



# Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных

Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, А.А. Шептулин, Н.В. Гончаренко, А.Н. Герасимов, М.М. Амирасланова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Препараты половых гормонов широко используются в акушерстве для лечения бесплодия и невынашивания беременности. Возможным нежелательным эффектом применения препаратов половых гормонов во время беременности является их потенциальное неблагоприятное воздействие на гепатобилиарную систему. Наиболее частой патологией печени и желчного пузыря, ассоциированной с беременностью, являются внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) и билиарный сладж (БС).

**Цель исследования:** оценка влияния препаратов женских половых гормонов на течение и эффективность лечения ВХБ и БС в период беременности.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 158 беременных пациенток (97 пациенток с ВХБ и 61 пациентка с БС). Экзогенным гормональным воздействием считалось применение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для наступления зачатия и/или применение препаратов эстрогенов и прогестерона во время беременности. ВХБ диагностировался на основании обнаружения повышенного уровня желчных кислот (выше 8 мкмоль/л) в сыворотке крови. Пациенткам проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, включая оценку моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря исходно и через 2 мес. лечения, и УЗИ малого таза). Выраженность кожного зуда при ВХБ оценивалась от 0 до 3 баллов. Пациентки с БС получали терапию урсodeоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 250–750 мг и желчегонным растительным препаратом (экстракт артишока) в течение 2 мес. Пациенткам с ВХБ проводилась терапия УДХК в дозе 500–2000 мг до разрешения. Биохимические лабораторные параметры в группе ВХБ оценивались через 1 и 2 недели лечения.

**Результаты.** Более половины пациенток с БС и ВХБ принимали препараты половых гормонов или имели беременность, наступившую после применения программ ВРТ. При ВХБ у пациенток, забеременевших после применения ВРТ, заболевание развивалось на достоверно более раннем сроке, чем у пациенток с естественно наступившей беременностью ( $p < 0,001$ ). Применение половых гормонов оказалось взаимосвязанным с высокой частотой рецидивирования холестаза после его регресса на фоне лечения ( $p < 0,001$ ). Пациентки с беременностью после программ ВРТ, а также принимавшие половые гормоны, имели повышенный риск развития БС. Прием препаратов половых гормонов ( $p = 0,005$ ) у пациенток с ВХБ был ассоциирован с более частым развитием преэклампсии и необходимостью проведения кесарева сечения ( $p = 0,003$ ). Применение программ ВРТ и гормональная терапия, а также наличие БС у пациенток с ВХБ оказались взаимосвязаны с окислительным стрессом. БС на фоне ВХБ был ассоциирован с развитием внутриутробной гипоксии плода. У беременных с БС прием прогестинов достоверно ( $p = 0,004$ ) коррелировал с функциональными нарушениями двигательной функции желчевыводящих путей (ЖВП). При наличии БС ВХБ протекает с более выраженными нарушениями со стороны печени; при этом больные хуже отвечают на лечение УДХК. Прогностическими факторами недостаточной эффективности лечения БС оказались: применение препаратов половых гормонов во время беременности, наличие в анамнезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), больший возраст к моменту наступления беременности и зачатие после программ ВРТ.

**Заключение.** Применение препаратов половых гормонов и использование программ ВРТ являются дополнительными факторами, способствующими возникновению ВХБ и БС во время беременности. Беременным, принимающим препараты половых гормонов и/или имеющим беременность после программ ВРТ, целесообразно проводить лабораторный и УЗ скрининг для раннего выявления и своевременного начала лечения ВХБ и БС. Пациенткам с БС более старшего возраста, у которых беременность наступила после программ ВРТ, а также при наличии приема препаратов половых гормонов и/или имеющим СПКЯ в анамнезе могут быть необходимы более длительные или повторные курсы лечения БС.

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз беременных, желчнокаменная болезнь, беременность, женские половые гормоны, эстрогены, прогестины, билиарный сладж, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Амирасланова М.М. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):55–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65>

## Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women

Yulia B. Uspenskaya, Irina V. Kuznetsova, Arkady A. Sheptulin, Natalia V. Goncharenko, Andrey N. Gerasimov, Mina M. Amiraslanova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation*

Sex hormone preparations are widely used in obstetrics for the treatment of infertility and miscarriage. Possible adverse effect of sex hormone preparations during pregnancy is their potential adverse impact on the hepatobiliary system. The most common pathology of the liver and gallbladder associated with pregnancy are intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and biliary sludge (BS).

**Aim.** The aim of the study is to evaluate the effect of female sex hormones on the course and effectiveness of treatment of ICP and BS during pregnancy.

**Materials and methods.** The study included 158 pregnant women (97 patients with ICP and 61 patients with BS). Exogenous hormonal effects were the use of assisted reproductive technologies (ARTs) and in vitro fertilization (IVF) for the onset of conception and/or the use of estrogen and progesterone preparations during pregnancy. ICP was diagnosed on the basis of detection of an elevated level of bile acids (above 8  $\mu\text{mol/L}$ ) in the blood serum. Patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies (abdominal ultrasound, including the assessment of gallbladder motor-evacuator function initially and after 2 months of treatment, and pelvic ultrasound). Pruritus intensity associated with ICP was assessed using a 0–3 score scale. Patients with BS received treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) in a dose of 250–750 mg and choleric herbal preparation (artichoke extract) for 2 months. Patients with ICP were treated with UDCA in a dose of 500–2000 mg until delivery. Biochemical laboratory parameters in the ICP group were evaluated after 1 and 2 weeks of treatment.

**Results.** More than half of patients with BS and ICP were taking sex hormone preparations or had a pregnancy that occurred after the application of ART programs. In patients who became pregnant after ART, the ICP developed at a significantly earlier time than in patients with a naturally occurring pregnancy ( $p < 0.001$ ). The use of sex hormones proved to be interrelated with a high frequency of cholestasis recurrence after its regression in the course of the treatment ( $p < 0.001$ ). Patients with pregnancy after ART programs, as well as taking sex hormones, had an increased risk of BS development. The intake of sex hormones ( $p = 0.005$ ) in patients with ICP was associated with a more frequent development of preeclampsia and the need for caesarean section ( $p = 0.003$ ). The use of ART programs and hormonal therapy, as well as the presence of BS in patients with ICP, were interrelated with oxidative stress. BS on the ICP background was associated with the development of intrauterine fetal hypoxia. In pregnant women with BS, the reception of progestins was significantly ( $p = 0.004$ ) correlated with functional impairment of the motor function of the biliary tract (BT). In the presence of BS, ICP occurs with more severe liver damage, and the patients are inferior to respond to UDCA treatment. Prognostic factors in the insufficient effectiveness of BS treatment: the use of sex hormone preparations during pregnancy, the presence of the polycystic ovary syndrome (PCOS) in the anamnesis, an older age at the time of pregnancy and conception after ART.

**Conclusion.** The use of sex hormone preparations and ART programs are shown to be additional factors contributing to the emergence of ICP and BS during pregnancy. For the pregnant women taking sex hormone preparations and/or becoming pregnant after ART programs, it is important to conduct laboratory and ultrasound screening for early detection and timely treatment of ICP and BS. BC patients of older ages who have become pregnant after ART programs and take sex hormones preparations and/or have a PCOS in an anamnesis may need longer or repeated courses of BS treatment.

**Keywords:** intrahepatic cholestasis of pregnancy, cholelithiasis, pregnancy, female sex hormones, estrogens, progestins, biliary sludge, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Sheptulin A.A., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Amiraslanova M.M. Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):55–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65>

Использование терапии препаратами половых стероидных гормонов является неотъемлемой чертой современного акушерства.

Вместе с тем важно помнить, что гепатобилиарная система также служит чувствительной мишенью для препаратов женских половых гормонов. К наиболее частым заболеваниям гепатобилиарной системы во время беременности относятся внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

ЖКБ чрезвычайно распространена в развитых странах, и заболеваемость ею в последние годы неуклонно растет. Женщины детородного возраста страдают ЖКБ в 4 раза чаще по сравнению с мужчинами [1–4]. Основными определяющими факторами высокой частоты ЖКБ у молодых женщин признаны повторные беременности и роды, а также прием препаратов половых гормонов, в том числе гормональных контрацептивов [5–11]. Увеличение уровня женских половых гормонов во время беременности приводит к снижению моторной функции желчного пузыря и изменению физико-химических свойств желчи, что повышает ее литогенность и способствует кристаллизации холестерина и камнеобразованию. Билиарный сладж (БС) относят к первой (обратимой, предкаменной) стадии ЖКБ. БС развивается у 1/3 беременных и в 60 % случаев спонтанно регрессирует после родов [11, 12]. В то же время персистенция БС является субстратом для дальнейшего процесса камнеобразования. В связи с вышесказанным выявление факторов риска сохранения БС и возникновения конкрементов желчного пузыря в послеродовом периоде представляется чрезвычайно актуальным. Одним из таких факторов может служить применение половых гормонов во время беременности. Проблема формирования БС во время беременности обсуждалась в целом ряде исследований, однако возможное дополнительное влияние на данный процесс препаратов половых гормонов, применяющихся в этот период, остается недостаточно изученным [13, 14].

Внутрипеченочный холестаз беременных является самым частым ассоциированным с беременностью заболеванием печени [15]. ВХБ отличается благоприятным течением и полным самостоятельным разрешением в послеродовом периоде, но характеризуется высокой частотой осложнений со стороны плода [16]. ВХБ служит отражением своеобразной холестатической реакции печени в ответ на значительное повышение уровня половых гормонов на поздних сроках беременности, когда их продукция в плаценте возрастает в наибольшей степени [17]. Помимо беременности, подобные холестатические реакции развиваются у предрасположенных лиц при применении препаратов эстрогенов и прогестерона, например гормональных контрацептивов, или на фоне менопаузальной гормональной терапии [18]. Активное внедрение в последние годы программ вспомогательных ре-

продуктивных технологий (ВРТ), использование лекарственных средств на основе эстрогенов и прогестерона у беременных создают насыщенный гормональный фон уже на ранних сроках беременности. Работ, посвященных участию экзогенных гормональных влияний на ВХБ, в доступной литературе нет.

В связи с этим целью настоящего исследования была оценка влияния препаратов женских половых гормонов на особенности течения и эффективность лечения ВХБ и БС в период гестации.

## Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 158 беременных пациенток (97 пациенток с ВХБ и 61 беременная пациентка с выявленными при УЗИ признаками БС). Экзогенным гормональным воздействием считалось применение программ ВРТ и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для достижения зачатия и/или применение препаратов эстрогенов (эстрадиол) и прогестерона (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) во время беременности. Основным диагностическим биохимическим маркером, подтверждающим ВХБ, служило обнаружение повышенной концентрации сывороточных желчных кислот (ЖК) выше 8 мкмоль/л. Пациенткам проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, включая оценку моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря исходно и через 2 мес. лечения, УЗИ малого таза). У 18 пациенток с ВХБ определялись маркеры окислительного стресса в сыворотке крови: глутатионпероксидаза (ГТП), супероксиддисмутаза (СОД). Выраженность кожного зуда при ВХБ оценивалась количественно в диапазоне от 0 до 3 баллов. Пациентки с БС получали терапию урсодеооксиголевой кислотой (УДХК) в дозе 250–750 мг и желчегонным растительным препаратом (экстракт артишока) в течение 2 мес. Пациенткам с ВХБ проводилась терапия УДХК в дозе 500–2000 мг до родоразрешения. Биохимические лабораторные параметры в группе ВХБ оценивались через 1 и 2 недели лечения.

При проведении статистического анализа 95%-ные доверительные границы (ДИ) к частоте рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различий частот определяли при помощи критерия хи-квадрат в точном решении Фишера. Достоверность различия средних определяли при помощи дисперсионного анализа, помимо этого при сравнении числовых показателей в двух группах использовались непараметрические критерии Манна — Уитни и Колмогорова — Смирнова.

Связь числовых показателей друг с другом исследовали при помощи коэффициентов корреляции Пирсона и непараметрической корреляции Спирмена.

Различия считали статистически достоверными (статистически значимыми) при  $p < 0,001$ . Данные представляли в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — статистическая погрешность среднего (среднеквадратичное отклонение среднего по группе).

Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.

## Результаты

### Влияние приема препаратов половых гормонов на течение ВХБ

61 пациентка из 97 беременных с ВХБ (62,89 %; ДИ: 53,7–71,3 %) принимала терапию препаратами половых гормонов.

В таблице 1 представлены клинические характеристики и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ, принимавших и не принимавших во время беременности препараты половых гормонов.

Как видно из представленных данных, у пациенток, принимавших гормональную терапию во время беременности, ВХБ развивался достоверно раньше, чем у пациенток, не получавших указанное лечение ( $p_3 < 0,0001$ ). Возможно, по этой причине продолжительность холестаза была статистически достоверно больше у пациенток, получавших гормональную терапию.

У 70 пациенток ВХБ сопровождался кожным зудом, в 27 случаях заболевание протекало бессимптомно. При этом была обнаружена достоверная положительная корреляция между выраженностью кожного зуда и приемом гормональных препаратов. Кроме того, прием половых гормонов был ассоциирован с меньшим содержанием ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови.

Реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения была отмечена у 34 беременных (35,1 %). Примечательно, что практически во всех случаях рецидива холестаза пациентки принимали во время беременности препараты половых гормонов ( $p < 0,001$ ). Так, из 63 беременных, у которых отсутствовал рецидив холестаза, прием гормональных препаратов отмечен лишь у 28 (44,4 % ДИ: 33,4–56,0 %). Из 34 случаев рецидива холестаза прием препаратов половых гормонов имел место у 33 пациенток (97,1 % ДИ: 89,7–99,3 %).

Прием гормональных препаратов у пациенток с ВХБ коррелировал также с более частым развитием преэклампсии и необходимостью проведения кесарева сечения. Из 36 женщин, не принимавших половые гормоны, преэклампсия развилась у 3 женщин (8,3 % ДИ: 3,1–18,7 %), из 61 женщины, получавшей гормональную терапию, преэклампсия возникла у 20 (32,8 % ДИ: 22,7–44,3 %) ( $p = 0,005$ ). Из 36 пациенток, не получавших поло-

*Таблица 1.* Клинические характеристики и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ, получавших и не получавших во время беременности гормональную терапию

*Table 1.* Clinical characteristics and laboratory indicators of patients with ICP, hormone therapy treated and non-treated during pregnancy

Показатель Indicator	Прием гормональных препаратов во время беременности Hormone preparation treatment during pregnancy		Пациентки, не получавшие гормональную терапию Patients not treated with hormone therapy (N = 36)		Пациентки, получавшие гормональную терапию Patients treated with hormone therapy (N = 61)		Достоверность различий Significance of differences		
	M	m	M	m	M	m	$p_1$	$p_2$	$p_3$
Срок беременности к моменту начала холестаза, недель Duration of gestation by the moment of cholestasis onset, weeks	34,39	0,68	26,85	1,13	0,000	0,000	0,000		
Выраженность кожного зуда, баллов Pruritus intensity, scores	1,28	0,23	2,11	0,13	0,001	0,005	0,007		
Выраженность кожного зуда через 1 неделю лечения, баллов Pruritus intensity after one week of treatment, scores	0,31	0,11	0,77	0,10	0,004	0,001	0,007		
Выраженность кожного зуда через 2 недели лечения, баллов Pruritus intensity after two weeks of treatment, scores	0,11	0,09	0,28	0,08	0,172	0,045	0,628		
Продолжительность ВХБ, недель ICP duration, weeks	2,06	0,29	3,42	0,33	0,024	0,005	0,048		
Уровень СОД, ЕД/мл SOD level, U/mL	189,33	4,90	176,64	4,60	0,130	0,017	0,018		

вые гормоны, кесарево сечение было произведено в 8 случаях (22,2 % ДИ: 12,1–36,0 %), из 61 женщины, принимавшей гормоны, выполнение кесарева сечения оказалось необходимым в 32 случаях (52,5 % ДИ: 40,8–63,9 %) ( $p = 0,003$ ).

### Влияние применения программ ВРТ на течение ВХБ

У 24 из 97 пациенток с ВХБ беременность наступила с применением ВРТ (24,7 % ДИ: 17,4–33,4 %). При этом достоверно чаще при ВХБ гормональную терапию получали те пациентки, у которых беременность наступила с применением ВРТ. Из 73 женщин с ВХБ с естественно наступившей беременностью прием гормональной терапии был отмечен в 38 случаях (52,1 % ДИ: 41,4–62,6 %). Из 24 женщин, у которых беременность наступила после применения программ ВРТ, гормональная терапия назначалась в 23 случаях (95,8 % ДИ: 85,8–99,0 %) ( $p < 0,001$ ). Этот результат оказался ожидаемым, поскольку беременность, наступившая после ВРТ, ассоциирована с высоким риском невынашивания, в связи с чем практически всем пациенткам назначается поддерживающая гормональная терапия начиная с ранних сроков беременности [19, 20, 21, 22].

Среди пациенток с беременностью, наступившей после применения ВРТ, достоверно чаще отмечалась многоплодная беременность. Из 73 женщин с естественно наступившей беременностью многоплодная беременность была отмечена у 10 (13,7 % ДИ: 7,8–22,1 %), из 24 пациенток, которые забеременели после ВРТ, многоплодная беременность зафиксирована у 10 (41,7 % ДИ: 25,6–59,4 %) ( $p = 0,025$ ).

У женщин с беременностью, наступившей после применения ВРТ, внутрипеченочный холестаз развивался в достоверно более ранние сроки беременности, чем у пациенток с естественно наступившим зачатием. Средний срок беременности к моменту начала ВХБ у больных после применения ВРТ со-

ставлял  $24,5 \pm 2,12$  недели, у больших с естественно наступившей беременностью —  $31,3 \pm 0,78$  недели ( $p < 0,001$ ). Была обнаружена обратная корреляция между числом попыток ЭКО и ВРТ до наступившей беременности и сроком гестации к моменту начала ВХБ. Коэффициент корреляции между количеством попыток ЭКО в анамнезе и сроком беременности к моменту манифестации ВХБ составил  $-0,502$  ( $p < 0,001$ ).

Была обнаружена отрицательная корреляция между применением ВРТ и уровнем ГТП У 13 пациенток с ВХБ, у которых беременность наступила с применением программ ВРТ, средний уровень ГТП составил  $4420,92 \pm 186,42$  ЕД/л, а у 44 женщин с естественно наступившей беременностью —  $5069,82 \pm 131,87$  ЕД/л (критерий Манна — Уитни с  $p = -0,006$ , Колмогорова — Смирнова — с  $p = -0,009$ ). Учитывая эти данные, можно предположить, что применение ВРТ у пациенток с ВХБ сопровождается окислительным стрессом, о чем свидетельствует меньшее содержание ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови.

Некоторые осложнения беременности (преждевременные роды, преэклампсия) и необходимость в проведении кесарева сечения у пациенток с ВХБ достоверно чаще отмечались на фоне беременностей, наступивших после применения программ ВРТ (табл. 2). Очевидно, это связано в большей мере с особенностями течения гестационного периода при беременностях после ВРТ, для которых характерна аналогичная частота данных осложнений [23].

### Влияние применения препаратов половых гормонов на развитие билиарного сладжа

Факторами риска формирования БС во время беременности оказались: отягощенная наследственность по ЖКБ (32,8 % ДИ: 22,73–44,29 %), наступление данной беременности после программ ЭКО и ВРТ (29,5 % ДИ: 19,90–40,83 %), применение препаратов прогестерона во время бере-

Таблица 2. Частота осложнений беременности и проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ с естественно наступившей беременностью и беременностью, наступившей после применения ВРТ  
Table 2. Frequency of pregnancy complications and caesarean section in patients with ICP having become pregnant in a natural way and after using ART

Показатель Indicator	Пациентки с беременностью, наступившей после применения ВРТ Patients pregnant after using ART (N = 24)		Пациентки с естественно наступившей беременностью Patients pregnant in a natural way (N = 73)		P
	абс. abs.	отн. rel.	абс. abs.	отн. rel.	
Преждевременные роды Premature birth	12	50,0 % (ДИ / CI: 32,8–67,2 %)	19	26,0 % (ДИ / CI: 17,6–36,1 %)	0,028
Преэклампсия Preeclampsia	10	41,7 % (ДИ / CI: 25,6–59,4 %)	13	17,8 % (ДИ / CI: 10,9–27,0 %)	0,020
Кесарево сечение Caesarean section	17	70,8 % (ДИ / CI: 53,3–84,4 %)	23	31,5 % (ДИ / CI: 22,3–42,0 %)	0,001

менности (54,10 % ДИ: 42,45–65,40 %), функциональные расстройства желчевыводящих путей в анамнезе (40,98 % ДИ: 30,04–52,69 %), синдром поликистозных яичников [СПКЯ] (40,98 % ДИ: 9,36–26,17 %), многоплодная беременность (18,03 % ДИ: 10,60–28,09 %) и нарушение обмена липидов (гиперхолестеринемия – 68,85 % ДИ: 57,43–78,69 %, гипертриглицеридемия – 26,23 % ДИ: 17,15–37,29 %).

Более половины пациенток с БС принимали гормональную терапию, и у 1/3 беременность наступила после применения программ ВРТ.

Из рисунков 1 и 2, иллюстрирующих взаимосвязь возраста беременных с БС с наличием или отсутствием ЭКО перед наступлением беременности и применения прогестинов, следует, что больные с БС, имевшие беременность после ЭКО или принимавшие прогестины во время беременности, были достоверно старше по сравнению с пациентками с естественно наступившей беременностью и не принимавшими прогестины ( $p < 0,001$ ). При этом заслуживающим внимания оказалось более частое применение пациентками, получавшими препараты половых гормонов, интравагинальных прогестинов по сравнению с пероральными формами (соответственно 32,79 и 21,31 %), вопреки ожиданиям меньшего нежелательного влияния прогестинов на гепатобилиарную систему при их интравагинальном приеме и отсутствии первичного прохождения через печень.

У беременных с БС были обнаружены корреляции между наличием функциональных расстройств желчевыводящих путей (гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей) и применением прогестинов во время беременности ( $R = 0,366$ ,  $p = 0,004$ ), в том числе интравагинальных форм ( $R =$

$0,27$ ,  $p = 0,035$ ), наступлением беременности после применения ВРТ ( $R = 0,265$ ,  $p = 0,039$ ), а также особенностями течения беременности: наличием многоплодной беременности ( $R = 0,563$ ,  $p < 0,001$ ), сроком беременности к моменту выявления БС ( $R = -0,419$ ,  $p = 0,001$ ), наличием во время беременности функциональной диспепсии ( $R = 0,421$ ,  $p = 0,001$ ), кишечной диспепсии ( $R = 0,374$ ,  $p = 0,003$ ), запоров ( $R = 0,303$ ,  $p = 0,018$ ).

На фоне лечения УДХК полный регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74 % ДИ: 44,06–66,94 %). Неполный регресс сладжа или отсутствие эффекта от терапии отмечены у 27 беременных (45 % ДИ: 33,67–56,76 %).

При проведении однофакторного анализа были выявлены прогностические факторы, снижающие эффективность лечения БС: наступление беременности после программ ВРТ, прием прогестинов во время беременности, более старший возраст и наличие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в анамнезе.

Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после проведенного лечения в 12 случаях (44,4 % ДИ: 28,7–61,2 %) беременность возникла после использования программ ВРТ. Из 33 пациенток с полным регрессом БС применение программ ВРТ для наступления данной беременности отмечалось в 3 случаях (18,2 % ДИ: 9,0–31,9 %) ( $p = 0,027$ ). Из 33 пациенток, принимавших прогестины, полный регресс БС был достигнут у 11 (33,33 %), а из 28 пациенток, не принимавших прогестины, полный регресс БС был отмечен у 23 (82,14 %) ( $p < 0,001$ ). Отношение шансов полного регресса БС у пациенток, не принимавших и принимавших прогестины, составило 2,46 (доверительные границы к отношению шансов 1,48–4,11).

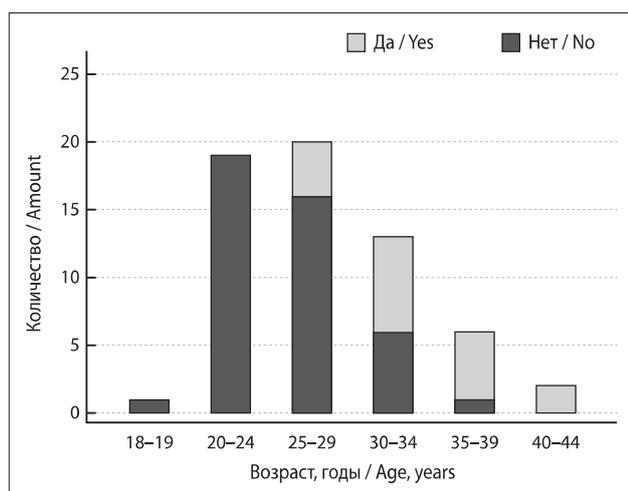


Рис. 1. Распределение больных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) ЭКО перед наступлением беременности

Fig. 1. BS patient age distribution depending on the presence (yes) or absence (no) of in vitro fertilization (IVF) before pregnancy

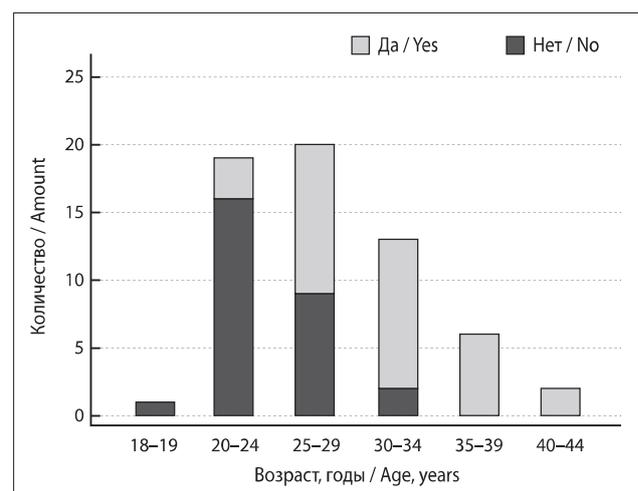


Рис. 2. Распределение беременных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) приема прогестинов

Fig. 2. Distribution of pregnant BS patients depending on age and the administration (yes) or (no) of progestins

Была обнаружена обратная корреляция между возрастом пациенток и полным регрессом БС на фоне лечения. Из 20 женщин в возрасте моложе 25 лет полный регресс БС отмечен у 17 (85,0 % ДИ: 68,3–94,3 %), из 33 женщин в возрасте 25–34 года полный регресс БС был достигнут в 15 случаях (45,5 % ДИ: 30,8–60,8 %). Из 8 женщин возрастной группы 35 лет и старше полный регресс БС отмечен у 2 (25,0 % ДИ: 8,5–52,7 %) ( $R = -0,419$ ,  $p = 0,001$ ).

Из 51 женщины, не имевшей СПКЯ в анамнезе, полный регресс БС был зафиксирован у 31 (60,8 % ДИ: 48,1–72,4 %), в то время как из 10 женщин с СПКЯ в анамнезе полный регресс БС был отмечен у 3 (30,0 % ДИ: 12,2–55,6 %). Различия оказались близкими к достоверным ( $p = 0,075$ ).

### Билиарный сладж на фоне ВХБ

У пациенток с ВХБ БС был выявлен в 38 случаях (70,1 % ДИ: 58,3–81,5 %). При этом БС достоверно чаще развивался среди пациенток, у которых беременность наступила с применением ЭКО и ВРТ. Из 73 женщин с естественно наступившей беременностью БС был обнаружен у 47 (64,4 % ДИ: 53,7–74,0 %), из 24 женщин с беременностью после программ ЭКО и ВРТ — у 21 (87,5 % ДИ: 73,0–95,3 %) ( $p = 0,025$ ). Пациентки с ВХБ, имевшие БС, достоверно чаще принимали препараты половых гормонов в сравнении с пациентками, не имевшими БС. Из 29 пациенток с ВХБ, не имевших БС, половые гормоны принимали 14 (48,3 % ДИ: 32,5–64,3 %), из 68 женщин, имевших БС, — 47 (69,1 % ДИ: 58,3–78,5 %) ( $p = 0,044$ ).

Наличие БС у пациенток с ВХБ коррелировало с риском развития внутриутробной гипоксии плода. Из 29 женщин, не имевших БС, внутриутробная гипоксия плода была выявлена в 3 случаях (10,3 % ДИ: 3,9–22,8 %), из 68 женщин, имевших БС, — в 26 (38,2 % ДИ: 28,0–49,3 %) ( $p = 0,004$ ). Вероятным объяснением указанных различий может быть достоверно более частое развитие окислительного стресса при сочетании БС с ВХБ. Отражением окислительного стресса у пациенток с БС было снижение содержания ферментов антиоксидантной защиты (СОД, ГТП) в сыворотке крови, которое наряду с другими лабораторными биохимическими показателями у пациенток с ВХБ, имевших и не имевших БС, исходно и на фоне терапии УДХК представлено в табл. 3.

Как следует из приведенных данных, средний возраст пациенток с ВХБ и БС был выше, чем у больных с ВХБ, не имевших БС. У пациенток с БС, осложнившим течение ВХБ, уровень лабораторных биохимических показателей (ЖК, АЛТ, АСТ, ЩФ, прямой билирубин) исходно оказался статистически достоверно более высоким по сравнению с пациентками с ВХБ, не имевшими БС. Сходные различия в уровне ЖК, АЛТ и АСТ сохранялись через одну и две недели лечения УДХК.

Таким образом, у пациенток с ВХБ при наличии БС отмечаются более выраженные изменения биохимических показателей функции печени и меньшая эффективность терапии УДХК.

Каких-либо корреляций между предшествующим применением программ ВРТ и лабораторными биохимическими показателями у пациенток с ВХБ и БС выявлено не было.

### Обсуждение

Более половины пациенток с ВХБ и БС принимали во время беременности лекарственную терапию половыми гормонами.

Полученные данные о достоверно более частом приеме препаратов половых гормонов во время беременности пациентками с ВХБ, протекавшим с кожным зудом, в сравнении с пациентками, у которых ВХБ протекал бессимптомно, дают основание предполагать, что специфические метаболиты препаратов прогестерона могут способствовать возникновению кожного зуда.

У пациенток с рассматриваемой гепатобилиарной патологией программы ВРТ с целью наступления беременности применялись достоверно чаще, чем в женской популяции в целом, где этот показатель составляет 1–2 % [24]. Частота наступления беременности после протоколов ВРТ у пациенток с ВХБ и БС была в 12 и 15 раз, а у пациенток с БС, развившимся на фоне ВХБ, — в 43 раза выше, чем в общей популяции женщин, не имеющих этих заболеваний. По-видимому, дополнительная гормональная нагрузка при проведении программ ВРТ значительно увеличивает вероятность реализации предрасположенности к развитию ВХБ и БС.

У пациенток с неоднократными попытками ЭКО и ВРТ в анамнезе ВХБ развивался на достоверно более ранних сроках беременности. Беременности после ВРТ у пациенток с ВХБ в 3,2 раза чаще были многоплодными по сравнению с женщинами с естественно наступившей беременностью. Применение программ ВРТ, в том числе повторных протоколов, и многоплодная беременность суммарно создают дополнительный повышенный фон гормональных влияний на печень.

Гормональная терапия была ассоциирована с высокой частотой рецидивирования ВХБ на фоне лечения после его регресса. Рецидивирование ВХБ по мере увеличения срока беременности и параллельного роста концентрации плацентарных гормонов было вполне ожидаемым и наблюдалось почти у половины пациенток, несмотря на проводимое лечение УДХК. Применение препаратов половых гормонов увеличивало частоту рецидивов до 97 % случаев. Эти данные указывают на необходимость контроля лабораторных маркеров ВХБ у пациенток, принимающих половые гормоны после достижения регресса холестаза на фоне лечения.

Наличие ВХБ значительно повышало риск развития БС. Так, у пациенток с ВХБ БС развивался

Таблица 3. Сравнительная характеристика лабораторных биохимических показателей у пациенток с ВХБ, имевших и не имевших БС, исходно и на фоне лечения УДХК

Table 3. Comparative characteristics of laboratory biochemical indicators in ICP patients with and without BS, prior and during the course of UDCA treatment

Показатель Indicator	Пациентки с ВХБ без билиарного сладжа ICP patients without biliary sludge (N = 29)		Пациентки с ВХБ, имевшие билиарный сладж ICP patients with biliary sludge (N = 68)		Достоверность различий Significance of differences		
	M	m	M	m	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Возраст, лет Age, years	27,83	1,03	30,47	0,59	0,021	0,014	0,020
ЖК, мкмоль/л, исходно BA, umol/L, primary	26,48	1,97	35,62	3,63	0,113	0,066	0,022
ЖК, мкмоль/л, через 1 неделю лечения BA, umol/L, after 1 week of treatment	17,79	1,36	28,04	3,49	0,062	0,027	0,015
ЖК, мкмоль/л, через 2 недели лечения BA, umol/L, after 2 weeks of treatment	11,45	1,21	23,40	3,67	0,038	0,018	0,003
АЛТ, Ед/л, исходно ALT, U/L, primary	50,52	3,02	75,32	6,11	0,011	0,042	0,047
АСТ, Ед/л, исходно AST, U/L, primary	37,69	2,11	53,24	3,46	0,006	0,007	0,048
АСТ Ед/л, через 1 неделю лечения AST, U/L, after 1 week of treatment	32,66	1,41	42,82	2,61	0,015	0,019	0,017
АСТ Ед/л, через 2 недели лечения AST, U/L, after 2 weeks of treatment	28,07	0,76	32,82	1,22	0,015	0,022	0,108
ЩФ Ед/л, исходно ALP, U/L, primary	158,03	13,54	207,53	20,67	0,136	0,040	0,044
Прямой билирубин, мкмоль/л, исходно Direct bilirubin, umol/L, primary	2,90	0,10	3,99	0,27	0,011	0,003	0,004
СОД ЕД/мл, исходно SOD U/mL, primary	186,94	5,09	177,27	4,68	0,241	0,045	0,177
ГТП, ЕД/л, исходно GPX, U/L, primary	5383,25	259,32	4741,76	114,95	0,011	0,025	0,097

p<sub>1</sub> — достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p<sub>2</sub> — критерий Манна — Уитни, p<sub>3</sub> — Колмогорова — Смирнова.

p<sub>1</sub> — significance of differences between means (dispersion analysis), p<sub>2</sub> — Mann — Whitney criterion, p<sub>3</sub> — Kolmogorov — Smirnov criterion.

в 70,1 % случаев, что значительно превышает частоту его формирования у беременных в целом, у которых этот показатель составляет около 30 % [11, 25]. Полученные результаты исследования подтверждают данные литературы об ассоциации ВХБ с развитием ЖКБ [26]. При этом в наблюдаемой группе пациенток с ВХБ применение ВРТ и гормональной терапии еще более значимо повышало частоту развития БС.

Наличие БС у пациенток с ВХБ было также ассоциировано с развитием внутриутробной гипоксии плода и окислительного стресса.

Принимая во внимание высокую частоту рецидивирования ВХБ (45–70 %) при повторных беременностях [27], пациенткам, имевшим его проявления при предыдущих беременностях, для уменьшения вероятности развития осложненных и рано манифестирующих форм ВХБ рекомендуется минимизировать по возможности гормональную терапию при последующих беременностях.

Помимо доказанных факторов риска ЖКБ (дислипидемия, наличие наследственной предрасположенности, функциональные расстройства желчевыводящих путей и т.д.) в обследованной группе

пациенток дополнительными факторами, предрасполагающими к развитию БС, явились применение ВРТ, а также прием половых гормонов во время беременности. Эндогенный прогестерон уменьшает сократительную способность желчного пузыря [28]. Во время беременности на фоне прогрессивно возрастающих концентраций прогестерона снижается моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря, способствуя процессам сгущения желчи и камнеобразования [29]. Полученные в исследовании данные указывают на наличие у беременных с БС корреляции приема прогестинов ( $p = 0,004$ ), и в особенности их интравагинальных форм ( $p = 0,035$ ), с функциональными нарушениями моторной функции желчевыводящих путей. Кроме того, 40,98 % пациенток уже исходно до беременности имели функциональные расстройства желчного пузыря. Следовательно, использование препаратов прогестерона, и в особенности его интравагинальных форм, вносит дополнительный вклад в нарушение сократительной функции желчного пузыря, свойственное периоду гестации.

Прогностическими факторами снижения эффективности лечения БС являются применение препаратов половых гормонов во время беременности, наличие в анамнезе СПКЯ, более старший возраст и наступление беременности после программ ВРТ. Возможно, в этих случаях показаны более продолжительные курсы лечения БС.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что применение программ ВРТ и прием препаратов половых гормонов во время беременности вносят дополнительный вклад в формирование ассоциированной с беременностью гепатобилиарной патологии. Течение ВХБ и БС на фоне экзогенного гормонального влияния характеризуется их ранней манифестацией, замедленным и менее

выраженным ответом на лекарственную терапию УДХК, склонностью к рецидивированию после регресса на фоне лечения и более частым развитием некоторых осложнений со стороны плода.

## Выводы

Применение препаратов половых гормонов и использование программ ВРТ являются дополнительными факторами, способствующими реализации предрасположенности к ВХБ и БС во время беременности. При ВХБ у пациенток с беременностью, наступившей после применения ВРТ, заболевание развивается на достоверно более раннем сроке, чем у пациенток с естественно наступившей беременностью.

Применение препаратов половых гормонов у пациенток с ВХБ способствует большей выраженности кожного зуда, более высокой частоте рецидивирования заболевания на фоне лечения, большей частоте развития преэклампсии и обуславливает более частую необходимость проведения кесарева сечения.

ВХБ ассоциирован с более высокой частотой развития БС. Риск формирования БС возрастает в случаях предшествующего применения ВРТ, а также при приеме препаратов половых гормонов. БС, сочетающийся с ВХБ, характеризуется развитием окислительного стресса, высоким риском развития внутриутробной гипоксии плода, меньшей эффективностью терапии УДХК.

Беременным, принимающим препараты половых гормонов и имеющим беременность после использования программ ВРТ, целесообразно проводить лабораторный и УЗ-скрининг для раннего выявления и своевременного начала лечения ВХБ и БС.

## Литература / References

1. *Иванченко Р.А.* Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. 416 с. [Ivanchenkova R.A. Chronic diseases of bile ducts. Moscow: Atmosphere, 2006. 416 p. (In Rus.)].
2. *Acalovschi M.* Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J.* 2001;77:221–9.
3. *Friedman G.D., Kannel W.B., Dawber T.R.* The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis.* 1966;19:273–92.
4. *Thijs C., Knipschild P., Leffers P.* Pregnancy and gallstone disease: an empiric demonstration of the importance of specification of risk periods. *Am J Epidemiol.* 1991;134:186–95.
5. *Everson G.T., McKinley C., Kern F., Jr.* Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest.* 1991;87:237–46.
6. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet.* 1973;1:1399–404.
7. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Engl J Med.* 1974;290:15–9.
8. The Coronary Drug Project Research Group. Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism. Experience in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med.* 1977;296:1185–90.
9. *Cirillo D.J., Wallace R.B., Rodabough R.J., Greenland P., LaCroix A.Z., Limacher M.C., Larson J.C.* Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA.* 2005;293:330–9.
10. *Honore L.H.* Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med.* 1980;25:187–90.
11. *Thijs C., Knipschild P.* Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1993;83:1113–20.
12. *Honore L.H.* Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving

- estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med.* 1980;25:187–90.
13. *Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P., Raimondo M., Orlando A., Tine F., Grasso R., et al.* Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med.* 1993;119:116–20.
  14. *Galyani Moghaddam T., Fakheri H., Abdi R., Khosh Bavar Rostami F., Bari Z.* The incidence and outcome of pregnancy-related biliary sludge/stones and potential risk factors. *Arch Iran Med.* 2013 Jan;16(1):12–6.
  15. *Geenes V., Williamson C.* Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jul;29(5):612–24.
  16. *Floreani A., Carderi I., Paternoster D., Soardo G., Azaroli F., Esposito W., et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther.* Jun 1 2006;23(11):1649–53.
  17. *Williamson C., Geenes V.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120–33.
  18. *Williamson C., Hems L.M., Goulis D.G., Walker I., Chambers J., Donaldson O., Swiet M., Johnston D.G.* Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004;111:676–81.
  19. *Cavoretto P., Candiani M., Giorgione V., Inversetti A., Abu-Saba M.M., Tiberio F., Sigismondi C., Farina A.* IVF/ICSI treatment and the risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Nov 7. DOI: 10.1002/uog.18930
  20. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 592 с. [Assisted reproductive technologies. Eds. V.I. Kulakov, B.V. Leonova, L.N. Kuzmichev. Moscow: Medical Information Agency; 2005. 592 p. (In Rus.)].
  21. *Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., Трубникова О.Б., Татарина Л.В.* Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет.* 2015;9:84–90 [Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strizhova T.V., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial clinical problem or reproductive medicine. *Medical Council.* 2015;9:84–90 (In Rus.)].
  22. *Замаховская Л.Ю., Рудакова Е.Б., Трубникова О.Б.* Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2016;12:88–94 [Zamakhovskaya L.Y., Rudakova E.B., Trubnikova O.B. Risk factors and prevention of early pregnancy losses after in vitro fertilization. *Medical Council.* 2016;12:88–94 (In Rus.)].
  23. *Сидельникова В.М., Леонов Б.В., Ходжаева З.С., Стрельченко М.Б.* Особенности гестационного процесса после ЭКО + ПЭ. *Проблемы беременности.* 2000;2:26–30 [Sidelnikova V.M., Leonov B.V., Khodzhaeva Z.S., Strelchenko M.B. Peculiarities of gestation process after IVF + ET. *Problems of pregnancy.* 2000;2:26–30 (In Rus.)].
  24. *Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И.* Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;5:15–25 [Keshishian E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The health status of children born after in vitro fertilization. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;5:15–25 (In Rus.)].
  25. *Honore L.H.* Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med.* 1980;25:187–90.
  26. *Marschall H.U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J.F., Stephansson O.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology.* 2013 Oct;58(4):1385–91.
  27. *Hay J.E.* Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008 Mar;47(3):1067–76.
  28. *Ryan J.P.* Effect of pregnancy on gallbladder contractility in the guinea pig. *Gastroenterology.* 1984 Sep;87(3):674–8.
  29. *de Bari O., Wang T.Y., Liu M., Paik C.N., Portincasa P., Wang D.Q.* Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol.* 2014 Nov-Dec;13(6):728–45.

### Сведения об авторах

**Успенская Юлия Борисовна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: jusp@mail.ru;  
119991, г. Москва, ул. Ела, д. 2, стр. 1.

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела женского здоровья НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: ms\_smith@list.ru,  
119991, г. Москва, ул. Еланского, д. 2.

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

### Information about the authors

**Yulia B. Uspenskaya\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: jusp@mail.ru.

**Irina V. Kuznetsova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Scientific Research Department of Woman's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: ms\_smith@list.ru.

**Arkady A. Sheptulin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: arkalshep@gmail.com.

**Гончаренко Наталья Владимировна** — заведующая отделением акушерского патологии беременности № 2 клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: natalgoncharenko7@yandex.ru;  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

**Герасимов Андрей Николаевич** — доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики Медико-профилактического факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: andr-gerasim@yandex.ru;  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

**Амирасланова Мина Маликовна** — врач отделения акушерского патологии беременности № 2 клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: mika197506@rambler.ru;  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

**Natalia V. Goncharenko** — Head of the Department of the Obstetrical Pathology of Pregnancy No. 2, Obstetrics and Gynecology Clinic named after V.F. Snegirev, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: natalgoncharenko7@yandex.ru.

**Andrey N. Gerasimov** — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Head of the Department of Medical Informatics and Statistics, Faculty of Medico-Prophylaxis, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: andr-gerasim@yandex.ru.

**Mina M. Amiraslanova** — Physician, Department of the Obstetrical Pathology of Pregnancy No. 2, Obstetrics and Gynecology Clinic named after V.F. Snegirev, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: mika197506@rambler.ru.

Поступила: 01.01.2018

Received: 01.01.2018

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author