

Кошелева Ольга Владимировна

Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград – 2022

Работа выполнена в Частном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Самара

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Качковский Михаил Аркадьевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Шатунова Елена Петровна**

Официальные оппоненты:

Еремина Елена Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Тарасова Лариса Владимировна

доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», медицинский факультет, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии

Ведущая организация:

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 20__ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; и на сайте <http://www.volgmed.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной научной библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; <https://www.volgmed.ru/ru/dsovet/thesis/995/>)

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.005.04
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезни желчного пузыря и печени довольно часто встречаются среди экстрагенитальных заболеваний у беременных, осложняя течение гестации. Функциональное состояние печени может изменяться даже при физиологической беременности, проявляясь нарушением синтетических и метаболических процессов.

Холестатическое поражение печени у беременных (ХПП) и в частности холестатический гепатоз (ХГБ) или внутрипеченочный холестаз (ВХБ) – патология, которая вызывает практический интерес у врачей различных специальностей: терапевтов, гастроэнтерологов, акушеров, инфекционистов. Причины ХПП, патогенез развития, а также факторы, способствующие возникновению его у беременных, остаются дискуссионными. В последние годы ученые приходят к выводу, что ХПП во время беременности является многофакторным и требует комплексного подхода к прогнозированию, диагностике и лечению (Маев И.В., 2015; Григоренко Е.И., 2020).

Существующие на сегодняшний день подходы к диагностике ХПП, требуют новых решений. Возможности обследования женщин ограничены т.к. во время беременности не все диагностические методы можно использовать, чтобы не навредить матери и ее будущему ребенку. Поэтому основными способами диагностики ХПП являются выявление клинических проявлений холестаза и изменение лабораторных показателей крови. Немаловажным моментом, является своевременность постановки диагноза ХПП на амбулаторном этапе в женской консультации, учитывая возможности любой лаборатории. Согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012г. № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» ведение беременных женщин с экстрагенитальной патологией, в том числе с ХПП осуществляется совместно с врачом-терапевтом.

Цель исследования: совершенствование диагностики холестатического поражения печени у беременных женщин и прогнозирование его осложнений с учетом значимости клинических проявлений и лабораторных показателей крови.

Задачи исследования

1. Определить частоту развития холестатического поражения печени у беременных женщин Самарской области.
2. Уточнить основные причины возникновения ХПП, включая наличие экстрагенитальной патологии и влияние медикаментозных препаратов, принимаемых во время беременности.
3. Изучить клинические проявления и изменение лабораторно-диагностических показателей, с целью разработки способа прогнозирования развития ХПП.

4. Установить влияние сопутствующих заболеваний беременных женщин на развитие осложнений со стороны матери и плода при ХПП.
5. Оценить эффективность и безопасность медикаментозной терапии холестатического поражения печени у беременных.

Научная новизна исследования

Впервые в Самарской области изучена и проанализирована динамика распространенности холестатического поражения печени среди беременных женщин. Отмечена тенденция к постепенному росту распространенности данной патологии.

Разработан новый способ верификации диагноза внутрипеченочного холестаза беременных на основании комплексной оценки диагностической ценности основных клинико-лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Получен патент № 2672598 от 16.11.18, а также, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611936 от 08.02.18 «Прогнозирование внутрипеченочного холестаза у беременных женщин».

Обнаружены наиболее значимые факторы риска развития холестатического поражения печени у беременных женщин, такие как гестационная артериальная гипертензия, гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит.

Выявлены новые факторы риска развития осложнений нормального течения беременности у женщин, страдающих холестатическим поражением печени, такие как дисфункция желчного пузыря, желчнокаменная болезнь и артериальная гипертензия.

Изучена взаимосвязь основных лабораторных маркеров и показателей инструментального обследования у беременных с ХПП и развитием осложнений во время беременности. Повышенный уровень АЛТ в сочетании со снижением показателя альбумина в крови являются прогностическим маркером развития послеродового кровотечения и преждевременных родов, а повышенный уровень ЩФ (более чем в 3 раза от верхней границы нормы) - развития осложнений у плода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение диссертационного исследования состоит в углублении и систематизации знаний об этиологии, патогенезе, факторах риска развития, возможных осложнениях гестации у беременных женщин с холестатическим поражением печени; научном обосновании использования некоторых клинических проявлений и изменения лабораторных показателей крови для диагностики холестатического поражения печени и в частности, холестатического гепатоза беременных.

Своевременное выявление факторов риска ХПП, в частности наличие у беременной гестационного гидронефроза, хронического или гестационного пиелонефрита позволит в более

ранние сроки определять изменение лабораторных маркеров холестаза, возможно до развития клинических проявлений – кожного зуда. Это позволит индивидуализировать программу обследования и лечения беременных женщин с целью предупреждения возможных осложнений и пролонгирования беременности до рекомендуемых сроков родоразрешения.

Внедрение программы для ЭВМ по прогнозированию внутрипеченочного холестаза беременных позволит выявлять женщин с данным заболеванием еще на догоспитальном этапе в условиях женской консультации.

Раннее выявление лабораторных маркеров осложнений гестации позволит выбрать необходимую тактику ведения беременной женщины для их предупреждения.

Методология и методы исследования

Основой методологии для диссертационного исследования служили работы ведущих зарубежных и отечественных ученых по изучению процессов желчеобразования и желчевыделения на генетическом и молекулярном уровнях.

Объект исследования – беременные женщины с холестатическим поражением печени. Предмет исследования – изменение клинко-диагностических показателей.

В ходе исследования применялись стандартные лабораторные методы (общий и биохимический анализы крови, определение концентрации общих желчных кислот (ЖК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), гемостазиограмма, определение маркеров вирусных гепатитов) и ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость и распространенность холестатического поражения печени у беременных женщин имеет тенденцию к росту, достигая 1,9% и 19,36 случаев на 1000 родов в 2016 году по сравнению с 2013 годом, где таковые показатели составили 1,1% и 11,01 случаев соответственно.

2. Выявленные с помощью дискриминантного и ROC-анализа информативные клинические и лабораторные признаки позволяют с высокой достоверностью диагностировать холестатическое поражение печени у беременных. Наиболее выраженная корреляционная связь ХПП отмечена с уровнем ЩФ ($r = 0,759$), наличием кожного зуда ($r = 0,694$), АЛТ ($r = 0,568$), изжогой ($r = 0,488$) и холестерином ($r = 0,492$). В соответствии с полученными коэффициентами, рассчитана дискриминантная функция (D), описываемая формулой:

$$D = -3,811 + 0,826 \times \text{степень зуда} + 1,119 \times \text{наличие изжоги} + 0,001 \times \text{величина АЛТ} + 0,006 \times \text{величина ЩФ} + 0,151 \times \text{величина холестерина}.$$

3. Гестационная артериальная гипертензия и заболевания мочевыделительной системы у беременных, такие как гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит

являются факторами риска развития ХПП. Наличие у беременной женщины с ХПП дисфункции желчного пузыря, желчнокаменной болезни или артериальной гипертензии увеличивает вероятность развития патологии у плода, такой как гипотрофия и гипоксия. Повышение уровня ЩФ более чем в 2,3 раза от верхней границы нормы является прогностическим маркером осложнений со стороны плода, включая антенатальную гибель.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом выборки (144 беременных женщин с ХПП), а также соответствием ряда полученных данных основным результатам исследований как российских, так и зарубежных ученых и применением современных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: республиканской научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины» (Казань, 2016), награждена дипломом за лучшую научную работу по актуальным проблемам медицины; Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016); VII межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, 2017), награждена грамотой I степени за высокий уровень представленного доклада; XIX межрегиональной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию института «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (г. Пенза, 2017); Двадцать третьей Объединенной Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017), IX межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, 2019).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав – аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 227 источников, в том числе – 130 отечественных авторов и 97 – зарубежных. Содержание диссертации иллюстрировано 37 таблицами и 14 рисунками.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе и разработанный способ прогнозирования ВХБ, включая программу для ЭВМ, внедрены в клиническую практику отделений перинатального центра ГБУЗ «Самарская областная

клиническая больница им. В.Д. Середавина» и ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Полученные в ходе исследования результаты используются при обучении студентов на кафедре внутренних болезней Медицинского университета «Ревиз» г. Самара.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование, в которое были включены 211 беременных женщин, поступивших на дородовую госпитализацию в ПЦ ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина в период с 2013 по 2016 годы. Основная группа – 144 (68%) пациентки с ХПП, сформирована путем сплошной выборки. Контрольная группа – 67 (32%) женщин без наличия указанной патологии выделена на основе простого случайного отбора. Обе группы сопоставимы по возрасту и количеству родов. Демографическая характеристика исследовательской и контрольной групп представлена в таблице 1. Распространенность экстрагенитальной патологии у беременных женщин, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Таблица 1 – Сравнительные демографические характеристики исследовательской и контрольной групп

Признак	Контрольная группа (n=67)	Основная группа (n=144)	P
Возраст, годы	30,6±5,3	29,6±6,1	>0,05
Количество родов			
1	33 (49,3%)	81 (56,3%)	>0,05
2	18 (26,9%)	42 (29,2%)	>0,05
3	9 (13,4%)	13 (9,0%)	>0,05
4	6 (8,9%)	8 (5,7%)	>0,05

Критериями включения являлись: диагноз холестатическое поражение печени у беременных, подтвержденный наличием у пациенток кожного зуда различной локализации и интенсивности, появившегося во втором или третьем триместре беременности в сочетании с лабораторными показателями холестаза: повышенным уровнем ЩФ в 2 раза и более, АЛТ и холестерина в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза; регресс кожного зуда и нормализация лабораторных показателей в первую неделю после родоразрешения у всех пациенток основной группы; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанного пациенткой.

Таблица 2 – Распространенность экстрагенитальной патологии в исследуемых группах

Сопутствующие заболевания	Контрольная группа n=67	Беременные с ХПП n=144	P
Болезни гепато-билиарной системы	6 (8,9%)	50 (34,7%)	0,001
Артериальная гипертензия	14 (20,8%)	42 (29,7%)	0,205
Гиперкоагуляционная коагулопатия	1 (1,5%)	9 (6,25%)	0,085
Болезни почек	5 (7,5%)	23 (15,9%)	0,082
Анемия	11 (16,4%)	34 (23,6%)	0,254
Болезни легких	5 (7,5%)	1 (0,7%)	0,017

Критериями исключения было наличие у беременных женщин онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, сахарного диабета 1 и 2 типов, гестационного сахарного диабета; длительный прием лекарственных препаратов.

Исследование проводилось в 4 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На **I этапе** исследования выполнен мониторинг заболеваемости ХПП в Самарской области за 2013 – 2016 гг. На **II этапе** осуществлен набор материала и формирование испытуемых групп. С этой целью всем женщинам, включенным в исследование, проведен сбор жалоб и анамнеза, выполнен терапевтический осмотр и лабораторно – инструментальное обследование. Для удобства анализа материала была разработана клинико-анамнестическая карта обследуемого. **III этап** включал клинико-лабораторное обследование женщин испытуемых групп после родоразрешения. Преждевременными считались роды в сроке беременности до 37 недель. Наличие осложнений, в частности – послеродовое кровотечение, оценивалось по протоколу ведения родов. Изучались истории болезни детей, рожденных этими женщинами, включая оценку по шкале Апгар, наличие или отсутствие врожденных заболеваний или патологических состояний у новорожденных. В группе женщин с ХПП были выделены 4 подгруппы. Подгруппа 1 – женщины с осложнениями гестации (преждевременные роды, послеродовые кровотечения) – 64 человека, подгруппа 2 – пациентки без осложнений – 80 человек. Подгруппа 3 – женщины, родившие детей с патологией – 63 человека и подгруппа 4 – женщины с ХПП, родившие здоровых детей – 81 человек. **IV этап** исследования заключался в статистической обработке полученных результатов, оформлении их, формулировании выводов и практических рекомендаций. Разработан алгоритм диагностики и ведения беременных женщин с ХПП. Выполнена проверка информативности разработанной методики.

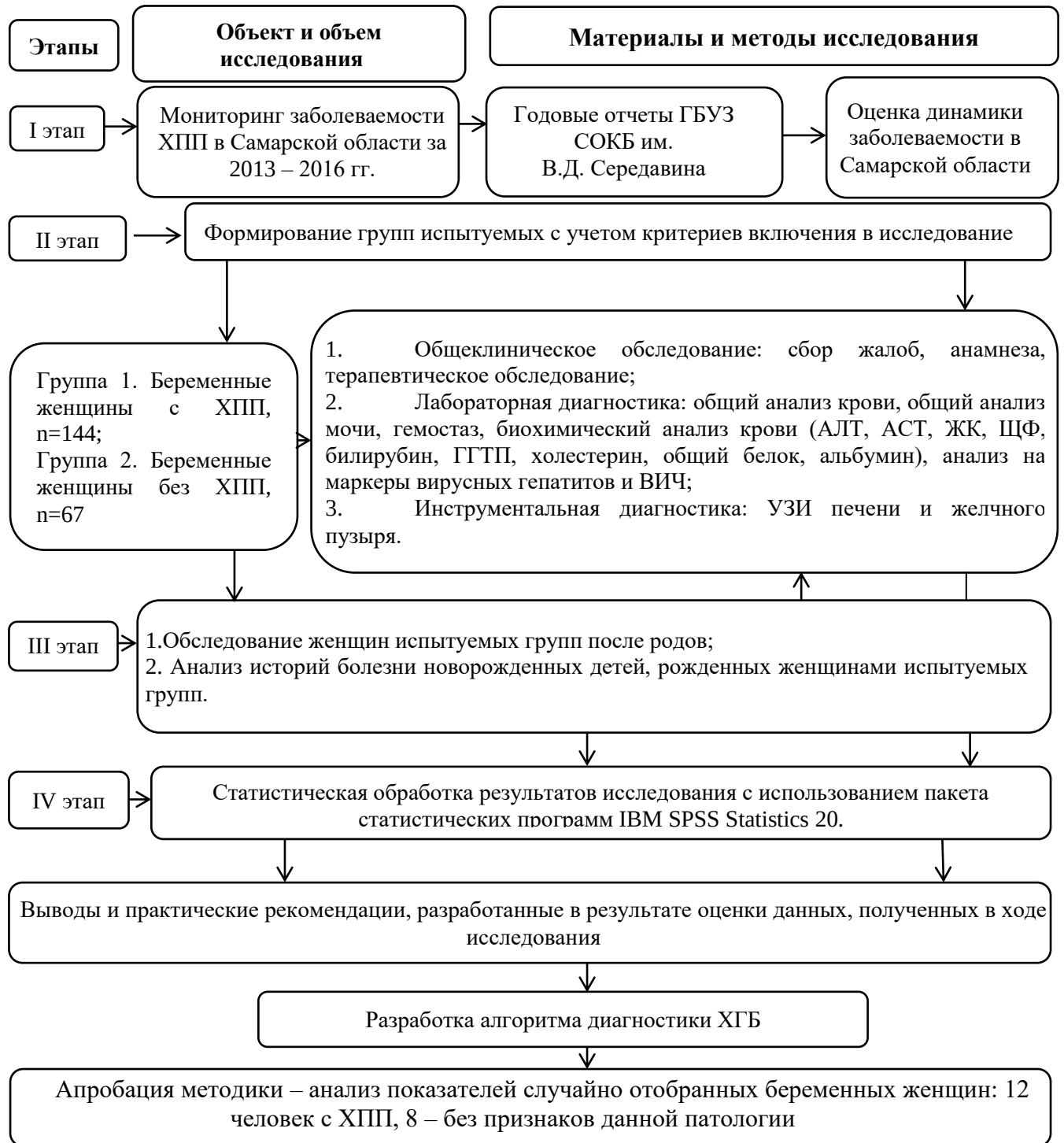


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 20. Для данных с нормальным распределением вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Ряд показателей в группах не имел нормального распределения, поэтому различие между ними оценивалось методом Манна-Уитни и по критерию χ^2 . Достоверность различий считалась значимой при $p < 0,05$. Для сравнения долей использовался хи-квадрат Пирсона. В ряде случаев

выполнялась оценка отношения правдоподобия, которое отражает отношение вероятности результата у лиц с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания.

Для оценки связи между определенным исходом и воздействием холестаза беременных оценивали отношение шансов (ОШ). Использовали четырёхпольные таблицы. Показатели измеряли в номинальной шкале. Исследуемые группы были независимыми. Для оценки значимости ОШ рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Дополнительно в каждом случае оценивалась статистическая значимость ОШ исходя из значений 95%ДИ.

Взаимосвязь между переменными оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Значимость коэффициента корреляции (r) определялась при значениях 0 – 0,3 как очень слабая корреляция, 0,3 – 0,5 – слабая, 0,5 – 0,7 – средняя, 0,7 – 0,9 – высокая.

В основу расчета диагностической модели развития ХПП легли вычисленные коэффициенты классификационной функции для каждого прогностического параметра с применением дискриминантного анализа при $p < 0,05$, который показал наличие взаимосвязи ХПП с рядом клинических и лабораторных показателей. Оценивалась тестовая величина Лямбда Уилкса и применялся простой дисперсионный анализ. Была рассчитана корреляционная матрица между всеми переменными, в которой представлены коэффициенты, усредненные для обеих групп. Вычислялись коэффициенты дискриминантной функции. Корреляционные коэффициенты рассчитанные в обеих группах по отдельности были автоматически усреднены. В соответствии с полученными коэффициентами была вычислена формула дискриминантной функции.

Для оценки качества и определения прогностической ценности способа прогнозирования ВХБ были рассчитаны чувствительность и специфичность методики. Для определения численного значения клинической значимости теста, сравнения тестов использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), используя показатель AUC (Area Under Curve – область под кривой), которая была рассчитана при помощи численных методов, в частности метода трапеций.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мониторинг заболеваемости холестатическим поражением печени беременных за 2013 – 2016 гг. показал, что за четыре года данный статистический показатель увеличился в 1,7 раз, составляя в 2013 году 1,1% и в 2016 – 1,9% соответственно. Распространенность ХПП в абсолютных числах и количестве на 1000 родов с 2013 по 2016 год представлена в таблице 3.

С учетом полученных нами данных, частота встречаемости ХПП находится приблизительно на одном уровне с сахарным диабетом и болезнями органов пищеварения,

занимая шестое место. Заболеваемость по основным нозологиям в динамике с 2013 года имеет тенденцию к снижению.

Таблица 3 – Динамика распространенности ХПП

Годы	Число родов	Абсолютное число случаев	Количество на 1000 родов
2013	3605	40	11,09
2014	3318	47	14,17
2015	3249	52	16,00
2016	4442	86	19,36

Процент беременных с ХПП и сахарным диабетом напротив увеличился. Для углубленного изучения **факторов, вызывающих ХПП**, был проведен тщательный сбор анамнеза и анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии у беременных женщин исследуемых групп. Анамнестические данные беременных с ХПП и без него представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Взаимосвязь анамнестических данных с ХПП

Показатели	Контроль n=67		ХПП n=144		Р	Отношение шансов
	п	%	п	%		
Вредные привычки:						
Курение	6	8,9	12	8,3	0,83	0,924
Алкоголизм	6	8,9	10	6,9	0,61	0,759
Наркомания	0	0	1	0,7	0,40	0
ЭКО	0	0	1	0,7	0,40	0
ЭКО	13	19,4	25	17,4	0,74	0,873
ХГБ в анамнезе	0	0	20	13,9	0,00019	-
ХГБ у матери	0	0	6	4,2	0,040	-
Многоплодная беременность	8	11,9	22	15,3	0,51	1,330
Отягощенный акушерский анамнез:						
Аборты	30	44,8	73	50,7	0,54	1,268
Бесплодие	15	22,4	30	20,8	0,81	0,912
Выкидыши	9	13,4	23	15,9	0,64	1,225
	5	7,5	20	13,9	0,16	2,000
Прием оральных контрацептивов	0	0	3	2,1	0,15	-

Анализируя анамнестические данные исследуемых женщин различия в группах оказались достоверными по наличию ХГБ в анамнезе ($p<0,001$) и у матери ($p<0,05$), что соответствует данным литературы и свидетельствует в пользу генетической теории развития ХГБ. Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом показал, что у женщин с выкидышем в прошлом риск развития ХПП в 2 раза увеличивается, однако в этом случае нет статистической значимой связи между наличием выкидыша в анамнезе и ХПП т.к. $p>0,05$. Анализ взаимосвязи развития ХПП с некоторыми группами препаратов, принимаемых во время беременности, представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Взаимосвязь ХПП с приемом препаратов во время беременности

Препараты	Контроль n=67		ХПП n=144		Р	Отношение шансов	95% ДИ
	п	%	п	%			
Гормоны	10	14,9	27	18,8	н/д	1,315	0,596 - 2,903
Поливитамины	5	7,5	19	13,2	н/д	1,885	0,672 - 5,285
Препараты железа	12	17,9	34	23,6	н/д	1,417	0,680 - 2,950
Курантил	6	8,9	22	15,3	н/д	1,833	0,706 - 4,758
Допегит	13	19,4	32	22,2	н/д	1,187	0,77 - 2,443
Фитоуросептики	1	1,5	6	4,2	н/д	2,870	0,339 - 24,323
Антибиотики	1	1,5	2	1,4	н/д	0,930	0,083 - 10,435
Всего	38	56,7	107	74,3	$<0,05$	2,207	1,198 - 4,066

Примечание: ДИ – доверительный интервал, н/д – не достоверно, т.е. $p>0,05$.

Как видно из таблицы 5, достоверных различий между основной и контрольной группами получено не было ($p>0,05$), несмотря на то, что некоторые препараты) почти в 2-3 раза увеличивают шансы развития ХПП, (поливитамины ОШ 1,885, 95% ДИ 0,672-5,285; курантил ОШ 1,833, 95% ДИ,706-4,758; фитоуросептики ОШ 2,879 95%ДИ 0,339-24,323). Однако сам факт приема лекарственных средств в количестве двух и более, без уточнения наименования, может повышать риск развития ХПП и увеличивает эту вероятность в 2,2 раза, (ОШ 2,207, 95% ДИ 1,198-4,066, $p<0,05$).

Изучая экстрагенитальную патологию беременных женщин исследуемых групп было выявлено, что преобладающими в структуре заболеваний гепатобилиарной системы в основной группы оказались: хронический холецистит – 16,7% ($p<0,05$), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – 14,6% ($p<0,001$), хронические вирусные гепатиты (В, С) – 12,5% ($p<0,05$). Причем показатель наличия хронического вирусного гепатита С в основной группе был достоверно выше, чем в

контрольной ($p < 0,05$), чего нельзя сказать о хроническом вирусном гепатите В. Структура гепатобилиарных заболеваний представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Заболевания гепатобилиарной системы у беременных женщин

Сопутствующие заболевания	Контроль n=67		ХПП n=144		Р	Отношение шансов	95% ДИ
	п	%	п	%			
Дисфункция желчевыводящих путей	0	0	8	5,6	0,017	-	-
Хронический холецистит	3	4,5	24	16,7	0,008	4,267	1,237-14,714
Желчнокаменная болезнь	1	1,5	21	14,6	0,001	11,268	1,482-85,651
Синдром Жильбера	0	0	3	2,1	0,147	-	-
Хронический вирусный гепатит В	1	1,5	7	4,9	0,178	3,372	0,406-27,977
Хронический вирусный гепатит С	1	1,5	12	8,3	0,029	6,000	0,764-47,138
Хронические вирусные гепатиты (В, С)	2	2,9	18	12,5	0,014	4,643	1,045-20,626

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

В ходе исследования было определено, что наличие у беременной хронического холецистита и хронического вирусного гепатита (В, С) повышают риск развития ХПП более, чем в 4 раза (ОШ 4,643, 95% ДИ 1,045-20,626, $p < 0,05$), а ЖКБ более, чем в 11 раз (ОШ 11,268, 95% ДИ 1,482-85,651, $p < 0,05$). У беременных с гестационной артериальной гипертензией шанс развития ХПП увеличивается в 2,5 раза (ОШ 2,458, 95% ДИ 1,073-5,633, $p < 0,05$). Болезни мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, гестационный пиелонефрит, гестационный гидронефроз) повышают вероятность развития ХПП в 3 раза (ОШ 3,150, 95% ДИ 1,047-9,478, $p < 0,05$). Нарушения системы гемостаза (гиперкоагуляционная коагулопатия) и анемия также способствовали возникновению ХПП, однако 95% доверительный интервал рассчитанных показателей отношения шансов включал 1, вследствие чего был сделан вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом ХПП (ОШ 4,400, 95% ДИ 0,546-35,463, $p > 0,05$).

Таким образом, основными факторами развития ХПП являются: наличие ХГБ в анамнезе и у матери; заболевания желчевыделительной системы беременной женщины, в особенности

ЖКБ, хронический холецистит и хронический вирусный гепатит С; прием лекарственных препаратов во время беременности, без уточнения химической структуры. В ходе нашего исследования определены возможные факторы риска – заболевания мочевыделительной системы у беременной, повышающие вероятность ХПП в 3 раза и гестационная артериальная гипертензия, увеличивающая шанс заболевания ХПП в 2,5 раз.

Оценка **клинических проявлений и лабораторно-диагностических маркеров ХПП** показала, что ведущим клиническим признаком данного заболевания был кожный зуд (83,3%), который беспокоил в равной мере, как ночью, так и в течение дня. 68 (47,2%) женщин с ХПП отмечали зуд по всему телу, без четкой локализации, 52 (36,1%) – изолированно в области кожи живота. У 50 (34,7%) человек основной группы были выявлены экскориации на коже. Как правило, начало зуда развивалось в 33 ± 3 недели беременности.

Изжога наблюдалась в 117 (81,2%) случаях основной группы и в 21 (31,3%) контрольной ($p < 0,05$). У женщин с ХПП начало изжоги приходилось на 33 ± 2 недели беременности, в группе контроля – на 34 ± 2 недели. Таким образом, изжога имела тенденцию к возникновению в более ранние сроки беременности у пациенток с ХПП, чем у беременных из группы контроля.

Желтуха была диагностирована у 9 (6,2%) женщин основной группы. Жалобы на тошноту предъявляли 42 (29,2%) беременные группы с ХПП и 5 (7,5%) контрольной. По данному клиническому признаку были получены статистически значимые различия в группах ($p < 0,001$), т.е. тошнота у женщины в III триместре беременности является сопутствующим признаком ХПП.

Анализ лабораторных показателей крови, представленных в таблице 7, выявил статистически достоверное повышение АЛТ, АСТ, ЩФ и холестерина в группе беременных с ХПП. Уровни АСТ и ЩФ превышали верхнюю границу нормы в 2-3 раза, а АЛТ – в 6 раз был больше по сравнению с группой контроля. Отличительной особенностью ХПП является повышение именно АЛТ наряду с другими маркерами холестаза.

Среди обследованных женщин основной группы преобладали пациентки с лёгкой степенью тяжести ХПП – 96 (66,7%). Реже развивалось холестатическое поражение печени средней степени – 47 пациенток (32,6%). Тяжелая степень болезни выявлена в одном случае (0,7%). В структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных женщин основной группы достоверно чаще встречается патология желчного пузыря: дисфункция желчного пузыря – 6 человек (12,5%) и хронический холецистит – 12 (25,5%) по сравнению с беременными, страдающими легкой степенью ХГБ – 2 (2,1%) и 11 женщин (11,5%) соответственно. Несмотря на то, что анемия диагностирована в большем числе случаев при ХПП лёгкой и средней тяжести, соответственно, 22 (22,9%) и 12 (25,5%), достоверных различий с контролем (11 пациенток, 16,4%) не выявлено.

Таблица 7 – Биохимические показатели крови беременных женщин ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели	Норма	Без ХПП n = 67	С ХПП n = 144	P
АЛТ, Ед/л	0 – 35	14,3±6,2	90,3±105,5	< 0,001
АСТ, Ед/л	0 – 35	25,9±28,5	77,3±75,7	< 0,001
ЩФ, Ед/л	80 – 120	98,8±26,6	253,3±106,6	< 0,001
Холестерин, ммоль/л	3,5 – 5,2	5,8±1,9	7,7±1,7	< 0,001
ГГТП, Ед/л	0 – 38	8,8±3,5	27,9±19,7	< 0,001
ЖК, мкмоль/л	2,5 – 6,8	4,8±1,3	18,4±3,1	< 0,001
Общий белок, г/л	66 – 83	63,1±5,7	64,2±5,7	н/д
Фибриноген, г/л	1,8 – 3,6	4,2±0,9	4,4±1,1	н/д
ПТИ, %	> 70	97,9±13,1	99,0±15,8	н/д
АЧТВ, сек	24,0 – 29,0	32,9±9,6	31,7±4,3	н/д

Примечание: н/д – не достоверно.

Для определения **диагностической значимости клинико-лабораторных критериев ХПП** с целью использования их в практической деятельности врача был выполнен многомерный корреляционный анализ. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с холестатическим поражением печени беременных

Показатель	Коэффициент корреляции (r)*
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	0,759
Выраженность кожного зуда	0,694
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	0,568
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	0,530
Холестерин	0,492
Желчные кислоты (ЖК)	0,489
Изжога	0,488
Гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП)	0,425
Расчёсы на теле	0,343
Тошнота	0,243

Примечание: * - во всех случаях $p < 0,001$.

Оценка групповых статистик выявила, что из 211 наблюдений валидными оказались данные 165 пациенток (78,2%). Программа автоматически исключила данные 46 человек (21,8%), т.к. была пропущена, по крайней мере, одна дискриминантная переменная. Проведен тест оценки значимости различия между собой переменных в группе пациенток с ХПП и в группе контроля. Оценивалась тестовая величина Лямбда Уилкса и применялся простой дисперсионный анализ. Для всех переменных получено значимое различие между группами. Рассчитана корреляционная матрица между всеми переменными, в которой получены коэффициенты, усредненные для обеих групп. Выполнен тест Лямбда отражающий значимость различий средних значений дискриминантной функции в обеих группах. Полученное значение $p < 0,001$ говорит об очень значимых различиях между группами.

В результате сложного автоматического расчета были вычислены коэффициенты канонической дискриминантной функции, а также – математически рассчитанная константа, равная -3,811, которая введена для упрощения трактовки результата прогностического коэффициента, чтобы полярные значения риска оценивались положительным или отрицательным знаком рассчитанного показателя. В соответствии с полученными коэффициентами, дискриминантная функция (D) описывается формулой:

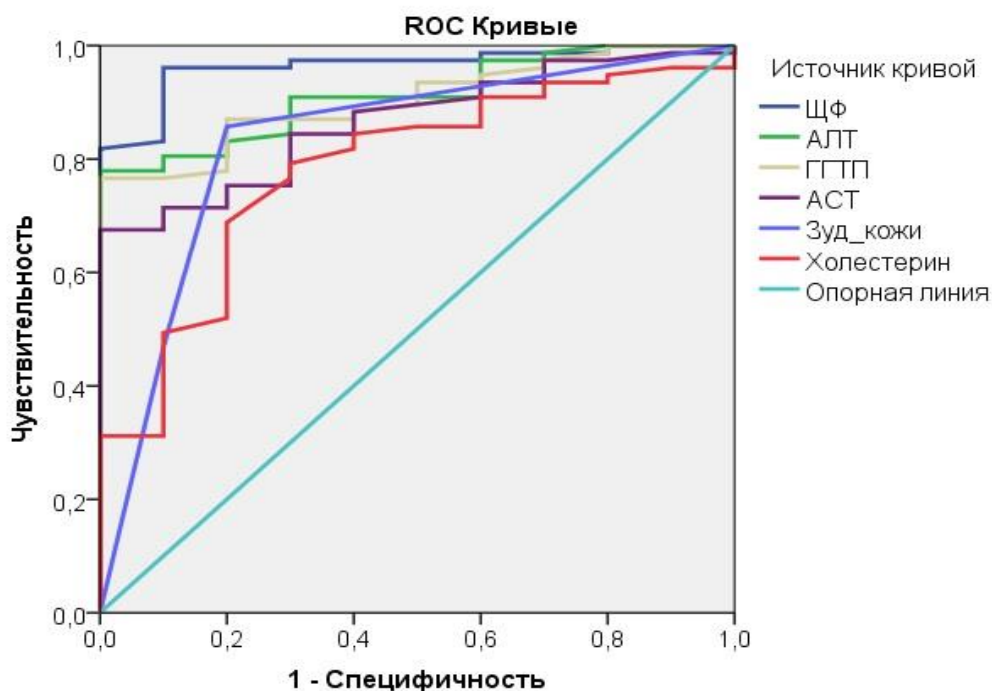
$$D = -3,811 + 0,826 \times \text{степень зуда} + 1,119 \times \text{наличие изжоги} + 0,001 \times \text{величина АЛТ} + 0,006 \times \text{величина ЩФ} + 0,151 \times \text{величина холестерина}.$$

Ненормированные канонические дискриминантные функции вычислены в центроидах групп. Беременная относится к группе пациенток с ХПП при показателе дискриминантной функции около 0,858. При положительном значении прогностического коэффициента (0 и более) у беременной женщины с заданной вероятностью 95% имеется холестатическое поражение печени. При отрицательном значении – у пациентки нет данного заболевания. Вычисленная последовательность представляет собой алгоритм действий для установления диагноза и своевременной профилактики развития осложнений гестации.

Результаты свидетельствуют, что 91,5% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно. Чувствительность методики или вероятность положительного результата теста при наличии болезни составила $102/(102+13)=0,887$ или 88,7%. Специфичность методики или вероятность отрицательного результата теста в отсутствие болезни была: $49/(49+1)=0,98$ или 98,0%.

Результаты ROC-анализа, представленные на рисунке 2 и в таблице 9, показали, что наиболее специфичными тестами для выявления холестатического поражения печени у беременных являются лабораторные анализы. Из них высокое качество диагностической модели определяют щелочная фосфатаза, АЛТ и ГГТП. АСТ является очень хорошим

диагностическим показателем процесса, как и зуд кожи - единственный клинический показатель, попавший в модель.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 2 – ROC-анализ модели холестаза

Таблица 9 – Площадь под кривой ROC-анализа модели

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка*	Асимпто- тическая значимость**	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ЩФ	0,964	0,021	0,000	0,923	1,000
АЛТ	0,912	0,034	0,000	0,846	0,978
ГГТП	0,904	0,035	0,000	0,835	0,973
АСТ	0,866	0,044	0,000	0,779	0,953
Зуд кожи	0,832	0,075	0,001	0,685	0,980
Холестерин	0,782	0,071	0,004	0,642	0,922

Примечания: * - в соответствии с непараметрическим предположением, ** - нулевая гипотеза=действительная площадь=0,5.

Холестерин является хорошим диагностическим тестом холестатического поражения печени у беременных. AUC для этого показателя составил 0,782.

Результаты исследования указывают на специфику холестатического поражения печени у беременных, выражающуюся в несколько меньших значениях ГГТП и холестерина и более высоких уровнях АЛТ, по сравнению с холестазом при хронических поражениях печени.

Для удобства использования в практической медицине полученной методики прогнозирования ХПП, была разработана программа для ЭВМ, которая осуществляет автоматизированный расчет прогностического коэффициента.

Оценка **перинатальных исходов у исследуемых женщин** показала, что 64 (44,4%) человек основной группы выявлены осложнения беременности: преждевременные роды – 45 случаев (31,3%), послеродовые кровотечения – 36 (25%). У 63 (43,8%) женщин основной группы дети родились с патологией. Наиболее часто встречалась гипотрофия – несоответствие размеров плода сроку беременности. На втором месте регистрировалась внутриутробная гипоксия плода. В группе с ХПП была выявлена патология центральной нервной системы (ЦНС), сердца и респираторный дистресс-синдром новорожденных, чего не наблюдалось в контрольной группе. Кроме того, только в группе женщин с ХПП была диагностирована антенатальная гибель плода, которая составила 2,1%.

Учитывая наличие в основной группе такого серьезного осложнения, как антенатальная гибель плода была выделена подгруппа пациенток для более детального изучения проблемы. Причиной перинатальной смертности явилась асфиксия плода. В ходе исследования обнаружено, что беременные женщины с антенатальной гибелью плода оказались несколько моложе остальных участниц исследования, средний возраст их составил $25,7 \pm 5,0$ лет ($p < 0,05$). Они имели отягощенный акушерский анамнез, в частности выкидыши и существовавшую ранее артериальную гипертензию, а также сохраняющуюся гиперферментемию в послеродовом периоде.

Анализ взаимосвязи развития осложнений беременности с клинико-лабораторными показателями выявил, что, выраженность синдрома цитолиза, характеризующаяся повышением АЛТ ($113,0 \pm 114,1$ Ед/л, $M \pm \sigma$), коррелирует с вероятностью осложнений у женщин с ХПП. Пониженный уровень альбумина ($32,4 \pm 5,0$ г/л, $M \pm \sigma$) говорит о возможном возникновении послеродового кровотечения и преждевременных родов у пациенток с более выраженным нарушением синтетической функции печени.

Такая коморбидная патология, как желчнокаменная болезнь повышала риск развития осложнений со стороны плода в 2,9 раз, а артериальная гипертензия (как существовавшая до беременности, так и вызванная беременностью) почти в 3 раза у беременных с ХГБ. Повышенный уровень ЩФ ($278,5 \pm 131,1$ Ед/л, $M \pm \sigma$), характеризующий выраженность холестатического синдрома свидетельствовал в пользу развития патологии плода у женщин, страдающих ХПП.

Анализируя влияние различных схем лечения ХПП на динамику клинико-лабораторных показателей в послеродовом периоде было выявлено, что при приеме УДХК отмечалось значительное снижение уровня ЩФ (на 23,7 % от исходного уровня), АЛТ и АСТ снижались незначительно. Применение адеметионина в качестве монотерапии улучшало динамику трансаминаз. Уровень АЛТ снижался на 44%, АСТ – на 51% от первоначальных показателей. Наиболее выраженный эффект имел место при комбинации УДХК и адеметионина. Отмечалось достоверное снижение всех маркеров: АЛТ – на 54,6%, АСТ – на 57,2% и ЩФ – на 33,4% ($p<0,05$). Адеметионин не оказывал влияния на срок гестации, при котором происходит родоразрешение. УДХК способствовала пролонгированию беременности (в 69,6% случаев) – в большей степени, чем в комбинации с адеметионином.

Таким образом, применение любой схемы лечения ХПП обосновано и имеет положительные результаты. Более предпочтительным является включение в схему лечения адеметионина, обладающего выраженным дезинтоксикационным действием и профилактическим в плане развития антенатального дистресса у плода.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость холестатическим поражением печени среди беременных женщин за 2013 – 2016 гг. имела тенденцию к росту – с 1,1% до 1,9%. Распространенность данной патологии составила 11,09 случаев на 1000 родов в 2013 году и 19,36 случаев в 2016, при этом преобладали легкие и среднетяжелые формы.

2. Основными факторами риска развития холестатического поражения печени беременных являются: наличие ХГБ в анамнезе и у матери (соответственно $p<0,001$ и $p<0,05$); наличие заболеваний гепатобилиарной системы. Установлено, что ЖКБ повышает шанс развития ХПП в 11 раз, хронические вирусные гепатиты в 4,6 раз и хронический холецистит в 4,3 раза, артериальная гипертензия, вызванная беременностью, в 2,5 раза, а заболевания мочевыделительной системы (гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит) в 3 раза по сравнению со здоровыми беременными.

3. Главными клиническими проявлениями ХПП являются: кожный зуд (83,3%), изжога (81,2%) и тошнота (29,2%), в меньшей степени желтуха (6,2%). Лабораторно-диагностические маркеры – повышение ЖК, ЩФ, АЛТ, АСТ, холестерина ($p<0,001$). У беременных с ХПП определяется увеличение всех размеров печени, в особенности косого вертикального размера правой доли до $148,1\pm 11,5$ мм ($p<0,001$). Наиболее сильная корреляция ХПП отмечена с уровнем ЩФ ($r=0,759$, $p<0,001$), выраженностью кожного зуда ($r=0,694$, $p<0,001$), АЛТ ($r=0,568$, $p<0,001$), АСТ ($r=0,530$, $p<0,001$). В отличие от заболеваний с хроническим холестазом, активность ГГТП у этих пациенток обычно не превышает нормальных значений. У беременных после ЭКО холестерин и щелочная фосфатаза в крови

повышаются в большей степени на 48,8 Ед/л и 0,8 ммоль/л соответственно, чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью ($p<0,05$). Разработанный на основании дискриминантного анализа способ диагностики холестаза, обладает высокой чувствительностью (88,7%) и специфичностью (98%). В модели используются по отдельности малозначимые для диагностики холестаза показатели, однако в совокупности они утяжеляют роль друг друга.

4. Наличие у беременной женщины с ХПП дисфункции желчного пузыря, желчнокаменной болезни или артериальной гипертензии в 3 раза и более увеличивает риск развития гестационных осложнений. Наиболее часто встречающимися проблемами у беременных с ХПП являются послеродовые кровотечения (25% против 10,4%, $p<0,05$) и патология со стороны плода (43,8% против 19,4%, $p<0,05$), в частности внутриутробная гипоксия (16% против 3%, $p<0,001$), антенатальная гибель плода – 2,1%. Синдром цитолиза более характерен для женщин с ХПП с развитием осложнений беременности, а синдром холестаза с развитием осложнений у плода.

5. Применение УДХК в лечении холестатического поражения печени у беременных показано при выраженном синдроме холестаза, что подтверждено снижением уровня ЩФ на 23,7% и адеметионина – при синдроме цитолиза, в результате чего уровень трансаминаз уменьшается в 2 раза ($p<0,05$). При среднетяжелом и тяжелом течении ХПП эффективность показало сочетание данных препаратов. Использование в лечении этих лекарственных средств дает возможность пролонгирования беременности и уменьшает клинические проявления холестаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке на учет по беременности в женской консультации необходим тщательный сбор анамнеза для уточнения наличия хронических заболеваний, приема лекарственных препаратов, осложнениях во время предыдущих беременностей. Обязательно лабораторное исследование уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и почек.

2. При наличии у беременной женщины заболеваний гепатобилиарной системы, в особенности ЖКБ, хронического холецистита, хронического вирусного гепатита (В, С), гестационной артериальной гипертензии или болезней мочевыделительной системы (таких как гестационный гидронефроз, хронический или гестационный пиелонефрит) необходимо более частое определение (1 раз в 2 недели) уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, холестерина в крови, чем у женщин без экстрагенитальной патологии для ранней диагностики ХПП. Назначение различных лекарственных препаратов женщинам данной группы женщин должно быть строго обоснованным.

3. Для своевременной диагностики холестатического поражения печени у беременных в условиях женской консультации рекомендуется использование разработанной программы для ЭВМ с обязательными входными данными: степени интенсивности кожного зуда, уровня ЩФ, АЛТ и холестерина, наличие изжоги. В случае получения результата о наличии заболевания необходимо своевременное проведение лечебно-профилактических мер (возможно, госпитализация беременной с целью оптимизации проводимого лечения). При выраженном нарастании уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, наряду со снижением уровня альбумина, необходимо незамедлительное лечение гепатопротекторами: УДХК и адеметионином, в зависимости от степени тяжести ХПП – в условиях стационара или палаты интенсивной терапии с целью предупреждения гестационных осложнений как у матери, так и у ее будущего ребенка. Препарат УДХК должен назначаться в дозе 10-20 мг/кг перорально в сутки в течение 2-х недель, при необходимости возможно продление курса лечения вплоть до родоразрешения. Адеметионин назначается в дозе от 400 мг до 800 мг в сутки перорально или внутривенно, в зависимости от тяжести заболевания до нормализации уровня трансаминаз

4. Через 3 месяца после родов должен быть осуществлен контроль АЛТ, АСТ, ЩФ, холестерина, УЗИ печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, консультация терапевта ввиду того, что ХПП во время беременности может быть предиктором ЖКБ. При планировании повторной беременности женщины, перенесшие ХПП должны проходить догестационную подготовку, а именно: отказ от вредных привычек, здоровый образ жизни, диета с ограничением жирной пищи, отмена гепатотоксичных препаратов, наблюдение врача-терапевта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кошелева, О.В.** Диагностика холестатического гепатоза беременных / М.А. Качковский, О.В Кошелева // Материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова.– Казань, 2016.– С. 15 – 16.
2. **Кошелева, О.В.** Диагностические признаки холестатического гепатоза беременных / М.А. Качковский, О.В. Кошелева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 50 Материалы Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, 9 – 11 октября 2017г., Москва. – 2017. – Т.27, №5.- С. 56.
3. **Кошелева, О.В.** Клиническая диагностика холестатического гепатоза беременных// М.А. Качковский, О.В. Кошелева// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2018. - №1(31). – С. 143 – 147.
4. **Кошелева, О.В.** Особенности осложнений беременности и родов у женщин с холестатическим гепатозом / О.В. Кошелева, М.А. Качковский // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 51. Материалы XXIII ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня», 23 – 25 марта 2018 г., Москва, Россия – 2018. – Т.28, №2. – С. 36.

5. **Кошелева, О.В.** Прогнозирование и диагностика холестатического гепатоза беременных / О.В. Кошелева // Сборник научных работ VII межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Самара, 2017. – С. 162–163.

6. **Кошелева, О.В.** Факторы развития холестатического гепатоза беременных / М.А. Качковский, О.В. Кошелева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 48. Материалы Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, 3 – 5 октября 2016г., Москва. – 2016. – Т.26, №5. – С. 58.

7. **Кошелева, О.В.** Факторы риска развития холестатического гепатоза беременных / М.А. Качковский, О.В. Кошелева // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2017. – Т.25, №1. – С. 46 – 51.

8. **Кошелева, О.В.** Факторы риска холестатического гепатоза беременных / О.В. Кошелева, Т.А. Тезикова, Е.М. Михеева // Сборник статей научно-практической конференции, посвященной открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина «Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений». – Самара, 2016.– С. 66 – 69.

9. **Кошелева, О.В.** Холестатический гепатоз беременных. Современные аспекты лечения / О.В. Кошелева, Т.А. Тезикова, Е.М. Михеева // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье». – Самара, 2015.– С.121 – 126.

10. **Кошелева, О.В.** Аномальное повышение уровня щелочной фосфатазы у беременной женщины с холестатическим гепатозом / О.В. Кошелева, М.А. Качковский // Медицинский вестник Башкортостана.– 2018.- №2.– С.79 – 83.

11. **Кошелева, О.В.** Аномальное повышение уровня трансаминаз у беременной женщины с осложненным течением холестатического гепатоза / О.В. Кошелева, М.А. Качковский // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. - №2 (45). – С. 69 – 74.

12. **Кошелева, О.В.** Осложнения гестации у беременных женщин с холестатическим гепатозом/ О.В. Кошелева, М.А. Качковский // Дневник казанской медицинской школы. – 2018. - №11 (XX). – С.13 – 17.

13. **Кошелева, О.В.** Прогнозирование внутрипеченочного холестаза у беременных женщин / О.В. Кошелева, М.А. Качковский // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2018611936 Рос. Федерация 2017660942; заявл. 27.10.2017; опубл. 08.02.2018.

14. **Кошелева, О.В.** Способ прогнозирования внутрипеченочного холестаза у беременных женщин / О.В. Кошелева, М.А. Качковский // Патент 2672598 Рос. Федерация 2017123704; заявл. 04.07.2017; опубл. 16.11.2018.- Бюл. № 32.- 15 с.
15. **Кошелева, О.В.** Факторы риска развития антенатальной гибели плода у женщин с холестатическим поражением печени во время беременности / О.В. Кошелева // Сборник научных работ IX межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Самара, 2019. – С. 223–224.
16. **Кошелева, О.В.** Антенатальная гибель плода у беременных женщин с холестатическим поражением печени / М.А. Качковский, О.В. Кошелева // Медицинский совет. – 2019. - №21. – С. 90 – 93.
17. **Кошелева, О.В.** Заболевания печени при новой коронавирусной инфекции у беременных женщин Самарской области / М.А. Качковский, О.В. Кошелева, Г.М. Миннигулова// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2021 . - № 5. – С. 34– 41.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC	- Area Under Curve – область под кривой
ROC-анализ	- Receiver Operator Characteristic
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВХБ	- внутрипеченочный холестаз беременных
ГБУЗ СОКБ	- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина»
ГГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
ДВС-синдром	- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДИ	- доверительный интервал
ЖК	- желчные кислоты
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
ОШ	- отношение шансов
УДХК	- урсодезоксихолевая кислота
ХГБ	- холестатический гепатоз беременных
ХПП	- холестатическое поражение печени
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭКО	- экстракорпоральное оплодотворение

Кошелева Ольга Владимировна

Комплексная оценка распространенности, факторов риска и развития осложнений у беременных женщин с холестатическим поражением печени в терапевтической практике

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук