных рекомендациях преэклампсия определена как осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующаяся уровнем систолического артериального давления 140 мм рт. ст. и более, диастолического — 90 мм рт. ст. и более в сочетании с протеинурией или хотя бы одним признаком полиорганной недостаточности. Умеренная преэклампсия включает вышеперечисленные показатели, а протеинурия определена в пределах 0,3 г и более в сутки или 0,3 г/л и более в 2 порциях мочи, взятых с интервалом 6 ч. Основными показателями тяжелой преэклампсии является уровень систолического артериального давления 160 мм рт. ст. и более, диастолического — 110 мм рт. ст. и более и протеинурия 5 г и более в сутки или 3 г/л и более в 2 порциях мочи, взятых с интервалом 6 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследования сформированы три группы беременных, две из которых включали патологию, ассоциированную с беременностью — преэклампсию, третья — физиологически протекающую беременность. Поскольку целью исследования была оценка изменений биохимических показателей крови, характеризующих функцию печени при преэклампсии, очевидной была необходимость сравнения этих показателей с данными при физиологически протекающей беременности. В I группу вошли беременные с тяжелой преэклампсией, еще не осложненной полиорганной недостаточностью, одним из проявлений которой была дисфункция печени. Во II группу вошли беременные с тяжелой преэклампсией и проявлением полиорганной недостаточности в виде дисфункции печени.

Таблица 1. Характеристики групп обследуемых беременных

Table 1. Characteristics of the study groups

Показатель	I группа ($n = 40$)	II группа ($n = 33$)	III группа ($n = 50$)
Возраст, Ме (Q_1-Q_3), лет	30,50 (26,00–35,25)	31,00 (27,00–34,00)	32,00 (28,00–35,00)
Первородящие, n (%)	26 (65,00)	27 (81,80)	14 (28,00)
Повторнородящие, n (%)	14 (35,00)	6 (18,20)	36 (72,00)
Срок родоразрешения, Ме (Q_1-Q_3), недель гестации	37,00 (35,00–39,00)	34,00 (31,00–37,00)	39,00 (38,00–39,00)
Срочные роды, n (%)	21 (53,80)	9 (27,30)	50 (100,00)
Преждевременные роды, n (%)	19 (47,50)	24 (72,70)	0 (0,00)
Запоздалые роды, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Примечание. Ме (Q_1-Q_3) — медиана, верхний и нижний квартили.

Таблица 2. Клинические проявления преэклампсии**Table 2.** Clinical manifestations of preeclampsia

Показатель преэклампсии	I группа (n = 40)	II группа (n = 33)	III группа (n = 50)	Статистическая значимость отличий между показателями		
				в группах I и II	в группах I и III	в группах II и III
Отеки	Генерализованные	Генерализованные	Отсутствуют	–	–	–
Протеинурия, Me (Q ₁ –Q ₃), г/л	1,45 (0,47–2,80)	1,50 (0,50–2,82)	0,00 (0,00–0,00)	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,001
Систолическое артериальное давление, Me (Q ₁ –Q ₃), мм рт. ст.	150,00 (140,00–168,50)	150,00 (138,75–161,25)	110,00 (100,00–112,00)	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,001
Диастолическое артериальное давление, Me (Q ₁ –Q ₃), мм рт. ст.	93,50 (90,00–100,00)	90,00 (89,75–100,00)	65,00 (60,00–70,00)	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,001

Примечание. Me (Q₁–Q₃) — медиана, верхний и нижний квартили.

Дебют заболевания в I группе соответствовал сроку гестации 36,65 ± 2,45 нед., во II группе — 33,45 ± 3,23 нед.

Как показано в табл. 1, беременные всех трех групп были сопоставимы по возрасту: в I группе медиана показателя составила 30,50 (26,00–35,25), во II группе — 31,00 (27,00–34,00), в III группе — 32,00 (28,00–35,00) года. В I и II группах с преэклампсией первородящих было 65 и 81,8 %, повторнородящих — 35 и 18,2 % соответственно. Обращает на себя внимание, что во II группе с изменением функции печени в 72 % случаев роды были преждевременными, при этом срок родоразрешения составил 34,00 (31,00–37,00) нед. гестации, тогда как в I группе без изменения функции печени показатель преждевременных родов составил 47,5 %, а срок родоразрешения — 37,00 (35,00–39,00) нед. В III группе с физиологически протекающей беременностью не было ни одного случая преждевременных родов, а срок родоразрешения составил 39,00 (38,00–39,00) нед. Во всех трех группах беременности были одноплодные.

В обеих группах беременных с преэклампсией (I, II) отмечена «классическая триада» клинических проявлений данной патологии — отеки, гипертензия, протеинурия. Как видно из представленных данных (табл. 2), обе эти группы были сопоставимы по уровню протеинурии, показателям артериального давления и выраженности отечного синдрома, что соответствовало критериям тяжелой преэклампсии. В III группе отсутствовали отеки и протеинурия, артериальное давление оставалось в пределах нормальных значений.

Ниже описаны биохимические показатели крови и коагулограммы в трех обследованных группах.

Показатели цитолиза

Как показано в табл. 3, наиболее выраженное повышение активности трансаминаз в крови отмечено в группе беременных с преэклампсией и дисфункцией печени: активность АЛТ в ней составила 107,20 (64,00–345,40) ед/л, АСТ — 90,70 (52,10–189,00) ед/л, что статистически

Таблица 3. Показатели цитолиза**Table 3.** Cytolytic parameters

Показатель цитолиза	I группа (n = 40)	II группа (n = 33)	III группа (n = 50)	Статистическая значимость отличий между показателями		
				в группах I и II	в группах I и III	в группах II и III
Аланинаминотрансфераза, (норма 5–30 ед/л), ед/л	14,75 (12,60–20,55)	107,20 (64,00–345,40)	16,70 (13,80–22,45)	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001
Аспаратаминотрансфераза, (норма 5–35 ед/л), ед/л	22,10 (18,00–26,48)	90,70 (52,10–189,00)	21,10 (18,45–25,03)	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001
Коэффициент де Ритиса (норма 0,8–1,3), ед/л	1,48 (1,19–1,77)	0,84 (0,64–1,02)	1,30 (1,04–1,48)	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,001
Глутаматдегидрогеназа, (норма менее 5 ед/л), ед/л	11,45 (7,12–15,79)	17,88 (15,28–44,97)	2,79 (2,36–3,25)	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

значимо выше, чем в группах с преэклампсией без дисфункции печени и с физиологически протекающей беременностью. В I и III группах статистически значимые различия между уровнями трансаминаз не выявлены. Показатели коэффициента де Ритиса значимо не отличались в группах с физиологической беременностью (III) и преэклампсией без дисфункции печени (I) и составили 1,30 (1,04–1,48) и 1,48 (1,19–1,77) соответственно. Наиболее низкий показатель коэффициента де Ритиса отмечен в группе беременных с преэклампсией и дисфункцией печени (II) — 0,84 (0,64–1,02), что статистически значимо ниже ($p < 0,001$) показателей в I и III группах.

Отмечено повышение уровня ГлДг в сыворотке крови в обеих группах с преэклампсией (I, II) — 11,45 (7,12–15,79) и 17,88 (15,28–44,97) соответственно без статистически значимых различий. При этом выявлены статистически значимые различия между группой с преэклампсией и печеночной дисфункцией и группой с физиологической беременностью [2,79 (2,36–3,25)]. Наиболее высокий показатель уровня ГлДг отмечен в группе беременных с преэклампсией и дисфункцией печени.

Показатели холестаза

В табл. 4 представлены данные, характеризующие синдромом холестаза. Во всех обследованных группах показатели общего билирубина не превышали референсные значения. Более высокие значения общего билирубина отмечены в группе с преэклампсией и дисфункцией печени, где этот показатель составил 12,38 (8,71–26,30) ммоль/л, что выше ($p < 0,001$) соответствующих значений в группе преэклампсии без дисфункции печени [8,00 (5,62–10,10) ммоль/л] и в группе с физиологически протекавшей беременностью [8,50 (6,77–11,82) ммоль/л]. Аналогично отличались показатели прямого билирубина, наибольшее значение которого наблюдали в группе с преэклампсией и дисфункцией печени [4,36 (1,71–13,70)], что было статистически значимо выше показателей в двух других группах

[1,75 (0,88–2,28) ммоль/л в группе преэклампсии без дисфункции печени и 2,29 (1,45–2,96) ммоль/л в группе физиологического течения беременности; $p < 0,05$].

По активности щелочной фосфатазы группы с преэклампсией и дисфункцией печени [135,60 (118,00–194,70)] и без гепатопатии [138,15 (82,30–169,77)] ($p < 0,05$) значимо не отличались, но отмечена тенденция к увеличению этой активности при сравнении с данными в группе с физиологической беременностью [111,80 (94,25–137,95)]. Показатели ГГТП не отличались в группах преэклампсии без печеночной дисфункции [13,55 (9,30–19,68) ммоль/л] и физиологической беременности [10,75 (7,80–13,30) ммоль/л], но при этом в группе преэклампсии с печеночной дисфункцией данный показатель был значимо выше, чем в группе с физиологической беременностью и составил 29,45 (23,72–35,95) ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень желчных кислот не превышал референсные значения во всех обследованных группах, но был выше в группе преэклампсии с печеночной дисфункцией [4,30 (2,33–8,67) ммоль/л], чем в группах преэклампсии без печеночной дисфункции [3,83 (3,83–3,83) ммоль/л] и физиологической беременности [3,08 (2,28–5,28) ммоль/л] ($p < 0,05$).

Показатели печеночно-клеточной недостаточности

В табл. 5 представлены данные, характеризующие печеночно-клеточную недостаточность. Показатели общего белка в обеих группах пациенток с преэклампсией (I, II) значимо не отличались и составили 54,28 (49,09–56,81) и 52,21 (47,30–55,74) г/л соответственно, но при этом в обеих группах данный показатель был значимо ниже, чем в группе физиологической беременности [59,98 (58,96–62,02) г/л] ($p < 0,001$). Аналогичные изменения наблюдали в отношении уровня альбумина, показатели которого не отличались в группах пациенток с преэклампсией [25,20 (22,40–27,49) г/л в I группе

Таблица 4. Показатели холестаза

Table 4. Cholestatic parameters

Показатели холестаза	I группа (n = 40)	II группа (n = 33)	III группа (n = 50)	Статистическая значимость отличий между показателями		
				в группах I и II	в группах I и III	в группах II и III
Общий билирубин (норма 3,5–20,5 ммоль/л), ммоль/л	8,00 (5,62–10,10)	12,38 (8,71–26,30)	8,50 (6,77–11,82)	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Прямой билирубин (норма 0–3,4 ммоль/л), ммоль/л	1,75 (0,88–2,28)	4,36 (1,71–13,70)	2,29 (1,45–2,96)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Щелочная фосфатаза (норма 80–270 ед/л), ед/л	138,15 (82,30–169,77)	135,60 (118,00–194,70)	111,80 (94,25–137,95)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Гамма-глутамилтранспептидаза (норма 5–50 ед/л), ед/л	13,55 (9,30–19,68)	29,45 (23,72–35,95)	10,75 (7,80–13,30)	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Желчные кислоты (норма 2,5–8,1 мкмоль/л), мкмоль/л	3,83 (3,83–3,83)	4,30 (2,33–8,67)	3,08 (2,28–5,28)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Таблица 5. Показатели печеночно-клеточной недостаточности**Table 5.** Hepatic cell insufficiency parameters

Показатель печеночно-клеточной недостаточности	I группа (n = 40)	II группа (n = 33)	III группа (n = 50)	Статистическая значимость отличий между показателями		
				в группах I и II	в группах I и III	в группах II и III
Общий белок (норма 62–80 г/л), г/л	54,28 (49,09–56,81)	52,21 (47,30–55,74)	59,98 (58,96–62,02)	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Альбумин (норма 35–51 г/л), г/л	25,20 (22,40–27,49)	25,07 (21,53–28,41)	30,77 (29,22–31,86)	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Холинэстераза (норма 4,7–10,4 кЕд/л), кЕд/л	6,04 (5,60–6,38)	5,11 (2,78–5,84)	6,12 (5,56–6,42)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Мочевина (норма 1,7–8,2 ммоль/л), ммоль/л	3,88 (2,63–4,48)	4,98 (3,83–8,06)	2,94 (2,55–3,43)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Лактатдегидрогеназа (норма 0–450 ед/л), ед/л	449,70 (393,00–520,10)	750,75 (492,87–1095,80)	334,40 (276,98–358,40)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

и 25,07(21,53–28,41) г/л во II группе; $p > 0,05$), но были ниже, чем в группе физиологически протекающей беременности (30,77 (29,22–31,86) г/л) ($p < 0,001$). Уровни активности холинэстеразы значимо не отличались в I и III группах и составили 6,04 (5,60–6,38) и 6,12 (5,56–6,42) кЕд/л соответственно ($p > 0,05$), но данные значения были достоверно выше, чем у пациенток с преэклампсией и печеночной дисфункцией [5,11 (2,78–5,84) кЕд/л] ($p < 0,001$). Уровень мочевины крови не превышал референсные значения в обследованных группах. Его наименьшее значение отмечено в группе с физиологическим течением беременности [2,94 (2,55–3,43) ммоль/л], в группе пациенток с преэклампсией без печеночной дисфункции он составил

3,88 (2,63–4,48) ммоль/л, а наибольшее значение наблюдали в группе преэклампсии с печеночной дисфункцией — 4,98 (3,83–8,06) ммоль/л.

Отмечено также повышение активности лактатдегидрогеназы в группе беременных с преэклампсией и дисфункцией печени [750,75 (492,87–1095,80)] по сравнению с показателями в группе с преэклампсией без дисфункции печени [449,70 (393,00–520,10)] и группе с физиологически протекающей беременностью [334,40 (276,98–358,40)] ($p < 0,001$).

В табл. 6 представлены данные, характеризующие состояние свертывающей системы крови. Показатели протромбинового индекса достоверно отличались только

Таблица 6. Показатели свертывающей системы крови, гемоглобина, тромбоцитов**Table 6.** Coagulation test parameters, hemoglobin and platelet concentrations in the study groups

Показатели свертывающей системы крови, гемоглобина, тромбоцитов	I группа (n = 40)	II группа (n = 33)	III группа (n = 50)	Статистическая значимость отличий между показателями		
				в группах I и II	в группах I и III	в группах II и III
Протромбиновый индекс (норма 70–130 %), %	129,50 (116,00–145,05)	140,00 (94,00–156,00)	114,00 (112,00–117,00)	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
Тромбиновое время (норма 11–17 с), с	15,00 (14,50–15,93)	16,20 (15,10–17,30)	14,55 (13,90–15,25)	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Международное нормализованное отношение (норма 0,9–1,4)	0,91 (0,88–0,95)	0,86 (0,80–0,90)	0,94 (0,89–0,98)	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Активированное парциальное тромбопластиновое время (норма 0,8–1,2)	0,87 (0,84–0,94)	0,89 (0,85–0,98)	0,87 (0,85–0,89)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Фибриноген (норма 2–4 г/л), г/л	5,00 (4,52–5,64)	4,24 (3,39–5,24)	4,42 (4,10–5,21)	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Гемоглобин (норма 120–160 г/л), г/л	115,50 (106,75–123,25)	111,00 (102,00–122,00)	122,00 (117,00–127,75)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Тромбоциты (норма 140–400 $\times 10^9$ /л)	194,00 (162,50–234,50)	145,00 (95,00–227,00)	201,50 (174,75–245,75)	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

между группой с физиологическим течением беременности [114,00 (112,00–117,00) %] и группой преэклампсии без печеночной дисфункции [129,50 (116,00–145,05) %] ($p < 0,001$). Соответствующие показатели в группе преэклампсии с печеночной дисфункцией [140,00 (94,00–156,00) %] не продемонстрировали значимых различий с данными в других группах ($p > 0,05$) при более высоком медианном значении, что может быть объяснено большей вариабельностью указанного признака в данной группе.

Показатели тромбинового времени в группах физиологической беременности и преэклампсии без печеночной дисфункции значимо не отличались ($p > 0,05$) и составили 14,55 (13,90–15,25) и 15,00 (14,50–15,93) с соответственно, но были значимо ниже, чем в группе преэклампсии с печеночной дисфункцией [16,20 (15,10–17,30) с] ($p < 0,05$). Значения международного нормализованного отношения при сравнении группы преэклампсии без печеночной дисфункции [0,91 (0,88–0,95)] и группы физиологической беременности [0,94 (0,89–0,98)] не отличались ($p > 0,05$), но отмечено значимое снижение данного показателя в группе преэклампсии с печеночной дисфункцией [0,86 (0,80–0,90)] по сравнению с данными других групп. Показатели активированного парциального тромбoplastического времени не отличались при попарных сравнениях всех групп ($p > 0,05$).

По уровню фибриногена значимо различались группы с преэклампсией: он составил 5,00 (4,52–5,64) г/л при отсутствии печеночной дисфункции и 4,24 (3,39–5,24) г/л — при ее наличии ($p < 0,05$), но отсутствовали различия при сравнении показателей в I и II группах и III группе. Уровень гемоглобина у пациенток с преэклампсией был ниже, чем у пациенток с физиологическим течением беременности [122,00 (117,00–127,75) г/л]. При сравнении группы без печеночной дисфункции [115,50 (106,75–123,25) г/л] и группы с печеночной дисфункцией [111,00 (102,00–122,00) г/л] значимые различия не выявлены ($p > 0,05$). Уровень тромбоцитов был наиболее низким в группе пациенток с преэклампсией и печеночной дисфункцией [145,00 (95,00–227,00) · 10⁹/л], что оказалось ниже показателя в группе преэклампсии без печеночной дисфункции [194,00 (162,50–234,50) · 10⁹/л] и группе физиологической беременности [201,50 (174,75–245,75) · 10⁹/л], при этом в двух последних группах значимые различия при сравнении не обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что биохимические лабораторные тесты занимают ведущее место в диагностике заболеваний печени, они не являются строго специфичными и не обеспечивают точности диагноза. Однако по их результатам можно судить о вовлеченности печени в патологический процесс и степень его тяжести.

Наиболее чувствительными индикаторами повреждения гепатоцитов являются аминотрансферазы. Как показывают настоящие исследования, при нара-

тании тяжести преэклампсии возрастает активность АЛТ и АСТ в 3–5 раз от верхней границы нормы, за исключением случаев развития полиорганной недостаточности с крайне неблагоприятным исходом в отношении матери и 10–20-кратным увеличением активности трансаминаз. Характерной особенностью тяжелой преэклампсии является преобладание активности АЛТ над активностью АСТ, в связи с чем коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) составляет менее 1,0.

Аналогичные изменения отмечены при остром вирусном гепатите, когда активность АЛТ выше, чем активность АСТ. Однако при фульминантном течении вирусного гепатита активность АСТ может быть выше активности АЛТ. При неалкогольной жировой болезни печени (в стадии стеатоза), являющейся печеночным компонентом метаболического синдрома, соотношение АСТ/АЛТ составляет менее 1,0, а активность самих трансаминаз превышает верхнюю границу нормы не более чем в 2–3 раза, что аналогично изменениям данных показателей при преэклампсии. Можно предположить, что коэффициент де Ритиса отражает продолжительность и агрессивность патологического процесса. Поскольку период полувыведения АСТ относительно короткий и составляет 18 ч, а АЛТ — 36 ч, преобладание активности АСТ по сравнению с активностью АЛТ в сыворотке крови свидетельствует о прогрессирующем разрушении гепатоцитов [15].

С учетом данного факта необходимо отметить, что преобладание активности АСТ по отношению к активности АЛТ при тяжелой преэклампсии является показателем развития печеночно-клеточной недостаточности. Таким же индикаторным ферментом, характеризующим повреждение митохондрий гепатоцита, является ГлДг, резкое повышение активности которой также свидетельствует о развитии печеночно-клеточной недостаточности. Необходимо отметить, что повышение активности ГлДг выявлено и в группе I с преэклампсией, где активность трансаминаз оставалась еще в пределах нормальных значений, но было отмечено повышение коэффициента де Ритиса до 1,47 (при норме 1,33). Дополняет «картину» печеночно-клеточного некроза повышение активности лактатдегидрогеназы. Данный фермент содержится не только в печени, но и в миокарде, почках, скелетной мускулатуре, считается неспецифичным и свидетельствует о развитии полиорганной тканевой гипоксии. В обеих группах с преэклампсией отмечено повышение активности лактатдегидрогеназы по сравнению с показателем в группе с физиологически протекающей беременностью. Наиболее выраженный подъем этого показателя выявлен в группе с тяжелой преэклампсией (II), что указывает на развитие тканевой гипоксии и печеночно-клеточной недостаточности.

Известно, что проявления холестаза не являются ведущими при преэклампсии. Если рассуждать о гепатопатии, ассоциированной с беременностью, то холе-

статический синдром занимает более приоритетные позиции при внутривенном холестазае беременных, чем при преэклампсии. Однако при нарастании тяжести преэклампсии происходит, в первую очередь, повышение уровня общего билирубина, в основном за счет прямого (паренхиматозного) билирубина, а также активности щелочной фосфатазы, ГГТП и уровня желчных кислот, что является отражением «тотального» поражения гепатобилиарной системы.

Совокупность всех вышеперечисленных биохимических показателей является критерием развития печеночно-клеточной недостаточности при преэклампсии. Не менее существенное значение для оценки тяжести патологического процесса в печени имеет определение активности холинэстеразы. Данный фермент относится к $\alpha 2$ -глобулинам и синтезируется в рибосомах эндоплазматической сети гепатоцитов. Снижение активности этого фермента указывает на ее разрушение и развитие печеночно-клеточной недостаточности, тем самым характеризуя тяжесть патологического процесса. Наибольшее снижение активности холинэстеразы отмечено в группе беременных с преэклампсией и дисфункцией печени (II).

Самой чувствительной при развитии преэклампсии является белок-синтетическая функция печени. Несмотря на то что при физиологической беременности снижаются уровни общего белка и альбумина за счет потребностей внутриутробно развивающегося плода, в группах с преэклампсией выявлено существенное снижение этих показателей. При анализе белков свертывающей системы крови, синтезирующихся в печени, не выявлено существенных различий при попарном сравнении этих показателей. Это можно объяснить тем, что при исследовании показатели свертывающей системы крови могли соответствовать разным «фазам» коагулопатии — от гиперкоагуляции до гипокоагуляции, особенно в случаях тяжелой преэклампсии с крайне неблагоприятным исходом в отношении матери. В группах с преэклампсией также отмечены более низкие уровни гемоглобина и тромбоцитов, чем в группе с физиологической беременностью.

ВЫВОДЫ

1. Изменение функции печени при преэклампсии является одним из критериев нарастания тяжести данного заболевания и свидетельствует о развитии печеночно-клеточной и полиорганной недостаточности.
2. При тяжелой преэклампсии ведущим является цитолитический синдром, характерной особенностью которого является умеренное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ). На начальных этапах развития печеночно-клеточной недостаточности преобладает активность АЛТ в отношении АСТ, коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) составляет менее 1,0. При появлении признаков печеночно-клеточной недостаточности отмечается преобладание активности АСТ в отноше-

нии АЛТ как результат более «глубокого» поражения гепатоцитов, а также развития тканевой гипоксии за пределами гепатобилиарной системы (коэффициент де Ритиса выше 1,33).

3. Один из наиболее информативных ферментов цитолитического синдрома при тяжелой преэклампсии — ГлДг. Повышение активности данного фермента является индикатором разрушения не только мембран гепатоцитов, но и митохондрий, что свидетельствует о значительном поражении клеток печени. Повышение активности ГлДг предшествует повышению активности АЛТ и АСТ.
4. Развитие холестатического синдрома не характерно для преэклампсии, за исключением крайне тяжелых случаев с неблагоприятным исходом. Среди показателей холестаза ведущее место занимает повышение уровня билирубина, в основном, за счет прямой фракции.
5. К критериям развития печеночно-клеточной недостаточности при преэклампсии относятся совокупное повышение показателей цитолиза и холестаза и снижение показателей синтетической функции печени (активности холинэстеразы, уровней общего белка, альбумина, белков свертывающей системы), что является прогностически крайне неблагоприятным фактором.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Н.В. Жесткова — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста; Э.К. Айламазян, Т.У. Кузьминых, Н.В. Марченко — редактирование статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 54 от 13.12.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study was carried out without the use of sponsorship funds and financial support.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

Author contributions. N.V. Zhestkova — the concept and design of the article, the collection and processing of material, writing the text, editing; E.K. Ailamazyan, T.U. Kuzminykh, N.V. Marchenko — editing the article.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

Ethics approval. The study was approved by the local Ethics Committee of the FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott" (protocol No. 54 of Dec 13, 2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии — патогенез, диагностика, прогнозирование // *Практическая медицина*. 2018. Т. 16. № 6. С. 45–51. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51
2. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Коган И.Ю. и др. Неотложная помощь в акушерстве: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Шифман Е.М. Преэклампсия. Эклампсия. HELLP-синдром. Петрозаводск, 2002.
4. Ивашкин В.Г. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999. № 5. С. 13–15.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Москва: МИА, 2005.
6. Шифман Е.М., Флока Е.И., Вартанов В.Я. Клиническая оценка лабораторных тестов у больных с гестозом // *Медицинский курьер*. 1992. № 3. С. 56–60.
7. Суров А.В. HELLP-синдром в акушерстве // *Акушерство и гинекология*. 1997. № 6. С. 7–9.
8. Abramovici D., Friedman S.A., Mercer B.M., et al. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 180. No. 1. Pt. 1. P. 221–225. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70178-x
9. Паличева Е.И., Артымук Д.А. Современный взгляд на механизмы формирования острой жировой дистрофии печени при беременности // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2018. № 3. С. 4–11.
10. Castro M.A., Goodwin T.M., Shaw K.J., et al. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 174. No. 1. Pt. 1. P. 211–216. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70396-4
11. Reyes H. Acute fatty liver of pregnancy: a cryptic disease threatening mother and child // *Clinics in Liver Disease*. 1999. Vol. 3. No. 1. P. 69–81. DOI: 10.1016/S1089-3261(05)70054-4
12. Галина Т.В., Девятова Е.А., Гагаев Ч.Г. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017. № 3(17). С. 66–77.
13. Султонова Н.А., Наврузов Э.Р. Факторы риска развития преэклампсии у беременных и пути ее снижения // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015. № 2. С. 67–74.
14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчевыводящих путей: практическое руководство. Москва, 1999.
15. Botros M., Sikaris K.A. The de ritis ratio: the test of time // *Clin. Biochem. Rev.* 2013. Vol. 34. No. 3. P. 117–130.

REFERENCES

1. Yusupova ZS, Novikova VA, Olenev AS. Current conceptions of preeclampsia — pathogenesis, diagnosis, prediction. *Practical Medicine*. 2018;16(6):45–51. (In Russ.) DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51
2. Ailamazyan EK, Zainulina MS, Kogan IYu, et al. Neotlozhnaya pomoshch' v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
3. Shifman EM. Preeklampsiya. Eklampsiya. HELLP-sindrom. Petrozavodsk; 2002. (In Russ.)
4. Ivashkin VG. Cellular and molecular biology of liver inflammation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1999;(5):13–15. (In Russ.)
5. Podymova SD. Bolezni pecheni. Moscow: MIA; 2005. (In Russ.)
6. Shifman EM, Floka EI, Vartanov VYa. Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov u bol'nykh s gestozom. *Meditsinskii kur'er*. 1992;(3):56–60. (In Russ.)
7. Surov AV. HELLP-sindrom v akusherstve. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1997;(6):7–9. (In Russ.)
8. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, et al. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 Pt 1):221–225. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70178-x
9. Palicheva EI, Artyumuk DA. Mechanisms of acute fatty liver pregnancy: an up-date. *Mother and Child in Kuzbass*. 2018;(3):4–11. (In Russ.)
10. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, et al. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(1 Pt 1):211–216. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70396-4
11. Reyes H. Acute fatty liver of pregnancy: a cryptic disease threatening mother and child. *Clinics in Liver Disease*. 1999;3(1):69–81. DOI: 10.1016/S1089-3261(05)70054-4
12. Galina TV, Devyatova EA, Gagaev ChG. Preeklampsiya: novye aspekty patogeneza, kontseptsii skringinga i profilaktiki. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2017;(3(17)):66–77. (In Russ.)
13. Sultonova NM. The risk factors for pre-eclampsia in pregnant women and the ways of its reduction. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2015;(2):67–74. (In Russ.)
14. Sherlok Sh, Duli Dzh. Zabolevanie pecheni i zhelcheyvodyashchikh putei: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow; 1999. (In Russ.)
15. Botros M, Sikaris KA. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(3):117–130.

ОБ АВТОРАХ

* **Наталья Владимировна Жесткова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 7–9;
ORCID: 0000-0001-8078-3524; ResearcherID: N-5303-2015;
Scopus Author ID: 57175940900; eLibrary SPIN: 6014-8153;
e-mail: zhestkova@me.com

AUTHORS INFO

* **Natalia V. Zhestkova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 7-9 Universitetskaya Emb.,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: 0000-0001-8078-3524; ResearcherID: N-5303-2015;
Scopus Author ID: 57175940900; eLibrary SPIN: 6014-8153;
e-mail: zhestkova@me.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Эдуард Карпович Айламазян, д-р мед. наук, профессор, засл. деят. науки РФ, академик РАН;
ORCID: 0000-0002-9848-0860;
ResearcherID: G-2219-2014;
Scopus Author ID: 6506821393;
eLibrary SPIN: 9911-1160;
e-mail: ailamazyan@icloud.com

Татьяна Ульяновна Кузьминых, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-6136-5324;
ResearcherID: U-8950-2017;
Scopus Author ID: 56719818800;
eLibrary SPIN: 7747-6724;
e-mail: 9260@mail.ru

Наталья Валерьевна Марченко, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6738-6417;
ResearcherID: O-8777-2014;
Scopus Author ID: 55342430200;
eLibrary SPIN: 7262-1746;
e-mail: dr.marchenko@gmail.com

Eduard K. Ailamazyan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-9848-0860; ResearcherID: G-2219-2014;
Scopus Author ID: 6506821393;
eLibrary SPIN: 9911-1160;
e-mail: ailamazyan@icloud.com

Tatyana U. Kuzminykh, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-6136-5324;
ResearcherID: U-8950-2017;
Scopus Author ID: 56719818800;
eLibrary SPIN: 7747-6724;
e-mail: 9260@mail.ru

Natalia V. Marchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-6738-6417;
ResearcherID: O-8777-2014;
Scopus Author ID: 55342430200;
eLibrary SPIN: 7262-1746;
e-mail: dr.marchenko@gmail.com